

# INTERAKCIJE NEVROLEPTIKOV Z DRUGIMI UČINKOVINAMI

**Milka Pečar**

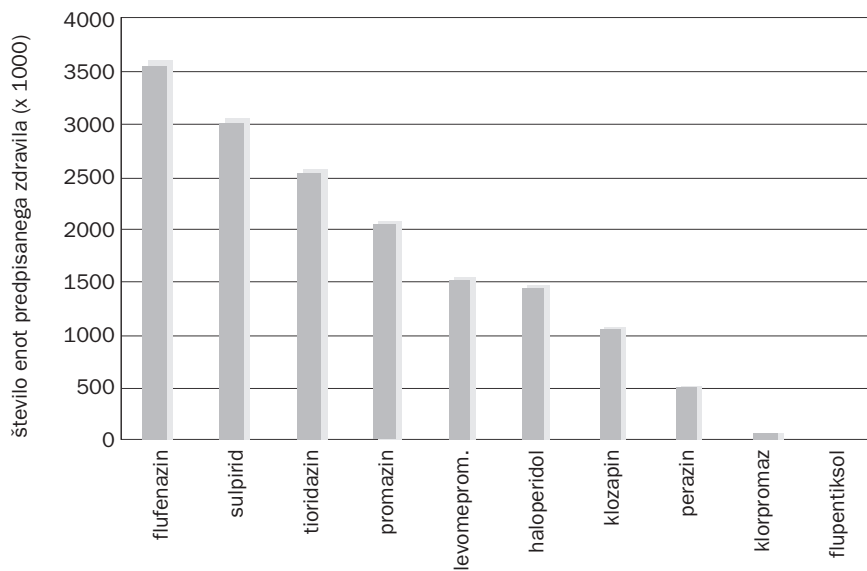
## UVOD

Nevroleptiki (antipsihotiki) so pomembna skupina zdravil v psihofarmakoterapiji. Brez njih si ne moremo predstavljati sodobne psihiatrije. Med psihofarmaki sicer niso najpogosteje predpisovana skupina zdravil, vendar njihova uporaba ni majhna.

Analiza uporabe nevroleptikov (ambulantne in bolnišnične) v Sloveniji v letu 1994 kaže, katere nevroleptike naši psihiatri največ predpisujejo. Če upoštevamo vse oblike (peroralne, parenteralne in depo), potem je vrstni red naslednji:

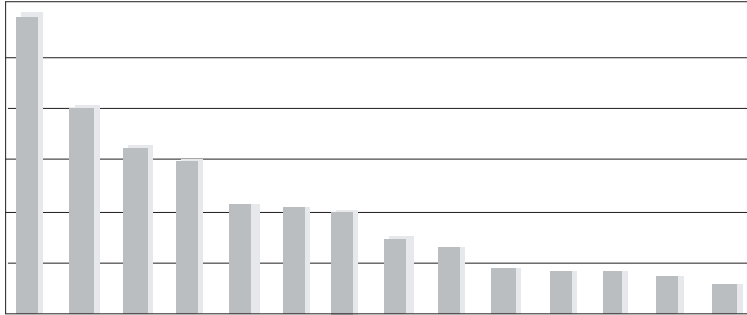
1. flufenazin
2. sulpirid
3. tiordazin
4. promazin
5. levomepromazin
6. haloperidol
7. klopazin
8. perazin
9. klorpromazin
10. flupentiksol

MILKA PEČAR, dipl.ing.-farm.  
Krka,  
Dunajska 65  
61000 Ljubljana



Zanimiva je tudi analiza pogostosti uporabe posameznih koncentracij določenih nevroleptikov, ki nam pokaže naslednje:

1. sulpirid	50,0 mg
2. tioridazin	25,0 mg
3. promazin	25,0 mg
4. flufenazin	2,5 mg
5. flufenazin	5,0 mg
6. haloperidol	2,0 mg
7. levomepromazin	25,0 mg
8. flufenazin	1,0 mg
9. klozapin	25,0 mg
10. perazin	25,0 mg
11. levomepromazin	100,0 mg
12. promazin	100,0 mg
13. tioridazin	10,0 mg
14. klozapin	100,0 mg
15. haloperidol	10,0 mg



