

RIZIKA POLYFARMAKOTERAPIE

prof. MUDr. Eva Hadašová, CSc.

Farmakologický ústav LF MU Brno

Článek podává základní informaci o farmakologickém riziku polyfarmakoterapie v psychiatrii. Jsou diskutovány výhody a nevýhody, které může přinášet kombináční léčba v psychiatrii a popsány možné mechanismy interakcí na farmakokinetické a farmakodynamické úrovni.

Klíčová slova: polyfarmakoterapie, psychotropní látky, interakce léčiv, farmakokinetika, farmakodynamika.

PITFALLS OF POLYPHARMACOTHERAPY

The present paper supplies basic information about the pharmacological risks of polypharmacotherapy in psychiatry. The positive features and the drawbacks of combined therapy are discussed and the possible mechanisms of drug interactions on the pharmacokinetic and pharmacodynamic levels are described.

Key words: polypharmacotherapy, psychotropic drugs, drug interactions, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Úvod

Psychiatrická onemocnění vyžadují více než jiná odvětví medicíny náročné farmakoterapeutické přístupy, které zahrnují dlouhodobé podávání léčiv a používání kombinací. Ve většině psychiatrických indikací se totiž setkáváme s farmakorezistentními pacienty, u nichž nelze vlastní chorobu zvládnout monoterapií, navíc může být stav komplikován dalšími nepsychiatrickými onemocněními. Léčba pak vyžaduje účelnou a uvážlivou polyfarmakoterapii základního onemocnění s respektováním vlastností současně podávaných léčiv z jiných farmakologických skupin (3, 4, 5, 7, 13, 14).

Je třeba mít na paměti, že polyfarmakoterapie, byť podložena přesně stanovenou diagnózou a prováděná *lege artis* na základě znalosti mechanismu účinku a farmakokinetických vlastností použitých léčiv, přináší zvýšené farmakoterapeutické riziko. To spočívá v možnosti poškození organismu jako důsledku nežádoucích interakcí mezi látkami použitými v kombinaci. Riziko interakcí se dále zvyšuje v případech, které je spíše než polyfarmakoterapie možno označit jako *polypragmasie* - kdy je pacientovi neúčelně předepisován větší počet léčiv, než nezbytně vyžaduje jeho patologický stav, ať již z diagnostických rozpaků a určitého terapeutického alibizmu, a nebo - a to se dnes bohužel stává dosti často - pro nedostatečnou vzájemnou informovanost o přípravných předepisovaných různými lékaři ošetřujícími téhož pacienta pro různé diagnózy. Negativním důsledkem polypragmasie je samozřejmě i zvýšená finanční náročnost léčby. Potenciálním rizikovým faktorem může být i zvýšený sklon některých psychiatrických nemocných ke konzumaci volně prodejných léků (analgetika, nootropika, nesteroidní antiflogistika, enzymové přípravky), rostlinných (ginkgo biloba, třezalka!) a dalších přípravků doporučených různými léčiteli; látky obsažené ve volně prodejných přípravcích i v řadě léčivých bylin a dietetických přípravků (např. grapefruit juice) mohou totiž být zdrojem nežádoucích interakcí s předepisovanými farmaky (6, 11, 16).

Základním pravidlem při předepisování léčivých přípravků a zvláště jejich kombinací by tedy mělo být pečlivé provedení tzv. *farmakologické anamnézy*, tj. zjištění, jaké léčivé přípravky pacient užívá v současné době nebo užíval

v minulosti, resp. jak na ně reagoval. Je známou skutečností, že význam farmakologické anamnézy bývá někdy nedocenen právě při předepisování psychotropik, z nichž mnohá patří mezi léčiva s vysokým interakčním potenciálem, jsou užívána dlouhodobě a ve vysokých dávkách.

Porušení zásad racionální kombináční terapie může významnou měrou přispívat k výskytu tzv. *iatrogeních onemocnění*, tj. nemocí zapříčiněných lékařem, mezi nimiž nejméně polovinu tvoří poškození následkem farmakoterapie (12).

Interakce léčiv

Jako „lékové interakce“ jsou označovány stavy, kdy účinky jednoho léčiva jsou ovlivněny přítomností dalších farmakologicky účinných látek, v širším smyslu i složkami potravy nebo chemickými látkami z vnějšího prostředí. To může nemocným přinášet výhody i nevýhody.

Žádoucí interakce léčiv ve smyslu zvýšení účinnosti léčby, zeslabení nežádoucích účinků nebo oddálení vzniku farmakorezistence jsou s výhodou využívány ve standardních farmakoterapeutických režimech řady lékařských oborů, např. při léčbě hypertenze, bronchiálního astmatu, tuberkulózy, autoimunních onemocnění, nádorových onemocnění, rezistentní epilepsie apod.

