

26 Leki psychotropowe – leki przeciwdepresyjne i neuroleptyczne

26.1 Leki psychotropowe i witamina B₂

Niedobór witaminy B₂ wywołwany przez trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i neuroleptyczne (fenotiazyny)

Mechanizm Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina) i neuroleptyczne (np. chlorpromazyna) mogą hamować aktywność kinazy ryboflawinowej, a tym samym – metaboliczną aktywację ryboflawiny do jej aktywnej postaci metabolicznej – dinukleotydu flawinowo-adeninowego (FAD), co spowodowane jest analogią strukturalną cząsteczek tych leków (→ pierścień fenotiazynowy) do kinazy ryboflawinowej; nasilenie wydalania ryboflawiny.

Skutki Niedobór ryboflawiny (aktywność erytrocytowej reduktazy glutationowej po stymulacji FAD > 1,2); zaburzenia gospodarki niacyny i witaminy B₆; hiperhomocysteinemia (≥ 10 μmol/l); objawy niedoboru: zapalenie skóry powiek, pęknięcia kącików ust, łojotokowe zapalenie skóry, atrofia języka).

Wskazówki W trakcie przyjmowania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych lub leków neuroleptycznych (fenotiazyny) zalecane jest przyjmowanie suplementu ryboflawiny (np. 5 mg dziennie, drogą doustną) w postaci preparatu witaminy B complex, aby zapobiegać zaburzeniom gospodarki ryboflawiny, uwarunkowanym przyjmowaniem leków. W przypadku niedoboru ryboflawiny w celu uzupełnienia zużytych zapasów organizmu konieczne jest przyjmowanie większych dawek tej witaminy (np. 25-100 mg dziennie, drogą doustną).

Ryboflawina, jako składnik koenzymów, mononukleotydu flawinowego (FMN) i dinukleotydu flawinowo-adeninowego (FAD), pełni ważną rolę

w procesach transportu wody w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym, reakcjach utleniającego fosforylowania, odwodornienia kwasów tłuszczowych (dehydrogenaza acylo-CoA), utleniającego deaminowania aminokwasów i rozkładu puryn (oksydaza ksantynowa). Z racji chinoidowej struktury cząsteczki ryboflawiny enzymy flawinowe posiadają wyraźnie zaznaczone właściwości red-oks. Reduktaza GSH zawierająca w cząsteczce jednostkę flawinową oraz zależna od selenu peroksydaza GSH zaliczają się do najważniejszych endogennych, antyoksydacyjnych systemów obronnych, zapewniających ochronę białek komórkowych przed utleniającymi uszkodzeniami, powodowanymi przez nadtlenki. Wysoka aktywność reduktazy GSH obserwowana jest w erytrocytach oraz w soczewce oka. Monooksygenazy zawierające w cząsteczce jednostki flawinowe biorą udział (wraz z enzymami cytochromu P-450) w procesach utleniających biotransformacji i odtruwania organizmu z ksenobiotyków. Enzym flawinowy – oksydaza NADPH – odgrywa ważną rolę w procesie fagocytozy (wybuch).

26.2 Leki psychotropowe i koenzym Q_{10}

Leki psychotropowe i neuroleptyczne (fenotiazyny) mogą zakłócać gospodarkę koenzymu Q_{10}

Mechanizm Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i leki neuroleptyczne (np. chlorpromazyna) zakłócają działanie mitochondrialnych kompleksów enzymatycznego łańcucha oddechowego zależnego od koenzymu Q_{10} , takich jak np. oksydoreduktaza HADH : koenzym Q_{10} , oksydoreduktaza bursztynian : koenzym Q_{10} .

Skutki Ryzyko wystąpienia zakłóceń procesów mitochondrialnej przemiany energii (np. mięsień sercowy: możliwe działanie proarytmiczne, zmiany w zapisie EKG); spadek stężenia koenzymu Q_{10} w osoczu krwi (< 1,2 mg/l).