Ta pregled nam služi kot orientacija, ko razmišljamo o možnih interakcijah nevroleptikov z drugimi učinkovinami. Večkrat predpisani imajo večjo verjetnost medsebojnega delovanja. Pri pregledu literature sem se zato omejila na primere interakcij pri nas največ predpisanih nevroleptikov.

## INTERAKCIJE ALI MEDSEBOJNO DELOVANJE UČINKOVIN

O interakciji govorimo, kadar je učinek ene učinkovine spremenjen zaradi prisotnosti druge učinkovine, lahko pa tudi hrane ali pijače.

Učinek je lahko povečan ali zmanjšan, lahko pride do toksičnih reakcij. Medsebojno delovanje ni vedno negativno, često ga izkoriščamo v terapevtske namene.

Pri sočasnem jemanju več zdravil je seveda večja verjetnost interakcij. Mnoge so klinično nepomembne ali čisto teoretične. Ocenjujejo, da je pogostnost klinično pomembnih interakcij med 4 - 8%. Pa tudi reagiranje bolnikov je zelo individualno. Pri pregledu 2422 bolnikov (skupno jemanje zdravil 25 005 dni) je 113 bolnikov (4,7%) jemalo kombinacije zdravil, kjer so bile možne interakcije. Pri 7 bolnikih (0,3%) so dejansko opazili klinični učinek interakcije. Incidenca pa je mnogo višja (do 20%) pri starejših bolnikih, kjer starost prizadene funkcije

jeter in ledvic in se zdravila počasneje izločajo.

Zelo težko je predvideti, kaj se bo zgodilo pri individualnem bolniku, če mu damo zdravila, za katera vemo, da vstopajo v interakcijo. Če nimamo druge alternative, je potrebno pozorno opazovanje in prilagajanje odmerkov. Tako lahko zelo omilimo učinek interakcije brez nepotrebne strahu ali odtegotovanja potrebnega zdravila. Le malo primerov je, ko se moramo absolutno izogibati kombinacijam dveh zdravil. Zato je pomembno poznavanje interakcij in možnih ukrepov, da jih obvladamo.

Interakcije lahko potekajo na farmakokinetičnem ali farmakodinamičnem nivoju.

*Vzroki farmakokinetičnih interakcij so lahko :*

- motena absorbcija zdravil
- spremembe v pH prebavnega trakta
- adsorbicija, tvorba kompleksov
- spremembe v motiliteti prebavnega trakta
- malabsorbicija
- izpodrivanje iz plazemskih proteinov
- encimska indukcija
- encimska inhibicija
- spremembe v pretoku krvi skozi jetra
- spremembe v pH urina
- spremembe v ledvičnem delovanju

*Farmakodinamične interakcije:*

- aditivno ali sinergistično delovanje
- antagonistično delovanje
- spremembe v mehanizmih prenosa
- motnje v elektrolitskem ravnovesju

Popolnoma nemogoče si je zapomniti vse znane klinično pomembne interakcije in mehanizem njihovega nastanka. Vendar je nekaj splošnih principov. Paziti je treba pri vseh zdravilih, ki imajo ozko terapevtično širino ali kjer moramo paziti na željene serumske nivoje ( antikoagulansi, antikonvulzivi, citostatiki, antihipertenzivi, antibiotiki, glikozidi digitalisa, hipoglikemiki, imunosupresivi ). Zapomnimo si zdravila, ki so močni induktorji encimov ( fenitoin, barbiturati, karbamazepin, rifampicin). Ne pozabimo na starejše bolnike. In mislimo na bazično farmakologijo zdravil, da ne spregledamo farmakodinamičnih interakcij.

