

Farmakologické aspekty polyfarmacie v psychiatrii

PharmDr. Hana Kolaříková
Farmakologický ústav LF MU,
Brno

Obsah sdělení

- Polyfarmacie v psychiatrii
- Lékové interakce
- Důvody polyfarmacie
- Kombinační strategie
 - Bipolární porucha
 - Depresivní porucha
 - Schizofrenie

Polyfarmacie v psychiatrii

- S. Nassir Ghaemi:
 - Současná léčba několika (dvěma nebo více) psychotropními léčivy za účelem léčby
 - jednoho onemocnění (např. schizofrenie)
 - nebo dvou běžně komorbidních onemocnění (deprese a úzkost)

Proč polyfarmacie?

- Psychofarmakologická monoterapie většiny psych. onemocnění vede k odpovědi na léčbu pouze u 60-70 % pacientů, přitom i u těchto pacientů je odpověď na léčbu definována jako pouze 50% zlepšení
- Proto se polyfarmacie stala v dnešní době spíše pravidlem než výjimkou

3 důvody pro polyfarmacii

1. Nejčastějším důvodem je nedostatečná odpověď na léčbu jedním léčivem
2. Ne všechny aspekty jednoho onemocnění je možné ovlivnit jedním léčivem
3. Kombinací se redukují nežádoucí účinky účinky základního léčiva

Nejčastější příklady polyfarmacie

- Typické + atypické antipsychotikum v léčbě schizofrenie
- Stabilizátor nálady + antipsychotikum v léčbě bipolární poruchy
- Antidepresivum + anxiolytikum v léčbě deprese nebo panické poruchy
- SSRI + bupropion nebo trazodon v léčbě deprese

Lékové interakce

Lékové interakce

- Ačkoli je v současnosti vysoká prevalence polyfarmacie v klinické praxi, s významnými interakcemi se obvykle neseznamujeme
- Nejčastější jsou farmakokinetické interakce, obvykle však nejsou dostatečně silné, aby vedly ke klinicky významné změně účinku
- Vzácnější jsou klinicky významné farmakokinetické interakce kdy je nutné upravit dávkování
- Nejvzácnějším důsledkem interakce je úplná kontraindikace (např. SSRI+ IMAO)

Lékové interakce

- „Pachatel“ (perpetrator) – léčivo, které je původcem interakce
- „Oběť“ (victim) – léčivo, které je interakcí ovlivněno

Typy lékových interakcí

- Farmakokinetické interakce
 - „pachatel“ způsobí změnu metabolické clearance nebo plazmatické koncentrace „oběti“
 - Klinicky nejvýznamnější je ovlivnění CYP
- Farmakodynamické interakce
 - „pachatel“ inhibuje nebo posiluje klinický účinek „oběti“ tím, že opačně nebo obdobně působí na cílový orgán (např. ovlivnění hypnosedativního efektu: kofein + BZD, ethanol + BZD)

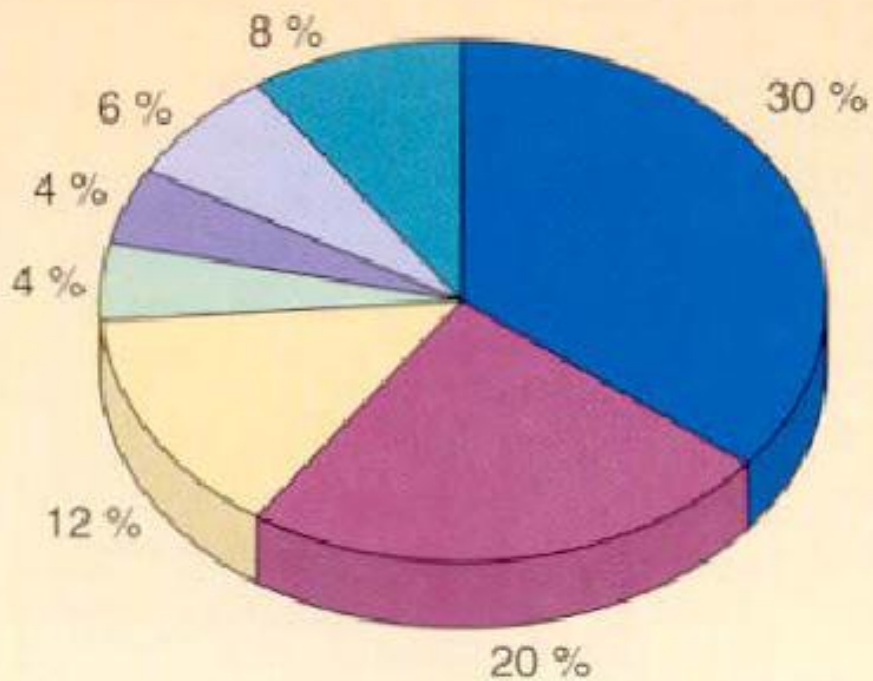
Inhibice metabolismu zprostředkovaného enzymy CYP

