

Interakcije antipsihotika – jesu li poželjne kombinacije antipsihotika?

Antipsychotic Interactions – Why do They Matter?

MARINA ŠAGUD^{1,2}, ALMA MIHALJEVIĆ-PELEŠ^{1,2}, BJANKA VUKSAN ČUSA¹, IVANA KLINAR³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²KBC Rebro, Klinika za psihijatriju,

³Pliva Hrvatska d. o. o

SAŽETAK Antipsihotici su temeljna terapija shizofrenije pa se često rabe i u više drugih poremećaja. Dok je monoterapija idealna, često je nedovoljna zbog složenosti simptoma i čestog komorbiditeta. Antipsihotici se stoga svakodnevno kombiniraju i s drugim antipsihoticima, kao i s ostalim psihijatrijskim i somatskim lijekovima te nastaje mogućnost interakcija. One mogu biti farmakodinamske (PD) i farmakokinetičke (PK). Prve se zbivaju na razini receptora, česte su, ali nedovoljno istražene, dok se o drugima mnogo zna te se lako utvrđuju jer dovode do promjene u koncentraciji lijekova. Najčešće nastaju zbog inhibicije ili indukcije metabolizma antipsihotika putem enzima CYP450 1A2, 2D6 i 3A4. Takve su interakcije posebice važne kod antipsihotika s malenom terapijskom širinom, poput klozapina, ili onih koji se razgrađuju samo putem jedne skupine enzima, kao, npr., kветiapin. U posljednje vrijeme otkrivena je i važnost transportnog proteina, glikoproteina P, iako o tome zasad premalo znamo. Budući da su mnogi antipsihotici i brojni drugi lijekovi, supstrati, inhibitori ili induktori ovog transportera, možda će interakcije na ovoj razini u budućnosti pomoći da razumijemo neke trenutačno neobjašnjive reakcije na lijekove. Interakcije mogu biti korisne ili štetne. Npr., mnogo studija pokazuje da je dodavanje aripirazola određenim antipsihoticima poboljšalo metaboličke parametre te ublažilo hiperprolaktinemiju. Ovaj pregledni rad opisuje mehanizme nastanka najvažnijih interakcija s antipsihoticima te prikazuje različite kombinacije, od kontraindiciranih do sigurnih i potencijalno poželjnih. U svakom slučaju, individualni pristup, s pažljivim odmjeravanjem mogućih koristi i rizika u sklopu dobre suradnje s pacijentom, put je k najboljem ishodu liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: antipsihotici, interakcije lijekova, CYP450, glikoprotein P

SUMMARY Antipsychotics are the cornerstone in the treatment of schizophrenia and are frequently used for several other mental disorders. Monotherapy with antipsychotics is strongly advised, but is often insufficient due to complex symptomatology and frequent comorbidities. Antipsychotics are commonly prescribed in combination with another antipsychotic, other psychotropic and somatic medications, which raises the risk for drug interactions (DIs). Those can be both pharmacodynamic (PD) and pharmacokinetic (PK). The former occur at the receptor level and are common but incompletely understood, while the latter are well-studied and easily verified by a change in the drug concentration. Those DIs mostly involve inhibition or induction of antipsychotic metabolism by hepatic CYP450 1A2, 2D6 and 3A4 enzymes. Drug interactions are particularly important for antipsychotics with a narrow therapeutic range, such as clozapine, or those that are extensively metabolized by a single pathway, such as quetiapine. The importance of an efflux protein, P-glycoprotein P (P-gp) is increasingly recognized but still poorly understood. Given that many agents, including antipsychotics, are substrates, inhibitors or inducers of P-gp, those DIs might have a role in unexplained drug reactions. DIs might be beneficial and harmful. For example, there is substantial evidence that aripiprazole addition to current antipsychotic regimen, due to its unique receptor profile, improves metabolic profiles and hyperprolactinemia. This review describes mechanisms of relevant DIs and provides information on different combinations, ranging from contraindicated to safe to potentially beneficial. Individualized treatment, careful consideration of risks and benefits, and a good therapeutic alliance, paves the way for best treatment outcome.