## NEVROLEPTIKI V MONOTERAPIJI ALI V KOMBINACIJI Z DRUGIMI ZDRAVILI

Splošen princip zdravljenja z zdravili je monoterapija. Samo eno zdravilo nam omogoča enostavno dajanje, dobro sodelovanje bolnika, zmanjševanje stranskih učinkov, preverjanje učinkovitosti samo enega zdravila in izogibanje interakcijam. Pri nevroleptičnem zdravljenju to često ni mogoče. Kombiniramo jih z drugimi zdravili, ker želimo doseči boljši učinek ali zmanjšati stranske učinke nevroleptikom. To je ena najbolj pogostih skupin zdravil, ki jih namenoma kombiniramo z drugimi. Racionalne kombinacije so pogosto:

nevroleptiki in antiparkonsoniki,  
nevroleptiki in antidepresivi,  
nevroleptiki in anksiolitiki,  
oralni in depo nevroleptiki,  
nevroleptiki in litij,  
nevroleptiki in antikonvulzivi.

Kljub terapevtično zaželenemu delovanju teh kombinacij pa lahko pride tudi do neugodnega medsebojnega delovanja. Poznavanje farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij in ustrezno ukrepanje nam zagotavlja varnejše in boljše zdravljenje bolnikov.

Navedene so interakcije, ki so opisane v literaturi. Omejene so na zdravila, ki se pri nas najpogosteje uporabljajo.

## UČINKOVINE Z ANTIHOLINERGIČNIM DELOVANJEM

*Interakcija:* Ob sočasni uporabi se lahko pojačajo antiholinergični učinki (motnje vida, suha usta, zaprtje, retenca urina ); lahko pride do resnih in celo življenje ogrožujočih reakcij, kot so vročinska kap, adinamični ileus, toksična konfuzna stanja. Antiholinergiki zmanjšajo klinični učinek nevroleptikov.

*Vzrok:* aditivno antiholinergično delovanje, zaviranje antipsihotičnega učinka, oviranje absorpcije fenotiazinov.

*Primeri:* Poročali so o vročinskih kapeh, tudi smrtnih, po jemanju

promazina, flufenazina, klorpromazina z antiholinergiki.

Resno zaprtje so opisali po kombinaciji tioridazina, biperidena in doksepina. Triheksfenidil je zmanjšal klinični učinek haloperidola.

*Ukrepi:* Ne dajmo rutinsko antiholinergikov. Ob sočasnem dajanju pazimo na morebitni zmanjšani nevroleptični učinek in znake ojačanega antiholinergičnega delovanja. Posebej pazimo pri starejših bolnikih, pri velikih odmerkih. Ne zamenjajmo znakov toksične psihoze z osnovnimi psihotičnimi simptomi. Bolniki naj se izogibajo vročih in vlažnih prostorov.

## TRICIKLIČNI ANTIDEPRESIVI

*Interakcija:* Nastopi lahko obojestranska interakcija, katere posledica je povečanje serumskih koncentracij obeh učinkovin. Pričakujemo lahko povečanje kliničnih in toksičnih učinkov obeh zdravil.

*Vzrok:* Obe vrsti zdravil druga drugí zavirata metabolizem. Sešteva se tudi antiholinergični učinek obeh.

*Primeri:* Ob sočasnem dajanju flufenazin dekanooata in imipramina so našli zelo velike koncentracije imipramina. Depresivni bolniki, ki so prejeli še nevroleptike, so imeli za 40% večje koncentracije desipramina kot tisti brez nevroleptikov. Koncentracije haloperidola so se povečale po uvedbi imipramina. Predoziranje s tricikličnimi antidepresivi in nevroleptiki povzroči veliko bolj resne učinke na srce kot samo z tricikličnimi antidepresivi.

*Ukrepi:* Pri kombiniranem zdravljenju s temi zdravili bodimo pozorni na znake toksičnosti in spremenjenega terapevtičnega odgovora.

