

Psychotropné liečivá a ART

Dr. Andreas Erfurth, pharmacist Leonie Meemken, Prof. Armin Rieger

Pre osoby nakazené vírusom HIV existuje zvýšené riziko depresie. Cieľom tohto dokumentu je informovať o potenciálnych liekových interakciách medzi rôznymi psychotropnými liekovými triedami a antiretrovírusovou terapiou a diskutovať, ako môžu byť kontrolované. Klinicky významné interakcie s rôznymi koncentraciami psychotropných látok môžeme vidieť hlavne pri boostrovaných ART režimoch ako aj u režimoch, ktoré obsahujú nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTIs) efavirenz a nevirapine. Účinok psychotropných liekov na ART je minimálny. Výnimky sú: indukčný efekt Lubovníka bodkovaného na proteázové inhibítory (PIs) a NNRTI, a CYP3A4 inhibícia fluvoxamínu. ^[1]

Tricyklické antidepressíva (TCAs)

TCAs majú úzke terapeutické okno. Koncentrácie TCA môžu ľahko dosiahnuť toxické dávky, potenciálne spôsobujúce arytmie, anticholinergické reakcie, sedáciu a zmätky. Ritonavir aj Cobicistat môžu zvyšovať koncentráciu TCA, je potrebné starostlivo monitorovať nežiaduce reakcie. Na druhej strane efavirenz a nevirapín znižujú koncentráciu TCA, a preto aj ich

terapeutickú účinnosť. Tieto interakcie sú špeciálne relevantné pre tie TCA, ktoré sú metabolizované cestou izoenzýmu CYP3A4 napr. amitriptylín, klomipramín, imipramín a trimipramín. Teoreticky potenciálna interakcia je nižšia s dezipramínom, nortriptylínom, maprotilínom a doxepínom, keďže sú primárne metabolizované cestou izoenzýmu CYP2D6. ^[1, 2]

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRIs)

SSRIs majú široké terapeutické okno. Kolísanie ich koncentrácií je menej problematické ako u TCA. Sú menej kardiotoxické a majú menej anticholinergických vedľajších účinkov. V rámci triedy SSRI sú lieky porovnateľne účinné, ale líšia sa profilmi vedľajších účinkov a interakcií. Viac ako 30% pacientov liečených SSRI udáva sexuálnu dysfunkciu (citalopram 3%) a 20% trpí gastrointestinálnymi problémami (najmä po začiatku terapie). Neskoršie vedľajšie účinky sú nepokoj, problémy so spánkom, suché ústa, bolesť hlavy, hyperprolaktinémia, hypoglykémia a mánia. Koncentrácie SSRI môžu byť zvyšované súčasným užívaním s ritonavírom a cobicistatom a NNRTIs ich môžu znižovať. Fluvoxamín má taktiež inhibujúci efekt. Ak to je možné,

jeho použitiu by sme sa mali vyhnúť, ak je súčasne podávaný, mali by byť kontrolované zvýšené koncentrácie PI a NNRTIs. SSRIs sú odbúravané viacerými cestami, to si vyžaduje individuálne hodnotenie potenciálnych interakcií. Potenciál citalopramu pre interakcie je nízky. Aktuálne sa diskutuje, či sertralín a paroxetím dosahujú dostatočnú účinnosť, ak sú kombinované s boostrovaným ART režimom. Častejšie sa vyskytujú vedľajšie účinky, keď je fluoxetín kombinovaný s ritonavírom, takže ak to je možné, mali by sme sa boostrovanému režimu vyhnúť. Vo všeobecnosti, geneticky polymorfizmus pacienta hrá ďalšiu úlohu, ako vidíme v nasledujúcom prípade. ^[1, 2]

Prípád 1: Interakcia lieku s escitalopramom napriek jeho malému potenciálu interakcii