- Chemická inhibice nastává okamžitě, jakmile se inhibitor dostane do kontaktu s enzymem a stejně tak rychle odeznívá
- Síla inhibice závisí na koncentraci inhibitoru v blízkosti enzymu a na vnitřní síle inhibitoru (můžeme měřit *in vitro* – K_i ; IC_{50})
- *in vitro* stanovení K_i nebo IC_{50} nám může dát přibližnou představu o pravděpodobnosti vzniku klinicky významné interakce (pokud je plazm. konc. inhibitoru 5krát vyšší než K_i ; IC_{50} , existuje vysoká pravděpodobnost inhibice enzymu)
- Existuje však velká individuální variabilita ve funkci lidského cytochromu P450

CYP 3A4

- Kvantitativně nejdůležitější izoforma CYP
- Vyskytuje se predominantně v játrech (30% jaterních CYP 450) a ve střevě (více než 70% CYP 450 ve střevní stěně), v menším množství v ledvinách, placentě, plicích a mozku

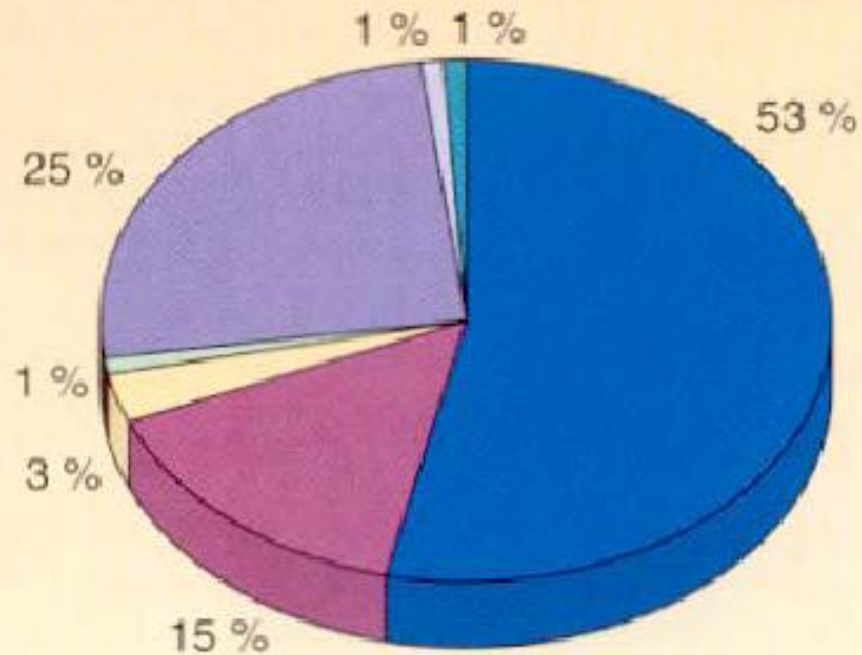
Průměrný podíl jednotlivých izoform na celkovém obsahu P-450 v játrech



CYP3A4
CYP2C

CYP1A2
CYP2A6

Průměrný podíl jednotlivých izoform na metabolismu léčiv



CYP2D6
CYP2E1

CYP3A5

Významní inhibitoři lidského cytochromu P450

CYP 3A

Ritonavir

Ketokonazol

Itrakonazol

Fluvoxamin

Erythromycin

Clarithromycin

CYP 2D6

Chinidin

Fluoxetin

Paroxetin

Bupropion

Terbinafin

Difenhydramin

ANTIDEPRESIVA JAKO INHIBITORY CYTOCHROMŮ P450

Žourková, 2008

Izoenzymy CYP Inhibitory	2D6	3A4	1A2	2C9	2C19
s vysokou potencí:	paroxetin fluoxetin	fluvoxamin trazodon	fluvoxamin	fluoxetin fluvoxamin	fluvoxamin citalopram
s mírnou potencí:	sertralin bupropion venlafaxin	fluoxetin mirtazapin	paroxetin sertralin mirtazapin	paroxetin sertralin	fluoxetin paroxetin sertralin venlafaxin
s minimální potencí:	fluvoxamin mirtazapin citalopram	sertralin paroxetin venlafaxin reboxetin	fluoxetin trazodon		
potence není přesně známa			venlafaxin	venlafaxin	

