

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 08.10.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 12.10.2021

© Akademia Medycyny

Konsekwencje interakcji leków psychotropowych u pacjentów hospitalizowanych w OIT oraz w praktyce Ratownika Medycznego

Consequences of the interaction of psychotropic drugs in patients hospitalized in the ICU and in the practice of the Paramedic



Jarosław Woron^{1,2}, Tomasz Sanak^{1,3}, Tomasz Drygalski¹, Jerzy Wordliczek⁴

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Centrum Innowacyjnej Edukacji Medycznej UJ CM Kraków

⁴ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Streszczenie

Interakcje leków psychotropowych są narastającym problemem zarówno u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii jak i w praktyce Ratownika Medycznego. Nierzadko wezwanie Zespołu Ratownictwa Medycznego jest związane z występowaniem objawów niepożądanych, które są konsekwencją niekorzystnych interakcji leków, a także działań niepożądanych poszczególnych leków przyjmowanych przez pacjenta. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest aby orientować się w najczęstszych interakcjach leków psychotropowych z jakimi mamy do czynienia w codziennej praktyce klinicznej. Przedstawiono je w pracy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 199-208. doi:10.53139/AIR.20211521*

Słowa kluczowe: farmakoterapia, leki psychotropowe, interakcje, powikłania, ratownictwo medyczne

Abstract

Interactions of psychotropic drugs are a growing problem both in patients hospitalized in the Intensive Care Unit and in the practice of the Paramedic. Often the call of the Medical Rescue Team is associated with the occurrence of side effects, which are a consequence of adverse drug interactions, as well as side effects of individual drugs taken by the patient. From a practical point of view, it is important to be aware of the most common interactions of psychotropic drugs that we deal with in everyday clinical practice. They are presented in the work. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 199-208. doi:10.53139/AIR.20211521*

Keywords: pharmacotherapy, psychotropic drugs, interactions, complications, medical emergency

Interakcje leków psychotropowych są narastającym problemem zarówno u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii jak i w praktyce Ratownika Medycznego. Nierzadko wezwanie Zespołu Ratownictwa Medycznego jest związane z występowaniem

objawów niepożądanych, które są konsekwencją niekorzystnych interakcji leków, a także działań niepożądanych poszczególnych leków przyjmowanych przez pacjenta. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest aby orientować się w najczęstszych interakcjach

leków psychotropowych z jakimi mamy do czynienia w codziennej praktyce klinicznej. Warto przypomnieć, że poza nielicznymi wyjątkami, takimi jak sole litu, sulpiryd, amisulpryd, tiaprid, pregabalina, milnaci-

pran, inne leki ulegają intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu oraz same często wpływają znacząco na aktywność enzymów wątrobowych. Istotne informacje przydatne w praktyce zebrano w tabelach I i II [1-5].

Tabela I. Metabolizm leków psychotropowych oraz ich wpływ na metabolizm wątrobowy (pogrubioną czcionką zaznaczono główne enzymy metabolizujące dany lek lub enzymy na które lek szczególnie znacząco działa, w nawiasie umieszczono enzymy na które dany lek ma wpływ słaby/bardzo słaby; * - dawki $\geq 150\text{mg/dz.}$)

Table I. Metabolism of psychotropic drugs and their influence on hepatic metabolism (the main enzymes metabolizing a given drug or enzymes on which the drug has a particularly significant effect are marked in bold type, enzymes on which a given drug has a weak / very weak effect; * - doses $\geq 150\text{mg /NS}$)

