

Взаимодействие лекарственных средств при антипсихотической терапии шизофрении: правильные и рискованные сочетания лекарственных средств

Сюняков Т.С., к.м.н.

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН

РЕЗЮМЕ. Комбинирование нескольких психотропных средств без учета лекарственных взаимодействий может пагубно сказываться на качестве жизни и приводить к повышению риска возникновения нежелательных эффектов при терапии больных шизофренией. В данном кратком обзоре приводятся данные относительно фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий препаратов, наиболее часто используемых при терапии данного заболевания, и указываются основные принципы учета данных взаимодействий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, лекарственные взаимодействия, фармакодинамика, фармакокинетика, антипсихотики.

КОНТАКТ: e-mail: sjunja@bk.ru.

Проблема полипрагмазии при терапии шизофрении является одной из наиболее актуальных. До 50% больных шизофренией получают 2 или более препаратов [1]. Комбинируя препараты, врачи стремятся повысить эффективность в отношении продуктивной симптоматики, воздействовать на более широкий круг болезненных проявлений (воздействие на негативные, аффективные, когнитивные расстройства, проявления психомоторного возбуждения), компенсировать нежелательные эффекты, охватить коморбидные состояния. Кроме того, сочетание нескольких психотропных средств сопутствует периодам смены одного препарата на другой при их кросститровании.

Помимо того что полипрагмазия ассоциируется с повышением стоимости лечения, затруднением анализа терапевтических изменений, снижением приверженности пациентов проводимому лечению, суть проблемы заключается в том, что при этом могут наблюдаться взаимодействия лекарственных средств, без учета которых может повышаться вероятность возникновения неблагоприятных, в том числе потенциально опасных для жизни, эффектов [2, 3]. Как следствие происходит снижение качества жизни, возрастает риск возникновения коморбидных расстройств, наблюдается сокращение продолжительности жизни, достигающее по некоторым расчетам 10–20 лет [4, 5].

Лекарственные взаимодействия могут происходить на фармакокинетическом (когда одно вещество влияет на концентрацию другого вследствие изменения процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения последнего) и на фармакодинамическом уровне (взаимное усиление или ослабление действия за счет воздействия на одни и те же рецепторы или суммации сонаправленных или разнонаправленных клинических, в том числе побочных, эффектов). Здесь приведен краткий обзор обоих типов взаимодействий при применении антипсихотиков и других часто используемых в клинической практике при лечении шизофрении препаратов с упором на потенциально опасные для жизни эффекты.

Среди фармакокинетических взаимодействий при применении антипсихотических средств наибольшее значение имеют метаболические, возникающие в результате конкуренции двух субстратов за один фермент либо в результате того, что один из препаратов усиливает (индуктор) или угнетает (ингибитор)

активность фермента, субстратом которого является другой препарат, что приводит к ускорению или замедлению метаболизма последнего и снижению или повышению его системного действия, соответственно. Большая часть антипсихотиков экстенсивно метаболизируются в печени различными изоферментами системы печеночных цитохромов (CYP 1A2, 2D6, 3A4 и 3A5) или инактивируются путем конъюгации с глюкуроновой кислотой [3, 6–11]. В табл. 1 приведены данные о метаболизме антипсихотиков и других наиболее часто используемых при лечении шизофрении препаратов с ранжированием значимости метаболического пути, где пропуск означает, что препарат не метаболизируется данным ферментом, +, ++ или +++ указывают на удельный вес данного метаболического субстрата. Стрелки ↓ и ↑ указывают на то, что препарат является не только субстратом, но и ингибитором или индуктором фермента, соответственно. Количество стрелок указывают на потенциал – усиливать или угнетать работу фермента.

В табл. 2 приведены данные о распространенных побочных эффектах антипсихотиков. В целом для препаратов первого поколения по сравнению с атипичными более характерны экстрапирамидные симптомы (ЭПС) и поздняя дискинезия, более выраженные у нейролептиков с выраженным антипсихотическим действием («больших нейролептиков») [12]. У атипичных антипсихотиков выше риск кардиометаболических нежелательных эффектов (повышение веса → гипергликемия, дислипидемия → сахарный диабет → поражение сердечно-сосудистой системы) [9]. Среди препаратов первого поколения выраженность данных эффектов повышается по мере снижения выраженности антипсихотической активности [12]. Другими значимыми побочными эффектами являются гиперпролактинемия, нарушения проводимости сердечной мышцы и ритма сердца, гипотензия, снижение порога судорожной готовности, сопровождающееся риском судорожных припадков, чрезмерное седативное действие, риск падения, нарушение когнитивного функционирования, констипация и агранулоцитоз, выраженные в разной степени у разных представителей препаратов класса антипсихотиков [12, 13]. При назначении любого антипсихотика имеется риск развития злокачественного нейролептического синдрома, хотя его возникновение наиболее характерно для препаратов первого поколения.