46 ročná žena infikovaná vírusom HIV je liečená na depresiu escitalopramom 10 mg. 25. apríla jej ART bola zmenená na emtricitabin/tenofovir 200/245 mg qd s darunavir/ritonavir 600/100 mg bid. O tri dni jej bol pridaný ezomeprazol na liečbu gastroezofageálneho refluxu. 29. apríla udáva nauzeu a zmätenie. Po odobratí anamnézy, pravdepodobná

diagnóza je serotonínový syndróm pozostávajúci z nasledujúcich príznakov: potenie, mydriáza, myoklonus, hyperaktívny reflex hlbokých šliach and stuhnutosť. Tieto symptómy zmizli po vysadení escitalopramu. Fakt, že sa vyskytla interakcia napriek tomu, že escitalopram má malý potenciál interakcii, môže byť vysvetlený tým, že darunavir/ritonavir a ezomeprazol blokujú jeho cesty odbúravania. Enzýmy zahrnuté v metabolizme escitalopramu sú CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19, navyše sa prejavila ich vrodená znížená aktivita. Inhibičný efekt medikácie a genetický polymorfizmus vedli k 12krát vyšším koncentráciám escitalopramu (619nmol/l vs. 52nmol/l). Jeho biologický polčas sa zvýšil 2 až 3krát.^[3] Aby sa zabránilo takejto interakcii v pomalých metabolizátoch, pantoprazol by sa mal považovať za liek voľby, ak je indikovaný inhibítor protónovej pumpy.^[4]

Rôzne antidepresíva

Ide predovšetkým o substráty enzýmov CYP3A4. Koncentrácie môžu byť zvýšené súčasným podávaním s ritonavírom alebo kobicistatom a znížené režimami obsahujúcimi NNRTI. Pri týchto látkach by sa dávky antidepresív mali individuálne riediť podľa potreby. Lubovník bodkovaný je inductor oboch izoenzýmov CYP3A4 and p-glykoproteín. Kvôli tomu môžu hladiny PI a NNRTI klesnúť pod terapeutický rozsah, čo vedie k strate účinnosti ART. Pacienti by mali byť informovaní, aby sledovali lubovník bodkovaný u mnohých komerčne dostupných produktov, napr. Remifemin plus®, ako aj v niektorých bylinných spánkových liekoch.^[1, 2]

Antipsychotiká

Keďže aripiprazol a kvetiapín sú intenzívne metabolizované prostredníctvom CYP3A4, očakávajú sa početné liekové interakcie s boostrovanými ART režimami. Znížená dávka je potrebná, ako je vidieť v nižšie uvedenom prípade 2. Risperidón sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2D6 a má nízky potenciál interakcii, pokiaľ pacient nie je pomalým metabolizátorom tohto enzýmu.^[2, 5] Olanzapín vykazuje ďalší profil eliminácie, ktorý sa metabolizuje aj prostredníctvom CYP1A1, ktorý je indukovaný ritonavírom. Zaznamenáva sa zvýšenie dávky olanzapínu o 50%, ako je uvedené vo farmakokinetickej štúdii. Tento jav sa neočakáva pri použití cobicistatu.^[6, 7]

Prípad 2: pravidelná dávka kvetiapínu nie je tolerovaná v kombinácii s boostrovaným ART

57-ročný pacient infikovaný vírusom HIV, liečený kombináciou emtricitabín, tenofovir, atazanavir/ritonavir, začal liečbu kvetiapínom pri depresii. Mal rýchle zvýšenie telesnej hmotnosti, únavu a zmätkov. Po vysadení kvetiapínu stráca váhu, ostatné symptómy ustúpia. Kvetiapín je značne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, ktorý je naopak inhibovaný ritonavírom a kobicistátom. Ak je indikovaná liečba kvetiapínom, odporúča sa znížiť jeho dávku na 1/6, aj keď sa používa ritonavir.^[2, 8]