Pojem interakce je ale častěji používán ve spojitosti s nežádoucí reakcí organismu na podání dvou nebo více léčiv, kdy současné podání více léčiv je nemocnému ke škodě, může vést k vyššímu výskytu či intenzitě nežádoucích účinků až k toxicitě.

Interakce léčiv se nejčastěji klasifikují podle úrovně, na které se vzájemné působení odehrává.

Interakce na úrovni farmakokinetické

Podání kombinace dvou nebo více léčiv může vyvolat nežádoucí změny koncentrací aktivního podílu jedné nebo všech složek ovlivněním základních farmakokinetických procesů, tj. absorpce, distribuce, metabolismu nebo eliminace (ADME).

Interakce na úrovni absorpce

Vstřebáváním neboli absorpcí rozumíme transport léčiva z místa podání do systémové cirkulace. Při perorální apli-

kaci musí být látka dopravena z lumina trávicího ústrojí přes střevní sliznici. Již v trávicí trubici může docházet k prvním interakcím. Látky mohou ovlivňovat fyzikální vlastnosti lékové formy, tj. rychlost a rozsah desintegrace a disoluce tablet nebo tobolek, měnit hodnotu pH žaludečního a střevního obsahu, vyvolávat precipitaci jiných léčiv, inaktivovat látky vyvázáním na adsorpční povrch, tvořit s jinými léčivými cheláty a jiné inaktivní komplexy. Může docházet ke změnám gastrointestinální motility, k malabsorpci, ovlivnění funkce membránových transportérů nebo metabolizujících enzymů lokalizovaných ve střevní sliznici.

Většina interakcí na úrovni vstřebávání z trávicího ústrojí vede spíše ke snížení rychlosti nebo rozsahu absorpce než k jejich zvýšení. Výjimku tvoří např. zvýšené vstřebávání lithia za přítomnosti tetracyklinů, což může vést až k toxicitě lithia.

Klinický význam interakcí tohoto typu se nejvýrazněji projeví u léčiv podávaných jednorázově, kde je žádoucí rychlý nástup účinku (bolestivé stavy, poruchy usínání), a to změnou rychlosti nástupu účinku (T_{max}), případně trvání účinku ($t_{1/2}$). Při chronickém podávání léčiv, které je v psychofarmakoterapii běžnější než jednorázová aplikace, nemají interakce na úrovni vstřebávání tak významný dopad, pokud se vlivem interakce dlouhodobě nesnižuje vstřebaný podíl léčiva.

Interakce na úrovni distribuce

Farmakokinetické procesy, které následují po vstupu léčiva do systémové cirkulace, jsou označovány jako *distribuce* léčiv. Zahrnují rozdělení léčiva v organismu – distribuci, vazbu na plazmatické a tkáňové bílkoviny a eliminaci cestou metabolické degradace aktivního podílu léčiva a jeho exkrece z organismu.

Důležitým faktorem při těchto dějích je liposolubilita. Psychotropní látky jsou většinou dobře rozpustné v tucích. Chemické změny v molekule vyvolané jinými farmaky nebo endogenními látkami, které vedou ke zvýšení polaritě a snížení liposolubility, obvykle snižují jejich schopnost pronikat biologickými membránami včetně hematoencefalické bariéry, urychlují vylučování a způsobují snížení a zkrácení délky účinku.

Léčiva transportovaná systémovou cirkulací do tkání postupně vytvářejí rovnovážnou koncentraci mezi krví a tkáněmi („*steady-state*“). Na rychlost ustavování dynamické rovnováhy má významný vliv vazba na plazmatické a tkáňové bílkoviny. V cévním řečišti se látky váží především na albuminy (spíše látky acidické povahy) a na kyselé alfa-glykoproteiny (spíše látky bazické povahy), v malé míře i na lipoproteiny a další složky plazmy. Vázaná frakce léčiva je farmakologicky dočasně inaktivní, za účinek v cílovém orgánu je zodpovědný pouze volný podíl léčiva. U léčiv s vysokým stupněm vazby na plazmatické proteiny (90% a více) se již malá změna koncentrace aktivního podílu léčiva může projevit významnějšími důsledky. Tak např. amitriptylin, který se váže z více než 95%, kompetuje o vazná místa na proteinech např. s perorálními antikoagulanty, antidiabetiky nebo antirevmatiky, čímž se může

vzájemně zvyšovat riziko nežádoucích účinků (16). Mezi psychotropní látky s vysokým stupněm vazby na plazmatické bílkoviny patří mimo již uvedený amitriptylin také benzodiazepiny oxazepam (98,8%) a diazepam (98,7%), SSRI antidepressiva sertralín (99%), paroxetin (95%) a fluoxetin (94%), dále klozapin (95%) a haloperidol (92%); lithium a gabapentin mají naopak vazbu na proteiny rovnou nule (16).