Léčiva, která se metabolizují přes CYP (substráty)

CYP 3A

Triazolam
Alprazolam
Midazolam
Kvetiapin
Buspiron
Trazodon
Aripiprazol

Zolpidem
Amitriptylin
Imipramin
Haloperidol
Citalopram
Klozapin
Diazepam

CYP 2D6

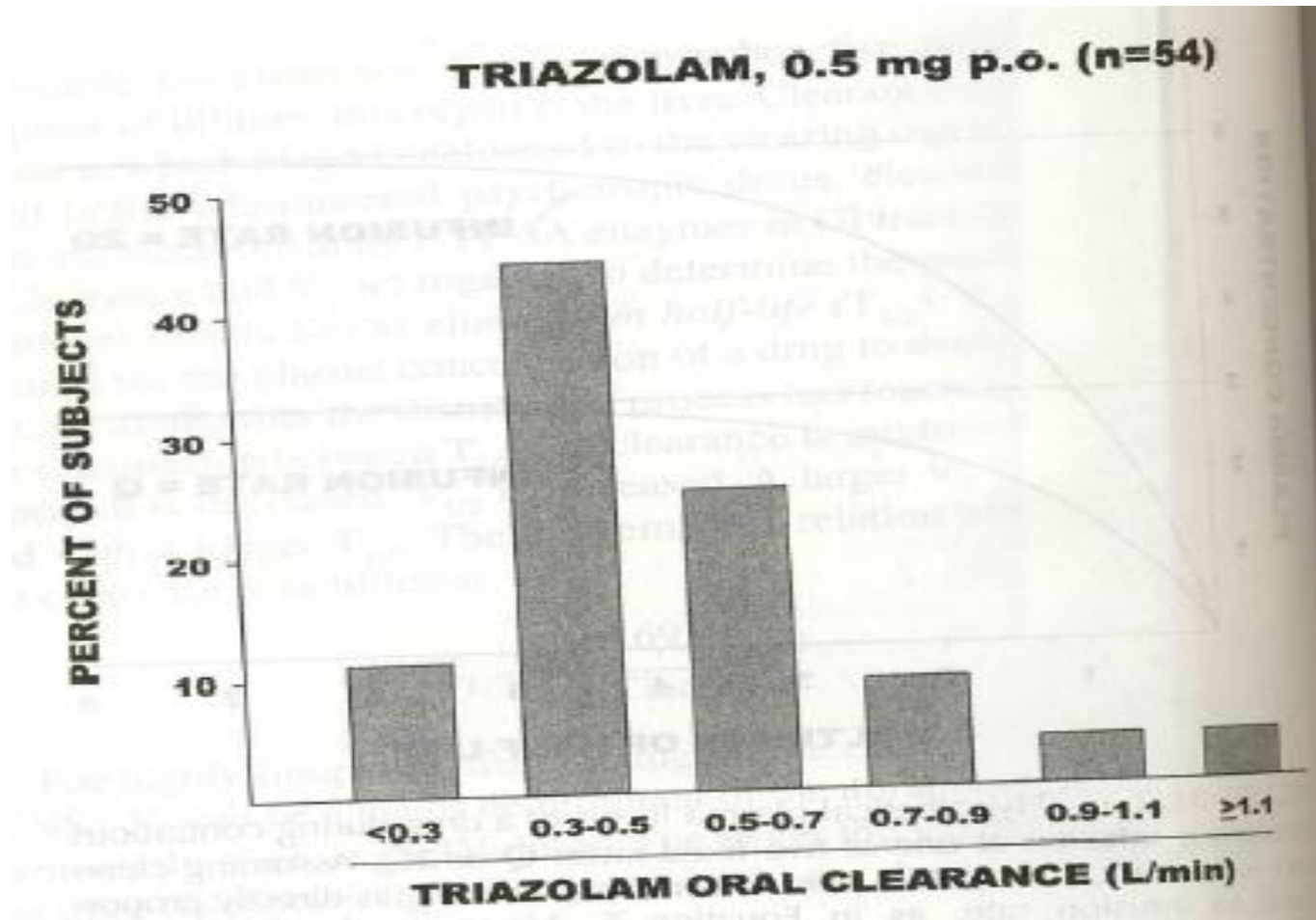
Desipramin
Nortriptylin
Paroxetin
Venlafaxin
Tramadol
Risperidon
Aripiprazol