KEY WORDS: antipsychotics, drug interactions, CYP450, P-glycoprotein

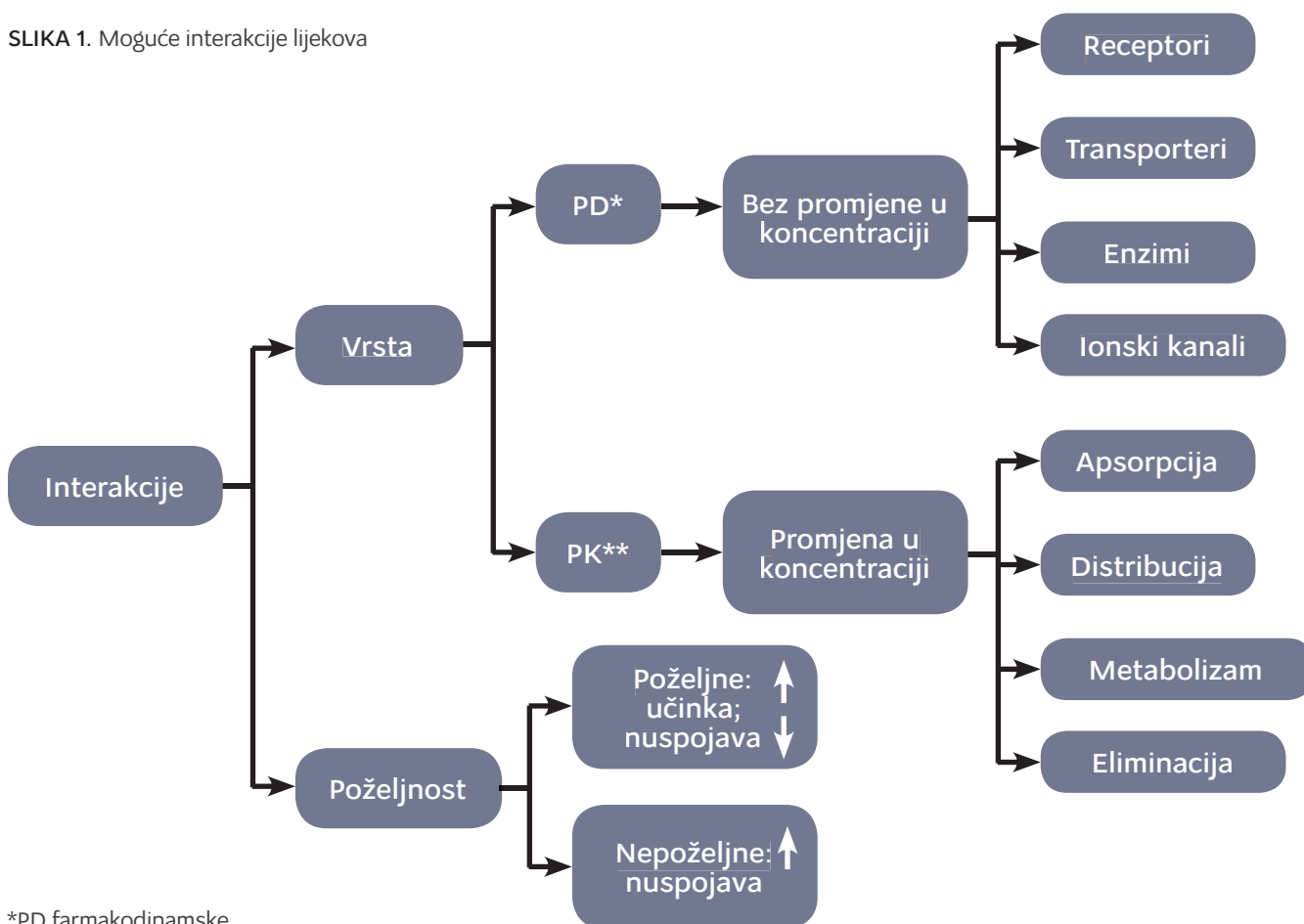


Uvod

Antipsihotici su skupina lijekova koja se sve češće propisuje. Iako su primarno namijenjeni liječenju shizofrenije, danas se ova skupina lijekova, prije svega antipsihotici 2. i 3. generacije, primjenjuje i u bipolarnom afektivnom poremećaju (BAP), u poremećajima ponašanja u sklopu raznih psihijatrijskih poremećaja te kao dodatna terapija antidepresivima u depresivnom poremećaju. Antipsihotici se vrlo često primjenjuju u kombinaciji s drugim lijekovima iz dva osnovna razloga:

1. Oboljeli od spomenutih psihijatrijskih poremećaja češće i prije oboljevaju od različitih somatskih poremećaja, prije svega kardiovaskularnih i metaboličkih, nego njihovi vršnjaci iz opće populacije te češće uzimaju i terapiju za somatska komorbidna stanja (1).
2. Psihijatrijski poremećaji imaju složenu kliničku sliku i nedovoljno poznatu etiologiju. Često ne dolazi do željenog odgovora na samo jedan lijek te se primjenjuje više lijekova, a radi učinka na različite simptome. Pri tome se antipsihoti-

SLIKA 1. Moguće interakcije lijekova



*PD farmakodinamske

**PK farmakokinetičke

ci kombiniraju s drugim antipsihoticima, antidepresivima, stabilizatorima raspoloženja i benzodiazepinima.

Prema svim smjernicama, monoterapija antipsihotikom uvijek je terapija prvog izbora u liječenju shizofrenije. Nažalost, često nije moguća te se rabe kombinacije lijekova. Na primjer, oko 30% pacijenata sa shizofrenijom dobiva kombinaciju antipsihotika (2). Svrha je ovog članka prikazati najvažnije interakcije kod primjene antipsihotika s drugim lijekovima te njihovo potencijalno kliničko značenje.

Vrste interakcija

Interakcije se događaju na farmakodinamskoj (PD) i farmakokinetičkoj (PK) razini. Vrste interakcija pokazuje slika 1.

Farmakodinamske interakcije

Ove interakcije očituju se kao promjena učinka lijeka na mjestu djelovanja (u slučaju antipsihotika to su receptori), a bez promjene PK-parametara. Stoga ih je teško „izmjeriti“ te nisu dobro istražene (3). Međutim, ovakve interakcije mogu biti vrlo važne u praksi i očituju se kao promjena učinkovitosti i/ili podnošljivosti kao što prikazuje tablica 1. (4 – 8) i tablica 2. (3, 9 – 17).

Kontroverzno je pitanje dovodi li kombinacija antipsihotika i litija do neurotoksičnosti (18). Iako se ove kombinacije širo-

ko primjenjuju, prije svega u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja, opisani su rijetki primjeri neurotoksičnosti, pri čemu uzročno-posljedična veza nije utvrđena (18). Primjer PD-interakcija kod kojih dolazi do zbirnog učinka blokada 1-adrenergičkih receptora u stijenkama krvnih žila te posljedične vazodilatacije prikazuje slika 2.

Neke kombinacije mogu biti povoljne ili nepovoljne, ovisno o okolnostima. Tako, npr., mianserin i mirtazapin u kombinaciji s antipsihoticima dovode do jače sedacije (10), vjerojatno zbog aditivnog učinka blokade histaminskih H1 i adrenergičkih 1-receptora. To je poželjno i kod agitiranih i/ili jako anksioznih pacijenata, kao i u onih s nesanicom, a nije poželjno u već sediranih osoba. Slično, kombinacija benzodiazepina i sedativnih antipsihotika dovodi do jače sedacije, što, ovisno o kliničkoj slici, može biti u određenom trenutku poželjno ili nepoželjno. Dodavanje mirtazapina antipsihoticima dovodi do većeg porasta tjelesne težine (19). Suprotno očekivanju, bupropion, jedini antidepresiv koji sprječava ponovnu pohranu dopamina (i noradrenalina), ne dovodi do pogoršanja psihotičnih simptoma kod shizofrenije kada se primjenjuje u kombinaciji s antipsihoticima (20). S druge strane, primjena bupropiona bez antipsihotika u vulnerabilnih osoba povezana je s povišenim rizikom od pojave psihotičnih simptoma (20). Međutim, oprez je potreban u kombinaciji klopazina s