	Enzymy wątrobowe blokowane przez lek	Enzymy wątrobowe dla których LPD jest substratem
Agomelatyna	-	1A2 /2C19/2C9
Akamprozat	-	Eliminacja przez nerki
Alprazolam	-	3A4
Amisulpryd	-	Eliminacja przez nerki
Aripiprazol	-	2D6 , 3A4
Asenapina	(2D6)	1A2 , UGT1A4
Brexipiprazol	-	2D6 , 3A4
Bupropion	2D6	2B6
Buspiron	-	3A4
Chlordiazepoksyd	-	3A4
Citalopram / Escitalopram	(2D6)	3A4 /2C19/2D6
Diazepam	-	1A2, 2C9, C19, 3A4
Disulfiram	2C9, 1A2, 2B6	3A4
Donepezil	-	3A4, 2D6
Duloksetyna	2D6	1A2 /2D6
Estazolam	-	3A4
Fenotiazyny	2D6, 1A2	2D6, 1A2
Fluoksetyna	3A4 , 2D6 , 2C9, 2C1	2D6/3A4/ 2C9/2C19
Fluwoksamina	1A2 , 3A4 , 2C19, 2C9, 2D6	2D6/1A2
Haloperidol	2D6	2D6, 3A4, 1A2
Karbamazepina	Indukcja enzymów (!!!): CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 2D6, UGT1A4	3A4, 2C8,1A2, UGT2B7
Kariprazyna	(2D6, 3A4)	3A4, 2D6
Klonazepam	-	3A4
Klorazepat	-	3A4
Klozapina	(2D6)	1A2, 3A4, 2D6, 2C19, UGT, FMO
Lamotrygina	-	UGT1A4
Lit	-	Eliminacja przez nerki
Lorazepam	-	UGT2B15
Memantyna	(2B6, 2C19)	Eliminacja przez nerki
Midazolam	-	3A4
Milnacipran	-	- (eliminacja przez nerki)
Mirtazapina	-	1A2/2D6/3A4
Moklobemid	(2D6, 2C19)	2C19
Nalmefen	-	UDP2B7, UDP 1-3, UDP 1-8
Naltrekson	-	UDP1-1, 3A4

	Enzymy wątrobowe blokowane przez lek	Enzymy wątrobowe dla których LPD jest substratem
Nitrazepam	-	3A4
Oksazepam	-	UGT 2B15, 2B7, 1-9
Paroksetyna	2D6 , (3A4, 1A2, 2C9, 2C19)	2D6/3A4
Piracetam	-	Eliminacja przez nerki
Pregabalina	-	Eliminacja przez nerki
Reboksetyna	(2D6, 3A4)	3A4/2D6
Riwastygmina	(2D6, 3A4)	Hydroliza mediowana przez cholinesterazę
Sertralina	2D6*, 2C19, (3A4, 2C9)	2D6/3A4/2C9/2C19
TLPD	2D6, 3A4, 2C19	2D6/3A4/1A2/2C19
Trazodon	2D6	3A4
Walproinian	UGT1A4, UGT2B7, CYP2C9, CYP2C19	2C9 / UGT
Wenlafaksyna	(3A4)	2D6/3A4
Wortiooksetyna	-	2D6/ 3A4/2C9
Zaleplon	-	3A4, Oksydaza aldehydowa
Zolpidem	-	3A4
Zopiklon	-	3A4

Tabela II. Wybrane leki niepsychiatryczne w aspekcie istotnego metabolizmu wątrobowego i ryzyka interakcji farmakokinetycznych

Table II. Selected non-psychiatric drugs in terms of significant hepatic metabolism and the risk of pharmacokinetic interactions

Lek	Metabolizm wątrobowy	Wpływ na izoenzymy CYP450 /(-)- hamowanie; (+)- indukcja/			
		2D6	3A4	1A2	2C9/ 2C19
Amiodaron	3A4, 1A2, 2C9	(-)	(-)		(-)
Amlodypina	3A4				
Azole przeciwgrzybiczne	3A4, 2C9		(-)	(-)	(-)
Bisoprolol	2D6, 3A4				
Bromokryptyna	3A4				
Buprenorfina	3A4, 2D6		(-)		
Celekoksyb	2C9, 3A4	(-)			
Ciprofloksacyna	1A2, 3A4, 2D6			(-)	
Digoksyna	3A4				
Dekstrometorfan	3A4, 2D6	(-)			
Diltiazem	3A4		(-)		
Diklofenak	2C9				
Dym tytoniowy , nikotyna	2B6, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 (nikotyna)			(+)	
Doksycyklina	3A4				
Erytromycyna	3A4, 1A2		(-)	(-)	
Estrogeny	3A4, 1A2				
Glikokortykosteroidy	3A4		(+)		
Felkainid	2D6, 1A2				
Iwabradyna	3A4				
Izotretynoina	3A4				
Kaptopril	2D6				
Klarytromycyna	3A4, 1A2		(-)	(-)	
Klindamycyna	3A4				