Fluoxetin
Citalopram

Další substráty CYP

CYP1A2	Caffeine, paracetamol, tacrine, theophylline
CYP2B6	Cyclophosphamide, methadone
CYP2C8	Paclitaxel, repaglinide
CYP2C19	Omeprazole, phenytoin
CYP2C9	Ibuprofen, tolbutamide, warfarin
CYP2D6	Codeine, debrisoquine, S -metoprolol
CYP2E1	Alcohol, paracetamol
CYP3A4, 5, 7	Ciclosporin, nifedipine, indinavir, simvastatin

Individuální variabilita funkce lidského cytochromu P450 3A



48 zdravým dobrovolníkům byl p.o. podán triazolam 0,5 mg (substrát P450 3A)

Indukce metabolismu zprostředkovaného enzymy CYP

- Induktoři zvyšují syntézu přísl. enzymu hepatocytem
- Zvýšená syntéza se projeví až s určitým zpožděním a pomalu také odeznívá (v době kdy se ještě projevuje již induktor nemusí být v těle přítomen)
- Míra indukce závisí na síle induktoru, jeho koncentraci a době po, kterou je v těle přítomen

Významní induktoři lidského cytochromu P450

- CYP 3A4
 - Rifampin, karbamazepin
 - Látky obsažené v třezalce
- CYP 2D6
 - Nejsou popsáni

-
- Alkohol – normálně se pouze malá část ethanolu metabolizuje přes CYP, u alkoholiků však dochází k významné indukci CYP
 - Cigaretový kouř obsahuje řadu látek, které působ jako induktoři, inhiitoři a substráty CYP (např. indukce CYP 1A)

Inhibitoři a induktori CYP 3A

- Ovlivňují jakterní a/ nebo gastrointestinální CYP 3A
- Silní inhibitoři (ketokonazol)/ induktori (rifampin) ovlivňují jakterní i GIT CYP 3A
- Slabí inhibitoři (látky obs. v grapefruitovém džuse) ovlivňují jen GIT CYP 3A
- Zajímavou látkou je ritonavir, který je současně inhibitorem i induktorem CYP 3A. Interakce s léčivý, které jsou substrátem CYP 3A se mění v čase – na počátku dochází k inhibici CYP 3A, později indukce vyváží inhibici – konečný výsledek je nepředvídatelný, individuálně rozdílný