TABLICA 1. Međusobne kombinacije s obzirom na PD-interakcije

| Antipsihotici u kombinaciji | Mehanizam | Učinak |
|---|---|---|
| Poželjne kombinacije | | |
| Antipsihotik s ↑ afinitetom za D2-receptore i ↓ afinitetom za ostale receptore (npr., haloperidol ili flufenazin) + antipsihotik s ↓ afinitetom za D2-receptore i ↑ afinitetom za ostale receptore (klozapin, kvetiapin, olanzapin) | Učinak ↑ D2-blokade u kombinaciji s blokadom ostalih receptora | Snažan učinak na pozitivne psihotične simptome u kombinaciji s poboljšanjem spavanja, antidepresivnim učinkom i ublažavanjem ekstrapiramidnih simptoma (EPS) i anksioznosti |
| Risperidon ili paliperidon + aripiprazol u pacijenata s hiperprolaktinijom | Ublažavanje učinka blokade D2-receptora u hipofizi | ↓ prolaktina, ↑ seksualnog funkcioniranja |
| Klozapin ili olanzapin + aripiprazol u pretilih pacijenata | Ublažavanje blokade 5HT _{2C} -receptora, parcijalni agonizam na D2-receptorima | ↓ tjelesne težine, poboljšanje metaboličkih parametara |
| Nepoželjne kombinacije | | |
| Kombinacija antipsihotika s ↑ afinitetom za D2-receptore (haloperidola, flufenazina, risperidona, sulpirida, amisulprida) | Snažna blokada D2-receptora | ↑ učestalost EPS-a, veća vjerojatnost malignoga neuroleptičkog sindroma, tardivne diskinezije i akatizije |
| Istodobna primjena klozapina, kvetiapina i/ili olanzapina | ↑ blokada histaminskih, muskarinskih, adrenergičkih receptora | ↑ apetita i tj. težine, izrazita sedacija, antikolinergičke nuspojave |
| Istodobna primjena risperidona, sulpirida, amisulprida | ↑ blokada D2-receptora u hipofizi | Hiperprolaktinemija, amenoreja, smetnje potencije |

Napravljeno prema ref. 4. – 8.

bupropionom, budući da oba lijeka najviše snižuju konvulzivni prag u odnosu prema pripadnicima svoje skupine (12).

Farmakokinetičke interakcije

Ove interakcije očituju se kao promjena podnošljivosti i/ili učinkovitosti lijeka, što je posljedica promjene PK-obilježja lijeka koja se mogu izmjeriti (koncentracije u plazmi, sustavne izloženosti, klirensa te površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme). Na PK utječu genetika, dob, spol, somatski komorbiditet i izvana uzete supstancije (lijekovi, hrana, piće i pušenje). Dok na prva četiri parametra ne možemo utjecati, pažljiv izbor lijekova koji se zajedno primjenjuju (u indiciranim slučajevima) može vjerojatnost interakcija svesti na minimum. Antipsihotici nove generacije (21), osim asenapina, u principu ne utječu na farmakokinetiku drugih lijekova. S druge strane, antipsihotici prve generacije imaju potencijal za inhibiciju enzima CYP2D6. Utvrđeno je, npr., da levopromazin usporava metabolizam risperidona i povišuje koncentraciju aktivne supstancije (22). S druge strane, brojni lijekovi utječu na farmakokinetiku antipsihotika. Budući da se većina antipsihotika intenzivno razgrađuje putem enzima citokroma P 450 (CYP450), promjena aktivnosti ovih enzima drugim lijekovima i supstancijama glavni je razlog interakcija s antipsihoticima.

Enzimi CYP 450

U ljudi se nalazi više skupina enzima CYP 450, koji imaju različite supstrate. Za metabolizam antipsihotika najvažniji su ovi enzimi CYP: 1A2, 2D6 i 3A4. Zapažene su razlike u njihovoj aktivnosti čak do stotinu puta među pojedinim osobama! One mogu biti uvjetovane genskim polimorfizmima, dobi i supstancijama unesenima izvana. Dodavanje induktora enzima dovodi do gubitka učinka, a inhibitora enzima do nuspojava i moguće toksičnosti, kao što prikazuju slike 3., 4. i 5.

Između antipsihotika postoje velike razlike u njihovim metaboličkim putovima, a time i podložnosti PK-interakcijama putem enzima CYP450 (21). Na tablicama 3., 4. i 5. prikazani su supstrati za skupine enzima CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4, s posebnim naglaskom na antipsihotike te inhibitore i induktore koji mogu utjecati na njihovu koncentraciju (22 – 30).

Aktivnost CYP 1A2 odgovorna je za oko 70% metabolizma klozapina i 50 – 60% metabolizma olanzapina. Interakcije su posebno važne kod primjene klozapina, koji ima malenu terapijsku širinu, za razliku od olanzapina (25). Na primjer, dodavanje inhibitora CYP 1A2 može dovesti do znatnijih nuspojava u osobe do tada stabilizirane na klozapinu. Pušenje je snažan induktor ove skupine enzima, što je bitno jer je učestalost pušenja u shizofreniji veća nego u bilo kojem

TABLICA 2. Kombinacije antipsihotika s lijekovima iz ostalih skupina psihofarmaka, koje jesu i nisu poželjne, s obzirom na PD-interakcije

| Antipsihotici u kombinaciji: | Mehanizam | Učinak |
|--|---|---|
| Poželjne kombinacije | | |
| Antidepresivima | ↑ koncentracije dopamina i serotonina u prefrontalnom korteksu (PFC), vjerojatno i u nucl. accumbensu, putem učinaka na serotoninskim receptorima | Ublažavanje negativnih simptoma shizofrenije, kao i depresivnih simptoma te prisilnih misli i radnja kod shizofrenih pacijenata |
| Mirtazapinom | Antagonizam 5HT _{2A} , 5HT _{2C} i 5HT ₃ -receptora mirtazapinom | Ublažavanje EPS-a i akatizije |
| Stabilizatorima raspoloženja u terapiji manije | Stabilizacija membrane neurona u kombinaciji s učinkom na dopaminski i serotoninski sustav | ↑ vjerojatnost najboljeg ishoda liječenja |
| Nepoželjne kombinacije | | |
| Antipsihotici koji imaju antikolinergički učinak (klozapin, kvetiapin, olanzapin) + antidementivi koji su inhibitori kolinesteraze (donepezil, galantamin, rivastigmin) | Blokada muskarinskih receptora spomenutim antipsihoticima | Smanjenje učinka acetil-kolina u sinapsi |
| Antipsihotici koji imaju antikolinergički učinak (navedeni u retku iznad) s lijekovima koji također imaju antikolinergički učinak (biperiden, triciklički antidepresivi (TCA)) | ↑ blokada muskarinskih receptora | Antikolinergičke nuspojave: opstipacija, retencija urina, suhoća usta, smetenost do delirija |
| Antipsihotici koji blokiraju α ₁ -receptore (aripirazol, iloperidon, klozapin, promazin, risperidon, paliperidon, kvetiapin) s antihipertenzivima; trazodonom; TCA | Pojačanje hipotenzivnog učinka zbog vazodilatacije | Hipotenzija |
| Klozapin s inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) | ↑ aktivnosti simpatikusa | Hipertenzija, tahikardija |
| Svi antipsihotici + lijekovi koji produžuju QTc-interval u EKG-u: antiaritmici skupina Ia i III, TCA, maprotilin, lijekovi koji snižuju kalij i/ili magnezij | Povećanje učinka na provodni sustav miokarda | ↑ QTc-interval i mogućnost aritmija |

