

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 22.02.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 20.03.2019

© Akademia Medycyny

Interakcje leków u pacjenta hospitalizowanego w OIT – wybrane zagadnienia praktyczne

Drug interactions in patients hospitalized in ICU – selected practical issues

Jarosław Woroń^{1,3}, Wojciech Serebnicki², Jerzy Wordliczek²

¹ Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

² Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, UJ CM, Kraków

³ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, UJ CM, Kraków



Streszczenie

Problem interakcji leków stosowanych w OIT staje się coraz istotniejszy. Powszechnie stosowana politerapia zwiększa ryzyko występowania interakcji, których konsekwencje mogą doprowadzić do zmniejszenia skuteczności stosowanego leczenia oraz do wzrostu powikłań. W pracy zebrano najistotniejsze interakcje leków stosowanych często i coraz częściej u pacjentów hospitalizowanych na OIT. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 385-404.*

Słowa kluczowe: intensywna terapia, leczenie, interakcje leków

Abstract

The problem of drug interactions used in ICU is becoming more and more important. Commonly used polytherapy increases the risk of interactions, the consequences of which may reduce the effectiveness of treatment and the increase in complications. The most important drug interactions used frequently and more frequently in patients hospitalized in ICUs were collected at paper. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 385-404.*

Keywords: intensive care, pharmacotherapy, drug interactions

Wstęp

W OIT dominującą metodą farmakoterapii jest politerapia. W przypadku stosowaniu już 2 leków dochodzi do wzrostu ryzyka wystąpienia powikłań i ryzyko to rośnie wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych leków. Ocena interakcji leków w OIT nie jest powszechna, co sprawia, że nierzadko mamy do czynienia z występowaniem powikłań będących konsekwencją stosowanej wielolekowości. W znakomitej większości interakcje u pacjenta hospitalizowanego w OIT są możliwe do prewencji.

Interakcje leków stosowanych w analgosedacji

Leki stosowane w protokołach analgosedacji są jednymi z najczęściej stosowanych w OIT. W wyborze leków sedacyjnych, a także przeciwbólowych, należy kierować się rozpoznaniem, rokowaniem, korzyściami wynikającymi z zastosowania leków o krótkim czasie działania, co w znacznej liczbie przypadków umożliwi szybszą ocenę neurologiczną oraz szybszy powrót czynności oddechu. Skuteczność leków stosowanych w analgosedacji może być modyfikowana

poprzez jednoczasowo podawane inne leki, które w mechanizmie interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych mogą zmieniać skuteczność tej procedury [1,2]. W wyniku interakcji może dochodzić do zmniejszenia efektywności leków, a to może być bezpośrednio związane ze zjawiskiem tzw. „zbyt płytkiej” analgesodacji, co z kolei może być odpowiedzialne za:

- występowanie napadów lęku/paniki,
- „samodzielne próby” ekstubacji,
- nasiloną odpowiedź stresową,
- hipoksemię,
- niedokrwienie mięśnia sercowego,
- wydłużenie pobytu w OIT
- zwiększenie kosztów hospitalizacji [1,2].

Nie wolno zapominać, że leki używane w OIT mogą powodować zaburzenia w zakresie występowania reakcji lękowych, a także zaburzeń snu, co w konsekwencji także może wpływać na skuteczność leków stosowanych w protokołach sedacyjnych [3,4].

I tak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą powodować skrócenie czasu snu oraz spłycenie snu.

Adrenalina, noradrenalina oraz dopamina mogą spłycać sen oraz sedację w wyniku wpływu zarówno na receptory układu adrenergicznego, jak i (dopamina) działanie agonistyczne w stosunku do receptorów D2 [1,3,4].

Leki beta adrenolityczne o dużej objętości dystrybucji, np. propranolol, betaksolol, w mniejszym stopniu metoprolol, mogą powodować bezsenność oraz koszmary senne, głównie w mechanizmie ośrodkowym. Także stosowany w zaburzeniach rytmu serca amiodaron może powodować koszmary senne oraz w niektórych przypadkach może powodować spłycenie sedacji [1,3-5].

Glikokortykosteroidy mogą powodować zaburzenia snu, głównie w mechanizmie zmniejszenia wydzielania melatoniny. Bezsenność oraz spłycenie sedacji mogą również powodować fluorochinolony oraz leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Leki te powodują także skrócenie czasu snu i spłycenie snu.

Z kolei fenytoina może indukować objawy niepożądane pod postacią przerywanego snu [4,5]. W protokołach analgesodacji stosowane są leki z różnych grup farmakologicznych. Należą do nich:

- opioidy (morfina, oksykodon, fentanyl, remifentanyl, sufentanyl),
- benzodiazepiny (midazolam),

- haloperidol,
- propofol,
- ketamina,
- tiopental,
- deksmedetomidyna [1,2].

Każdy z wymienionych leków może indukować niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Możliwość prewencji niekorzystnych interakcji leków jest jednym z większych problemów, z jakimi spotyka się lekarz w OIT [1,2].

Interakcje opioidów

Pomiędzy analgetykami opioidowymi występują znaczące różnice pomiędzy ich profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, a różnice te powinny być jednym z czynników wyboru analgetyków opioidowych (tabela I).

Warto pamiętać, że stosując leki przeciwbólowe powinniśmy wybierać leki o jak najkrótszym okresie latencji, który określa czas do wystąpienia efektu przeciwbólowego po podaniu analgetyku. W terapii bólu nie zaleca się podawania leków przeciwbólowych domięśniowo oraz doodbytniczo z uwagi na znaczną fluktuację efektu analgetycznego podawanych tymi drogami leków przeciwbólowych.

W leczeniu bólu nie należy stosować petydyny. Petydyna należy do analgetyków opioidowych, jest 10-krotnie słabsza od morfiny i posiada działania antycholinergiczne, co spowodowało, że przez wiele lat funkcjonował mit, że jest jedynym opioidem, który może być stosowany w bólach kolkowych. Metabolit petydyny – norpetydyna, zwiększa ryzyko wystąpienia przetrwałego bólu pooperacyjnego, gdyż w strukturach OUN powoduje generowanie uwalniania licznych czynników pronocyceptywnych (jest agonistą NMDA) oraz działając cholinolitycznie upośledza funkcjonowanie naszych endogennych szlaków kontroli bólu. Norpetydyna ulega kumulacji w strukturach OUN, wykazując działanie neurotoksyczne. Ulega także kumulacji w mleku matki, co powoduje, że jest bezwzględnie przeciwwskazana do podawania w trakcie porodu.

Interakcje analgetyków opioidowych

Parametry farmakokinetyczne analgetyków opioidowych zebrano w tabeli II. Znajomość parametrów farmakokinetycznych daje możliwość przewidywania potencjalnych interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Tabela I. Charakterystyka najczęściej stosowanych analgetyków opioidowych