Prípad 3: symptómy vysokej dávky aripiprazolu zosilnené inhibíciou CYP3A4

43-ročný Španiel nakazený vírusom HIV liečený kombináciou darunavir/

ritonavir sa lieči aripiprazolom a duloxetínom na depresiu a úzkosť. Po jednom mesiaci sa dávka aripiprazolu zvyšuje na 50 mg a pacient trpí zmätokom a stratou v koordinácii. O niekoľko týždňov neskôr udáva na pohotovosti horúčku, kašeľ, bolesti hlavy, stuhnutý krk, bolesť chrbta, rozmazané videnie; je podozrenie na meningitídu. Pretože príznaky sú zmiernené iba dočasne analgetikami a tekutinami, všetky lieky sú vysadené. Zmerala sa koncentrácia aripiprazolu 1100 ng/ml (terapeutický rozsah 100 až 200 ng/ml). Odporúča sa, aby sa dávka aripiprazolu znížila na 1/4, ak sa podáva súbežne s inhibítormi CYP3A4 a CYP2D6.^[9]

Zmiešané liečivá

Potenciálne interakcie s pregabalínom a valproátom sú nízke, keďže nie sú metabolizované cestou izoenzýmu CYP3A4. Prípadová správa interakcii medzi valproátom a ritonavírom vedie k indukcii glukuronyl transferázy.^[2]

Prípad 4: znížená účinnosť valproátu pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavírom

Pacient infikovaný vírusom HIV s bipolárnou poruchou užíva paroxetín a valproát 250 mg tid. Tri týždne po začatí ART s lopinavirom / ritonavírom, lamivudínom a zidovudínom sa jeho manické symptómy zhoršili. Zaznamenáva sa 48% zníženie hladín kyseliny valproovej. Po zvýšení dennej dávky na 1500 mg a pridaní olanzapínu sa koncentrácie kyseliny valproovej vrátia do normálu. Keďže ide o interakciu špecifickú pre ritonavir, dávky valproátu sa musia upraviť iba s ritonavírom a nie je

Enzými, ktoré hrajú hlavnú úlohu v metabolizme atypických antipsychotík

Enzým	Psychotropné liečivo					
	kvetiapín	olanzapín	clozapín	risperidón	ziprasidón	aripiprazol
CYP1A2		++	++			
CYP2C19			+			
CYP2D6		+	+	++		++
CYP3A4	++	+	+	+	+	++
UGT1A4		++				
aldehyd oxidáza					++	
Odporúčanie s ritonavírom	1/6 dávky	1 1/2 dávky	Zvýšenie dávky?			1/4 dávky

pravdepodobné, že aj kobicistatom.

[2]

Benzodiazepíny

Veľa benzodiazepínov je metabolizovaných cestou izoenzýmu CYP 3A4, takže, ak to je možné, nemali by byť kombinované s boostrovanými ART. Používanie midazolamu, alprazolamu and triazolamu je kontraindikované s ritonavir-

om alebo kobicistatom kvôli veľkému zvýšeniu plazmatických koncentrácií a biologickému polčasu. [2] Napríklad, biologický polčas triazolamu sa zvýši zo štyroch na 50 hodín. Súčasné používanie s ostatnými benzodiazepínmi si vyžaduje nízku začiatočnú dávku so starostlivým riedením. Diazepam je tiež metabolizovaný cestou izoenzýmu

CYP2C19. Ak je boostrovaný režim kombinovaný s omeprazolom, môže to viesť k omámenosti a zmätenosti, pretože by boli zablokované všetky eliminačné enzýmy. Namiesto toho sa môže používať pantoprazol. Oxazepam, lorazepam and tetrazepam neinteragujú významne a môžu sa kombinovať so všetkými antiretrovirotikami. [2, 4]