Napravljeno prema ref. 3., 9. – 17.

drugom poremećaju. Promjena navika pušenja i uzimanja kave iziskuje prilagodbu doze klozapina (17). Npr., 5 dana nakon prestanka uzimanja kofeina koncentracija klozapina se gotovo dvostruko snižuje (17). S druge strane, izračunano je da starija žena, nepušačica, na terapiji fluvoksaminom, može imati čak 4,6 puta višu koncentraciju olanzapina nego mlađi muškarac, pušač, na terapiji karbamazepinom (23).

Među antipsihoticima, kvetiapin i lurasidon se jedini gotovo potpuno metaboliziraju putem CYP3A4 te je njihov PK vrlo osjetljiv na stupanj aktivnosti ove skupine enzima.

Općenito, ako se antipsihotici primjenjuju s antidepresivima, bitno je povesti računa da su najsnažniji inhibitori enzima CYP450 paroksetin, fluoksetin i fluvoksamin. Do inhibicije dolazi u roku od tjedan dana, a isto toliko je potrebno da se metabolizam vrati na početne vrijednosti

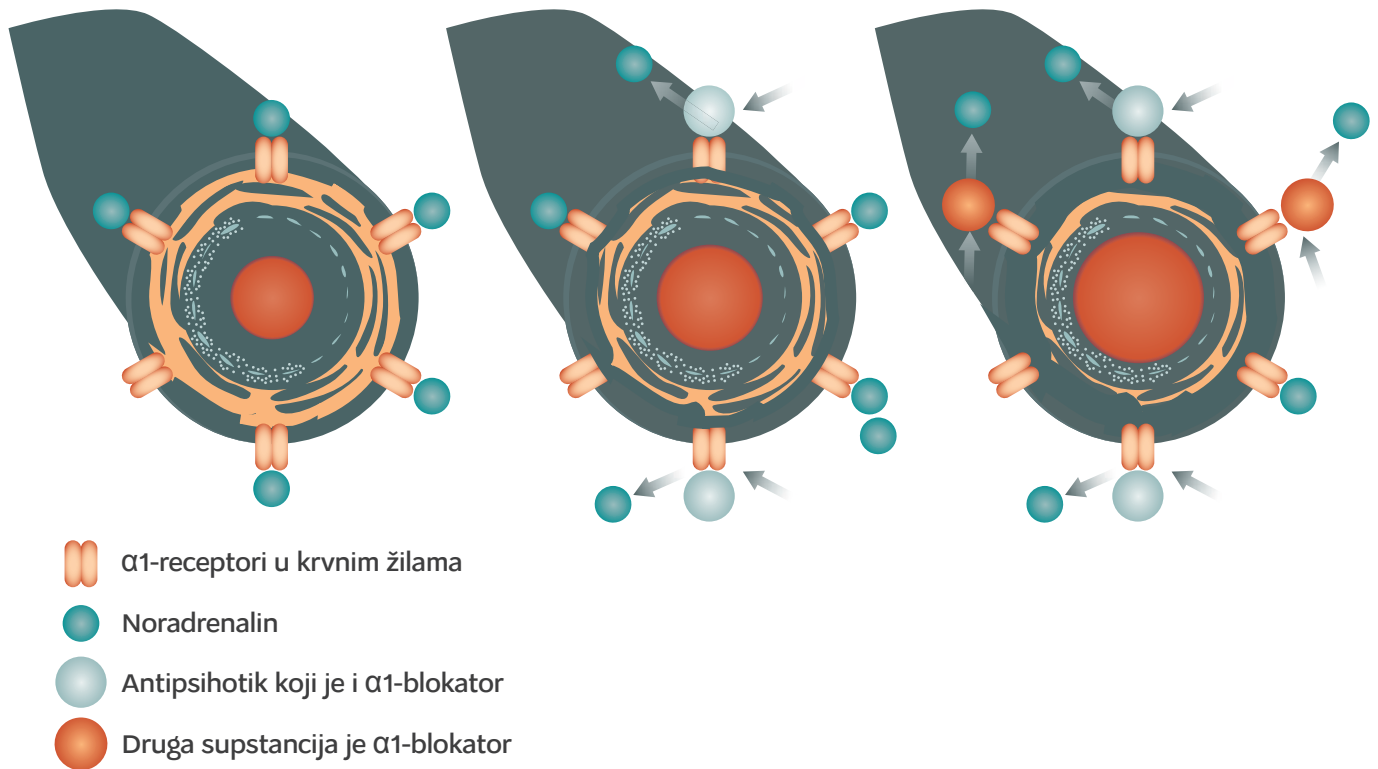
nakon ukidanja inhibitora. U slučaju fluoksetina ovaj se period produžuje na nekoliko tjedana, a zbog njegova dugog poluvremena eliminacije.

Amisulprid, sulpirid i paliperidon uglavnom se ne metaboliziraju putem enzima CYP450 te se ne očekuju interakcije na ovoj razini.