Wskazówki W trakcie terapii prowadzonej przy użyciu trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych lub neuroleptycznych celowe może okazać się regularne przyjmowanie suplementów koenzymu Q_{10} , wchodzącego w skład łańcucha oddechowego (np. 60 mg dziennie, drogą doustną), oraz ryboflawiny

ny, w celu uniknięcia zakłóceń procesów mitochondrialnej przemiany energii będących skutkiem przyjmowanych leków.

26.3 SSRI i kwas foliowy

Niedobór kwasu foliowego wpływa niekorzystnie na działanie terapeutyczne SSRI

Mechanizm Niedostateczny poziom kwasu foliowego (stężenie w osoczu: < 3,5 ng/ml) wpływa niekorzystnie na odpowiedź organizmu w przypadku terapii przeciwdepresyjnej prowadzonej przy użyciu selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, np. sertralina, fluoksetyna); w przypadku niedoboru kwasu foliowego pogorszeniu ulega farmakokinetyka i farmakodynamika serotoniny w CUN; niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂ zakłóca zależne od SAM reakcje metylowania zachodzące w układzie nerwowym, prowadzi do zwiększenia stężenia neurotoksycznej homocysteiny i może sprzyjać rozwijaniu się depresji.

Skutki Oporność na działanie SSRI ↑, częstotliwość odpowiedzi terapeutycznej na terapię prowadzoną przy użyciu SSRI ↓; homocysteinemia (≥ 10 μmol/l);

Wskazówki W trakcie terapii prowadzonej przy użyciu leków przeciwdepresyjnych (m.in. SSRI) należy kontrolować gospodarkę kwasu foliowego i witaminy B₁₂ oraz poziom homocysteiny w osoczu krwi, najlepiej już od momentu postawienia diagnozy. Należy także regularnie przyjmować kwas foliowy (0,8-1 mg dziennie, drogą doustną) w połączeniu z witaminą B₁₂ (100-500 μg dziennie, drogą doustną) i witaminą B₆.

Wyniki różnych badań dowodzą, że pacjenci z depresją często wykazują zbyt niski poziom kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w organizmie. Występowanie objawów depresji jest często związane ze zwiększonym stężeniem homocysteiny w osoczu krwi. Efekt oraz częstotliwość występowania od-

powiedzi terapeutycznej w przypadkach terapii przeciwdepresyjnej prowadzonej przy użyciu SSRI można znacznie poprawić dzięki przyjmowaniu dodatkowych dawek kwasu foliowego.

26.4 Haloperidol i witamina E

Witamina E może zwiększać tolerancję i szerokość okna terapeutycznego haloperidolu

Mechanizm Zaburzenia czynności ruchowych (mimowolne, bezwiedne ruchy) zaliczają się do najczęściej występujących działań ubocznych terapii prowadzonej przy użyciu silnego leku neuroleptycznego – haloperidolu. Stres oksydacyjny (m.in. wskutek aktywacji wrażliwego na środowisko red-oks czynnika transkrypcji NFκB) oraz spadek poziomu glutationu w neuronach odgrywają centralną rolę patogenetyczną w powstawaniu późnych zaburzeń czynności ruchowych. Witamina E zmniejsza skalę powodowanych przez haloperidol oksydacyjnych uszkodzeń nerwów (np. powodowanych przez H_2O_2) i zapobiega zużyciu glutationu obecnego w CUN.

Skutki Ochrona komórek nerwowych w wyniku przyjmowania dodatkowych dawek witaminy E; peroksydacja lipidów w CUN ↓; poziom glutationu w neuronach ↑; poprawa tolerancji i zwiększenie szerokości okna terapeutycznego w terapii neuroleptycznej prowadzonej przy użyciu haloperidolu wskutek ochronnego działania witaminy E na neurony.

Wskazówki W trakcie terapii neuroleptycznej prowadzonej przy użyciu haloperidolu zaleca się przyjmowanie towarzyszących dawek witaminy E (np. 500 j.m. α-tokoferolu dziennie, drogą doustną) razem z przeciwutleniaczami, takimi jak witamina C, koenzym Q_{10} i selen.