Lek	Metabolizm wątrobowy	Wpływ na izoenzymy CYP450 /(-)- hamowanie; (+)- indukcja/			
		2D6	3A4	1A2	2C9/ 2C19
Klopidogrel	2C9 (niezbędny to przejścia w aktywny lek), 3A4, 1A2,				
Kodeina	3A4, 2D6				
Lansoprazol	3A4, 2C19	(-)			
Letrozol	2D6				
Leki antyretrowirusowe	3A4		(-)		
Loratadyna	3A4, 2D6				
Nebiwolol	2D6				
Naproksen	2C9				
Norfloksacyna	1A2			(-)	
Metadon	3A4, 2D6, 1A2, 2C19	(-)			
Metoprolol	2D6	(-)			
Metylprednizolol	3A4				
Metoklopramid	2D6	(-)			
Metronidazol	2C9, 3A4, UDP 1-1		(-)		(-)
Omeprazol	3A4, 1A2, 2C19		(+)	(+/-)	(-)
Oksykodon	3A4 (niezbędny do przejścia w aktywny lek), 2D6	(-)	(-)		
Paracetamol	3A4, 1A2				
Propafenon	3A4, 2D6, 1A2	(-)		(-)	
Propranolol	2D6, 1A2, 2C19	(-)			
Progesteron	3A4				
Rabeprazol	3A4, 2C19				
Rifampicyna	3A4, 2C9, 2C19	(+)	(+)	(+)	(+)
Setrony	3A4, 2D6, 1A2				
Sildenafil	3A4, 2C9				
Statyny	3A4, 2C9, 2C19		(-)		
Tamoksyfen	2D6 (niezbędny do przechodzenia w aktywny lek), 3A4, 1A2,				(-)
Teofilina	3A4, 1A2				
Terbinafina	2C9, 1A2, 3A4, 2C19	(-)	(-)		
Tramadol	2D6, 3A4, 2B6	(-)	(-)		
Tiklopidyna	2C19, 3A4, 2D6	(-)	(-)	(-)	(-)
Torasemid	2C9				(-)
Wardenafil	3A4				
Warfaryna	2C9, 1A2, 2C19				
Werapamil	3A4, 1A2		(-)		
Zafirlukast	2C9, 3A4		(-)	(-)	(-)

Zatem łączenie leków psychotropowych ze sobą i/lub łączenie ich z lekami niepsychiatrycznymi, podlegającymi metabolizmowi wątrobowego będzie prowadzić do interakcji farmakokinetycznych. Ryzyko takich interakcji jest tym większe im większa jest liczba stosowanych równocześnie leków, ale zależy też od rodzaju i siły oddziaływania danego leku na okre-

ślony enzym wątrobowy oraz ilości szlaków metabolicznych zaangażowanych w metabolizm każdego leku. Z drugiej strony substancje hamujące aktywność określonych izoenzymów mogą przyczyniać się do kumulacji w organizmie metabolizowanych przez nie leków co w najlepszym przypadku prowadzi do wzmocnienia ich efektu terapeutycznego, ale najczę-

Tabela III. Mechanizmy i obszary interakcji lekowych

Table III. Mechanisms and areas of drug interactions

<p>Interakcje farmakokinetyczne w zakresie metabolizmu wątrobowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja izoenzymu • Inhibicja izoenzymu • Konkurencja o ten sam izoenzym <p>Interakcje farmakodynamiczne – addycja/komplementarność/ konkurencja - w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działań niepożądanych • efektu terapeutycznego <p>Wypieranie z połączeń z białkami osocza</p> <p>Zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • strącanie w jamie ustnej • zmiana pH i zaburzenie wchłaniania bez wiązanie leku lub tworzenie bariery utrudniającej wchłanianie <p>Zaburzenie eliminacji leku przez nerki</p> <p>Interakcja lek-narząd / tkanka</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenie metabolizmu / eliminacji na skutek niewydolności narządu (nerki, wątroba) • zaburzenie pracy narządu <p>Sumowanie działania toksycznego leków na narząd / układ</p>

ściej niestety skutkuje nasileniem działań niepożądanych oraz ryzykiem toksyczności, a konsekwencje tej toksyczności mogą prowadzić do konieczności hospitalizacji [3-6]). Można założyć, że im mniej alternatywnych izoenzymów i szlaków uczestniczących w metabolizmie danego leku tym mniejsza jest jego odporność na - tego metabolizmu - indukcję lub zablokowanie, prowadzące do znaczących wahań poziomu we krwi, skuteczności i tolerancji. Tego typu leki będą również stwarzały większe ryzyko rzadkiego zjawiska jaki jest konkurencja z innym

lekiem o ten sam izoenzym wątrobowy, prowadząca do zablokowania metabolizmu tego drugiego leku pomimo braku bezpośredniego wpływu na aktywność danego izoenzymu.