Prehľad interakcií medzi psychotropnými látkami a ART

Medikácia	Interakcie s protázovými inhibítormi	Interakcie s NNRTIs	Komentáre
Antidepresíva			
Tricyklické antidepresíva	TCA ↑	EFV, NVP: TCA ↓	Liečivo voľby: desipramín, nortriptylín, maprotilín, doxepín
SSRIs			
Citalopram Escitalopram [11]	túdia: escitalopram 20mg QD + RTV 600 mg (jedna dávka) pre 10 zdravých subjektov: žiadne významné interakcie	citalopram ↓ možné escitalopram ↓ možné	escitalopram sa metabolizuje prostredníctvom mnohých enzýmov znižujúcich potenciál interakcií
Fluoxetín [12, 13]	teoreticky: fluoxetín ↑, Pls ↑; zaznamenaná kardiálne a neurologické problémy; prípadová štúdia: serotonínový syndróm s ART režimom obsahujúci RTV (100–600 mg BID) and fluoxetínom; príznaky: mentálne zmeny, kŕče, horúčka, hnačka, vracanie; Príznaky zmizli s prerušením liečby alebo znížením dávky RTV alebo fluoxetínu; fluoxetín 50%, RTV 100mg BID	EFV: žiadna interakcia NVP ↑ možné	PPIs/NNRTIs: zvýšený potenciál pre liekové interakcie; biologický polčas: 4 dni; sledovať toxicitu
Fluvoxamín [2]	teoreticky: Pls ↑	teoreticky: NVP ↑	Monitorovať pre PI-/NNRTI-toxicitu
Paroxetín [14]	štúdia: paroxetín 20 mg QD + FPV/r 700/100 mg BID na 10 dní pre zdravých ľudí: paroxetín; AUC ↓ 58%; DRV/r: paroxetín ↓ 30–40%	EFV: žiadna interakcia	Nejasný mechanizmus; pri Pls sledovať účinnosť paroxetínu a podľa toho upraviť dávku
Sertralín [15]	DRV/r: sertralín (50 mg): 49% ↓	EFV: sertralín ↓ 39%	pri Pls/RTV sledovať účinnosť sertralínu a podľa toho upraviť dávku
Ostatné antidepresíva			
Ľubovník bodkovaný [17, 18]	Ľubovník bodkovaný: IDV/r AUC ↓ 57%, CYP-3A4-substrát ↓	Ľubovník bodkovaný: NVP 35% ↓	používanie s Pls a NNRTIs je kontraindikované
Mirtazapín [2, 15]	mirtazapín ↑; ak sa podáva s RTV monitorovať náhlu ospalosť	mirtazapín ↓	pri Pls/RTV sledovať toxicitu mirtazapínu a podľa toho upraviť dávku
Trazodón [19, 20]	DRV/r: trazodón ↑ štúdia: trazodón 50 mg + RTV 4x200 mg u 10 zdravých subjektov: trazodón: C _{max} 34% ↑, t _{1/2} 122% ↑, cl 52% ↓, únava, nauzea, závrate, hypertenzia, hlásená strata vedomia	trazodón ↓	pri Pls/RTV sledovať toxicitu trazodonu a podľa toho upraviť dávku
Venlafaxín [21]	teoreticky: venlafaxine ↑ štúdia (jedna dávka): indinavir 800 mg – žiadne zmeny v koncentráciách venlafaxínu	teoreticky: venlafaxine ↓	Štúdia vykonaná bez boostrovaného RTV
Antipsychotiká			
Aripiprazol [2]	Znížiť perorálnu dávku aripiprazolu na 1/4	efavirenz/rilpivirín: monitorovať, individuálne prispôbiť dávku; nevirapín/etavirín: p.o.: dvojitá dávka, po vysadení znížiť dávku na upon 10–15 mg i.m./rozšírené vydanie: vylúčiť súbežné podávanie	varovanie: QT-predĺženie s RTV, EFV, RPV
Risperidón [2]	risperidón ↑	risperidón ↓	varovanie: QT-predĺženie s RTV, EFV, RPV

Olanzapín [2, 6, 7]	RTV: olanzapín 50% ↓ kobicistat: olanzapín ↑ (klinický význam nejasný)	?	varovanie: QT-predĺženie s RTV, EFV, RPV
Quetiapín [2, 15]	Vyhnuť sa súbežnému užívaniu alebo znížiť dávku quetiapínu na 1/6	EFV: quetiapín ↓	varovanie: QT-predĺženie s RTV, EFV, RPV
Amisulprid [2, 15]	žiadna interakcia	žiadna interakcia	varovanie: QT-predĺženie s RTV, EFV, RPV
Miscellaneous			
Pregabalin [2, 15]	žiadna interakcia	žiadna interakcia	ľahko kombinovateľné
Valproát [2, 15]	RTV: valproát ↓	žiadna interakcia	ľahko kombinovateľné
Benzodiazepínové sedatíva			
Lorazepam [2,15]	žiadna interakcia	žiadna interakcia	ľahko kombinovateľné
Oxazepam [2,15]	žiadna interakcia	žiadna interakcia	ľahko kombinovateľné
Diazepam [2,15]	diazepam ↑	EFV: diazepam ↓ ↑	znížiť potenciálnu interakciu pridaním pantoprazolu s boostrovaným režimom
Triazolam [19]	kontraindikovaný	triazolam ↓	vyhnuť sa súbežnému užívaniu