Table I. Characteristics of the most commonly used opioid analgesics

analgetyk opioidowy	krótka charakterystyka
tramadol	Działający ośrodkowo syntetyczny opioidowy lek przeciwbólowy, agonista receptorów μ , δ i κ . Wykazuje również działanie przeciwkaszlowe. Hamuje zwrotny wychwyty noradrenaliny i serotoniny w synapsach zstępującego układu przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym. Podawany doustnie działa około 5 razy słabiej niż morfina stosowana p.o., podawany pozajelitowo działa około 10 razy słabiej niż morfina podawana parenteralnie. Po podaniu p.o. dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, dostępność biologiczna wynosi 75%, t_{max} po podaniu w postaci o standardowym uwalnianiu – ok. 2 h, t_{max} po podaniu w postaci o przedłużonym uwalnianiu ok. 5 h. W 20% wiąże się z białkami osocza. Działanie przeciwbólowe rozpoczyna się 15-30 min po podaniu i trwa zwykle 3-4 h. Działanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu utrzymuje się przez 6-8 h. Przenika przez łożysko i w małym odsetku wydziela się z pokarmem kobiecym, nie jest zalecany u karmiących. Metabolizowany jest w wątrobie z udziałem cytochromu P-450, m.in. do aktywnej postaci O-demetylotramadolu, mającego powinowactwo do receptorów μ i siłę działania większe niż związek macierzysty. $t_{1/2}$ tramadolu wynosi 5-6 h, $t_{1/2}$ O-demetylotramadolu – ok. 7,5 h. U osób z niewydolnością nerek, wątroby lub w podeszłym wieku $t_{1/2}$ się wydłuża. Wydalany jest przez nerki (w 90%) i w mniejszym odsetku z kałem.
morfina	Silnie działający lek przeciwbólowy, pochodna fenantrenowa o charakterze czystego agonisty, szczególnie w stosunku do receptorów opioidowych typu μ . Znacznie słabiej działa na κ i δ . Oddziałując na OUN wykazuje silne działanie przeciwbólowe i uspokajające; działa depresyjnie na ośrodek oddechowy i kaszlowy w rdzeniu przedłużonym (efekt przeciwkaszlowy występuje przy mniejszych dawkach niż efekt przeciwbólowy). Może powodować uwalnianie histaminy z rozszerzeniem naczyń obwodowych lub bez niego. Wpływa na układ hormonalny; zwiększa stężenie prolaktyny, zmniejsza stężenie kortyzolu i testosteronu we krwi. Może być podawana p.o., s.c., i.m. i.v., zewnątrzoponowo i podopajęczynówkowo (preparaty morfiny bez substancji konserwujących). Dostępność biologiczna po podaniu p.o. wynosi 20-75% (średnio ok. 30%). Po podaniu p.o. podlega efektowi „pierwszego przejścia” i dopiero kolejne dawki ujawniają pełne działanie. Początek działania po podaniu s.c. występuje po 15 min, po wstrzyknięciu i.v. – po 2-3 min (maks. efekt występuje po ok. 30 min, co jest związane z wolnym przenikaniem przez barierę krew-mózg i koreluje z maksymalnym stężeniem leku w płynie mózgowo-rdzeniowym), po podaniu p.o. preparatu o natychmiastowym uwalnianiu – 30 min, po podaniu p.o. preparatu o kontrolowanym uwalnianiu – 1,5 h. $t_{1/2}$ wynosi ok. 1,5-4 h. Pokarm zwiększa dostępność biologiczną morfiny. Wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami) w 35-40%, dobrze przenika do tkanek, słabo zaś do OUN, co jest wynikiem małej lipofilności. Metabolizowana w wątrobie ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Wydalana jest w 70% z moczem, głównie w postaci morfino-3-glukuronianu (metabolit ten może być odpowiedzialny za występowanie hiperalgezji), morfino-6-glukuronianu (charakteryzującego się kilkakrotnie silniejszym działaniem analgetycznym w porównaniu z morfina) i związku macierzystego (10%) oraz z kałem (5-10%). Jej czynny metabolit morfino-6-glukuronian może się kumulować (zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek) i wyzwałać objawy neurotoksyczne. Niewielka skuteczność w bólu neuropatycznym
oksykodon	Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów κ , μ i δ w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Jest on agonistą receptorów opioidowych niewykazującym działania antagonistycznego. Wykazuje działanie przeciwbólowe i uspokajające. Oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu uwalnia się dwufazowo, z początkowym krótkim $t_{1/2}$ wynoszącym 0,6 h w odniesieniu do ok. 40% substancji czynnej oraz dłuższym $t_{1/2}$ wynoszącym 6,9 h w odniesieniu do ok. 60% substancji czynnej. t_{max} wynosi 3 h, dostępność biologiczna – 42-87%. $t_{1/2}$ w okresie eliminacji wynosi 4-6 h, pozorny $t_{1/2}$ eliminacji postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosi 4,5 h, stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu ok. doby. Wiąże się z białkami w 45%. Metabolizowany jest w jelicie i w wątrobie z udziałem enzymów cytochromu P-450 do noroksykodonu i oksymorfonu oraz do różnych związków sprzężonych z kwasem glukuronowym. Metabolity nie przyczyniają się w istotny sposób do ogólnego działania farmakodynamicznego oksykodonu. Oksykodon i jego metabolity wydalane są z moczem i kałem. Lek przenika przez łożysko i do mleka matki. W celu przeciwdziałania występowaniu zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego wywołanych przez oksykodon, lek można stosować w postaci preparatów złożonych z naloksonem, który zmniejsza ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego poprzez hamowanie oddziaływania oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita. Szczególnie skuteczny w bólu trzewnym, wykazuje skuteczność w bólu nocyceptywnym i neuropatycznym

analgetyk opioidowy	krótka charakterystyka
fentanyl	<p>Silnie działający syntetyczny lek przeciwbólowy z grupy opioidów, agonista receptorów opioidowych μ. Działa ok. 100 razy silniej niż morfina (0,1 mg fentanylu odpowiada pod względem działania przeciwbólowego w przybliżeniu 10 mg morfiny), co wynika z lepszej rozpuszczalności w tłuszczach i łatwiejszego przenikania przez barierę krew–mózg. Po podaniu w postaci przezskórnego systemu terapeutycznego stężenie fentanylu w osoczu stopniowo zwiększa się przez 12-24 h, a następnie jego wartości utrzymują się w trakcie stosowania plastra. Przezskórny system terapeutyczny zapewnia ciągłe podawanie leku przez 72 h. Po usunięciu plastra stężenie osoczowe fentanylu zmniejsza się o 50% średnio po 17 h (13-22 h). Po podaniu na błonę śluzową jamy ustnej fentanyl jest szybko wchłaniany, dostępność biologiczna wynosi 65% (50% dawki wchłania się z błony śluzowej, 50% jest połykane, przy czym 30% połkniętej dawki przenika również do krwi); t_{max} wynosi wówczas ok. 1 h. Po podaniu i.v. stężenie osoczowe fentanylu zmniejsza się gwałtownie (szybka redystrybucja do tkanki tłuszczowej, mięśniowej i płucnej), $t_{1/2}$ poszczególnych faz dystrybucji wynoszą odpowiednio: ok. 1 min i 18 min, a $t_{1/2}$ eliminacji ok. 17 h. Po podaniu podopaliczkowym $t_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosi ok. 22 h. U chorych poddawanych operacjom na aorticie brzusznej z jej zaciskaniem obserwuje się wydłużenie $t_{1/2}$ eliminacji. Fentanyl w 80-85% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami i α1-glikoproteiną. Metabolizowany jest w wątrobie. Ok. 75% dawki wydalane jest w postaci nieczynnych metabolitów w ciągu 24 h, z moczem i żółcią, jedynie 10% z moczem w postaci niezmięnionej. Uwaga na interakcje farmakokinetyczne (CYP3A4), nie jest skuteczny w bólu neuropatycznym</p>
buprenorfina	<p>Silnie działający opioidowy lek przeciwbólowy, półsyntetyczna pochodna tebainy, częściowy agonista receptorów opioidowych μ i δ oraz antagonist receptorów κ. Silniej niż morfina wiąże się z receptorem opioidowym typu μ, ale wykazuje mniejszą aktywność wewnętrzną. Powoduje zwężenie źrenic, nie wywołuje euforii. Dobrze się rozpuszcza w tłuszczach, w 96% wiąże się z białkami osocza. Cechuje się małą dostępnością biologiczną po podaniu doustnym ze względu na inaktywację w jelitach i wątrobie, dlatego podaje się ją i.v., s.c., s.l. oraz przezskórnie; dostępność biologiczna wynosi 55-90%. Przenika do OUN i przez łożysko. Początek działania po podaniu s.c. następuje po 5-10 min, s.l. 10-20 min, a maks. efektu odpowiednio: 1 h i 2-3 h po podaniu. Po podaniu w postaci systemu transdermalnego stężenie zwiększa się powoli i stopniowo, minimalne stężenie skuteczne występuje po 12-24 h, t_{max} wynosi 60-80 h; po usunięciu plastra $t_{1/2}$ wynosi ok. 30 h, wydalanie jest wolniejsze niż po podaniu i.v. Metabolizowana w wątrobie do N-dealkilobuprenorfiny (norbuprenorfiny) i metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym. Specyfika długiego czasu działania buprenorfiny polega na długim czasie dysocjacji z receptora opioidowego. Wydalana w 2/3 w postaci niezmięnionej z kałem i w 1/3 w postaci metabolitów z moczem.</p>
metadon	<p>Silnie działający lek przeciwbólowy o własnościach agonisty opioidowego. Dodatkowo wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA. Po podaniu p.o. działa 2-krotnie słabiej niż po podaniu pozajelitowym. Dostępność biologiczna metadonu wynosi 85%. Początek działania następuje 30-60 min po podaniu p.o., kilka min po podaniu i.v. Szczyt działania po 1,5-2 h, efekt utrzymuje się 4-8 h. Metabolizowany w wątrobie, nieczynne metabolity usuwane są z żółcią i moczem. $t_{1/2}$ wynosi 13-50 h, a stacjonarne stężenie w surowicy krwi uzyskuje się po 3-5 dniach. Powtarzanie dawek prowadzi do kumulacji. Po nagłym odstawieniu metadonu mogą wystąpić objawy zespołu odstawienia, jednak o łagodniejszym przebiegu niż po odstawieniu morfiny. Uwaga na interakcje farmakokinetyczne (CYP3A4)</p>
tapentadol	<p>Tapentadol jest silnie działającym lekiem przeciwbólowym z właściwościami agonisty receptora opioidowego μ oraz dodatkowymi właściwościami hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Tapentadol wywołuje działanie przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów. Skuteczny w leczeniu zarówno bólu nocycyptywnego, jak i neuropatycznego, z uwagi na farmakologiczny mechanizm działania wykazuje „efekt oszczędzający w stosunku do receptora opioidowego”.</p>
nalbufina	<p>agonista receptorów opioidowych typu kappa, antagonist receptorów typu mi, może być stosowana u kobiet ciężarnych i karmiących</p>