Niestety w praktyce zarówno Lekarza anestezjologa jak i Ratownika Medycznego, wiedza na temat interakcji leków jest bardzo wybiórcza. W praktyce często spotykamy się z interakcjami farmakodynamicznymi, które najczęściej wiążą się z kumulacją ryzyka działań niepożądanych i powikłań. Najczęściej występujące zebrano w tabeli IV [1,7-10].

Tabela IV. Wybrane mechanizmy i skutki interakcji farmakodynamicznych leków psychotropowych

Table IV. Selected mechanisms and effects of pharmacodynamic interactions of psychotropic drugs

Mechanizm działania	Potencjalne efekty
Blokada transportera serotoniny	<ul style="list-style-type: none"> • Spadek zdolności płytek do agregacji – kumulacja ryzyka powikłań krwotocznych przy połączeniu z lekami wpływającymi na czynność płytek lub inne aspekty i mechanizmy krzepnięcia • Hiponatremia (zwłaszcza w kombinacji z lekami moczopędnymi, karbamazepiną) • Zaburzenia seksualne (możliwość kumulacji z zaburzeniami seksualnymi indukowanymi przez LPP, betablokery) • Nasilenie objawów pozapiramidowych po LPP • Nasilenie hiperprolaktynemii po LPP • Ryzyko zespołu serotoninowego w połączeniu z innymi lekami serotoninergicznymi
Blokada receptora 5HT2	<ul style="list-style-type: none"> • Działanie anksjolityczne i nasenne oraz potencjalizacja / kumulacja takiego działania • Redukcja niektórych działań niepożądanych wynikających z blokady wychwytu zwrotnego serotoniny (np. zaburzenia seksualne, niepokój, bezsenność) • Redukcja niektórych działań niepożądanych wynikających z blokady receptora D2 (objawy pozapiramidowe, hiperprolaktynemia) • Torowanie przekaźnictwa: serotoninowego, dopaminowego, noradrenergicznego
Blokada receptora alfa2	<ul style="list-style-type: none"> • Torowanie neuroprzekaźnictwa • Antagonizowanie działania hipotonizującego klonidyny
Blokada transportera noradrenaliny	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardia, wzrost ciśnienia <ul style="list-style-type: none"> ◦ Możliwość osłabiania działania leków przeciwnadciśnieniowych ◦ Możliwość addycji efektu leków antymuskarynowych

Mechanizm działania	Potencjalne efekty
Blokada transportera dopaminy	<ul style="list-style-type: none"> Możliwość antagonizowania leków przeciwpsychotycznych (??)
Blokada receptora alfa1	<ul style="list-style-type: none"> Spadek ciśnienia / hipotonia ortostatyczna – potęgowanie efektu leków przeciwnadciśnieniowych i innych leków blokujących receptor alfa1 Sedacja – potęgowanie działania sedatywnego innych leków Potęgowanie działań niepożądanych innych leków blokujących alfa1
Blokada receptora H1	<ul style="list-style-type: none"> Potęgowanie działań niepożądanych innych leków blokujących H1r Sedacja Wzrost apetytu – potęgowanie działania innych leków zwiększających masę ciała Ryzyko delirium w otępieniach, wieku podeszłym lub w przypadku kumulacji czynników ogólnomedycznych Potęgowanie działania alkoholu
Blokada receptora M1	<ul style="list-style-type: none"> Potęgowanie działań niepożądanych innych leków blokujących receptor M1 Objawy atropinopodobne na obwodzie Ryzyko ośrodkowego zespołu antycholinergicznego i delirium Nasilanie zaburzeń funkcji poznawczych Upośledzanie działania przeciwbólowego NLPZ Antagonizowanie działania prokognitywnych leków cholinergiczych
Blokada receptora D2	<ul style="list-style-type: none"> Potęgowanie działań niepożądanych innych leków blokujących receptor D2 Antagonizowanie działania terapeutycznego leków dopaminergiczych Ryzyko objawów pozapiramidowych Ryzyko neurotoksyczności w przypadku łączenia z innymi LPP oraz lekami normotymicznymi (lit, leki przeciwpadaczkowe)
Agonizm wobec receptora BADA-A (benzodiazepiny, leki „Z”)	<ul style="list-style-type: none"> Potęgowanie działania alkoholu Potęgowanie działania sedatywnego innych leków Ryzyko nasilania zaburzeń f. poznawczych Ryzyko delirium w otępieniach, wieku podeszłym lub w przypadku kumulacji czynników ogólnomedycznych
Blokada kanału sodowego w układzie bodźco-przewodzącym serca (niektóre: LPP, LPD)	<ul style="list-style-type: none"> Wydłużenie odcinka QT Ryzyko bloków przewodnictwa Ryzyko zaburzeń rytmu serca (w tym komorowych) Kumulacja z innymi czynnikami zaburzeń rytmu serca