Referencie

- 1 Meemken L. Interaktions-Newsletter, ifi-Interaktions-Hotline, 2006
2. Clinical Pharmacology Datenbank, 11/2016.
3. Lorenzini K, Calmy A, Ambrosioni J, et al. Serotonin syndrome following drug-drug interactions and CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms in an HIV-infected patient. AIDS. 2012 Nov 28;26(18):2417-8.
4. Cuisset T1, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. J Am Coll Cardiol. 2009; 22;54:1149-53.
5. Aarnoutse RE, Kleinnijenhuis J, Koopmans PP et al. Effect of low-dose ritonavir (100 mg Twice daily) on the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2005;78:664-74.
6. Penzak SR1, HONY, Lawhorn WD. J Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. Clin Pharmacol 2002;22: 366-70.
7. Jacobs BS, Colbers AP, Velthoven-Graafland K. Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of single-dose olanzapine in healthy volunteers. 2014. 44:173-7.
8. Pollack TM et al. Clinically significant adverse events from a drug interaction between quetiapine and atazanavir-ritonavir in two patients. Pharmacotherapy 2009; 29:1386-91.
9. Aung GL, O' Brien JG, Tien PG et al. Increased Aripiprazol Concentrations in an HIV-Positive Male Concurrently Taking Duloxetine, Darunavir, Ritonavir. The Annals of Pharmacother 2010;44:1850-4.
10. Spina E, Scordo MG, D' Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Oct; 17(5):517-38.
11. Gutierrez MM, Rosenberg J, Abramowitz W. An evaluation of the potential of pharmacokinetic interaction between escitalopram and cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. Clin Ther 2003; 25:1200-10.
12. Belibas SE. Ritonavir-fluoxetine interaction. Antimicrob Agents Chemother 2000; 43:1815.
13. DeSilva KE, LePore DB, Marston BJ et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. AIDS 2001; 15:1281-5.
14. Blenke A, Van der Lee MJ, Verweij-Van Wissen C et al. Combined use of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir: a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers [abstract 13]. 6th Int Workshop on Clin Pharmacol of HIV Ther, Quebec, 2005.
15. Tseng A. <http://www.hivclinic.ca>, General Hospital, Toronto 2012.
16. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet 2000; 355:547-8.
17. De Maat MMR, Hoetelmas RMW, Mathoht RAA et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. AIDS 2001; 15:420-1.
18. Zalma A, von Moltke LL, Granda BW. In vitro metabolism of trazodone by CYP3A4: inhibition by ketoconazole and human immunodeficiency viral protease inhibitors. Biol. Psychiatry 2000; 47:655-61.
19. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. J Clin Pharmacol 2003; 43:414-22.
20. Jann MW1, Spratlin V, Momary K et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68:715-21.

Vydané s podporou



GSK Slovakia s.r.o, Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava

Tento materiál je pripravený pre GSK s právom na distribúciu

Data uvedené v materiály boli zozbierané starostlivo, s najnovšími vedomosťami. Vďaka rýchlej progresii dát v oblasti výskumu HIV/Hepatitíd nemôžeme prebrať zodpovednosť za aktuálnosť a komplexnosť údajov.

Publikované: InXFo GbR, Hirzstrasse 17, 50937 Kolín

Tím logistiky: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technická podpora: Stefan Preis, Clinovate; **Foto:** Ursula Karner

Dátum prípravy: Máj 2017; SK/HIVP/0012/17