Zajímavé lékové interakce

Hypericum perforatum

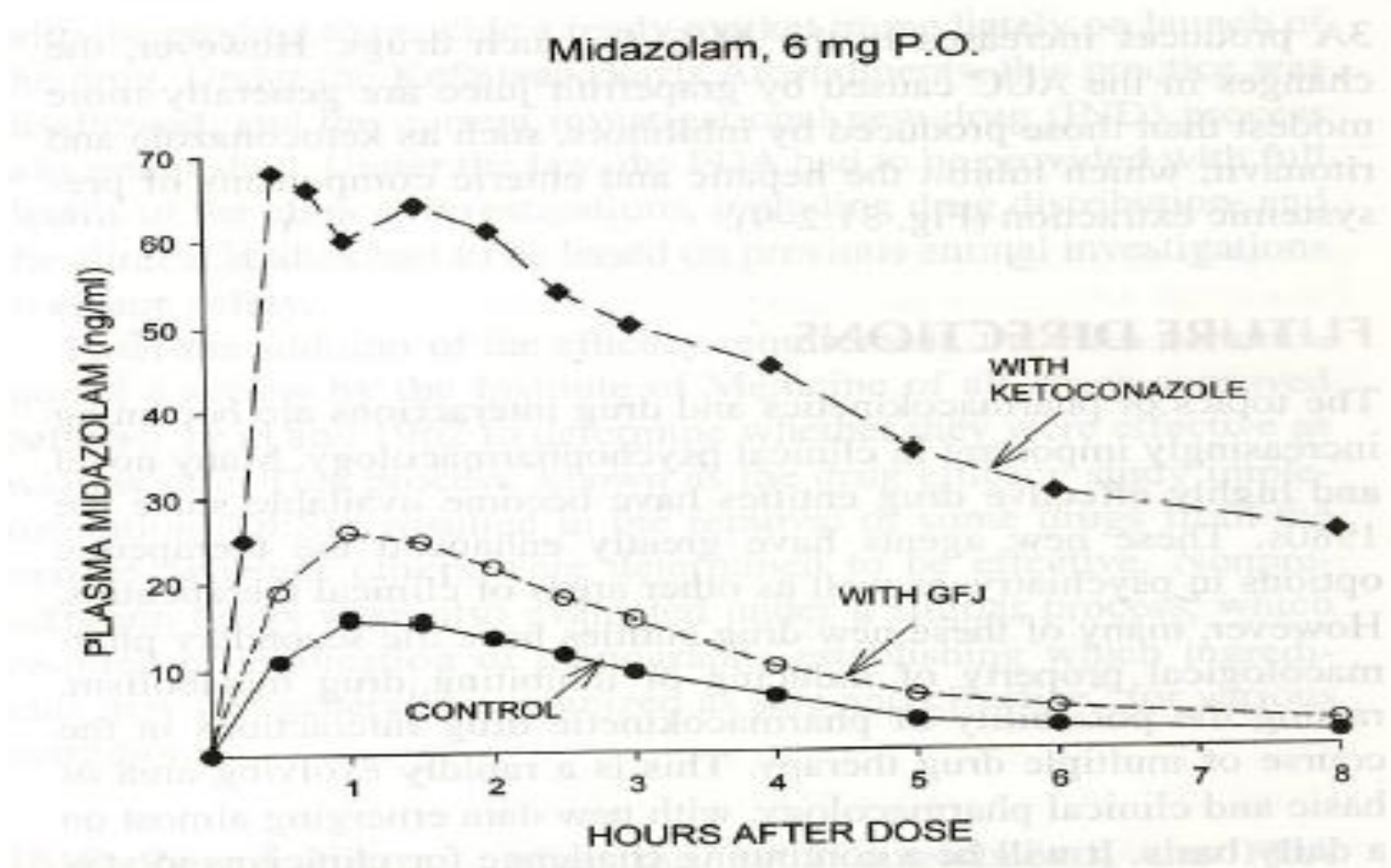
Mechanismus LI

- ***farmakokinetické***
 - indukce cytochromu P450 v játrech (zejména CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4)
 - indukce P-glykoproteinu
 - inhibice MAO
- ***farmakodynamické***
 - na úrovni nerv. synapsí – zvýšení 5-HT – IT s triptany, antidepresivy

Kdy očekávat klinicky závažnou interakci?

- Léčivo („pachatel“) způsobuje významnou změnu kinetiky a plazmatické hladiny jiného léčiva („oběti“), tj. pachatel je silným inhibítozem nebo induktorem CYP, např.
 - ketokonazol/ ritonavir/ rifampin + substrát CYP 3A4
 - chinidin/ fluoxetin/ paroxetin + substrát CYP 2D6
- Terapeutický index „oběti“ je malý
 - př. „oběti“: fenytoin, warfarin, digoxin
- Zvlášt' významné může být ovlivnění AUC a plazm. konc. u p.o. podaných léčiv („oběti“) s významnou presystémovou eliminací
 - př. inhibitor CYP 3A ketokonazol + midazolam → velký nárůst AUC a C_{max}

Ovlivnění plazamtické hladiny midazolamu (substrátu CYP 3A)



Zdravým dobrovolníkům byl podán midazolam 6 mg p.o. – samotný nebo s inhibitory CYP 3A ketokonazolem nebo s grapefruitovým džusem

Inhibitoři jiných enzymových systémů

- IMAO – inhibují intraneuronální enzym monoaminoxidáza typu A, který je zodpovědný za odbourání 5-HT, NA a D

Serotoninový syndrom

- Hrozí při kombinaci IMAO a inhibitorů reuptake monoaminů
- Hypertermie, myoklonus, svalová rigidita, mentální konfúze (podrážděnost, agitovanost, delirium, konfúze, kóma) a prudké kolísání vitálních funkcí může indikovat vývoj tohoto stavu

Polyfarmacie za účelem
potenciace účinku

Polyfarmacie za účelem potenciace účinku

1. Nedostatečná odpověď na léčbu jedním léčivem je nejčastějším důvodem polyfarmacie
2. Ne všechny aspekty jednoho onemocnění je možné ovlivnit jedním léčivem

Založena na kombinaci doplňkových mechanismů účinku

Polyfarmacie za účelem
minimalizace nežádoucích účinků

Polyfarmacie za účelem minimalizace nežádoucích účinků

- Význam má především kombinace vysoce potentních typických AP (haloperidol) s atypiky – redukcí dávky typického AP snížíme riziko EPS