Jednymi z ważniejszych i często występujących skutków niepożądanych interakcji farmakodynamicznych są powikłania krwotoczne, które mogą być konsekwencją stosowania nie tylko leków przeciwkrwotocznych i przeciwplatekcyjnych. Warto pamiętać, że wzrost ryzyka krwawień mogą indukować leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), a także serotoniny i noradrenaliny (SNRI); nie bez znaczenia jest także ryzyko powodowane przez leki i suplementy roślinne. Warto pamiętać o następujących objawach prodromalnych, które mogą zwiastować ciężkie powikłania:

- krwawienie podczas szczotkowania zębów
- podskórne wylewy krwawe
- plamienia z dróg rodnych
- krwawienia z nosa.

Jeżeli pacjent oprócz SSRI lub SNRI przyjmuje leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekowe czy NLPZ w każdym przypadku należy polecić przyjmowanie

leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, jednak nie powinien być to omeprazol i esomeprazol. Omeprazol i esomeprazol charakteryzuje farmakokinetyka nieliniowa, co więcej w trakcie ich stosowania (podobnie jak w przypadku lansoprazolu) występuje ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z lekami psychotropowymi [1,7,9-12].

Innym ciężkim powikłaniem, które jest najczęściej konsekwencją niekorzystnych interakcji farmakodynamicznych leków o działaniu serotonergicznym jest zespół serotoninowy (ZS), istotne informacje na jego temat zebrano w tabeli V [1,13-15].

Ryzyko wystąpienia ZS jego wzrasta wraz z ilością przyjmowanych przez pacjenta leków. Objawy ZS są niejednokrotnie przyczyną szukania pomocy zarówno w POZ jak i w szpitalnych oddziałach ratunkowych. Jak uczy praktyka kliniczna niestety nadal często ZS nie jest rozpoznawany, co więcej pomimo zebranego wywiadu, co do stosowanej przez

Tabela V. Zespół serotoninowy

Table V. Serotonin syndrome

leki zwiększające przekaznictwo serotoninergiczne	
Grupa leków	Nazwy leków
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy	Fluoksetyna, fluoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram escitalopram, wortiooksetyna, kломipramina
Inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenalininy	Wenlafaksyna, duloksetyna, amitriptylina, milnacipran,
Inne serotoninergiczne leki przeciwdepresyjne	trazodon
Leki normotymiczne	Kwas walproinowy, sole litu
Leki przeciwbólowe	Tramadol, nefopam, fentanyl, pentazocyna, petydyna
Leki przeciwmigrenowe	Pochodne ergotaminy, tryptany
Antagoniści NMDA	Dekstrometorfan, ketamina
Leki przeciwwymiotne stosowane do ograniczenia nudności i wymiotów	Metoklopramid, prometazyna, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron
Inhibitory monoaminooksydazy	Moklobemid, selegilina, rasagilina
Antybiotyki	Linezolid
Leki i preparaty kupowane bez recepty	Wyciąg z dziurawca, wyciąg z żeń-szenia, preparaty złożone stosowane w przeziębieniach i zawierające: triplolidynę, bromfeniraminę, difenhydraminę
Kryteria Sternbacha zespołu serotoninowego	
<ul style="list-style-type: none"> • Dodanie lub zwiększenie dawki leku serotoninergicznego w ostatnim czasie • Wykluczenie innych czynników mogących wywoływać objawy podobne do zespołu serotoninowego (zatrucia, infekcje, zaburzenia metaboliczne, nadużycie lub odstawienie substancji) • Wykluczenie wprowadzenia w ostatnim czasie neuroleptyku lub zwiększenia jego dawki • Co najmniej 3 z poniższej listy objawów: <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia świadomości i orientacji • niepokój, agitacja • mioklonie • wygórowanie odruchów • zlewne poty, dreszcze • drżenia mięśniowe • biegunka • wzrost temperatury ciała > 38 • zaburzenia koordynacji ruchowej 	

pacjenta farmakoterapii nie koreluje się stosowanych leków z prezentowanymi objawami. Obecnie problemem w kontekście ryzyka ZS staje się dodatkowo uplementomania. ZS, jest związany głównie z nadmierną aktywnością ośrodkowych (pień mózgu i rdzeń kręgowy) oraz obwodowych receptorów 5HT1A i 5HT2. Klinicznie **stanowi on kombinację trzech grup objawów: psychopatologicznych, neurologicznych i wegetatywnych**, pojawiających się i narastających w krótkim czasie, najczęściej w ciągu od kilkudziesięciu minut do doby od momentu, kiedy zaistniał jeden z trzech podstawowych mechanizmów przyczynowo skutkowych. Pierwszy z nich to sytuacja, kiedy pacjent jednocześnie przyjmuje dwa lub więcej leków, które synergistycznie nasilają przekaznictwo serotoninergiczne. Należy przy tym podkre-