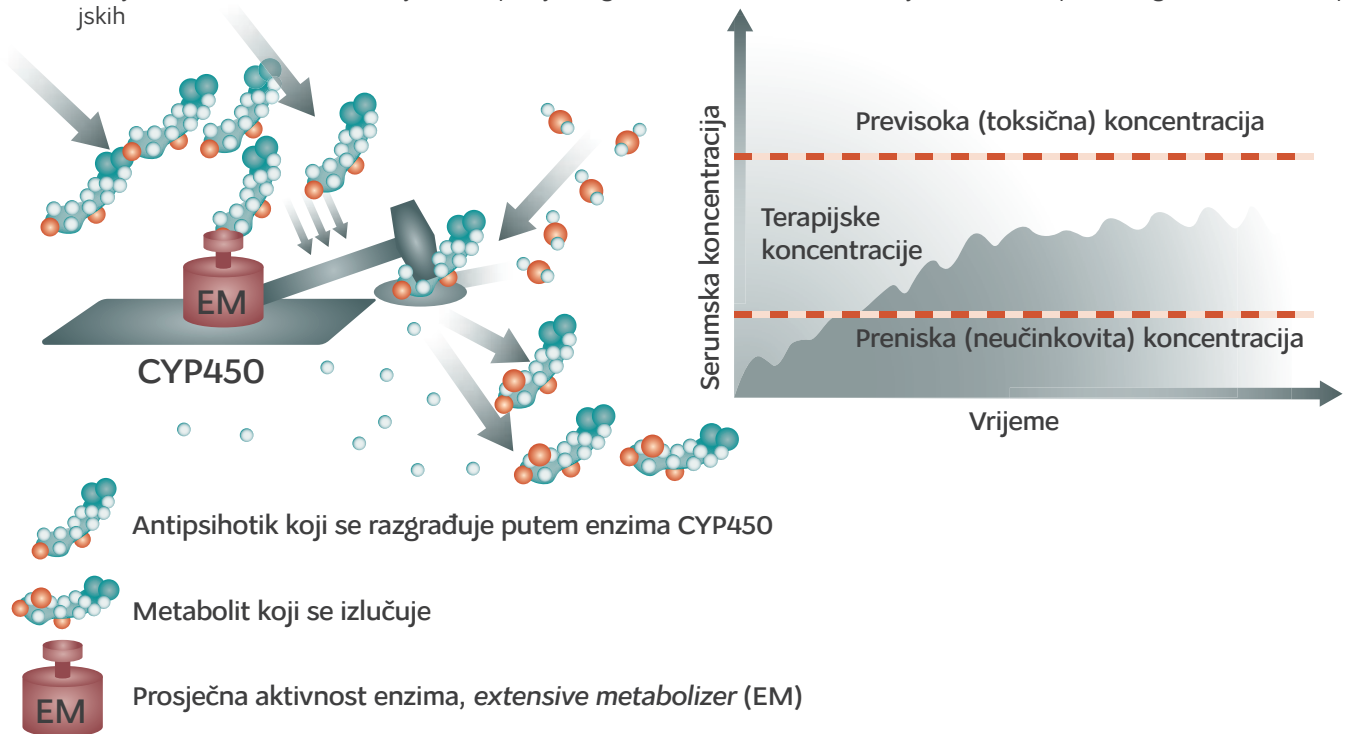
Glikoprotein P

Posljednjih godina sve se više spoznaje važnost transportnih proteina koji imaju ulogu u apsorpciji, distribuciji i eliminaciji mnogih lijekova. Najviše je istraživanja provedeno s glikoproteinom P. On se nalazi u membranama krvnomoždane barijere, sluznici crijeva, proksimalnim tubulima bubrega i hepatocita. Brojne, međusobno različite supstancije supstrati su za ovaj transporter, koji sprečava njihov ulaz u

SLIKA 2. Istodobna primjena dvaju lijekova koji su α -blokatori



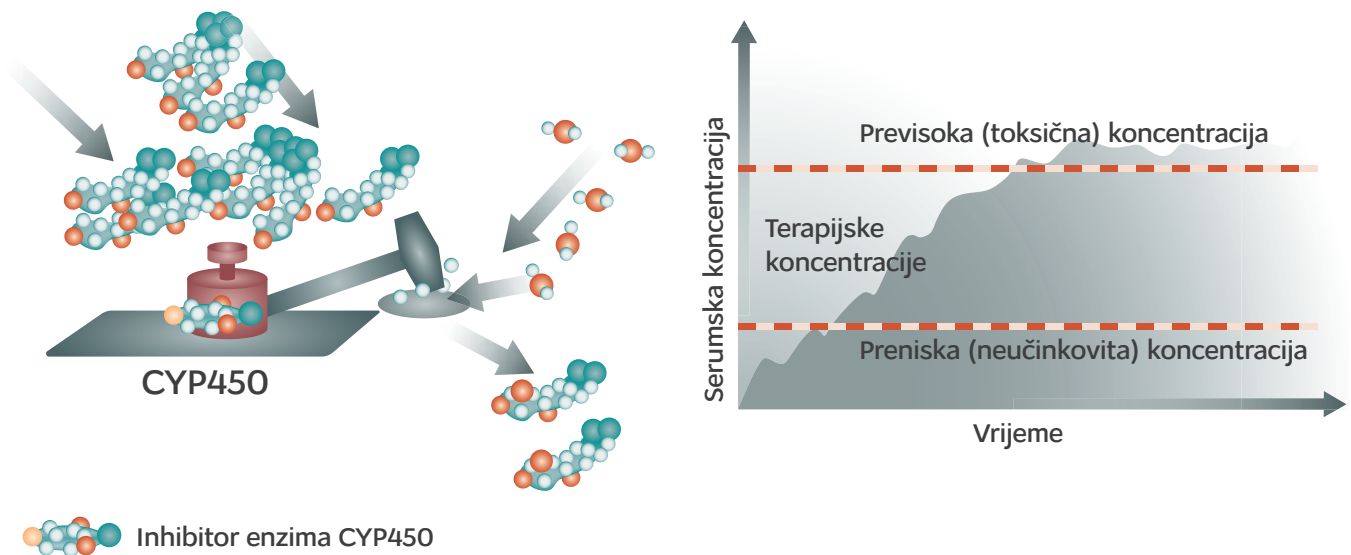
SLIKA 3. Prosječna brzina metabolizma lijeka kod prosječnog metabolizatora, koncentracije u serumu ili plazmi u granicama su terapijskih