Podstawowe funkcje komórek nerwowych, takie jak biosynteza, uwalnianie i wchłanianie neuroprzebieżników w CUN, związane są z nieustannym

wytwarzaniem rodników tlenowych i ROS (np. H_2O_2). Badania prowadzone z udziałem pacjentów ze schizofrenią wykazały, że późne zaburzenia czynności ruchowej (które występowały u ponad 20% pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu przy użyciu haloperidolu – antagonisty receptora dopaminy) związane są z nasilonym wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (np. H_2O_2). W trakcie badań uzyskano znaczący spadek częstotliwości występowania mimowolnych, bezwiednych ruchów dzięki podawaniu pacjentom dawki witaminy E drogą doustną (1. tydzień: 400 j.m. dziennie, 2. tydzień: 800 j.m. dziennie, a od 3. tygodnia: 1200 j.m. dziennie, drogą doustną). Zgodnie z wynikami dotychczasowych badań, dyskinezyje można łagodzić za pomocą witaminy E przede wszystkim wtedy, kiedy terapia lekami neuroleptycznymi trwała pięć lat lub krócej.

26.5 Lit i sód

Oslabienie działania terapeutycznego litu w przypadku przyjmowania dużych dawek sodu

Mechanizm Przyspieszenie wydalania jonów litu w nerkach w przypadku spożywania dużych ilości sodu (sól kuchenna).

Skutki Utrata działania terapeutycznego związków litu.

Wskazówki W trakcie psychofarmakoterapii prowadzonej przy użyciu soli litu należy zwrócić uwagę na racjonalne spożywanie soli kuchennej.

Związki litu cechują się najmniejszą szerokością okna terapeutycznego. Na działanie terapeutyczne soli litu wpływ mają zarówno ilości spożywanego sodu, jak i ilość przyjmowanych płynów. Lit jest wydalany z organizmu wyłącznie w nerkach. Lit jest pierwiastkiem, którego jony są zwrotnie wchłaniane razem z sodem. Ograniczenie ilości spożywanej soli kuchennej przy jednoczesnym przyjmowaniu niewielkich ilości płynów może zatem prowadzić do akumulacji litu w organizmie oraz do zatrucia litem (np. skurcze mięśni, wymioty, zaburzenia rytmu serca, osłabienie mięśni). Także ubytki sodu, jakie mogą pojawić się latem z powodu silnego pocenia się lub w trakcie pobytu w saunie należy uzupełniać ze względu na niebezpieczeństwo przedawkowania litu. W przypadku spożywania dużych ilości

sodu dochodzi do efektu odwrotnego – nasilenia eliminacji litu i osłabienia działania leku.

Jony litu wpływają na przemianę materii, głównie na reakcje fosfatydoloinozytolu, i prowadzą do wyraźnego spadku stężenia inozytolu w centralnym układzie nerwowym.

26.6 SSRI, inhibitory MAO i L-tryptofan

Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego – należy unikać stosowania połączeń wymienionych leków!

Mechanizm Addytywna lub nasilona stymulacja serotonergiczna powodowana przez połączenia L-tryptofanu z selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny (np. fluoksetyna) i/lub inhibitorami monoaminooksydazy (np. tranyllocypromina).

Skutki Toksyczne stężenia serotoniny w mózgu; silny wzrost ciśnienia krwi, niepokój, drżenie, hipertermia, majaczenie, śpiączka, wstrząs; część przypadków przebiega ze skutkiem śmiertelnym.

Wskazówki Należy bezwzględnie unikać jednoczesnego przyjmowania SSRI i inhibitorów MAO z L-tryptofanem z powodu występowania działań ubocznych stanowiących zagrożenie dla życia.

Podstawowy aminokwas – L-tryptofan – nie tylko bierze udział w procesach biosyntezy białek, ale jest również ważnym prekursorem endogennej biosyntezy neuroprzekaźnika – serotoniny, hormonu wytwarzanego przez szyszynkę – melatoniny, kwasu nikotynowego (witaminy B₃) oraz kwasu pikolinowego. Serotonina bierze m.in. udział w regulacji rytmu snu i czuwania, w procesach odpowiedzialnych za samopoczucie i nastrój, kontrolę apetytu oraz wrażliwość na ból. Zaburzenia metabolizmu serotoniny w centralnym układzie nerwowym odgrywają kluczową rolę w powstawaniu zaburzeń snu oraz chorób depresyjnych.