ślić, że również leki i suplementy zawierające wyciągi z roślin leczniczych oraz wiele preparatów dostępnych bez recepty wykazuje właściwości serotoninergiczne. Mechanizm drugi związany jest z interakcjami farmakokinetycznymi, wynikającymi z hamującego wpływu wielu leków, głównie na aktywność izoenzymów 2D6, 1A2 i 3A4 cytochromu P450, a izoenzymy te uczestniczą w metabolizmie leków nasilających przekaznictwo serotoninergiczne. Trzeci mechanizm związany jest z umyślnym bądź nieumyślnym przedawkowaniem leków o działaniu serotoninergicznym. Warto także pamiętać, że ZS może wystąpić jako konsekwencja planowego podwyższenia dawek leków nasilających przekaznictwo serotoninergiczne, co należy zawsze zakładać podczas eskalacji dawek. Jednymi z pierwszych objawów ZS z jakimi pacjent

często zgłasza się do lekarza są: potliwość, biegunka, gorączka, dreszcze, bóle brzucha oraz tachykardia. Na tym etapie dochodzić może do bardzo wielu pomyłek diagnostycznych, nierzadko wtedy u pacjenta zostaje rozpoznana „grypa żołądkowa” lub inna choroba infekcyjna i co gorsze zostają włączone objawowe leki złożone, które często zawierają w swoim składzie substancje nasilające przekąźnictwo serotonergiczne (np. dekstrometorfan) (1,14,15). W dalszej kolejności pojawiają się zwykle: agitacja, wygórowanie odruchów, objawy niestabilności wegetatywnej. Stwierdzić można poszerzenie źrenic, tachykardię, przyspieszenie oddechu. W zaawansowanej postaci ZS obserwuje się: mioklonie, drgawki, sztywność mięśniową, hipertermię i zlewne poty. ZS bywa wtedy mylony ze: złośliwym zespołem poneuroleptycznym, ośrodkowym zespołem antycholinergicznym, delirium tremens, hipertermią złośliwą, udarem cieplnym, encefalopatią wywołaną wirusem herpes, chorobami zakaźnymi. W ciężkich postaciach ZS może prowadzić do zgonu, np. w wyniku niewydolności nerek lub krążenia, kwasicy metabolicznej, czy DIC. Uwagę każdego lekarza oraz ratownika, którego pacjent przyjmuje leki o działaniu serotonergicznym powinny zwracać uwagę objawy niepożądane zgłaszane przez pacjenta. Szczególnym, często początkowym objawem nadmiernej aktywacji serotonergicznej i zwiastunem ZS jest nadmierna potliwość.

ZS o łagodnie nasilonych objawach zwykle mija samoistnie w 24-48 godzin od odstawienia leków odpowiedzialnych za jego wystąpienie. W przypadkach bardziej nasilonych objawów oprócz odstawienia leków wywołujących zespół wskazane jest wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii, takiej jak:

- węgiel leczniczy w sytuacji, gdy od połknięcia leków serotonergicznych upłynął krótki czas,
- cyproheptadynę, która jest antagonistą receptorów 5HT_{2A}, (podajemy początkowo 12 mg doustnie, a następnie 2 mg co 2 godziny, jeżeli objawy nie ustępują. Dawka podtrzymująca to 8 mg co 6 godzin),
- olanzapinę, która ma działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT_{2A} oraz wykazuje działanie sedatywne. Najczęściej podaje się 10 mg podjęzykowo. W ciężkich przypadkach lek można podać domięśniowo,
- esmolol lub landiolol -krótko działające leki beta adrenolityczne wskazane w przypadku tachykardii i podwyższonego ciśnienia krwi. Jeżeli mamy

do czynienia ze znacznym wzrostem ciśnienia krwi wówczas włącza się nitroprusydek sodu.