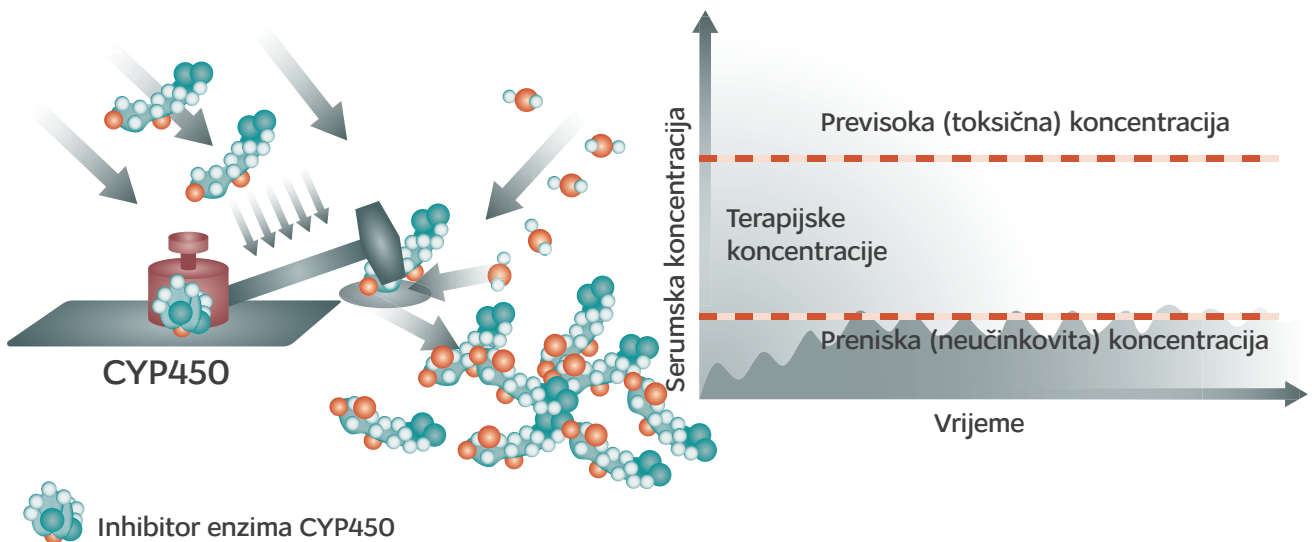
mozak, odnosno putem sluznice crijeva u cirkulaciju. Trenutačno zasad nema dovoljno istraživanja pa tako ni jedinstvenog stajališta koje su interakcije psihofarmaka s glikoproteinom P klinički važne. Još ne znamo ima li stupanj aktivnosti glikoproteina P kliničkog značenja za primjenu

antipsihotika. Međutim, prekliničke su studije pokazale da miševi koji imaju nefunkcionalni gen za ovaj transporter imaju 3 do 4 puta višu koncentraciju aripiprazola (31), a čak 10 puta višu koncentraciju aktivne supstancije risperidona (32) u mozgu, nego miševi s aktivnom formom ovoga gena.

SLIKA 4. Dodavanjem inhibitora određene skupine enzima CYP450 dolazi do smanjenja razgradnje supstrata te njegova nakupljanja. Posljedica je porast koncentracije, što uzrokuje nuspojave te moguću intoksikaciju kod lijekova malene terapijske širine



SLIKA 5. Dodavanjem inhibitora određene skupine enzima CYP450 dolazi do smanjenja razgradnje supstrata te njegova nakupljanja. Posljedica je porast koncentracije, što uzrokuje nuspojave te moguću intoksikaciju kod lijekova malene terapijske širine



Pri tomu plazmatske koncentracije ovih antipsihotika ne moraju biti promijenjene. Poznato je da brojni, vrlo različiti lijekovi inhibiraju ovaj transporter, a među antipsihoticima u najvećoj mjeri kvetiapin (33) te aripiprazol (34). Nadamo se da će interakcije na razini glikoproteina P objasniti neobične kliničke situacije, kada se teške nuspojave javljaju uz terapijske koncentracije antipsihotika (možda se radi o inhibiciji glikoproteina P drugim lijekom i posljedično visokim koncentracijama u mozgu). S druge strane, kod terapijske rezistencije moguća je indukcija aktivnosti ovog transportera do te mjere da su koncentracije u mozgu vrlo niske. Za sada ove spoznaje zbuduju kliničara, no za 5 do 10 godina očekujemo više praktičnih smjernica na ovom području (26).

Kliničke preporuke

Kontraindicirane su kombinacije:

1. kvetiapina, sertindola i lurasidona sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin, nefazodon) (17)
2. klopazina i karbamazepina zbog veće mogućnosti mijelosupresije (17)
3. haloperidola, sertindola, amisulprida i ziprasidona s drugim lijekovima koji produžuju QTc-interval (17)
4. karpiprazina sa snažnim induktorima CYP3A4.

Ne preporučuju se kombinacije:

1. karbamazepina s klopazinom, kvetiapihom, lurasidonom i risperidonom, budući da karbamazepin nekoliko puta

TABLICA 3. Supstrati, inhibitori i induktori enzima CYP1A2

| Supstrati | Inhibitori | Induktori |
|--|---|---|
| Olanzapin Klozapin Promazin Asenapin Propranolol Teofilin Kafein Klomipramin Estradiol Duloksetin Mirtazapin Agomelatin | <u>Snažni</u> Fluvoksamin Cimetidin Ciprofloksacin Norfloksacin Oralni kontraceptivi Estrogeni Sok od grejpa Kofein Teške respiratorne infekcije <u>Blagi</u> Fluoksetin Paroksetin | <u>Snažni</u> Dim cigarete Omeprazol Karbamazepin Rifampicin Brokula Kupus Hrana s roštilja <u>Blagi:</u> Okskarbamazepin Topiramet |

Napravljeno prema ref. 12., 17., 21. – 27.

TABLICA 4. Supstrati, inhibitori i induktori enzima CYP2D6

| Supstrati | Inhibitori | Induktori |
|---|---|------------------|
| Risperidon Haloperidol Flufenazin Sertindol lloperidon Zuklopentiksol Breksipirazol Olanzapin (manjim dijelom) Kvetiapin (manjim dijelom) Kodein Tramadol Duloksetin Mirtazapin Metadon B-blokatori (uključujući propranolol) Neki antiaritmici (flekainid) Venlafaksin Maprotilin Vortiooksetin | <u>Snažni:</u> Fluoksetin Paroksetin Amjodaron Kinidin Umjereni: Bupropion Duloksetin <u>Blagi do umjereni:</u> Fluvoksamin, ↑ doze sertralina Citalopram Escitalopram Venlafaksin Asenapin Levopromazin Promazin Klorpromazin | Nije inducibilan |

Napravljeno prema ref. 21., 22., 25., 28. – 30.