26.7 Lit i jod

Zaburzenia wchłaniania i wbudowywania jodu w strukturach organizmu

Mechanizm Lit blokuje wchłanianie jodu w komórkach oraz jego wbudowywanie w cząsteczki hormonów tarczycy.

Skutki Niedoczynność tarczycy, powstawanie wola tarczycowego (w przypadku zaopatrywania organizmu w niedostateczną ilość jodu w trakcie terapii prowadzonej przy użyciu związków litu tarczyca jest w stanie wytwarzać prawidłowe ilości hormonów tylko w przypadku powstania wola).

Wskazówki Przed rozpoczęciem terapii przy użyciu związków litu należy sprawdzić pracę tarczycy (oraz poziom seleny w organizmie).

Lit gromadzi się w tarczycy, przeciwstawiając się gradientowi stężeń, i blokuje uwalnianie hormonów – trójjodotyroniny (T_3) i lewotyroksyny (T_4) w wyniku zahamowania działania cyklazy adenylanowej. Lit osłabia działanie tyreotropowe hormonów na tarczycę. W przypadku terapii prowadzonej przy użyciu związków litu trwającej ponad 12 miesięcy w 2-15% przypadków zaobserwowano powstanie łagodnego wola tarczycy. Oprócz bezpośredniego wpływu na tarczycę lit wydaje się również sprzyjać zachodzeniu procesów autoimmunologicznych w tarczycy (→ przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie).

26.8 Leki przeciwdepresyjne i S-adenozylometionina (SAM)

S-adenozylometionina (SAM) może zwiększać częstotliwość odpowiedzi organizmu na terapię prowadzoną przy użyciu imipraminy

Mechanizm Potencjalne addytywne działanie SAM i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, takich jak imipramina.

Skutki Może się zwiększyć częstotliwość odpowiedzi terapeutycznej na działanie trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych; SAM może zmniejszać zapotrzebowanie terapeutyczne na syntetyczne leki przeciwdepresyjne.

Wskazówki SAM może poszerzać spektrum działania przeciwdepresyjnego klasycznych leków przeciwdepresyjnych (np. imipraminy) i może również zmniejszać dawkę leku niezbędną do uzyskania działania terapeutycznego.

W aktualnym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z depresją w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, przyjmowanie dodatkowej dawki 200 mg SAM dziennie (domięśniowo), stanowiącej dodatek do standardowej terapii prowadzonej przy użyciu imipraminy (150 mg IMI dziennie, drogą doustną), przyspieszało działanie syntetycznego leku przeciwdepresyjnego. W grupie pacjentów leczonych kombinacją IMI-SAM zaobserwowano wcześniejsze ustąpienie objawów depresji w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących IMI-placebo.

W badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na depresję udało się wykazać obniżenie stężenia SAM w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przyjmowanie SAM drogą pozajelitową i doustną znacznie zwiększa stężenie SAM w tym płynie. W różnych badaniach (zrandomizowanych, kontrolowanych za pomocą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby), których przedmiotem była efektywność działania SAM w porównaniu z syntetycznymi lekami przeciwdepresyjnymi, SAM wykazała porównywalne działanie terapeutyczne oraz lepszą tolerancję w porównaniu z lekami syntetycznymi.

S-adenozylometionina odgrywa kluczową rolę w procesie biosyntezy fosfolipidów, neuroprzekaźników i poliamin występujących w mózgu oraz w procesie regulacji procesów bioelektrycznych jako ważny donator grup metylowych w pośrednich procesach przemiany materii. Zgodnie z wynikami badań prowadzonych na zwierzętach przeciwdepresyjne działanie tej substancji powinno polegać, między innymi, na nasileniu procesu biosyntezy poliamin występujących w mózgu.