Jak widać w ZS, podobnie jak w innych hipertermiach (np. złośliwym zespole neuroleptycznym), nie stosuje się leków przeciwgorączkowych. Dodatkowo blokada wychwytu zwrotnego serotoniny ma szczególnie potencjał generowania niekorzystnych interakcji – nie tylko pomiędzy lekami, ale również, nazwijmy to: pomiędzy lekiem i narządem, czy układem – zwłaszcza jeżeli mówimy o osobach w wieku podeszłym. W tej grupie pacjentów może ona wiązać się z zaburzeniami wydzielania hormonu antydiuretycznego i przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ryzyko hiponatremii); a także zaburzeniami metabolizmu soczewki (ryzyko progresji zaćmy) i tkanki kostnej (ryzyko progresji osteoporozy i/lub utraty masy kostnej), gdzie również znajdują się receptory serotoninowe oraz transporter serotoniny. Wiele leków stosowanych w psychiatrii wykazywać może działanie hepatotoksyczne (największe ryzyko dotyczy: agomelatyny, mianseryny, leków trójpierścieniowych, fenotiazyn, klozapiny, olanzapiny, biperidenu, walproinianów, karbamazepiny), mielotoksyczne (zwłaszcza: klozapina, olanzapina, fenotiazyny, mianseryna, karbamazepina), drgawkorodne (np. klozapina, bupropion, maprotylina, TLPD), czy przyczyniać się do ryzyka wystąpienia zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym (np. TLPD, citalopram, escitalopram, hydroksyzyna, haloperidol, klozapina, sertindol i inne LPP). Ważne aby leków odznaczających się określonym profilem podwyższonego ryzyka toksyczności narządowej nie łączyć z innymi w tym niepsychiatrycznymi lekami o podobnym profilu toksyczności oraz nie wprowadzać u pacjentów z czynną chorobą danego układu, czy narządu. Konieczne jest również monitorowanie parametrów laboratoryjnych czy innych markerów, pozwalających na wczesne wykrycie takiej toksyczności (1,2,14,15).

Warto pamiętać, że Interakcja lek-narząd może przebiegać również w drugą stronę i polegać na upośledzeniu metabolizmu lub eliminacji leku w przypadku niewydolności nerek lub wątroby, co prowadzi do kumulacji leku i wiąże się z ryzykiem nasilonych działań niepożądanych a nawet zatrucia. W psychiatrii niewiele jest takich leków, których dawek w powyższych przypadkach nie musimy redukować. Należą do nich:

- W niewydolności wątroby: aripiprazol, amisulpryd, donepezil, haloperidol, karbamazepina, lit, lorazepam, memantyna, oksazepam, paliperidon,

paroksetyna, pregabalina, tiaprid, tioksanteny, sulpiryd, wortioksetyna.

- W niewydolności nerek: aripiprazol, asenapina, agomelatyna, donepezil, haloperidol, melatonina, mianseryna, moklobemid, rywastygmina, TLPD, trazodon, wortioksetyna, zopiklon

U pacjentów z niewydolnością wątroby powinniśmy unikać nie tylko leków potencjalnie hepatotoksycznych ale i wszystkich tych, które podlegają wyjątkowo intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu (np. naltrekson), czy też odznaczają się długim okresem półtrwania i/lub obecnością aktywnych metabolitów (np. diazepam, chlordiazepoksyd, klozazepan, fluoksetyna). W przypadku niewydolności nerek niebezpiecznej kumulacji mogą ulegać pewne leki, które raczej kojarzymy głównie z metabolizmem wątrobowym – np. klozapina, risperidon, paliperidon, fluoksetyna, wenlafaksyna, buspiron, czy kwas walproinowy. Rzecz jasna, monitorowanie czynności nerek i ścisłe dostosowanie dawki leku do wielkości wskaźnika GFR ma szczególne znaczenie w przypadku leków niemetalizowanych wątrobie, których eliminacja zależy głównie od nerek. Nerki są ostatnim miejscem w drodze jaką lek lub jego metabolity pokonują w organizmie, w którym mogą pojawić się bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego interakcje (1,2,3). Chcąc skutecznie i bezpiecznie leczyć pacjenta musimy pamiętać o następujących zasadach:

- jeżeli stosujemy 2 leki już występuje ryzyko interakcji
- stosując farmakoterapię musimy znać jego profil farmakokinetyczny – farmakodynamiczny
- nigdy nie łączymy leków o podobnych jak i przeciwnych profilach efektu farmakodynamicznego
- z uwagi na profile farmakokinetyczne działania leków unikamy połączeń, które w konsekwencji powodują, że jeden lek w istotnym klinicznie zakresie hamuje bądź indukuje metabolizm innych jednocześnie podawanych leków
- kojarząc leki staramy się osiągnąć efekt addycyjny lub synergiczny

Aby uniknąć interakcji i działań niepożądanych z nich wynikających oraz poradzić sobie z już zastanymi, konieczne są:

- Identyfikacja leków i innych preparatów (zioła ,

suplementy) niepotrzebnych lub niekoniecznych i odstawienie ich.