Význam interakcí na úrovni vazby na plazmatické proteiny byl dříve poněkud přeceňován a v psychofarmakologické literatuře zatím nejsou, kromě výše uvedeného příkladu amitriptylinu, dokumentovány závažné důsledky kompetice o vazbu na bílkoviny. Určité riziko může plynout ze skutečnosti, že mnohé analytické metody nedokáží při stanovení hladin rozlišit mezi účinnou volnou frakcí léčiva a částí navázanou na plazmatické proteiny a výsledky terapeutického monitorování hladin tak mohou být zkresleny falešným nadhodnocením koncentrací v krvi.

Interakce na úrovni metabolismu

Klinicky nejzávažnější komplikace polyfarmakoterapie mohou nastat při interakcích na úrovni metabolismu léčiv, zvláště u jedinců s geneticky danou predispozicí k nízké kapacitě metabolizujících enzymů. Mnohé oxidativní a konjugační enzymy biotransformace psychotropních látek vykazují tzv. genetický polymorfismus, který je jednou z významných příčin interindividuální variability v reakci na léčiva.

Genetický polymorfismus je monogenní charakteristický rys, který je vyjádřen v populaci nejméně dvěma fenotypy s frekvencí výskytu minimálně 1%. Jedinci s genetickým defektem exprese polymorfního enzymu (slabí neboli pomalí metabolizátoři, PM) mívají v důsledku nedostatečného odbourávání substrátových farmak na neúčinné metabolity až několikanásobně vyšší koncentrace původní nemetabolizované látky v organismu než normální neboli extenzivní metabolizátoři (EM), jsou proto vystaveni vyššímu riziku nežádoucích až toxických účinků nebo jiných komplikací léčby. Naopak jde-li o tzv. „*proléčivo*“ (angl. „*prodrug*“), které musí být nejprve v organismu aktivováno enzymatickou přeměnou na účinné metabolity, jsou u PM koncentrace aktivní terapeuticky účinné látky příliš nízké a léčba bývá neúčinná.

Genetický základ může mít na druhé straně i extrémně vysoká rychlost enzymatické přestavby léčiv. Bývá jednou z příčin non-respondérství, protože u velmi rychlých metabolizátorů je biodegradace léčiva tak intenzivní, že je velmi obtížné dosáhnout dostatečně účinné terapeutické hladiny léčiva v organismu (2).

Typickým polymorfním enzymem s klinickým významem v psychofarmakologii je cytochrom P450 2D6 (CYP2D6). Podílí se na metabolických přeměnách tricyklických a SSRI antidepressiv, mnoha antipsychotik, dále některých antiarytmik, lipofilních betablokátorů, kodeinu a dalších opioidů (8, 19). Je-li nemocnému s genetickým defektem jednoho nebo více metabolizujících enzymů podávána kombinace léčiv obsahující některý z enzymových

inhibitorů, pak je pravděpodobnost mohutného zesílení účinku až k toxicitě velmi vysoká (16, 20). Je proto žádoucí ještě před nasazením kombinace znát fenotyp, pokud možno i genotyp CYP2D6 pacienta.

Mezi další genetické polymorfizmy s častějším výskytem v naší populaci patří acetylační polymorfizmus daný rozdílem v aktivitě arylamin-N-acetyltransferázy (NAT2) s výskytem defektních neboli pomalých acetylátorů (SA) asi 55 % (9), a dále polymorfizmus tzv. „mefenytinového typu“ (polymorfizmus CYP2C18), u něž je výskyt defektního fenotypu (PM) v naší populaci asi 3 %. Tyto dva polymorfizmy mají v psychofarmakologii menší význam.

Ke změnám aktivity metabolizujících enzymů může ovšem docházet nejen na genetickém podkladě, ale i v důsledku podávání léčiv a dalších xenobiotik. Může jít o zvýšení aktivity enzymu, tzv. enzymovou indukci, nebo o snížení aktivity enzymu, tzv. enzymovou inhibici.

Enzymová indukce

Poměrně častou příčinou vzniku interakcí vedoucích ke snížení účinku léčiv je schopnost některých látek „indukovat“ při opakovaném podávání izoenzymy cytochromu P-450 tím, že zvyšují jejich syntézu v endoplazmatickém retikulu jaterních buněk nebo snižuje rychlost jejich rozkladu.