Tabela II. Parametry farmakokinetyczne analgetyków opioidowych
Table II. Pharmacokinetic parameters of opioid analgesics

analgetyk opioidowy	% wiązania z białkami krwi	objętość dystrybucji (l/kg)	okres półtrwania	metabolizm I fazy	metabolizm II fazy
Morfina	30	245	3	CYP3A4	UGT2B7
Fentanyl	84	4	3,5	CYP3A4	
Tramadol	20	2,6	6,7	CYP2D6 CYP3A4	
Oksykodon	45	2,6	3,7	CYP2D6 CYP3A4	UGT2B7
Metadon	85-90	1-8	8-59	CYP3A4	
Kodeina	7-25	3-6	3-4	CYP2D6 CYP3A4	UGT2B7
Tapentadol	20	540	4	CYP2D6 CYP2C9 CYP2C19	UGT1A9 UGT2B7
Petydyna	40	3-5	4	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	
Buprenorfina	96	188-335	3-4	CYP3A4 CYP2C8	UGT1A1 UGT1A3 UGT2B7

Interakcje tramadolu

Tramadol ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP2D6. W wyniku tego metabolizmu powstaje farmakologicznie czynny metabolit O-dezmetylotramadol (M1). Z tego też względu nie zaleca się równoczesnego stosowania tramadolu z lekami hamującymi aktywność CYP2D6, gdyż hamuje to powstawanie czynnego metabolitu z jednej strony, z drugiej strony może prowadzić, szczególnie w przypadku stosowania form o przedłużonym działaniu do wystąpienia objawów niepożądanych, a nawet toksycznych. Nie należy zapominać, że w rasie kaukaskiej, 5-10% populacji to osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2D6, i dlatego u tych pacjentów ryzyko niepożądanych interakcji farmakokinetycznych jest dodatkowo spotęgowane. W mechanizmie działania tramadolu oprócz wpływu na receptory opioidowe istotne jest także hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny w układzie antynocycyptywnym zstępującym, co z kolei pociąga za sobą wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego.

Ostrożność należy zachować przy łącznym stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w szczególności amitriptyliny) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (w szczególności fluoksetyny i paroksetyny), gdyż skojarzenie takie

z jednej strony hamuje metabolizm tramadolu, z drugiej zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek. Nie należy kojarzyć tramadolu z karbamazepiną, gdyż powstający w wyniku interakcji N-demetylotramadol nie działa analgetycznie, natomiast indukuje wystąpienie napadu padaczkowego.

Niekorzystne jest także stosowanie metoklopramidu jako leku przeciwwymiotnego podczas terapii tramadolem. Metoklopramid jest silnym inhibitorem metabolizmu tramadolu, co zmniejsza efektywność przeciwbólową metabolitów tramadolu. Tramadolu nie można także kojarzyć z setronami, np. ondansetron z uwagi na antagonizowanie aktywowania przez lek zstępujących szlaków antynocycyptywnych. Nie zaleca się jednoczesowego podawania tramadolu z mirtazapiną, z uwagi na działanie antagonistyczne w stosunku do receptora 5-HT₃ mirtazapiny. Tramadol nasila działanie depresyjne na OUN leków nasennych, pochodnych benzodiazepiny oraz leków neuroleptycznych. Podany łącznie z neuroleptykami może wywołać drgawki. Stosowanie tramadolu z lekami hipotensyjnymi zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii.

Interakcje morfiny

Morfina działa synergicznie z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Morfina nasila działanie leków przeciwzakrzepowych. Jednocześnie stosowane z morfiną ranitydyna, oksazepam oraz lorazepam mogą hamować glukuronidację morfiny i może zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Metoklopramid zwiększa absorpcję morfiny z przewodu pokarmowego i nasila jej efekt sedatywny. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, a w szczególności klomipramina i amitryptylina powodują wydłużenie okresu półtrwania morfiny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu morfiny i benzodiazepin, gdyż połączenie takie zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Ma to szczególne znaczenie przy skojarzeniu morfiny i alprazolamu, który wykazuje efekt przeciwbólowy działając przez receptor opioidowy typu μ . Nie należy podawać u pacjentów przyjmujących morfinę diklofenaku i aceklofenaku z uwagi na hamowanie przez te leki glukuronidacji morfiny, co wydłuża jej czas eliminacji. Morfina może zmniejszać biodostępność z przewodu pokarmowego fluorochinolonów, co należy bezwzględnie uwzględnić w trakcie stosowania jednoczesowego tych leków. Morfina zwiększa stężenie gabapentyny. W przypadku stosowania morfiny z fenotiazynami, lekami przeciwdepresyjnymi oraz NLPZ wzrasta ryzyko występowania mioklonii.

Interakcje fentanylu

Fentanyl nasila depresyjny wpływ na OUN leków nasennych, uspokajających, pochodnych benzodiazepiny oraz leków przeciwhistaminowych przenikających do OUN. Fentanyl ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu 3A4, stąd też należy zachować ostrożność przy kojarzeniu fentanylu z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu. Szczególną ostrożność należy zachować przy kojarzeniu fentanylu i klarytromycyny. Połączenie to zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Interakcje oksykodonu

W przypadku oksykodonu z uwagi na profil farmakokinetyczny tego leku ryzyko niekorzystnych interakcji jest niewielkie. Za działanie analgetyczne odpowiada głównie lek macierzysty przy pomijalnym efekcie metabolitów. Nie wolno zapominać o potencjalnych interakcjach oksykodonu z benzodiazepinami, które mogą prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. W przypadku podania oksykodonu z induktorami izoenzymu CYP3A4, który bierze udział

w metabolizmie leku (ryfampicyna, dziurawiec, karbamazepina, deksametazon) stwierdzono zmniejszenie dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym oraz skrócenie okresu półtrwania leku. Z kolei silne inhibitory CYP3A4 mogą wydłużać czas eliminacji leku. W przypadku jednoczesowego stosowania z fluwoksaminą lub sertralina zwiększa się ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. W przeciwieństwie do morfiny, oksykodon nie zmniejsza biodostępności fluorochinolonów stosowanych drogą doustną.

Interakcje remifentanylu

Remifentanyl nasila działanie anestetyków oraz pochodnych benzodiazepiny, konieczna jest modyfikacja dawkowania. Nie należy mieszać remifentanylu w jednym roztworze z propofolem, płynem Ringera buforowanym mleczanem ani mieszaniną 5% roztworu glukozy i płynu Ringera buforowanego mleczanem, ale można podawać przez jedną kaniulę i.v. Nie podawać w jednym zestawie z krwią lub osoczem [3,4,7,8].

Interakcje sufentanylu

Równoczesne stosowanie anestetyków, leków uspokajających i wpływających depresyjnie na OUN nasila działanie sufentanylu. Ranitydyna wydłuża metabolizm sufentanylu. Inhibitory MAO nasilają depresję oddechową. Równoczesne podanie pochodnych benzodiazepiny może spowodować spadek średniego ciśnienia tętniczego i zmniejszenie oporu obwodowego. U pacjentów przyjmujących β -adrenolityki i antagonistów wapnia nasila tendencję do bradykardii. Itrakonazol i rytonawir mogą hamować metabolizm sufentanylu [3,4,7,8].