- Stosowanie się do zasady dążenia do tego aby leczenie w miarę możliwości było jak najprostsze i oparte na jak najmniejszej ilości leków.
- Ocena które fenomeny występujące u pacjenta są objawami choroby, a które działaniami niepożądanymi i powikłaniami leczenia.
- Dążenie do identyfikacji i eliminacji par: lek który wywołał efekty niepożądane – lek który ma leczyć efekty niepożądane i zastąpienia ich jednym preparatem o lepszym profilu tolerancji.
- Analiza i eliminacja interakcji - nie tylko aktualnych, ale też tych potencjalnych.
- Zadanie sobie pytania, które leki – z zachowaniem określonych wskazań terapeutycznych można zastąpić innymi – obciążonymi mniejszym ryzykiem interakcji i powikłań.

Trzeba podkreślić, że w praktyce często kwestia farmakoterapii wymyka się spod kontroli i politerapia czyli świadome łączenie ze sobą leków mające na celu poszerzenie efektu terapeutycznego i kontrolę chorób współwystępujących przy jednoczesnym świadomym minimalizowaniu ryzyka interakcji i powikłań, może przekształcić się w polipragmatyzm czyli sytuację w której leki łączone są przypadkowo, bez uwzględniania omówionych przez nas zasad i dochodzi do kumulacji działań niepożądanych i powikłań, ilość interakcji wrasta i – ze względu na ich złożoność i wielokierunkowość - nie są one już możliwe do śledzenia oraz zaczyna piętrowo narastać zjawisko stosowania leków nie na chorobę ale działania niepożądane wcześniej włączonych preparatów. Wszystko to wiąże się z uruchomieniem mechanizmów błędnego koła, mogących prowadzić do katastrofy.

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. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2018. LRP, London 2018.
2. Siwek M, Woron J. Interakcje leków normotymicznych. W: Choroba Afektywna Dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne. (red.: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J). Termedia, Poznań 2013.
3. Siwek M, Woron J. Wybrane powikłania i działania niepożądane leczenia normotymicznego. W: Choroba Afektywna Dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne. (red.: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J). Termedia, Poznań 2013.
4. Siwek. Dekalog leczenia depresji. Item Publishing, Warszawa 2016.
5. Stahl M. Podstawy psychofarmakologii – Poradnik lekarza praktyka. Via Medica, Gdańsk 2008.
6. Woron J, Siwek M, Wordliczek J, Kutaj-Wąsikowska H. Farmakoterapia bólu u pacjenta leczonego lekami psychotropowymi - dlaczego należy zachować ostrożność? Ból, 2017;18(2):22-8.
7. Woron J, Siwek M. Interakcje leków prokognitywnych i nootropowych. Md Prakt. - Psychiatr. 2011;1:65-7.
8. Woron J, Siwek M. Interakcje leków przeciwłękowych. Md Prakt. - Psychiatr 2010;3:55-8.
9. Woron J, Siwek M. Interakcje leków przeciwpsychotycznych : sertindol, risperidon, paliperidon i ziprazidon. Md Prakt. - Psychiatr 2010;5:77-81.
10. Woron J, Siwek M. Interakcje leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Md Prakt. - Psychiatr 2010;6:81-5.
11. Woron J, Siwek M. Interakcje leków psychotropowych z alkoholem i składnikami dymu tytoniowego. Md Prakt. - Psychiatr 2011;2:54-8.
12. Woron J, Siwek M. Interakcje pochodnych dibenzoksazepiny : klozapiny, olanzapiny i kwetiapiny . Md Prakt. - Psychiatr 2010;4:81-5.
13. Woron J, Siwek M. Interakcje wybranych leków przeciwdepresyjnych. Medycyna Praktyczna – Psychiatria. 2009;6:102-6.
14. Woron J, Siwek M. Niepożądane efekty interakcji leków psychotropowych z produktami leczniczymi i suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne. Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr 92:1-15.
15. Woron J, Siwek M. Zespół serotoninowy – po pierwsze prawidłowe rozpoznanie. Stany Nagłe po Dyplomie 2018/01.