Mezi nejznámější indukovatelné enzymy patří cytochromy P-450 2B1, 1A1/2, 2E1 a 3A1. Jejich aktivitu zvyšují nejen léčiva, ale i složky tabákového kouře, polychlorované bifenylly a chlorované insekticidy. Silnými induktory oxidativních enzymů jsou barbiturátová hypnosedativa, glutethimid, většina antikonvulziv a alkohol. Je např. již dlouho známo, že kouření a chronický alkoholismus zvyšují metabolismus tricyklických antidepresiv (TCA) do té míry, že může být výrazně snížena jejich účinnost. Účinek akutního požití alkoholu na metabolismus TCA je však opačný, neboť alkohol silně inhibuje tzv. „first-pass“ efekt (metabolická degradace léčiva při prvním průchodu játry ještě před vstupem do systémového řečiště) a může až dramaticky zvýšit plazmatické hladiny TCA s fatálními důsledky; tato skutečnost je bohužel občas „využívána“ při sebevražedných pokusech.

Mezi silné enzymové induktory patří i antibiotikum a antituberkulotikum rifampicin. Může mj. vyvolat tak rychlé odbourávání estrogenů, že hrozí selhání antikoncepce.

Induktory vyvolávají buď tzv. *autoindukci*, tedy zvýšení vlastního metabolismu, nebo zvyšují metabolismus vlastní i jiných látek (*heteroindukce*, zkřížená indukce), jako je tomu po barbiturátech a karbamazepinu. Karbamazepin zvyšuje metabolismus a tím snižuje hladiny haloperidolu, klozapinu, olanzapinu i benzodiazepinů.

Enzymatická indukce sice potřebuje k plnému rozvoji delší dobu, obvykle více dnů až týdnů, avšak po vysazení induktora dochází poměrně rychle – v průběhu několika dnů – k regeneraci, tj. návratu aktivity enzymu k normě, a není-li včas před vysazením induktora snížena dávka indukované psychotropní látky, může u ní dojít k nebezpečnému zvýšení plazmatické koncentrace s rizikem intoxikace.

Enzymová indukce ve svém důsledku navozuje stav podobný snižování dávek léčiva, za předpokladu pečlivého monitorování stavu pacienta i plazmatických koncentrací je tedy možno ji částečně kompenzovat zvyšováním dávek.

Enzymová inhibice

Opačný typ interakce na úrovni metabolismu představuje enzymová inhibice. Inhibitor se kompetitivně nebo nekompetitivně (ireverzibilně, kovalentně) váže na část molekuly enzymu, např. na hemovou část cytochromu P-450, a činí enzym katalyticky inaktivním. Jiná léčiva nebo i endogenní substráty mohou pak být tímto enzymem metabolizovány v podstatně menší míře, jejich plazmatické hladiny se zvyšují až na toxickou úroveň. Enzymatická inhibice se rozvíjí poměrně rychle, obvykle během několika málo dnů. V podstatě jde o jev obdobný zvýšení dávek psychotropika, často vyžadující úpravu dávkování směrem dolů.

Klasickým příkladem enzymové inhibice je snížení aktivity CYP2D6 antidepresivy ze skupiny SSRI paroxetinem nebo fluoxetinem, TCA nebo antipsychotiky fenothiazinové struktury, které může způsobit zvýšený výskyt nežádoucích účinků těchto léčiv i jiných substrátů CYP2D6 (19, 20).

Mezi enzymové inhibitory dalšího významného cytochromu P-450 3A patří makrolidová antibiotika (erytromycin, troleandomycin), léčiva imidazolové struktury (cimetidin, ketokonazol), některé barbituráty (alobarbital, sekobarbital), steroidy (etinylestradiol, norethindron), grapefruitová šťáva (11). Jsou popsány zvýšené plazmatické hladiny klozapinu při současném podávání risperidonu v důsledku inhibice CYP1A1, podobný účinek má i kofein a thein (12).

Interakce na úrovni enzymů jsou závažným problémem léčby inhibitory monoaminoxidázy (MAO), zvláště I. generace (nespecifické – ireverzibilní MAO). Centrální inhibice MAO je sice principem jejich antidepresivního působení, na druhé straně má ale za následek snížení rozkladu a tudíž zvýšení účinku sympatomimetických aminů. To je příčinou nebezpečných interakcí MAO s nepřímými sympatomimetiky (psychostimulancia, budivé aminy, anorektika) a potravinami obsahujícími tyramin jako prekurzor syntézy noradrenalinu (zrající sýry, aromatická vína, pivo atd.). Důsledkem interakce je hypertenzní krize, někdy až s krvácením do mozku, později se selháním kardiovaskulárních funkcí. Toto riziko je výrazně nižší u antidepresiv ze skupiny RIMA, které mají reverzibilní mechanismus inhibice a mohou být endogenními katecholaminy z vazných míst na MAO-A snadno kompetitivně vytěsněny (12, 17).