Interakcje benzodiazepin-midazolam

Midazolam nasila ośrodkowe działanie uspokajające neuroleptyków, leków uspokajających, leków przeciwdepresyjnych, środków nasennych, leków przeciwbólowych i środków znieczulających. Równocześnie stosowany z opioidowymi lekami przeciwbólowymi nasila działanie uspokajające, może spowodować wystąpienie depresji oddechowo-krażeniowej. Podanie midazolamu z dużą dawką fentanylu może wywołać znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego; dotyczy to zwłaszcza noworodków. Midazolam podany dożylnie zmniejsza proporcjonalnie do dawki zapotrzebowanie na halotan stosowany w celu podtrzymania znieczulenia ogólnego. Lek ogranicza tachykardię i wzrost ciśnienia tętniczego powodowane

przez ketaminę. W przypadku zastosowania midazolamu w premedykacji należy zmniejszyć o ok. 15% dawkę tiopentalu stosowaną w indukcji znieczulenia ogólnego. Inhibitory izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450, np. erytromycyna, diltiazem, werapamil, itrakonazol, podawane równoległe z midazolamem mogą zmniejszać klirens osoczowy midazolamu i wydłużać jego działanie. Ryfampicyna zmniejsza stężenie midazolamu we krwi. Również karbamazepina może zmniejszać siłę działania midazolamu. Z kolei cyklosporyna, amiodaron, neuroleptyki klasyczne hamują hydroksylację midazolamu. Równoległe podawanie midazolamu z digoksyną, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku może powodować zwiększenie jej stężenia w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pochodnych benzodiazepiny u chorych przyjmujących lewodopę, ponieważ mogą one zmniejszać jej skuteczność. Midazolam wytrąca się w obecności wodorowęglanu sodu [3,4,7].

Interakcje haloperydolu

Równoległe stosowanie z lekami, mogącymi wydłużać odstęp QT, takimi jak: prokainamid, amiodaron, sotalol, moksyflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, amitryptylina, pochodne fenotiazyny, sertindol, cisapryd, bretylium, zwiększa ryzyko wystąpienia komorowych zaburzenia rytmu serca, w tym *torsade de pointes*; leków tych nie należy stosować równoległe. Stosowanie haloperydolu i leków mogących wywołać zaburzenia elektrolitowe może powodować zwiększenie ryzyka zaburzeń komorowych serca; należy unikać stosowania leków moczopędnych, szczególnie powodujących hipokaliemię. Metabolizm haloperydolu przebiega kilkoma szlakami, w tym glukoronizacji oraz przez system enzymów cytochromu P-450 (szczególnie CYP 3A4 lub CYP 2D6). Hamowanie tych szlaków przez inne leki lub przez zmniejszenie aktywności enzymów CYP 2D6 może spowodować zwiększenie stężenia haloperydolu i zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z wydłużeniem odstępu QT. Zwiększenie stężenia haloperydolu może wystąpić podczas równoległego stosowania z substratami lub inhibitorami izoenzymów CYP3A4 lub CYP2D6, takimi jak: itrakonazol, buspiron, wenlafaksyna, alprazolam, fluwoksamina, fluoksetyna, sertralina, chlorpromazyna i prometazyna, jak również itrakonazolu i paroksetyny. Konieczne może być zmniejszenie dawki haloperydolu. Karbamazepina,

fenobarbital i ryfampicyna zmniejszają stężenie haloperydolu w osoczu; konieczne może być dostosowanie dawkowania. Walproinian sodowy, hamujący proces glukuronizacji, nie wpływa na stężenie haloperydolu w osoczu. Haloperydol nasila działanie leków hamujących OUN – leki nasenne, uspokajające, opioidowe leki przeciwbólowe. W przypadku równoległego stosowania z metyldopą może wystąpić nasilenie działań niepożądanych ze strony OUN. Haloperydol może osłabiać działanie adrenomimetyków oraz odwracać działanie środków obniżających ciśnienie tętnicze blokujących receptory adrenergiczne. W stosunku do innych leków obniżających ciśnienie tętnicze może nasilać ich działanie. Lek może osłabiać działanie lewodopy. Może hamować eliminację trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych, zwiększając ich stężenie w osoczu. Może nasilać działanie cholinolityków. Ponieważ haloperydol jest inhibitorem CYP2D6 może wpływać na stężenie leków ulegającym metabolizmowi przy udziale tego izoenzymu. Może nasilać neurotoksyczne działanie soli litu; jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego zastosowania haloperydolu i litu, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę haloperydolu, natomiast stężenie litu monitorować i utrzymywać poniżej 1 mmol/l; w przypadku wystąpienia objawów zespołu przypominającego encefalopatię, należy natychmiast zaprzestać stosowania tych leków. Haloperydol może działać antagoniście do fenindionu. Ponieważ haloperydol obniża próg drgawkowy, należy zwiększyć dawki leków przeciwdrgawkowych. W przypadku równoległego stosowania leków cholinolitycznych zwiększa się ryzyko działań niepożądanych. W przypadku hipotonii po zastosowaniu haloperydolu nie należy stosować katecholamin ze względu na ryzyko paradoksalnego obniżenia ciśnienia tętniczego [5-8].

Interakcje propofolu

W przypadku stosowania propofolu nie zaobserwowano niezgodności farmakologicznej ze środkami: zwiotczającymi, znieczulenia miejscowego i stosowanymi podczas znieczulenia ogólnego, lekami przeciwbólowymi. Ponieważ stosowanie propofolu z lekami stosowanymi w premedykacji oraz innymi lekami sedatywnymi, nasennymi, opioidami i anestetykami wziewnymi potęguje jego działanie znieczulające i uspokajające konieczne może być zmniejszenie dawek leku. Po podaniu fentanylu może nastąpić zwiększenie stężenia propofolu we krwi, co może prowadzić do

zwiększonej częstości bezdechów. Po zastosowaniu suksametonium lub neostygminy może wystąpić bradykardia i zatrzymanie serca. Istnieje ryzyko wystąpienia leukoencefalopatii u pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną. Nie należy spożywać alkoholu 8 h przed podaniem propofolu i 8 h po jego podaniu [3,5,8].

Interakcje ketaminy

Stosowanie z ketaminą barbituranów lub analgetyków opioidowych, a także zastosowanie pochodnych benzodiazepiny w premedykacji może powodować przedłużenie czasu ustępowania znieczulenia. Ze względu na niezgodności ketaminy nie należy mieszać z barbituranami oraz diazepamem. Inne leki znieczulające ogólnie blokują pobudzenie przez ketaminę układu sercowo-naczyniowego zależne od OUN; podczas jednoczesnego znieczulenia halotanem lub enfluranem może wystąpić depresja układu sercowo-naczyniowego. Halotan spowalnia metabolizm wątrobowy ketaminy oraz jej dystrybucję i redystrybucję. Pochodne benzodiazepiny mogą zwiększać stężenie ketaminy we krwi i zmniejszają jej klirens. Podtlenek azotu zmniejsza zapotrzebowanie na ketaminę. Równoległe stosowanie galaminy może powodować wystąpienie tachykardii, natomiast pankuronium może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia; leków tych nie należy stosować równoległe z ketaminą. Hormony tarczycy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia i tachykardii. Ketamina wydłuża czas trwania hamowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez atrakurium i tubokurarynę i przyspiesza wystąpienie depresji oddechowej z bezdechem. Równoległe stosowanie ketaminy, szczególnie w dużych dawkach lub w przypadku szybkiego podania i wziewnych leków znieczulających może zwiększać ryzyko bradykardii, spadku ciśnienia tętniczego i zmniejszenia pojemności minutowej serca. Środki powodujące depresję OUN mogą nasilać zahamowanie OUN wywołane przez ketaminę i zwiększać ryzyko depresji oddechowej. W przypadku równoczesnego stosowania leków o działaniu przeciwlękowym, uspokajającym lub nasennym może być konieczne zmniejszenie dawki ketaminy. Ketamina może osłabiać nasenne działanie tiopentalu. Równoległe stosowanie ketaminy i leków przeciwnadciśnieniowych zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia. Równoległe stosowanie teofiliny powoduje obniżenie progu drgawkowego [3,5,8].

Interakcje tiopentalu

Tiopental nasila depresyjne działanie innych leków na struktury OUN. Poprzez indukcję enzymów mikrosomalnych w wątrobie tiopental zmniejsza efekt działania leków metabolizowanych przez enzymy mikrosomalne wątroby, np. steroidy, leki przeciwzapalne, niektóre NLPZ [6].

Interakcje deksmedetomidyny

Jednoczesne stosowanie deksmedetomidyny z lekami znieczulającymi, uspokajającymi, nasennymi i opioidowymi może nasilić ich działanie. W przypadku izofluranu, propofolu, alfentanyle i midazolamu nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych, jednak możliwe są interakcje farmakodynamiczne i dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki deksmedetomidyny. Deksmetomidyny nie należy podawać jednocześnie przez ten sam cewnik z krwią lub osoczem.