## DRUGI ANTIDEPRESIVI

### **Fluoksetin**

*Interakcija:* Ob sočasni uporabi lahko pride do ekstrapiramidnih simptomov.

*Vzrok:* Fluoksetin zavira metabolizem nevroleptikov in povečajo se koncentracije. Ker ima dolgo biološko razpolovno dobo, lahko pride do interakcij še tedne po ukinitvi fluoksetina.

*Primeri:* Bolnikom s haloperidolom in perfenazinom so dali še fluoksetin in razvili so se resni ekstrapiramidni simptomi. Podobno je bilo pri bolnikih z sulpiridom, maprotilinom in fluoksetinom.

*Ukrepi:* Opazovati je treba bolnika ob sočasni uporabi.

### **Trazodon**

*Interakcija:* Sočasna uporaba lahko povzroči hipotenzijo.

*Vzrok:* Vpliv obeh učinkovin na krvni tlak se sešteva.

*Primeri:* To so opazili pri kombinaciji klorpromazina in trazodona in trifluoperazina in trazodona.

*Ukrep:* Opazovati bolnika.

## **BENZODIAZEPINI**

*Interakcija:* Možni so aditivni sedativni učinki, zelo redko respiratorna depresija in hipotenzija po kombinaciji z lorazepamom.

*Vzrok:* Sinergistično sedativno delovanje

*Primeri:* Pri kombinaciji klozapina in lorazepama je prišlo do respiratorne depresije in hipotenzije. V drugih primerih kombinacij pa so poročali o pozitivnih učinkih. Diazepam je povečal antipsihotični učinek nevroleptikov in lorazepam je zmanjšal slušne halucinacije v kombinaciji s klorpromazinom. Alprazolam je omilil depresivni pomik pri zdravljenju z flufenazin dekanatom.

*Ukrep:* Opazovati bolnika glede ojačanja sedativnega delovanja.

## **ANTI KONVULZIVI**

*Interakcija:* Serumske koncentracije nevroleptikov se zmanjšajo ob sočasni uporabi z karbamazepinom, fenitoinom in fenobarbitonom.

*Vzrok:* Antikonvulzivi so znani induktorji encimskega sistema P-450 in pospešijo metabolizem sočasnih zdravil.

*Primeri:* Serumske koncentracije haloperidola se zmanjšajo skoraj na polovico ob sočasnem dajanju karbamazepina. Opazili so tudi nevrotoksičnost (zaspanost, upočasnjen govor). Opisali so zmanjšanje

koncentracije klozapina, pancitopenijo in nevroleptični maligni sindrom po kombinaciji s karbamazepinom.

*Ukrep:* Zavedajmo se, da bomo morali povečati dozo haloperidola, če bomo uvedli sočasno karbamazepin ali barbiturate. Ko jih ukinemo, moramo dozo nevroleptika zmanjšati. Z natrijevim valproatom ni interakcij.

### **Haloperidol**

*Interakcija:* Pri kombinaciji haloperidola in litija so nekateri bolniki razvili nevrotoksične in ekstrapiramidne simptome

*Vzrok:* Kombiniran učinek na striatno adenilat ciklazo

*Primeri:* Nekaj faktorjev je, ki lahko vplivajo na nastanek interakcije. To so velike doze obeh zdravil, akutno manično stanje, predhodna poškodba možganov, prejšnji ekstrapiramidni simptomi, infekcija, vročina, dehidracija.

*Ukrep:* Za začetno kontrolo akutne manije dati samo haloperidol in litij šele po zmanjšanju doze nevroleptika. Opazovati bolnika.

### **Drugi nevroleptiki**

*Interakcija:* Sočasna uporaba lahko privede do manjših koncentracij obeh zdravil. O redkih primerih resne nevrotoksičnosti so poročali pri akutnih maničnih bolnikih, ki so prejeli litij in fenotiazine, posebno tioridazin.