Inhibitory MAO mají i interakce související s inhibicí mikrozomálních enzymů, proto se nesmí kombinovat s inhibitory jaterních cytochromů, jako jsou TCA nebo SSRI antidepresiva. Při současném podávání se SSRI může vzniknout obávaný „serotoninový syndrom“ s možným fatálním koncem. Zvýšený výskyt nežádoucích komplikací bývá i při kombinacích MAO s opioidními analgetiky, zvláště petidinem, anorektiky, fenytoinem, antiparkinsoniky, propranololem, perorálními antidiabetiky a nepřímými antikoagulancii

(15). IMAO tedy patří ke skupinám psychofarmak, u nichž je monoterapie nejbezpečnějším řešením.

Interakce na úrovni vylučování léčiv

Látky, které urychlují renální vylučování jiných léčiv, způsobují rychlejší pokles terapeuticky účinných hladin a tím zkrácení nebo oslabení účinku. Zpomalené vylučování naopak vede k prodloužení a zesílení účinku, někdy i ke zvýšené toxicitě.

Při vylučování léčiv ledvinami hraje úlohu několik procesů: glomerulární filtrace, pasivní tubulární reabsorpce, aktivní tubulární sekrece a aktivní reabsorpce. Tyto děje se často u téže látky vzájemně kombinují a všechny mohou být předmětem lékových interakcí. *Glomerulární filtraci* procházejí pouze látky nevázané na bílkoviny; proto její rychlost ovlivňují jak změny v rozsahu vazby na plazmatické a tkáňové bílkoviny, tak změny v obsahu plazmatických proteinů, zejména hypoproteinémie. Významnou roli hrají i změny prokrvení ledvin. *Tubulární reabsorpce* je proces pasivní difuze látek membránou tubulů zpět do cirkulace. Psychotropika jsou většinou značně liposolubilní látky povahy slabých zásad, méně často slabých kyselin. Jsou v ledvinových tubulech snadno reabsorbovány v závislosti na stupni disociace dané aktuální hodnotou pH moči. Zvýšení pH moči, tedy *alkalizace moči* vyvolaná alkalizujícími látkami (např. antacida – hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý, bikarbonát sodný; acetazolamid) vede ke sníženému vylučování a výraznému prodloužení eliminačního poločasu slabých bází, jako je amfetamin nebo metamfetamin (vylučovaný podíl v alkalické moči může klesnout až na 2%). Z alkalické moči se naopak rychleji vylučuje lithium nebo tranlycypromin. *Acidifikace moči* vyvolaná např. velkými dávkami vitamínu C nebo chloridem amonným zvyšuje reabsorpci látek kyselého povahy a naopak urychluje exkreci látek bazické povahy (amfetamin, imipramin, amitriptylin).

Potenciálně nebezpečné interakce na úrovni tubulární reabsorpce má lithium. Thiazidová diuretika, v menší míře i nesteroidní antiflogistika a ACE inhibitory, vyvolávají depleci sodíku snížením reabsorpce Na^+ v Henleově klíčce a distálním tubulu. To vede ke zvýšené reabsorpci lithia a jiných monovalentních kationtů, dochází ke kumulaci lithia se zvýšením jeho účinků až fatální intoxikací. Naopak jiná léčiva, např. metylxantiny theofylin a aminofylin užívané u astmatu jako bronchodilatační přípravky, nebo osmotická diuretika (urea, manitol) urychlují renální exkreci lithia a tím snižují jeho účinnost.

Aktivní transport léčiv buňkami proximálního tubulu se uskutečňuje pomocí nosičů („carrierů“). Mezi charakteristiky aktivního transportu patří, že proces může probíhat obousměrně – z lumina tubulů do krve i naopak (reabsorpce – sekrece), je saturabilní a nebývá přísně specifický (stejným transportním přenašečovým systémem mohou být přenášeny různé látky). Interakce na úrovni aktivních tubulárních přenašečů se u psychotropik významně neuplatňují, klinický význam mají např. při interakcích penicilinů nebo kyseliny močové s thiazidovými diuretiky a probenecidem.