Kombinační strategie v léčbě bipolární poruchy

- ca. 2/3 pacientů s bipolární poruchou užívá dlouhodobě 2 nebo více stabilizátorů nálady
- Navíc se krátkodobě přidává antipsychotikum během psychotických epizod, antidepresivum během depresivní fáze a anxiolytika pro zlepšení nespavosti, úzkosti a agitovanosti

- 2 stabilizátory nálady
- Stabilizátor nálady + antipsychotikum
- Stabilizátor nálady + antidepresivum
- Antipsychotikum + antidepresivum

2 stabilizátory nálady

- Lithium
 - MÚ:
 - Ionty lithia pronikají natriovými kanály do buňky, buňku však opouštějí velmi pomalu, tím se časem vytvoří v buňce gradient lithiových iontů
 - Lithiové ionty ovlivňují chování transmitterů v rozdílných oblastech CNS; modulují intracelulární transdukci signálu
- Antikonvulziva
 - MÚ:
 - Blokují napěťově řízené Na⁺ kanály v nervové buňce (karbamazepin, valproát, lamotrigin, topiramát)
 - Zesilují inhibiční působení GABAergních neuronů (tiagabin, vigabatrin, gabapentin, topiramát)
 - Blokují glutamátém navozenou excitaci na nonNMDA glutamátových receptorech (topiramát)
 - Blokují vstup Ca²⁺ do buňky kanálem typu T (topiramát, valprát)

2 stabilizátory nálady

- Oblíbené především u akutní mánie
- Lithium + karbamazepin
 - Synergický účinek
 - Dobrá tolerance, nejsou důkazy o zvýšení neurotoxicity nebo krevní dyskrázie
 - Dávkování: jako u monoterapie
- Lithium + valproát
- Lithium + gabapentin
- Lithium + topiramát (důvodem je snížit váhový přírůstek)
- Lithium + lamotrigin
- Pozor interakce:
 - Lamotrigin + valproát: valproát 2násobně zvyšuje plazm. konc. lamotriginu
 - Lamotrigin + karbamazepin: karbamazepin snižuje plazm. konc. lamotriginu na polovinu

Stabilizátor nálady + antipsychotikum

- Antipsychotika se původně používala k léčbě akutní manie nebo psychotických symptomů a agitovanosti
 - Přidání typického AP může indukovat depresi, některá atypika se nyní používají u obou fází BP i k udržovací léčbě
 - Lithium/ valproát + risperidon/ olanzapin
 - Lithium + klozapin (lze použít u zvláště refrakterních bipolárních pacientů, výhodou je, že lithium mírní leukopenii spojenou s klozapinem, nevýhodou je vyšší riziko neuroleptického maligního syndromu)
 - Karbamazepin + antipsychotikum (pozor na farmakokinetickou interakci – karbamazepin snižuje plazm. konc. antipsychotika, nutno zvýšit dávku AP)
-

- **Kvetiapin** – Léčba středně těžkých až těžkých manických epizod provázejících bipolární poruchy.
Nebylo prokázáno, že by kvetiapin byl účinný k prevenci recidivy manických nebo depresivních epizod.
- **Olanzapin** - indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod, u pacientů, kteří na léčbu olanzapinem reagovali příznivě, je olanzapin indikován k prevenci recidivy bipolární afektivní poruchy

Stabilizátor nálady + antidepresivum

- Stabilizátory nálady i v kombinaci s antipsychotiky často nedokáží zabránit nebo vyléčit depresivní fázi BP
- Na druhou stranu přidání AD může zvýšit riziko přesmyku do mánie nebo rychlého cyklování
- Lithium + AD má přednost před kombinací antikonvulziva + AD (nejsou studie)
- 1 studie prokázala, že přidání SSRI ke stabilizátoru nálady je superiorní vs. kombinace 2 stabilizátorů nálady

Antipsychotikum + antidepresivum

- Fluoxetin + olanzapin
 - Účinnost prokázána 8týdenní dvojitě slepou, kontrolovanou studií proti placebu a monoterapii olanzapinem, nedošlo ke zvýšení přesmyku do mánie oproti placebu

Kombinační strategie v léčbě depresivní poruchy

- 2 antidepresiva
- Antidepresivum + lithium
- Antidepresivum + liothyronin (T3)
- Antidepresivum + steroidní pohlavní hormony
- Antidepresivum + anxiolytikum/
hypnotikum
- Antidepresivum + atypické
antipsychotikum

Proč polyfarmaci u depresivní poruchy?