Efekt uspokajający deksmedetomidyny jest następstwem jej działania na receptory α_2 adrenergiczne zlokalizowane w miejscu sinawym, w pniu mózgu. Za działanie przeciwbólne odpowiada wiązanie leku z receptorami α_2A adrenergicznymi znajdującymi się w zwojach nerwowych korzeni tylnych nerwów rdzeniowych. Wpływ leku na układ krążenia jest dwufazowy i zależny od dawki. Początkowa infuzja powoduje zmniejszenie częstości skurczów serca i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Zwiększenie dawki może powodować skurcz naczyń, prowadząc do zwiększenia oporu naczyniowego, przy jednoczesnym zwolnieniu czynności serca. Udowodniono również, że deksmedetomidyna działa moczopędnie i hamuje dreszcze. Deksmetomidyna aktywując receptory adrenergiczne powoduje: zmniejszone wydzielanie śliny, zmniejszoną perystaltykę jelit, skurcz naczyń i mięśni gładkich, co może być nasilane przez jednoczesne stosowanie leków o działaniu cholinolitycznym. Powoduje również hamowanie wydzielania reniny, zwiększenie filtracji kłębuszkowej, zwiększone wydzielanie sodu i wody, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zmniejszenie uwalniania insuliny z trzustki. Deksmetomidyna wykazuje farmakokinetykę liniową (w zakresie dawek od 0,2 do 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Biologiczny okres półtrwania fazy szybkiej dystrybucji ($t_{0,5\alpha}$) wynosi około 6 minut, a okres półtrwania fazy eliminacji ($t_{0,5\beta}$) 2 do 2,5 godzin. W stanie stacjonarnym objętość dystrybucji wynosi 118 litrów. Wiąże się z białkami osocza w 94%. W niewielkim

stopniu jest wypierana z połączeń z białkami przez leki powszechnie stosowane w OIT. Biodostępność leku jest niska ze względu na efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Deksmetomidyna ulega metabolizmowi przy udziale cytochromu P-450, głównie CYP 2A6 do nieaktywnych metabolitów, jedna trzecia dawki ulega bezpośredniej N-glukuronidacji. Metabolity są wydalane z moczem (około 95%) oraz z kałem (4%). U pacjentów z niewydolnością wątroby dawkę leku należy zmniejszyć.

Na szczególną uwagę zasługuje połączenie ketaminy i propofolu, stosowane coraz powszechniej w oddziałach intensywnej terapii. Przeciwny wpływ równocześnie stosowanej ketaminy i propofolu na poszczególne układy (w szczególności układ krążenia i ośrodek oddechowy) zwiększa użyteczność kombinacji obu leków określaną mianem ketofolu [1,7,8]. W metodzie tej wykorzystuje się unikalne właściwości farmakologiczne ketaminy, takie jak:

- indukowanie skutecznej analgezji;
- zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy;
- podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi;
- hamowanie aktywacji cytokin prozapalnych;
- brak działania immunosupresyjnego;
- działanie przeciwdepresyjne (zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu stresu pourazowego, PTSD).

Nie należy zapominać, że ketamina jest jednym z najbardziej skutecznych antagonistów receptora NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginowy). Aktywacja tego receptora zarówno u pacjentów z bólem ostrym, jak i przewlekłym powoduje wzrost

ryzyka wystąpienia sensytyzacji ośrodkowej, co prowadzi do zmniejszenia skuteczności zarówno analgetyków opioidowych oraz benzodwuzepin. Poprzez zablokowanie tego receptora (tzw. blokada glutaminergiczna), ketamina nie tylko zapobiega rozwojowi tego zjawiska, ale także wywiera działanie przeciwdepresyjne, przez co zmniejsza częstość występowania zespołu stresu pourazowego, związanego z długim pobytem w oddziale intensywnej terapii.

U około 80% pacjentów stosuje się benzodwuzepiny i/lub propofol, co wiąże się z ryzykiem wywołania istotnych klinicznie objawów niepożądanych oraz wydłużenia czasu trwania sztucznej wentylacji i hospitalizacji w OIT. Należy podkreślić, że u 40-60% chorych hospitalizowanych w OIT poziom stosowanej analgesji jest niewłaściwy, z wyraźną tendencją w kierunku stosowania zbyt wysokich dawek leków, co skutkuje: hamowaniem napędu oddechowego, zaburzeniami funkcji poznawczych, zwiększonym ryzykiem akumulacji leków sedujących oraz analgetyków opioidowych, co także może być konsekwencją niekorzystnych interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami [1,2,8].

W OIT coraz częściej stosowane są szeroko rozumiane leki psychotropowe. Należą do nich leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, a także leki nasenne, w tym w szczególności leki „Z”.

Interakcje leków psychotropowych stosowanych w OIT

Interakcje leków przeciwdepresyjnych

Tabela III. Interakcje citalopramu/s-citalopramu

Table III. Interactions of citalopram/s-citalopram

Leki wydłużające QT	↑ ryzyka zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca, w tym komorowych zaburzeń rytmu
Acenokumarol	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Apiksaban	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Aripiprazol	Nieznaczny ↑ stężenia aripiprazolu i ryzyka działań niepożądanych
Aspiryna	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Aripiprazol	Przypadek zatrzymania moczu
Bromfeniramina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Buspiron	Przypadek zespołu serotoninowego i hiponatremii
Dekstrometorfan	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Dihydroergotamina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego

Leki wydłużające QT	↑ ryzyka zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca, w tym komorowych zaburzeń rytmu
Diuretyki tiazydowe	Przypadki hiponatremii
Donepezyl	Przypadek hepatotoksyczności
Duloksetyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Dziurawiec	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • ↓ stężenia citalopramu/s-citalopramu we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Esomeprazol	↑ stężenia citalopramu/s-citalopramu i ryzyka działań niepożądanych
Fentanyl	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Flukonazol	↑ ryzyka zespołu serotoninowego oraz działań niepożądanych citalopramu/s-citalopramu na skutek wzrostu jego stężenia we krwi
Glikokortykoidy	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Granisetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Inhibitory COX-2	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Itopryd	Przypadek późnych dyskinez
Karbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ stężenia citalopramu/s-citalopramu we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności • ↑ ryzyka hiponatremii
Klonidyna	Przypadki hiponatremii i sedacji
Klozapina	↑ stężenia klozapiny i ryzyka działań niepożądanych
Lamotrygina	Przypadek mioklonii
Lansoprazol	↑ stężenia citalopramu/s-citalopramu i ryzyka działań niepożądanych
Lewomepromazyna	<ul style="list-style-type: none"> • stężenia citalopramu/s-citalopramu we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych • potencjalne sumowanie działania na przewodnictwo w mięśniu sercowym
Linezolid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Lit	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Melatonina	Spowolnienie metabolizmu melatoniny i nasilenie jej działania i/lub ↑ ryzyka działań niepożądanych
Metoklopramid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Metoprolol	stężenia metoprololu we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych w tym bradykardii i hipotensji
Mikonazol	<ul style="list-style-type: none"> • stężenia citalopramu/s-citalopramu we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych • przypadek zespołu serotoninowego
Mirtazapina	Przypadek zespołu serotoninowego
Miōrząb japoński	↑ ryzyka powikłań krwotocznych
Moklobemid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Nefopam	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
NLPZ	3-15x ↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Okskarbazepina	↓ stężenia citalopramu/s-citalopramu we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Oksykodon	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Omeprazol	stężenia citalopramu/s-citalopramu we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Ondasetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Ostropest plamisty	Opisano przypadki: kaszlu Opisano przypadki: zaburzeń ejakulacji

Leki wydłużające QT	↑ ryzyka zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca, w tym komorowych zaburzeń rytmu
Palonosetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Pentazocyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Petydyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Prometazyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Propafenon	Nasilenie działań niepożądanych propafenonu
Rasagilina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ stężenia rasagiliny i ryzyka działań niepożądanych • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • ↑ ryzyka zaburzeń świadomości
Rifampicyna	↓stężenia i skuteczności citalopramu/s-citalopramu
Risperidon	Przypadki komorowych zaburzeń rytmu serca
Różeniec górski	Przypadki <ul style="list-style-type: none"> • mialgia • zaburzenia komorowe rytmu
Różeniec górski + trazodon	Przypadki: bóle dziąseł
Rywaroksaban	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Selegilina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
SSRI	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tiklopidyna	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
TLPD	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tramadol	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Trazodon	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Triploidyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tropisetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tryptany przeciwmigrenowe	↑ ryzyka zespołu serotoninowego (dyskusyjny)
Warfaryna	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Węgiel aktywowany	↓wchłaniania citalopramu/s-citalopramu z przewodu pokarmowego
Wortiooksetyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Żeń-szeń	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • Przypadki: zaburzeń ejakulacji i priapizmu