Таблица 1. Пути и влияние лекарственных средств, используемых при терапии шизофрении, на активность ферментов системы цитохрома

Группа	Препарат	Изофермент системы цитохромов CYP печени				Глюкуронидизация
		1A2	2D6	3A3	3A4	
Атипичные антипсихотики	Рisperидон		+++		++	
	Палиперидон					
	Оланзапин	+++	+		+	
	Кветиапин		+		+++	
	Арипипразол		+++		+++	
	Сертиндол		+++		+++	
	Зипрасидон	+			+	
	Азенапин	++				++
	Клозапин	+++	+	+	+	
	Амисульприд					
Типичные антипсихотики	Галоперидол	+	↓↓		↓↓	+++
	Трифлюоперазин	+++				
	Хлорпромазин	++	↓↓↓		+	↓
	Тиоридазин	++	↓↓↓			
	Флуфеназин	+	↓↓↓			
	Перфеназин	++	+++		+	
	Зуклопентиксол		+			
	Сультпирид					
	Алимемазин	++	+++			
	Флюпентиксол		++		+ ?	
Антидепрессанты	Флувоксамин	↓↓↓		↓↓	↓↓↓	
	Флуоксетин	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	
	Сертралин		↓↓↓	++	++	
	Циталопрам		↓↓	++	++	
	Пароксетин		↓↓↓			
	Тразодон		↓↓↓			
	ТЦА		↓↓↓		++	↓
	Мапротилин	+	+++			
	Моклобемид	↓	↓↓			
	Венлафаксин		↓			
	Дулоксетин		↓↓↓			
	Милнаципран					
	Миртазапин	+	↓		+	
Нормотимики	Литий					
	Карбамазепин	↑↑	↑↑↑		↑↑↑	↑↑
	Ламотриджин		+			+++
	Габапентин					
	Прегабалин					
	Вальпроаты					↓
Анксиолитики	Диазепам				++	↓
	Лоразепам					
	Алпразолам				++	+
	Феназепам				++	
	Барбитураты				↑↑	↑
Бета-блокаторы	Пропранолол	↓↓↓				
	Атенолол					
	Анаприлин					
Противогрибковые/антибактериальные/противовирусные	Кетоконазол				↓↓	
	Флюконазол	↓↓↓			↓↓	
	Ципрофлоксацин					
	Кларитромицин				↓↓↓	
	Ритонавир	↓↓				
	Циметидин	↓↓↓				
	Никотин	↑↑				
	Кофеин	↑				

Принимая во внимание информацию, приведенную в обеих таблицах, с определенной долей уверенности можно сделать вывод о безопасности той или иной комбинации при лечении больных шизофренией. К примеру, комбинируя тиоридазин и трициклические антидепрессанты – препараты, ингибирующие активность цитохрома CYP2D6, – можно ожидать существенного увеличения концентрации обоих средств с взаимным повышением вероятности возникновения побочных и токсических эффектов. Сходная ситуация возникает при сочетании клозапина и флувоксамина, когда флувоксамин, угнетающий активность цитохрома CYP1A2, может привести к усилению нежелательных кардиометаболических эффектов клозапина. По возможности следует избегать комбинации двух антипсихотиков, которые могут взаимодействовать не только на фармакокинетическом, но и на фармакодинамическом

уровне, потенцируя нежелательные влияния друг друга [9]. Так, при одновременном назначении оланзапина и сульпирида, хоть и не наблюдается конкуренции этих препаратов за ферментативные системы, существенно возрастает риск сахарного диабета. Тем не менее имеются данные, что совместное применение арипипразола и других антипсихотиков за счет парциального агонизма первого в отношении дофаминовых D2-рецепторов может отмечаться коррекция ЭПС, влияния на вес и гиперпролактинемии, вызванных вторым препаратом.

Отдельного внимания заслуживают фармакокинетические взаимодействия антипсихотиков с индукторами ферментов (барбитурат-содержащие препараты, карбамазепин, фенитоин, никотин). Поскольку индукция ферментов – процесс, занимающий длительное время то при присоединении к антипсихотической терапии, например, карбамазепина, примерно через 2 недели

Таблица 2. Побочные эффекты антипсихотических средств

	ЭПС	Поздняя дискинезия	Кардиометаболические	↑ веса	↑ пролактина	↑ интервала QTc	Нарушения сердечного ритма
Рisperидон	++	(+)	++	++	++	(+)	+
Палиперидон	+	–	++	++	++	(+)	+
Оланзапин	+	(+)	+++	+++	(+)	(+)	(+)
Кветиапин	+	–	++	++	(+)	(+)	++
Арипипразол	+	–	–	+	–	–	(+)
Сертиндол	+	–	–	+	+	(+)	(+)
Зипрасидон	+	–	–	–	(+)	+	(+)
Азенапин	+	–	–	++	–	(+)	(+)
Клозапин	–	–	+++	+++	–	(+)	(+)
Амисульприд	+	(+)	+	+	+++	(+)	(+)
Галоперидол	+++	+++	+	+	+++	+	(+)
Трифлюоперазин	+++	+++	+	+	+++	+	(+)
Хлорпромазин	+	++	++	++	++	+++	++
Тиоридазин	+	+	+++	+++	++	+++	+++
Перфеназин	+	+	+	+	++	++	++
Зуклопентиксол	++	+	+	+	++	+	+
Сульпирид	+	–	+++	+++	+++	++	+
Алимемазин	+	+	+	+	++	++	++
Флуфеназин	++	+	+	+	++	++	++