- Úplná remise není běžná u akutních depresivních pacientů
- Ca. 2/3 pacientů s akutní depresí léčených monoterapií odpoví na terapii 50% redukcí HAMD skóre, z nich ca. 1/3 má pouze částečnou odpověď na léčbu

2 antidepresiva

- Kombinujeme antidepresiva s různým mechanismem účinku
 - Pro zvýšení antidepresivní účinnosti (SSRI + NDRI, SSRI + TCA)
 - Za účelem ovlivnění jiných aspektů onemocnění (např. spánku: SSRI + trazodon/ mirtazapin)

Přehled mechanismů antidepresiv

Blokáda zpětného
vychytávání

Blokáda receptorů

Skupina	Na	S	D	Ac	a1	H1	S1	S2	S3
SSRI	0	+++	0	0	0	0	0	0	0
TCA	++	++	0	++	+	+	0	+/-	0
SARI	0	+	0	0	+	+/-	0	++	0
NRI	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
SNRI	+	++	+/-	0	0	0	0	0	0
NDRI	+/-	0	++	0	0	0	0	0	0
NaSSA	+/-	0	0	0	0	++	+	+	+

Vliv antidepressiv na spánek

Látka	Kontinuita spánku	SWS	REM %	REM latence
TCA	↑ ?	→	↓	↑
MAOI	?	?	↓	?
SSRI	↓	→	↓	↑
Venlafaxin	↓	→	↓	↑
Bupropion	→	→	↑	↓
Mirtazapin	↑	↑ ?	→	→
Nefazodon	↑	→	↑ ?	↓
Trazodon	↑	↑	↓ →	↑

AD + lithium

- Kombinace AD a lithia byla hodnocena v 11 dvojitě-slepých studiích – střední účinnost, poměrně rychlý nástup účinku ~ 2 týdny
- Účinné jsou poměrně nízké plazm. konc. lithia (0,5-0,8 mmol/l x u mánie 0,8-1,2 mmol/l)
- TCA/ SSRI + lithium
- Augmentace lithiem je zvláště vhodná u depresivních pacientů s významnou psychomotorickou retardovaností, anorexií/ úbytkem hmotnosti, nízkou plazm. konc. kortizolu

AD + hormony štítné žlázy

- Ca. 10-15 % depresivních pacientů je hypothyroidních
- Více než 30 studií sledovalo účinnost augmentace hormonu štítné žlázy – ca. 50-60 % pacientů, kteří nereagovali na léčbu AD odpoví na léčbu T3 do 2-3 týdnů
- V některých studiích byla porovnávána účinnost augmentace hormonu štítné žlázy vs. augmentace lithiem, superiorní byly hormony štítné žl., avšak celkově jsou výsledky studií s hormonem št. žl. méně konzistentní než v případě lithia
- V jedné studii byla potvrzena superiorita T3 (liothyronin) vs T4 (thyroxin), většina studií je s T3
- TCA + T3
- SSRI + T3 (25-50 µg)
- Vhodní pacienti pro augmentaci T3: ženy nad 50 let

AD + steroidní pohlavní hormony

Estrogeny

- Je známo, že deficit estrogenů (např. po porodu) může zvýšit riziko depresivní poruchy
- Estrogeny inh. MAO a působí agonisticky na serotoninové receptory
- Postmenopauzální ženy reagují lépe na léčbu fluoxetinem pokud užívají HRT

Dehydroepiandrosteron (DHEA) – steroidní prekurzor androgenů a estrogenů, možná zlepšuje náladu, sex a dodává energii x riziko tumoru, virilizace u žen

AD + antipsychotika

- U psychotické deprese, výhoda sedativního působení a tlumení agitovanosti
- TCA + perfenazin
- SSRI + olanzapin

Kombinační strategie v léčbě schizofrenie

- 2 antipsychotika
- Antipsychotikum + antidepresivum
- Antipsychotikum + stabilizátor nálady

2 antipsychotika

- Antipsychotika jsou účinná pouze u ca. 70 % pacientů
- Kombinace antipsychotik je v praxi běžná, ačkoli jejín přínos není dostatečně prokázán (EBM)
- U kombinace 2 typických AP nebyl nikdy prokázán přínos
- Intuitivně má smysl kombinovat typické a atypické AP, popsány jsou kombinace (typika silněji blokuji D2 receptory v mesolimbickém systému)
 - Haloperidol + klozapin
 - Haloperidol + risperidon
- Kombinují se i 2 atypika:
 - Risperidon + klozapin
 - Olanzapin + klozapin
- Hlavním rizikem kombinací AP jsou
 - Zvýšené riziko EPS
 - Hypotenze