Tabela IV. Interakcje duloksetyny

Table IV. Duloxetine interactions

Acenokumarol	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Agomelatyna	Przypadek akatyzji/przypadek nadpotliwości
Apiksaban	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Aspiryna	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Bromfeniramina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Bupropion	Przypadek delirium

Ciprofloksacyna	↑↑ stężenia i działań niepożądanych duloksetyny – nie łączyć
Dekstrometorfan	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Dihydroergotamina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Dziurawiec	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • Przypadki: <ul style="list-style-type: none"> ○ zespół odstawienia duloksetyny ○ eskalacja lęku
Dym tytoniowy	↓ stężenia i skuteczności duloksetyny
Enkainid	↑ stężenia enkainidu i ryzyka działań niepożądanych
Enoksacyna	↑ stężenia duloksetyny i ryzyka działań niepożądanych
Fenotiazyny	↑ stężenia fenotiazyn we krwi i ryzyka działań niepożądanych
Fentanyl	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Flekainid	↑ stężenia flekainidu i ryzyka działań niepożądanych
Fluwoksamina	<ul style="list-style-type: none"> • Około 4-5 wzrost stężenia duloksetyny i ryzyka działań niepożądanych • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Glikokortykoidy	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Granisetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Inhibitory COX-2	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Klozapina	↑ ryzyka tachykardii i zmian ciśnienia
Kwetiapina	Przypadki zatrzymania moczu
Linezolid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Lit	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Lorazepam	Nasilenie sedacji po lorazepamie
Metoklopramid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Metoprolol	2-3x↑ stężenia metoprololu i ryzyka działań niepożądanych
Miłorząb japoński	↑ ryzyka powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Moklobemid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Nefopam	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
NLPZ	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Oksykodon	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Ondasetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Ostropest plamisty	Przypadki: nasilenie lęku, bóle głowy
Palonosetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Pentazocyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Petydyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Prometazyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Propafenon	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ stężenia propafenonu we krwi i ryzyka działań niepożądanych • Przypadki granulocytopenii
Razagilina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Różeniec górski	Przypadki: ostry ból gardła, zaburzenia połykania
Różeniec górski + sertralina	Przypadki: biegunka, żółtaczką, hepatotoksyczność
Rywaroksaban	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Selegilina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
SSRI	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tamoksifen	↓ transformacji tamoksifenu do aktywnych metabolitów - ↓ jego skuteczności w profilaktyce wznowy raka piersi
Tiklopidyna	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
TLPD	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ stężenia TLPD we krwi i ryzyka toksyczności / działań niepożądanych • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tramadol	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Trazodon	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Triploidyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tropisetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tryptany przeciwmigrenowe	↑ ryzyka zespołu serotoninowego (dyskusyjny)
Warfaryna	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego • Wypieranie warfaryny z połączeń z białkami osocza i wzrost działań niepożądanych warfaryny
Wenlafaksyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Wortioksetyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Żeń-szeń	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • Przypadki: nad potliwość, świąd skóry

Tabela V. Interakcje sertraliny

Table V. Sertraline interactions

Acenokumarol	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Amlodypina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ stężeni amlodypiny i ryzyka działań niepożądanych • Przypadki: bólów głowy, obrzęków
Apiksaban	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Aspiryna	Około 7x↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Cyzapryd	↑ stężenia cyzaprydu i ryzyka zaburzeń przewodnictwa oraz zaburzeń rytmu serca
Bromfeniramina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Dekstrometorfan	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Dihydroergotamina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Diuretyki	↑ ryzyka hiponatremii
Dolasetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Duloksetyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Dziurawiec	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Erytromycyna	↑ stężenia sertraliny i ryzyka zespołu serotoninowego
Esomeprazol	↑ stężenia sertraliny i ryzyka działań niepożądanych
Fentanyl	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Fenytoina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ stężenia i skuteczności sertraliny • ↑ ryzyka toksyczności fenytoiny

Glikokortykoidy	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Granisetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Indometacyna	Przypadek zespołu serotoninowego
Inhibitory COX-2	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego (mniejszy niż w przypadku NLPZ)
Jeżówka purpurowa	Przypadki: <ul style="list-style-type: none"> • nagła utrata włosów, • priapizm
Jeżówka purpurowa + mirtazapina	Przypadki zespołu serotoninowego
Karambola	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • Przypadki: <ul style="list-style-type: none"> • bruksizm, • bóle głowy, • nasilenie lęku
Karbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ stężenia i skuteczności sertraliny • ↑ ryzyka hiponatremii • ↑ stężenia karbamazepiny i ryzyka działań niepożądanych
Lamotrygina	Przypadki: męczliwości, sedacji, zaburzeń f. poznawczych – prawdopodobnie związane ze ↑ stężenia lamotryginy
Lerkanidypina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ stężenia lerkanidypiny i ryzyka działań niepożądanych • Przypadki: mialgii i wielomocz
Linezolid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Lit	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Metoklopramid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Miōrząb japoński	↑ ryzyka powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz dróg rodnych
Moklobemid	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Nefopam	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
NLPZ	3-15x↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Oksykodon	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • Przypadki halucynacji i drżeń
Ondasetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Ostropesł plamisty + agomelatyna	Przypadek hepatotoksyczności
Palonosetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Pentazocyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Petydyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Prometazyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Razagilina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Risperidon	W przypadku dawki sertraliny ≥ 150 mg - ↑ stężenia risperidonu i ryzyka działań niepożądanych
Różeniec górski + duloksetyna	Przypadki: biegunka, żółtaczkę, hepatoksyczność
Rywaroksaban	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Sok grejpfrutowy	↑ stężenia sertraliny i ryzyka działań niepożądanych
Selegilina	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
SSRI	↑ ryzyka zespołu serotoninowego

Tiklopidyna	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
TLPD	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tramadol	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Trazodon	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tripolidyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tropisetron	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Tryptany przeciwmigrenowe	↑ ryzyka zespołu serotoninowego (dyskusyjny)
Warfaryna	↑ ryzyka zespołu powikłań krwotocznych w tym krwawienia z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
Wortiooksetyna	↑ ryzyka zespołu serotoninowego
Żeń-szeń	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ryzyka zespołu serotoninowego • Przypadki: <ul style="list-style-type: none"> ○ ból w klatce piersiowej, ○ tachykardia, ○ zaburzenia komorowe rytmu serca

Interakcje neuroleptyków

Interakcje klasycznych leków przeciwpsychotycznych

Interakcje pochodnych fenotiazyny

Interakcje chlorpromazyny, perazyny i promazyny

Chlorpromazyna ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale głównie izoenzymu CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu CYP1A2 i CYP3A4. Leki hamujące aktywność CYP2D6 mogą zwiększać stężenie chlorpromazyny we krwi, potęgując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza takich jak:

- nadmierna sedacja,
- senność,
- nadmierne zahamowanie ruchowe,
- polekowy zespół parkinsonowski,
- akatyzja,
- hipotonia,
- tachykardia.

Największe ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych na etapie metabolizmu występuje w przypadku stosowania poniższych leków:

- | | |
|-----------------|--------------------|
| • metoklopramid | • lewomepromazyna |
| • amitriptylina | • risperidon |
| • fluoksetyna | • amiodaron |
| • fluwoksamina | • lanzoprazol |
| • paroksetyna | • metadon |
| • sertralina | • tiklopidyna |
| • haloperidol | • kwas walproinowy |

W wyniku interakcji farmakokinetycznych chlorpromazyny z inhibitorami CYP2D6 może wystąpić także złośliwy zespół neuroleptyczny. Chlorpromazyna wykazuje dodatkowo zdolność do hamowania aktywności CYP2D6 i może w ten sposób powodować zwiększenie stężenia leków metabolizowanych przez ten izoenzym i należy zwracać uwagę na potencjalne interakcje z następującymi lekami, które są metabolizowane przy udziale CYP2D6:

- | | |
|-----------------|-------------------|
| • klozapina | • wenlafaksyna |
| • haloperidol | • kodeina |
| • risperidon | • tramadol |
| • amitriptylina | • diltiazem |
| • klomipramina | • propafenon |
| • fluoksetyna | • propranolol |
| • paroksetyna | • dekstrometorfan |
| • sertralina | • donepezil |
| • mirtazapina | • ondansetron |
| • trazodon | |