Interakce na úrovni biofarmaceutické

Tento typ interakcí se odehrává většinou mimo organismus nebo bezprostředně před či při aplikaci směsi léčiv (v nevhodně zvolené lékové formě, v nevhodně smísených injekčních přípravcích, při aplikaci léčiv do systému infuzní soupravy) a spočívá ve fyzikálně-chemických reakcích mezi složkami kombinace. Může jít o precipitaci (příklady: precipitace fenytoinu v izotonickém roztoku glukózy, vysrážení alkaloidů bílkovinami a solemi těžkých kovů nebo salicylátů), inaktivaci (inaktivace heparinu hydrokortizonem nebo penicilinu G fenytoinem), rozklad glykosidů (digoxin) látkami zásadité povahy aj.

Interakce na úrovni farmakodynamické

Interakce tohoto typu znamenají ovlivnění účinku léčiva současnou přítomností jiného léčiva na místě účinku. Odehrávají se většinou na úrovni specifických receptorů, mohou však být vyvolány i na jiných místech mimo receptor, vznikat odlišným mechanismem a ovlivňovat až konečné účinky. Protože nejde o rozklad molekul látek či jinou chemickou interakci mezi léčivy, farmakodynamické interakce nemusí zahrnovat celou škálu farmakologických účinků, nýbrž jen některé z nich, vázané na příslušný receptor nebo signální systém.

Žádoucí i nežádoucí lékové interakce mívají podobný mechanismus vzniku, může jít buď o synergistické nebo o antagonistické působení vzájemně reagujících látek. Výsledkem podání kombinace léčiv může být i kvalitativně odlišná odpověď organismu, než jakou je možno očekávat po podání jednotlivých složek kombinace samostatně.

Synergismus

Synergismus neboli souhlasné působení dvou či více léčiv. K synergistickému působení dochází tehdy, je-li výsledný efekt kombinace vyšší než účinek jedné látky podané samostatně.

Je-li výsledný efekt prostým součtem účinků jednotlivých složek kombinace ($1 + 1 = 2$), hovoříme o *adici* neboli *sumaci*. Jako příklad může sloužit aplikace dvou hypnotik z rozdílných chemických skupin, např. derivátů benzodiazepinu (triazolam, flunitrazepam) a imidazolpyridinu (zolpidem); jsou-li dvě hypnotika podána v polovičních dávkách, výsledný hypnotický účinek se rovná podání plně terapeutické dávky kterékoliv ze složek kombinace. Tento vztah bývá oboustranný.

Přítomnost druhé látky ale může výrazně zvýšit účinek základní látky kombinace, což také v praxi znamená, že jejího plného účinku je možno dosáhnout při použití podstatně nižší dávky než bez přítomnosti druhé látky. V tomto případě již nejde o jednoduché sčítání účinků, nýbrž o vztah nadaditivní, nazývaný *potenciace* (kupř. $1 + 1 = 4$). Klasickým příkladem takového vztahu, kdy výsledný efekt je řádově vyšší než prostý součet jednotlivých účinků, je výrazné prohloubení celkově anestetického účinku inhalačních (halotan) nebo injekčních (ketamin) anestetik při současném podání chlorpromazinu a jeho derivátů.

Synergistické interakce se mohou projevit zvýšením terapeutických i nežádoucích a toxických účinků. Řada farmakodynamických interakcí tohoto typu byla popsána u kombinací neuroleptik s jinými psychotropními látkami nebo doprovodnou terapií. Neuroleptika potencují tlumivý účinek jiných centrálně tlumivých látek (viz výše – příklad celkových anestetik), rovněž zvyšují účinek antihypertenziv, antiarytmik a anticholinergik. Při jejich kombinování s propranololem se zvyšuje neuroleptický účinek, ale i neurotoxicita a riziko konvulzí (přehled interakcí neuroleptik viz např. 17).

Dalším příkladem potenciace je prohloubení tlumivého účinku na CNS při kombinování benzodiazepinů s alkoholem nebo opioidy, kdy může dojít k výraznému útlumu dechového centra, vzácně až k apnoe s fatálními důsledky.

Antagonismus

Antagonismus neboli protichůdné působení dvou léčiv. Přidání jedné látky (antagonisty) oslabuje nebo zcela ruší účinek jiné látky (agonisty, tj. látky, která svým navázáním na receptor vyvolává změnu jeho funkce). Může dokonce dojít k inverzi účinku v účinek opačný. K dosažení plného farmakologického účinku je nutno za přítomnosti antagonisty podat vyšší dávku agonisty. Antagonistické působení se nemusí týkat celé škály farmakologických účinků, může proto být s výhodou využito ke zmírnění nežádoucích a toxických účinků farmak bez oslabení žádoucího účinku terapeutického.