snizuje koncentracije ovih lijekova te stvara potrebu za puno višim dozama navedenih antipsihotika
2. kvetiapina i lurasidona sa sokom od grejpa
3. risperidona i haloperidola s paroksetinom i vjerojatno fluoksetinom jer spomenuti antidepressivi mogu znatno povišiti njihovu koncentraciju
4. zuklopentiksola sa snažnim inhibitorima CYP2D6
5. dugodjelujućeg aripiprazola sa snažnim induktorima CYP3A4.
Napominjemo da navedene kombinacije nisu kontraindicirane,

ali se ne preporučuju zbog znatnih promjena u koncentraciji antipsihotika. Npr., uvođenje karbamazepina može rezultirati gubitkom učinka, odnosno pogoršanjem psihotičnih simptoma (zbog sniženja koncentracije navedenih antipsihotika) (27). Inhibicija metabolizma antipsihotika može dovesti do nuspojava, a u teškim slučajevima i simptoma intoksikacije (zbog povišenja koncentracije). Paroksetin također povišuje koncentraciju klozapina za gotovo trećinu, a fluoksetin čak za polovicu pa se u osoba liječenih klozapinom preporučuje

TABLICA 5. Supstrati, inhibitori i induktori enzima CYP3A4

| Supstrati | Inhibitori | Induktori |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Ziprasidon (manjim dijelom) | <u>Snažni</u> | <u>Snažni</u> |
| Kvetiapin | Klaritromicin | Karbamazepin |
| Aripiprazol | Eritromicin | Glikokortikoidi |
| Lurasidon | Itrakonazol | Hiperforin |
| Promazin | Ketokonazol | Fenobarbital |
| Breksiprazol | Nefazodon | Rifampicin |
| Sertindol (manjim dijelom) | Sok od grejpa | Fenitoin |
| Klozapin | Ciprofloksacin | Izoniazid |
| (manjim dijelom) | Diltiazem | Efavirenz |
| Risperidon (manjim dijelom) | Verapamil | Nevirapin |
| Iloperidon | Resveratrol | <u>Blagi</u> |
| (manjim dijelom) | Ritonavir | Okskarbamazepin |
| Zuklopentiksol | <u>Blagi do umjereni</u> | Topiramat |
| Kariprazin | ↑ doze sertralina | |
| Levopromazin | Fluoksetin | |
| Antagonisti kalcija | Fluvoksamin | |
| Buprenorfin | | |
| Statini | | |
| Makrolidni antibiotici | | |
| Metadon | | |
| Alprazolam | | |
| Mirtazapin | | |
| Karbamazepin | | |
| Kinidin | | |
| Ciklosporin | | |
| Takrolimus | | |
| Tamoksifen | | |
| Inhibitori proteaze HIV-1 | | |
| Testosteron | | |
| Trazodon | | |

Napravljeno prema ref. 17., 21., 25. – 27.

sertralina, koji ne utječe na koncentraciju klozapina. Navedene kombinacije primjenjuju se u kliničkoj praksi, ali kliničari moraju voditi računa da je u tom slučaju potrebno prilagoditi dozu i pratiti pacijenta.

Opres i moguća korekcija doze potrebni su u kombinacijama:

1. bupropiona s antipsihoticima koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (12)
2. fluvoksamina s klozapinom i olanzapinom, čije koncentracije znatno povišuje zbog prije navedene inhibicije enzima CYP 1A2 fluvoksaminom
3. risperidona s visokim dozama fluvoksamina i sertralina (12), kao i snažnim inhibitorima CYP3A4 (35) koji dovode do porasta njegovih plazmatskih koncentracija
4. paliperidona s karbamazepinom, koji može sniziti koncentraciju paliperidona na razini bubrežne ekskrecije
5. olanzapina i kvetiapina s valproatom (mogući su i porast

i sniženje koncentracije ovih antipsihotika jer valproat dovodi do indukcije glikoproteina P i enzima CYP3A4, ali i inhibicije enzima 2C9 i UGT1A4) (24).

U sažetku opisa lijeka ne nalaze se precizne upute koliko točno valja promijeniti dozu lijeka u slučaju primjene s lijekovima koji mogu utjecati na njihov PK. Jedine službene upute o korekciji doze opisane su za aripiprazol, kao što prikazuje tablica 6. (17).

Kombinacije koje ne dovode do PK-interakcija:

1. mirtzapina, vortiooksetina, agomelatina i reboksetina s antipsihoticima, zbog minimalnog učinka ovih antidepressiva na enzime CYP450 (36, 37)
2. sertralina i venlafaksina (38), kao i duloksetina (39) s aripiprazolom
3. fluoksetina i duloksetina s olanzapinom
4. fluvoksamina i risperidona (12)

TABLICA 6. Prilagodba doze aripiprazola kod primjene lijekova koji utječu na aktivnost enzima CYP2D6 i CYP3A4

| Klinička situacija | Doza aripiprazola |
|--|-------------------|
| Snažni inhibitori CYP 2D6 (kinidin, fluoksetin, paroksetin) | ½ doze |
| Snažni inhibitori CYP 3A4 (ketokonazol, itrakonazol, inhibitori HIV-proteaze) | ½ doze |
| Spori metabolizatori CYP 2D6 | ½ doze |
| Spori metabolizatori CYP 2D6 + snažni inhibitori CYP 3A4 | ¼ doze |
| Snažni induktori CYP 3A4 (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, rifampicin, gospina trava) | Dvostruka doza |

Napisano prema ref. 17.

5. paroksetina i kvetiapina

6. antipsihotika i litija (18) iako je potreban oprez, kao i kod svih slučajeva kada se primjenjuje litij.

Minimalne, vjerojatno klinički nevažne interakcije zapažene su između citaloprama/escitaloprama, kao i venlafaksina s antipsihoticima (12, 38).

Zaključak

Ovaj tekst prikazuje pregled najvažnijih interakcija, pri čemu ne obuhvaća sve moguće interakcije antipsihotika te nije zamjena za upute o propisivanju svakoga pojedinog antipsihotika. PK-studije interakcija lijekova uglavnom istražuju međusobni utjecaj samo dvaju lijekova. Medicina bazirana na dokazima odnosi se na prosječnog pacijenta (12). Mnogi naši pacijenti, posebice hospitalizirani, dobivaju visoke doze mnogo različitih lijekova, puše po dvije ili više kutija cigareta na dan te piju velike količine kave. Nema jednostavnog odgovora na pitanje jesu li kombinacije antipsihotika korisne ili nisu. Dok je monoterapija antipsihotikom idealna terapija, jer jedino ona nema nikakvih interakcija s drugim lijekovima, nažalost, vrlo često je nedostatna. Ključ uspjeha nalazi se u individualnom pristupu, pažljivu izboru vrste i doze antipsihotika, a u sklopu dobrog terapijskog saveza s bolesnikom, poštujući njegove želje i životne navike.