Perazyna i promazyna nie są metabolizowane ani nie wpływają na aktywność izoenzymów cytochromu P450. Chlorpromazyna, perazyna i promazyna nie należy kojarzyć z solami litu z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Leki β -adrenolityczne, antagoniści wapnia i inhibitory konwertazy angiotensyny (zwłaszcza kaptopril) w skojarzeniu z chlorpromazyną, perazyną i promazyną mogą zwiększać swój efekt hipotensyjny. Ryzyko hipotensji oraz nadmiernej sedacji istnieje w przypadku kojarzenia pochodnych fenotiazyny

z pochodnymi benzodiazepiny lub barbituranami. Nasiloną hipotonia może też być efektem połączenia chlorpromazyny z trazodonem lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. W przypadku wystąpienia hipotonii u pacjentów przyjmujących omawiane leki przeciwpsychotyczne (LPP) nie zaleca się podawania amin katecholowych z uwagi na możliwe paradoksalne nasilenie hipotonii. Chlorpromazyna, perazylna i promazylna nasilają efekt działania innych leków o właściwościach cholinolitycznych, natomiast leki działające przeciwmuskarzynowo zwiększają ryzyko wystąpienia majaczenia oraz osłabiają efekt przeciwpsychotyczny omawianych LPP. Z osłabieniem efektu przeciwpsychotycznego należy się również liczyć w przypadku kojarzenia fenotiazyn z lekami dopaminergicznymi, takimi jak bromokryptyna. Chlorpromazyna, perazylna i promazylna skojarzone z lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) mogą nasilać ich działanie oraz zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań oddechowych. Nie powinno się również łączyć chlorpromazyny z zolpidemem ze względu na ryzyko nadmiernej sedacji i senności w godzinach porannych.

Działanie przeciwpsychotyczne chlorpromazyny, perazylny i promazylny mogą osłabiać:

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
- inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny,
- inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenalin,
- sympatykomimetyki,
- amfetamina i jej pochodne,
- diuretyki,
- lewodopa (lewodopa może również bardzo znacząco nasilać objawy pozapiramidowe indukowane przez LPP!),
- leki zobojętniające kwas (antacida),
- hydroksyzyna,
- memantyna.

Omawiane LPP nasilają ryzyko powikłań u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, a w szczególności zwiększają ryzyko wystąpienia zapalenia żył oraz hiperprolaktynemii.

Chlorpromazyna, perazylna i promazylna mogą nasilać działanie miotoksyczne innych równocześnie stosowanych leków. Leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina i fenytoina, mogą osłabiać działanie przeciwpsychotyczne omawianych LPP poprzez indukcję ich metabolizmu, z kolei te ostatnie, ze względu na

obniżanie progu drgawkowego, zmniejszają działanie leków przeciwdrgawkowych.

Kojarzenie pochodnych fenotiazyny z amiodaronem zwiększa ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Leków tych nie powinno się łączyć również z klarytromycyną, także ze względu na ryzyko zaburzeń przewodnictwa. Przeciwwskazane jest łączne stosowanie wszelkich pochodnych fenotiazyny i klozapiny ze względu na znaczący wzrost ryzyka wystąpienia drgawek i powikłań hematologicznych (agranulocytoza, małopłytkowość). Chlorpromazyny należy unikać w przypadku pacjentów, u których rozpoznano cukrzycę, ponieważ jej zdolność do podwyższania poziomu glukozy we krwi może w sposób znaczący osłabić działanie leków hipoglikemizujących.

Interakcje perfenazyny

Perfenazyna ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymów CYP2D6 oraz CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP1A2 i CYP2C19. Leki hamujące aktywność CYP2D6 oraz CYP3A4 mogą zwiększać stężenie perfenazyny we krwi i ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych, takich jak:

- senność,
- zaburzenia pozapiramidowe,
- suchość w ustach lub nadmierne ślinienie,
- zatrzymanie moczu.

Równocześnie perfenazyna wykazuje zdolność do hamowania aktywności izoenzymu CYP2D6 oraz w znacznie mniejszym, nieistotnym klinicznie stopniu izoenzymu CYP1A2. Może również hamować metabolizm leków, który zachodzi przy udziale CYP2D6 i zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań polekowych. Nie należy jednocześnie podawać perfenazyny z lewodopą z uwagi na występowanie antagonizmu czynnościowego. Natomiast sole litu stosowane łącznie z perfenazyną mogą zwiększać ryzyko występowania powikłań mózgowych, hiperglikemii oraz zmniejszać skuteczność terapeutyczną leku, obniżając jego poziom we krwi. Perfenazyna może modyfikować efekt działania doustnych antykoagulantów, stąd też w przypadku konieczności łącznego stosowania tych 2 grup leków wskazane jest częste monitorowanie wskaźników krzepnięcia (INR). Perfenazyna nasila efekt hipotensyjny innych równocześnie stosowanych leków, a także działanie cholinolityczne innych preparatów o działaniu antycholinergicznym. W przypadku jednoczesnego podawania perfenazyny i leków

o działaniu cholinolitycznym zwiększa się ryzyko wystąpienia majaczenia oraz dochodzi do osłabienia działania przeciwpsychotycznego leku. Omawiany LPP zmniejsza efekt działania leków przeciwdrgawkowych, zwłaszcza fenytoiny i karbamazepiny, te ostatnie zaś ograniczają efekt działania perfenazyny. Perfenazyna nasila działanie innych leków o działaniu depresyjnym na funkcje OUN i zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu oddechowego.

Interakcje prochlorperazyny

Prochlorperazyna nasila działanie innych równocześnie stosowanych leków, które wykazują depresyjny wpływ na funkcje OUN. Ponadto potęguje efekt hipotensyjny leków α -adrenolitycznych. Leki cholinolityczne osłabiają działanie przeciwpsychotyczne prochlorperazyny, nasilając równocześnie jej efekt przeciwmuskarynowy. Omawiany lek osłabia działanie amin katecholowych, klonidyny oraz lewodopy.

Interakcje trifluoperazyny

Trifluoperazyna nasila działanie depresyjne na OUN innych równocześnie stosowanych leków. Osłabia z kolei działanie doustnych środków antykoncepcyjnych i leków przeciwpadaczkowych. Podczas przyjmowania leku nie należy spożywać alkoholu z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych. W przypadku łącznego stosowania z doustnymi antykoagulantami i niesteroidowymi

lekami przeciwzapalnymi dochodzi do wzrostu ryzyka krwawień.

Trifluoperazyna nasila toksyczność fenytoiny, zmniejsza skuteczność soli litu. Należy zachować ostrożność, gdy zaleca się jej łączne przyjmowanie z diuretykami, z uwagi na ryzyko wystąpienia hipotonii. Znaczące ryzyko tej ostatniej istnieje również w przypadku połączenia trifluoperazyny z trazodonem lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. W przypadku jednoczesnego podawania z propranololem dochodzi do wzrostu jego stężenia w osoczu i zwiększa się ryzyko wystąpienia bradykardii.

Interakcje lewomepromazyny

Leku tego nie należy łączyć z inhibitorami monoaminooksydazy. Trzeba zachować ostrożność w przypadku łącznego stosowania jej z lekami hipotensyjnymi z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej. Leki o działaniu przeciwmuskarynowym potęgują efekt cholinolityczny lewomepromazyny. Lewomepromazyna nasila depresyjny wpływ innych leków (nasenne, przeciwłkowe, uspokajające, przeciwbólowe) na funkcje OUN. Należy również pamiętać, że nie powinno się łączyć lewomepromazyny z fluwoksaminą ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia stężenia we krwi tej pierwszej, czego rezultatem jest ryzyko wystąpienia drgawek i spadków ciśnienia.