Таблица 2 (продолжение). Побочные эффекты антипсихотических средств

	↓ порога судорожной готовности	Гипотензия	Агранулоцитоз	Падения	Седация	Когнитивные	Запоры
Рisperидон	+	++	–	+	++	–	++
Палиперидон	+	++	–	+	+	–	++
Оланзапин	(+)	+	–	+	++	–	++
Кветиапин	(+)	++	–	+	+++	–	++
Арипипразол	(+)	–	–	–	+	–	–
Сертиндол	–	–	–	–	(+)	–	–
Зипрасидон	–	–	–	–	(+)	–	–
Азенапин	–	+	–	–	+	–	–
Клозапин	+++	(+)	+	++	+++	–	+++
Амисульприд	–	–	–	+	(+)	–	++
Галоперидол	(+)	++	–	+	+++	+	+
Трифлюоперазин	(+)	+	–	+	++	+	+
Хлорпромазин	++	+++	+	+++	+++	++	+++
Тиоридазин	(+)	+++	–	+++	+++	++	+++
Перфеназин	(+)	+	–	++	+	+	++
Зуклопентиксол	(+)	++	–	++	+++	+	+
Сульпирид	(+)	–	–	+	+	–	–
Алимемазин	(+)	+	–	+	++	+	+
Флуфеназин	+	+	–	+	++	++	++

следует увеличить дозы первого. В случае, если антипсихотик назначается на фоне длительного назначения карбамазепина, то следует изначально рассматривать более высокую дозу. Если же после совместного применения эффективных доз нейролептика и карбамазепина последний отменяется, то доза антипсихотика должна быть в течение 1–2 недель снижена, поскольку в противной ситуации можно ожидать вплоть до пятикратного увеличения его системного действия с резким повышением вероятности возникновения любых возможных побочных эффектов, в том числе злокачественного нейролептического синдрома.

Следует отметить, что лишь 3 антипсихотика – палиперидон, амисульприд и сульприд – не ме-

таболизируются печеночными ферментами, и их элиминация осуществляется путем почечной экскрецией. Соответственно, их применение в комбинированной терапии с другими препаратами безопасно с позиций фармакокинетических взаимодействий через систему ферментов CYP, что делает терапию более предсказуемой. Однако это не снимает вероятности их взаимодействия с другими лекарственными средствами на фармакодинамическом уровне.

Соблюдение данных принципов и своевременная коррекция дозировок может помочь оптимизировать терапию, избежать серьезных ошибок при лечении и повысить качество жизни больных шизофренией.

Список литературы

- Goodwin G. M., Anderson I., Arango C. et al. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007 // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, (7.) – P. 535–49.
- Miller A. L., Craig C. S. Combination antipsychotics: pros, cons, and questions // *Schizophr Bull.* – 2002. – Vol. 28, (1.) – P. 105–9.
- Guo J. J., Wu J., Kelton C. M., Jing Y., Fan H., Keck P. E., Patel N. C. Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics // *Psychiatr Serv.* – 2012. – Vol. 63, (11.) – P. 1080–8.
- Langle G., Steinert T., Weiser P. et al. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125, (5.) – P. 372–81.
- Laursen T. M., Munk-Olsen T., Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 25, (2.) – P. 83–8.
- Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11, (1.) – P. 1–14.
- Goodwin G., Fleischacker W., Arango C. et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 19, (7.) – P. 520–32.
- Kudo S., Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update // *Clin Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 37, (6.) – P. 435–56.
- Spina E., de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2007. – Vol. 100, (1.) – P. 4–22.
- Urichuk L., Prior T. I., Dursun S. et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions // *Curr Drug Metab.* – 2008. – Vol. 9, (5.) – P. 410–8.
- Wen B., Zhou M. Metabolic activation of the phenothiazine antipsychotics chlorpromazine and thioridazine to electrophilic iminoquinone species in human liver microsomes and recombinant P450s // *Chem Biol Interact.* – 2009. – Vol. 181, (2.) – P. 220–6.
- Arana G. W. An overview of side effects caused by typical antipsychotics // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61 Suppl 8.) – P. 5–11; discussion 12–3.
- Correll C. U. Acute and long-term adverse effects of antipsychotics // *CNS Spectr.* – 2007. – Vol. 12, (12 Suppl 21.) – P. 10–4.

Drug-drug interactions during antipsychotic treatment of schizophrenia: safe and dangerous combinations of drugs

Syunyaev T.

Zakusov Institute of Pharmacology RAMS, Moscow, Russia

SUMMARY: Using several psychotropic agents together without considering drug-drug interaction may lead to decrease of quality of life and increase risk of unwanted adverse events in patients with schizophrenia. In this brief review of medicines most commonly used in schizophrenia the main mechanisms of drug-drug interactions are discussed and accounting principles of most prominent interactions are provided.

KEY WORDS: Schizophrenia, drug-drug interactions, pharmacodynamics, pharmacokinetics, antipsychotics.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					