*Vzrok:* Litij inducira zmanjšanje serumskih koncentracij klorpromazina; fenotiazini inducirajo povečanje privzema litija v eritrocitih in možganih; klorpromazin poveča ledvično izločanje litija.

*Primeri:* Kombinacija litija in tioridazina je povzročila delirij, krče, encefalopatijo pri akutnih maničnih bolnikih. Pri starejših bolnikih, ki so bili na litiju, je dodatek klorpromazina povzročil dezorientacijo in zmedenost. Klorpromazin je povzročil zmanjšanje koncentracije litija, ki pa je prešla v toksično, ko so klorpromazin ukinili. Po kombinaciji litija in tiotiksena, flupentiksola in flufenazina so opazili resne ekstrapiramidne stranske učinke in nevrotoksičnost. Pri nekaterih bolnikih so opazovali hojo v spanju.

*Ukrep:* Paziti na spremenjen odgovor na terapijo. Pri akutnih maničnih stanjih se je bolje izogibati kombinaciji. Kronična terapija redko



vodi do interakcij.

## ANTACIDI

*Interakcija:* Antacidi z aluminijevim hidroksidom ali magnezijevim silikatom lahko zmanjšajo serumske koncentracije fenotiazinov in sulpirida in zmanjšajo terapevtični učinek.

*Vzrok:* Zdravila se adsorbirajo na površino antacidov

*Ukrep:* Potrebno je zaužiti zdravila z najmanj dveurnim presledkom.

## INDOMETACIN

*Interakcija:* Ob sočasni uporabi indometacina in haloperidola so opisali globoko zaspanost in zmedenost.

*Vzrok:* Mehanizem ni znan.

*Ukrep:* Svetujejo previdnost pri hospitaliziranih bolnikih oz. izogibanje tej kombinaciji pri ambulantnih bolnikih.

## ANTIHIPERTENZIVI

*Interakcija:* Antihipertenzivi in fenotiazini lahko sinergistično delujejo na padec krvnega tlaka

*Vzrok:* Fenotiazini blokirajo periferne alfa adrenergične receptorje

*Ukrep:* Potrebna previdnost.

## KAVA, ČAJ, CIGARETE IN ALKOHOL

Bolniki s shizofrenijo v povprečju popijejo veliko kave, veliko kadijo

pa tudi več in redno pijejo alkohol. Ali je mogoče, da bi te razvade imele kaj skupnega z nevroleptično terapijo ?

1. Kava in pravi čaj tvorita z nevroleptiki težko razgradljiv kompleks, neke vrste retard preparat. To se odraža v kasnejšem optimumu delovanja, daljšem trajanju delovanja, manjšem doseganju maksimalne koncentracije.

2. Kadilci imajo v primerjavi z nekadilci 2 do 3-krat višji klirens nevroleptikov. To pomeni, da izločajo nevroleptike 2 do 3-krat hitreje, nikotin pospeši metabolizem nevroleptikov. Pri kadilcih so potrebne večje doze.

3. Alkohol zmanjšuje plazemsko koncentracijo nevroleptikov. Zniža se tudi nivo prolaktina in sledi klinično poslabšanje.

Po avtorjevem mnenju so to lahko tudi strategije v obnašanju bolnikov, ki želijo odpraviti delovanje nevroleptikov ali ga vsaj zmanjšati.

## ZAKLJUČEK

V pregledu interakcij nevroleptikov z drugimi učinkovinami smo skušali opozoriti na nekatere klinično bolj pomembne interakcije pri nas več predpisovanih nevroleptikov. Pri predpisovanju zdravil nasploh pa ne smemo pozabiti na verjetnost interakcij, zato je podanih še nekaj splošnih dejstev.

## LITERATURA

1. Stockley IH. Drug Interactions. Third Ed. Blackwell Scientific Publications, 1994.
2. Kulhanek F. Nebenwirkungen einer neuroleptischen Therapie. *Tout Comme Vous* 1990;3(Nr.3):17-25.
3. Janicak PG in sod. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Williams and Wilkins, Baltimore, 1993.