Je-li antagonistický účinek jedné látky na úrovni receptorů nebo jim odpovídajících struktur úzce směřován pouze proti účinku vyvolanému látkou či lékovou skupinou určité chemické struktury, jedná se o *specifický* antagonismus (L-dopa – neuroleptika, benzodiazepiny – flumazenil). Jako *nespecifický* antagonismus můžeme označit stav, kdy jedna látka ruší účinek vyvolaný látkami s různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi a s odlišnými mechanismy působení (thiopental ruší dráždivý účinek budivých aminů a dalších centrálních stimulancií).

Antagonismus může být *oboustranný*, vzájemný, kdy každá ze složek kombinace může snižovat nebo rušit účinek látky druhé, nebo jde o vztah *jednostranný*, kdy jedna látka může rušit účinek látky druhé, ale nikoli naopak (ve výše uvedeném příkladě neuroleptikum chlorpromazin zesiluje centrálně anestetický účinek halotanu, ale halotan nezvyšuje neuroleptický účinek chlorpromazinu).

Ke snížení až blokadě farmakologického účinku může docházet kompetitivními nebo nekompetitivními mechanismy. *Kompetitivní* antagonistický účinek je vyvolán látkou, která se váže na receptor, ale sama jej neaktivuje („čistý“ antagonist) nebo jej aktivuje jen částečně (parciální agonista), avšak brání vazbě molekul agonisty na tentýž receptor. Při soutěži neboli kompetici o společný receptor může být inhibiční účinek antagonisty překonán vysokou koncentrací agonisty, a to až do té míry, že agonista je schopen dosáhnout svého plného účinku. Opačně, dostatečně vysoká koncentrace antagonisty může zcela zablokovat účinek agonisty.

Nekompetitivní antagonismus se projevuje snížením účinků agonisty jiným způsobem než soutěžením o tentýž receptor. Jedná se buď o ireverzibilní vazbu na receptor, kdy se dlouhodobým až trvalým navázáním antagonisty určitý počet receptorů vyřadí z funkce a snižuje se tak počet funkčních receptorů, nebo jde o snížení efektivity postreceptorových mechanismů. V psychofarmakologii existují i kombinované typy antagonismu, kdy nižší dávky antagonisty působí kompetitivně a vyšší dávky nekompetitivně (ireverzibilně).

Při dobré znalosti farmakologických vlastností předepsovaných psychotropik se nežádoucí antagonismy účinků léčiv vyskytují v kombinační léčbě mnohem méně často než synergistické interakce. Antagonistického působení je však někdy cíleně využíváno v korekční terapii k omezení výskytu a intenzity některých nežádoucích účinků psychotropik (např. extrapyramidových reakcí vyvolaných neuroleptiky), aniž by tím byl ovlivněn žádaný terapeutický efekt.

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že za nejčastější kandidáty na vznik nežádoucích interakcí v neuropsychofarmakologii je možno označit inhibitory MAO I. generace, lithium, tricyklická a SSRI antidepresiva, fenothiazinová antipsychotika, antikonvulziva (karbamazepin), některá antiparkinsonika (fenytoin, fenobarbital) a rovněž alkohol (1, 6, 10, 18).

Teoretický výskyt interakcí mezi psychofarmaky navzájem i s léčivy z jiných indikačních skupin je nepochybně vysoký a jejich výčty a možné mechanismy naplňují desítky i stovky stran v odborné literatuře. Současné farmakoepidemiologické studie však ukazují, že dřívější publikované údaje ze 70. a 80. let vesměs riziko výskytu nežádoucích interakcí léčiv nadhodnocovaly a že reálný výskyt klinicky skutečně závažných komplikací plynoucích z interakcí léčiv nepřekračuje průměr 1,9–4,7% (1, 16).

Riziko výskytu nežádoucích komplikací kombinační léčby se zvyšuje s věkem a komorbiditou, především však roste s počtem přípravků v kombinaci: u kombinace dvou léčiv je uváděn výskyt závažných interakcí 0,3–6,3%, u 6–10 léčiv 7–8,8%, avšak u 16–20 léčiv (!) podávaných současně je jejich výskyt 40–70%. Je překvapující, že ani v extrémních případech polyfarmakoterapie není výskyt interakcí roven 100%, což znamená, že zdaleka ne každá – i vysoce suspektní – interakce se v důsledku multifaktoriální interindividuální variability ve vnímavosti k účinkům léčiv musí nutně klinicky projevit. Je však nutno možnost zvýšeného výskytu nežádoucích reakcí při kombinační léčbě předpokládat a snažit se negativním důsledkům polyfarmakoterapie předejít. S využitím znalostí o farmakokinetických vlastnostech a mechanismu účinku je třeba do kombinací volit léčiva s nižším interakčním potenciálem, stanovit optimální dávkovací schéma a provádět soustavně a pečlivě monitorování odpovědi pacienta na léčbu, u léčiv s vyšší toxicitou pokud možno monitorovat i jejich plazmatické hladiny v průběhu léčby.