Tabela VI. Interakcje klozapiny

Table VI. Clozapine interactions

Lek łączony z klozapiną	Potencjalna interakcja i jej skutki
inne leki przeciwpsychotyczne o kontrolowanym uwalnianiu	wzrost ryzyka mielotoksyczności
karbamazepina, sulfonamidy, NLPZ, metamizol, leki cytostatyczne	wzrost ryzyka mielotoksyczności
benzodiazepiny, leki Z, leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym, analgetyki opioidowe	nasilenie sedacji
leki alfa-1-adrenolityczne	wzrost ryzyka hipotensji
fluwoksamina	zahamowanie CYP1A2, wzrost stężenia klozapiny, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
fluoksetyna, paroksetyna	zahamowanie CYP2D6, wzrost stężenia klozapiny, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
inhibitory CYP3A4	zahamowanie metabolizmu klozapiny, wzrost stężenia, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
induktory CYP3A4, omeprazol	indukcja metabolizmu klozapiny, zmniejszenie skuteczności
walproinian	wzrost ryzyka występowania drgawek

sole litu i inne leki przeciwpsychotyczne	wzrost ryzyka wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego
leki wydłużające odstęp QTc	wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
amiodaron	wzrost stężenia klozapiny, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
arypiprazol	spadek stężenia klozapiny o około 15%, zmniejszenie skuteczności klinicznej
flufenazyna	wzrost ryzyka neutropenii
lewomepromazyna	spadek stężenia klozapiny zmniejszenie skuteczności klinicznej
haloperidol	wzrost stężenia haloperidolu, wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
sertralina	zahamowanie metabolizmu klozapiny, wzrost stężenia klozapiny i norklozapiny, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, nie stosować jednocześnie
benzodiazepiny	wzrost ryzyka wystąpienia hipotensji i depresji oddechowej
lamotrygina	wzrost stężenia klozapiny, zwiększenie ryzyka agranulocytozy
pregabalina	możliwy wzrost stężenia klozapiny, zwiększenie ryzyka agranulocytozy
bupropion, tramadol, SSRI, SNRI, neuroleptyki, petydyna i inne leki obniżające próg drgawkowy	wzrost ryzyka drgawek
inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany	wzrost ryzyka hipotensji

Tabela VII. Interakcje kwetiapiny

Table VII. Quetiapine interactions

Lek łączony z kwetiapiną	Potencjalna interakcja i jej skutki
inhibitory CYP3A4	Zahamowanie metabolizmu kwetiapiny, zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
induktory CYP3A4	Indukcja metabolizmu leku, zmniejszenie skuteczności klinicznej leku
sole litu	Możliwość nieprawidłowych wskaźników laboratoryjnych czynności tarczycy
warfaryna	Wzrost ryzyka krwawień
leki wydłużające QTc	Wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
klarytromycyna	Nie łączyć, możliwość paradoksalnego zmniejszenia stężenia kwetiapiny w surowicy
armodafinil	Indukcja CYP3A4, zmniejszenie stężenia kwetiapiny o około 42%
lamotrygina	Zmniejszenie stężenia kwetiapiny o około 58%
atazanawir, rytonawir	Inhibicja CYP3A4, nagły wzrost masy ciała
metadon	Wydłużenie QTc, wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
paroksetyna	Zespół niespokojnych nóg
walproinian	Dystonia szyjna, majaczenie

Tabela VIII. Interakcje olanzapiny

Table VIII. Olanzapine interactions

Lek łączony z olanzapiną	Potencjalna interakcja i jej skutki
Induktory CYP1A2 Palenie papierosów	Zmniejszenie stężenia olanzapiny, w przypadku jednoczasowego stosowania rozważyć zwiększenie dawki olanzapiny
Inhibitory CYP1A2	Zahamowanie metabolizmu olanzapiny, rozważyć zmniejszenie dawki olanzapiny
Węgiel aktywny	Zmniejszenie wchłaniania olanzapiny, zachować co najmniej 2-godzinny odstęp
Lewodopa Agoniści dopaminy	Antagonizm farmakodynamiczny
Leki wydłużające QTc	Wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Benzodiazepiny, szczególnie stosowane drogą jelitową	Wzrost ryzyka nadmiernej sedacji oraz depresji krążeniowo-oddechowej, benzodiazepiny stosowane pozajelitowo podawać co najmniej godzinę po olanzapinie
Analgetyki opioidowe	Wzrost ryzyka wystąpienia delirium
Fluwoksamina	Blokowanie metabolizmu olanzapiny – CYP1A2, nadmierne zwiększenie wydzielania śliny

Interakcje neuroleptyków atypowych

Interakcje leków nasennych

Interakcje niebenzodiazepinowych leków nasennych

W odróżnieniu od pochodnych benzodiazepiny, leki te zostały opracowane wyłącznie w celu leczenia chorych na bezsenność i z tego powodu nie wykazują innych typowych dla pochodnych benzodiazepiny efektów klinicznych, takich jak: działanie przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe, miorelaksacyjne, amnestyczne, hamujące ośrodek oddechowy oraz zaburzające koordynację i równowagę. Niebenzodiazepinowe leki nasenne, w odróżnieniu od licznych pochodnych benzodiazepiny, nie posiadają również aktywnych metabolitów oraz mają korzystne parametry farmakokinetyczne, krótki czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi oraz okres półtrwania poniżej 8 godzin.

Najmniejsze ryzyko niekorzystnych interakcji występuje podczas stosowania zaleplonu z uwagi na jego specyficzny i różniący się od innych leków profil farmakokinetyczny. Zolpidem i zopiklon są substratami dla izoenzymu 3A4 cytochromu P450. Nie należy ich jednocześnie stosować z klarytromycyną oraz azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi. Z kolei karbamazepina oraz wyciągi z dziurawca oraz deksametazon mogą zmniejszać skuteczność kliniczną tych leków poprzez indukcję aktywności CYP3A4 i przyspieszenie

metabolizmu. Zolpidem nie powinien być także stosowany u pacjentów leczonych buprenorfiną z uwagi na interakcje farmakokinetyczne, które znacznie zwiększają ryzyko występowania objawów niepożądanych ze strony OUN (neurotoksyczność).

Tabela IX. Leki nasilające depresyjny wpływ zolpidemu na OUN

Table IX. Drugs increasing depression zolpidem on the CNS

- Antyhistaminiki penetrujące przez barierę krew/mózg – difenhydramina, klemastyna, hydroksyzyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, dimenhydrinat
- Elwitegrawir
- Kobicystat
- Emtrycytabina
- Tenofowir
- Pizotifen

Konsekwencją tych niekorzystnych interakcji mogą być następujące objawy niepożądane:

- Nadmierna senność
- Zaburzenia równowagi
- Zaśnięcie w trakcie prowadzenia pojazdów mechanicznych
- Krwawienia z bańki odbytnej
- Nadmierne ślinienie
- Bóle w klatce piersiowej

- Zaburzenia rytmu serca
- Zaburzenia pamięci
- Majaczenie
- Gorączka
- Bóle głowy
- Bóle stawowe i mięśniowe
- Zespół bolesnego barku
- Ból w nadbrzuchu
- Nudności i wymioty
- Ginekomastia
- Hiperglikemia
- Nykturia
- Zaburzenia regulacji ciśnienia krwi – hipotensja i hipertensja
- Parasomnie N-REM

W przypadku stosowania zopiklonu warto pamiętać, że nasila on działanie leków wpływających depresyjnie na OUN (neuroleptyków, leków nasennych, anksjolityków, leków przeciwdepresyjnych, opioidów, leków przeciwpadaczkowych, leków do znieczulenia ogólnego, leków przeciwhistaminowych działających uspokajająco), a także alkoholu. W przypadku równoległego stosowania z opioidami może wystąpić nasilenie euforii, co może zwiększać ryzyko uzależnienia. Zopiklon stosowany z lekami zwiotczającymi mięśnie może nasilać to działanie. Konsekwencją interakcji, w szczególności farmakokinetycznych zopiklonu jest wzrost ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych pod postacią senności następnego dnia, zmniejszonej

czujności, bólu i zawrotów głowy. Może pojawić się także zmniejszenie wrażliwości emocjonalnej, splątanie, niepokój, urojenia, napady wściekłości, omamy i koszmary senne. U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić amnezja, zaburzenia koordynacji, suchość w ustach, osłabienie mięśni oraz zmęczenie. Opisywano także przypadki podwójnego widzenia. Warto przypomnieć, że leków „Z” nie należy łączyć jednocześnie z benzodiazepinami z uwagi na wzrost ryzyka występowania neurotoksyczności [1,3,5-8].

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiały do wykładu „Interakcje leków u pacjenta hospitalizowanego w OIT – wybrane zagadnienia praktyczne” wygłoszonego w ramach XXIX Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”, Jachranka 2019.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 424 88 81
✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Johnson TJ. Critical Care Pharmacotherapeutics. Burlington: Jones&Bartlett Learning; 2013.
2. Frenzl G, Urman RD. Pocket ICU. Philadelphia: Wolter Kluwer; 2017.
3. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, et al. New York: Pharmacotherapy Handbook. McGrawHill; 2017.
4. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
5. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2018. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications; 2018.
6. Hochadel MA. Mosby's Drug Reference for Health Professions. St Louis: Elsevier; 2016.
7. Preston CL. Stockley's Drug Interactions 2015. London: Pharmaceutical Press; 2014.
8. Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2018. Freeland: H&H Publications; 2018.
9. Karalliedde LD, Clarke FJS, Gotel U, et al. Adverse Drug Interactions. Boca Raton CRC Press; 2016.