Mechanismus účinku antipsychotik

- Všechna antipsychotika blokují dopaminové D2 receptory a většina také serotoninové 5-HT₂ receptory, klozapin blokuje i D4 receptory
- Antipsychotická účinnost je obvykle přímo úměrná síle D2 blokády (pro terapeutický efekt je potřeba blokovat ca. 80 % D2 receptorů)
- Nástup účinku je vázán na up-regulaci D2 receptorů
- Topograficky vede blokáda D2 receptorů k rozdílným účinkům:
 - Mesolimbický systém – redukce pozitivních příznaků
 - Nigrostriatální systém – EPS
 - Tuberoinfundibulární oblast – hyperprolaktinemie
 - Mesokortikální oblast – zhoršení již existujícího hypodopaminergního stavu souvisejícího s negativními a kognitivními příznaky
 - Hypothalamus + periferie – neuroleptický maligní syndrom
- Atypika jsou relativně selektivní pro D2 receptory v mesolimbické oblasti
- D4 receptory – vyskytují se převážně v čelním laloku a hipokampu, ne ve striatu
- Řada antipsychotik blokuje Ach receptory – tlumí EPS (opačný efekt v bazálních gangliích)

Význam blokády jednotlivých typů receptorů

- Antidopaminergní působení - nejvýznamnější pro antipsychotické působení
- Antiserotoninový účinek (5HT-2A,C) – zlepšení negativních příznaků schizofrenie
- Antihistaminový účinek - výrazný útlum, zvýšená chuť k jídlu a s tím spojené zvýšení hmotnosti
- Anticholinergní - sucho v ústech, zpomalení peristaltiky střev, zhoršení stavu u pacientů s hypertrofií prostaty či glaukomem, zhoršení kognice x zmírnění EPS
- Adrenolytický - pokles krevní tlaku s rizikem pádu

Účinnost antipsychotik

- Klozapin (působí i na negat. příznaky) > typická AP > atypická AP

! Klozapin způsobuje během 1. roku u 0,3 % pacientů agranulocytózu, nutnost monitorovat počty krvinek

! Typika - EPS

Přehled mechanismů účinku antipsychotik

	Receptorová afinita							Hlavní nežádoucí účinky		
	D1	D2	D4	alfa	H1	mACH	5-HT2	EPS	SE D	HYPOT
Chlorpromazin	++	+++		+++	++	++	++	++	++	++
Thioridazin	+	++		+++	+	++	++	+	++	++
Haloperidol	+	+++		++	-	+/-	+	+++	-	++
Flupenthixol	++	+++		++	++	-	+++	++	+	+
Sulpirid	-	+++		-	-	-	-	+	+	-
Klozapin	++	++	+++	++	++	++	+++	-	++	+
Risperidon	-	++	+++	++	++	++	+++	+	++	+
Sertindol	-	++		++	-	-	+++	+	+	++
Kvetiapin	-	+		+++	-	+	+	+	++	++
Aripiprazol	-	+++ (PA)		+	+	-	++	-	+	-
Zotepin	++	++		+	+	+	+	-	+	-

Dělení atypických AP dle mechanismu účinku

- Selektivní antagionisté D2 receptorů
 - Sulpirid, amisulpirid
- Antagonisté D2, 5HT-2, alfa (SDA preparáty)
 - Risperidon, ziprasidon, sertindol
- Multireceptoroví antagionisté (MARTA) – D2, 5HT-2, alfa, H1, M Ach
 - Klozapin, olanzapin, kvetiapin, zotepin

Antipsychotikum + antidepresivum

- Tato kombinace se často používá u schizoafektivních poruch a psychotické deprese
- Navíc je u AD prokázána účinnost na negativní příznaky schizofrenie – studie dokumentují účinnost trazodonu a IMAO

Antipsychotikum + stabilizátor nálady

- Lithium
 - Některé práce naznačovaly, že lithium může zvýšit účinnost standardních AP, avšak většina kontrolovaných studií tento benefit neprokázala
 - Navíc kombinace Li + AP může zvýšit riziko EPS
- Karbamazepin
 - Přínos augmentace karbamazepinem nebyl jasně prokázán
 - Současně zásadní nevýhodou přidání karbamazepinu k AP je významná redukce plazmatických hladin AP
- Valproát
 - Valproát má smysl přidat k typikům i atypikům za účelem kontroly agitovanosti a možná i s vlivem na +/- příznaky schiz.