Tato práce byla částečně podpořena Výzkumným záměrem CEZ J07/98: 141100001.

Literatura

1. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically important drug interactions. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1745-1754.
2. Bertilsson L, Dahl M-L, Sjöqvist F, et al. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet* 1993; 341: 63-66.
3. Doraiswamy P. Contemporary management of comorbid anxiety and depression in geriatric patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 30-35.
4. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; Suppl 18/62: 4-11.
5. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, et al. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 9-15.
6. Goff DC, Baldessarini RJ. Drug interactions with antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 57-67.
7. Gomez Gomez JM, Perramon CT. Combined treatment with venlafaxine and tricyclic antidepressants in depressed patients who had partial response to clomipramine or imipramine: Initial findings. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 285-289.
8. Hadašová E. Genetický polymorfismus metabolismu psychotropních látek a jeho klinické důsledky. *ČS Psychiat* 1995; 91: 352-360.
9. Hadašová E. Acetylační polymorfismus a jeho klinické důsledky. *Klin. farmakol. farmac.* 2002; 16: v tisku.
10. Janicak PG. Handbook of psychopharmacotherapy. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 391 s.
11. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933-942.
12. Kriška M. Riziko liekov v medicinskej praxi. Slovak Academic Press, Bratislava 2000; 474 s.
13. Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology. John Wiley & Sons, Chichester 1997; 394 s.
14. Levitt AJ, Joffe RT, Kamil R, McIntyre R. Do depressed subjects who have failed both fluoxetine and a tricyclic antidepressant respond to the combination? *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 613-616.
15. Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug safety* 1996; 14: 219-227.
16. Quinn DJ, Day RO. Clinically important drug interactions. In: Speigt TM, Holford NHG (eds.). *Avery's drug treatment*. Adis International, Auckland 1997; 301-338.
17. Švestka J, et al. *Psychofarmaka v klinické praxi*. Grada Publishing, Praha 1995; 252 s.
18. Woolston JL. Combined pharmacotherapy: pitfalls of treatment. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1455-1457.
19. Zelenková O, Hadašová E, Česková E, et al. Effects of psychopharmacotherapy on phenotypic expression of cytochrome P450 2D6 in patients genotyped for CYP2D6 mutations. *Human Psychopharmacol* 2000; 4: 303-305.
20. Žourková A, Hadašová E, Vávrová M, et al. Vedlejší účinky léčby paroxetinem v závislosti na aktivitě CYP 2D6. *Psychiatrie* 2001; Suppl 2/6: 149-151.

EPOCHÉ – Institut psychoterapeutického vzdělávání

Zábělská 43, 312 00 Plzeň, tel.: 019/746 23 14, fax: 019/746 23 13,
e-mail: epoche@c-box.cz, IČO: 45335648, IČZ: 44457000

**KOMPLEXNÍ VZDĚLÁVACÍ PROGRAM
V DYNAMICKÉ PSYCHOTERAPII**

Vzdělávací program je šestiletý. Je rozvržen do sedmi semestrů základního sebezkušenostního výcviku v malé skupině a komunitě (530 hod.) a pěti semestrů supervize klinické práce kandidátů (160 hod.), teoretické a filozofické vzdělávání je průběžné (160 hod. semináře).

V praktickém uspořádání sebezkušenostního výcviku program vychází ze systému SUR, teoreticky z psychodynamických konceptů, z fenomenologické filozofie a psychoterapie (daseinsanalýzy) a z teorie skupinové analýzy.

Začátek programu: podzim 2002 ve středních Čechách

Platební podmínky:

95 Kč/hod v sebezkušenostním výcviku, 120 Kč/hod v supervizi vlastní práce a za účast v semináři

Zdravotnický garant vzdělávacího programu: MUDr. Helena Pešanová

Odborný koordinátor vzdělávacího programu: PhDr. Leoš Horák

Supervize programu: MUDr. Jiří Bláhovec, PhDr. Oldřich Čálek, PhDr. Antonín Šimek

Vzdělávací program je akreditován pro oblast zdravotnictví Českou psychoterapeutickou společností ČLS J.E.P., Institutem postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví a Asociací klinických psychologů ČR.

Program je vhodný nejen pro lékaře a psychology. Užitečnou zkušenost a validní teoretické koncepty nabízí i filozofům, sociologům, teologům, sociálním pracovníkům a podobným profesím vč. managementu.

Absolventi vzdělávacího programu obdrží certifikát.