LITERATURA

- Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE i sur. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord* 2015;17:212–23. doi: 10.1111/bdi.12243.
- Moore BA, Morrissette DA, Meyer JM, Stahl SM. Drug information update. Unconventional treatment strategies for schizophrenia: polypharmacy and heroic dosing. *BJ Psych Bull* 2017;41:164–8. doi: 10.1192/pb.bp.115.053223.
- Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013;27:1021–48. doi: 10.1007/s40263-013-0114-6.
- Fan X, Borba CP, Copeland P i sur. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:217–26. doi: 10.1111/acps.12009.
- Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Zivković M i sur. Antipsychotics: to combine or not to combine? *Psychiatr Danub* 2013;25:306–10.
- Chen JX, Su YA, Bian QT i sur. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;58:130–40. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.011.
- Qiao Y, Yang F, Li C i sur. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res* 2016;237:83–9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.12.033.
- Fujioi J, Iwamoto K, Banno M, Kikuchi T, Aleksic B, Ozaki N. Effect of Adjunctive Aripiprazole on Sexual Dysfunction in Schizophrenia: A Preliminary Open-Label Study. *Pharmacopsychiatry* 2017;50:74–8. doi: 10.1055/s-0042-116323.
- Tatara A, Shimizu S, Shin N i sur. Modulation of antipsychotic-induced extrapyramidal side effects by medications for mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;38:252–9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.008.
- Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:343–54. doi: 10.1017/S1461145713000667.
- Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1215–20. doi: 10.1177/0004867415614109.
- Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:721–46. doi: 10.1517/17425255.2014.885504.
- Pasqualetti G, Tognini S, Calsolaro V, Polini A, Monzani F. Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. *Clin Interv Aging* 2015;10:1457–66. doi: 10.2147/CIA.S87466.
- Helfer B, Samara MT, Huhn M i sur. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:876–86. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035.
- De Deurwaerdere P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Prog Neurobiol* 2017;151:175–23. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.004.
- Kamińska K, Noworyta-Sokołowska K, Jurczak A i sur. Risperidone

- and escitalopram co-administration: A potential treatment of schizophrenia symptoms with less side effects. *Pharmacol Rep* 2017;69:13–21. doi: 10.1016/j.pharep.2016.09.010.
17. Baza lijekova HALMED. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Datum pristupa: 29. 6. 2017.
 18. Finley PR. Drug Interactions with Lithium: An UPDATE. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:925–41. doi: 10.1007/s40262-016-0370-y.
 19. Lee J, Cho SJ, Lee KS i sur. The Tolerability of Mirtazapine Augmentation in Schizophrenic Patients Treated with Risperidone: A Preliminary Randomized Placebo-controlled Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011;9:73–7. doi: 10.9758/cpn.2011.9.2.73.
 20. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:203–15. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182a8ea04.
 21. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008;9:410–8.
 22. Paulzen M, Schoretsanitis G, Stegmann B i sur. Pharmacokinetic considerations in antipsychotic augmentation strategies: How to combine risperidone with low-potency antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;76:101–6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.03.002.
 23. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003;25:46–53.
 24. Vella T, Mifsud J. Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. *J Pharm Pharmacol* 2014;66:747–59. doi: 10.1111/jphp.12209.
 25. Spina E, Hiemke C, de Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:407–22. doi: 10.1517/17425255.2016.1154043.
 26. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res* 2016;106:72–86. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.014.
 27. Drugs FDA. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/default.htm>. Datum pristupa: 29. 6. 2017.
 28. Daniel WA, Haduch A, Wójcikowski J. Inhibition of rat liver CYP2D in vitro and after 1-day and long-term exposure to neuroleptics in vivo-possible involvement of different mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:103–10.
 29. Mannheimer B, von Bahr C, Pettersson H, Eliasson E. Impact of multiple inhibitors or substrates of cytochrome P450 2D6 on plasma risperidone levels in patients on polypharmacy. *Ther Drug Monit* 2008;30:565–9. doi: 10.1097/FTD.0b013e31818679c9.
 30. Basińska-Ziobroń A, Daniel WA, Wójcikowski J. Inhibition of human cytochrome P450 isoenzymes by a phenothiazine neuroleptic levomepromazine: An in vitro study. *Pharmacol Rep* 2015;67:1178–82. doi: 10.1016/j.pharep.2015.04.005.
 31. Wang JS, Zhu HJ, Donovan JL i sur. Aripiprazole brain concentration is altered in P-glycoprotein deficient mice. *Schizophr Res* 2009;110:90–4. doi: 10.1016/j.schres.2009.01.011.
 32. Kirschbaum KM, Uhr M, Holthoewer D i sur. Pharmacokinetics of acute and sub-chronic aripiprazole in P-glycoprotein deficient mice. *Neuropharmacology* 2010;59:474–9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.06.010.
 33. Schmitt U, Kirschbaum KM, Poller B i sur. In vitro P-glycoprotein efflux inhibition by atypical antipsychotics is in vivo nicely reflected by pharmacodynamic but less by pharmacokinetic changes. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;102:312–20. doi: 10.1016/j.pbb.2012.04.002.
 34. Nagasaka Y, Oda K, Iwatsubo T, Kawamura A, Usui T. Effects of aripiprazole and its active metabolite dehydroaripiprazole on the activities of drug efflux transporters expressed both in the intestine and at the blood-brain barrier. *Biopharm Drug Dispos* 2012;33:304–15. doi: 10.1002/bdd.1801.
 35. Mahatthanatrakul W, Sriwiriyan S, Ridditid W i sur. Effect of cytochrome P450 3A4 inhibitor ketoconazole on risperidone pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:221–5. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01271.x.
 36. Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr* 2015;50:210–5. doi: 10.1708/2040.22160.
 37. Europska medicinska agencija (EMA). Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu>. Datum pristupa: 1. 7. 2017.
 38. Waade RB, Christensen H, Rudberg I, Refsum H, Hermann M. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit* 2009;31:233–8. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181956726.
 39. Hendset M, Molden E, Enoksen TB, Refsum H, Hermann M. The effect of coadministration of duloxetine on steady-state serum concentration of risperidone and aripiprazole: a study based on therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 2010;32:787–90. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181fc50d5.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Marina Šagud, dr. med.
 Klinika za psihijatriju
 KBC Rebro
 Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
 e-mail: MarinaSagud@mail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

26. 6. 2017./June 26, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. 7. 2017./July 2, 2017

