

## INFORMACJA O DZIAŁANIU KARDIOTOKSYCZNYM TIORIDAZYNY, O OGRANICZENIU WSKAZAŃ I O SPOSOBIE PROWADZENIA LECZENIA

Przewodniczący Brytyjskiego Komitetu Bezpieczeństwa Leków (CSM) A. Breckenridge zwrócił się do lekarzy z apelem o ograniczenie stosowania tiorydazy-ny i przestrzeganie zasad stosowania tego leku.

Informacja opracowana na podstawie danych dostępnych komitetowi CSM jest zawarta w internecie pod hasłem <http://www.mca.gov.uk>.

Zawiera ona ostrzeżenie, że tiorydazy-na może powodować, wprawdzie rzadko ale bardzo groźne, działanie kardiotoksyczne (wydłużenie QT i groźącą śmiercią arytmie).

Ustalenie to wpłynęło na ograniczenie stosowania leku oraz przestrzeganie szczególnych zasad leczenia. Zdaniem CSM tiorydazy-nę należy zaliczyć do leków trzeciego rzutu w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych i nie stosować w żadnych innych wskazaniach (jak np. lęk, pobudzenie, niepokój, zaburzenia zachowania, zespoły hipomaniakalne, manie, zaburzenia zachowania u dzieci chorych na padaczkę). Leczenie tiorydazy-ną powinno być prowadzone pod kontrolą konsultanta psychiatry. Nowe dane ostrzegają przed nieprzestrzeganiem zasad leczenia, które obejmują:

- Należy wykonać badanie ekg i elektrolitów u wszystkich chorych przed zastosowaniem leku. Badania te należy powtarzać po ustaleniu dawki co 6 miesięcy. Maksymalna dawka leku u chorych leczonych w szpitalu nie może przekraczać 600 mg (w leczeniu ambulatoryjnym 300 mg/24h).
- Należy stosować zawsze najmniejszą skuteczną dawkę i zwiększać ją powoli, nie więcej niż o 100 mg w ciągu tygodnia. U pacjentów o niskiej masie ciała lub z zaburzeniami funkcji wątroby lub nerek niezbędne jest jeszcze ostrożniejsze zwiększanie dawki i stosowanie mniejszych dawek.
- Należy oceniać chorych pod kątem interakcji leku oraz innych czynników ryzyka chorób serca. Ponieważ metabolizm tiorydazy-ny przebiega z udziałem cytochromu P450D6 równoczesne stosowanie leków hamujących ten enzym lub metabolizowanych przy udziale tego enzymu grozi zwiększeniem stężenia tiorydazy-ny.

Działanie innych leków wpływających na wydłużenie QT może wzmacniać kardiotoksyczne działanie tiorydazy-ny.

Choroby serca np. niedokrwienie m. sercowego, dusznica, kardiomyopatia, zaburzenie przewodnictwa, rytmu (bradykardia, arytmia, blok) lub kiedykolwiek zarejestrowane wydłużenie QT w ekg oraz zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia) są przeciwwskazaniem do stosowania tiorydazy-ny.

Przeciwwskazaniem do stosowania tiorydazyny jest także nadwrażliwość na fenotiazyny, nadwrażliwość (włącznie z nadwrażliwością na światło), przebyte zaburzenia hematologiczne, stany śpiączki, otępienie i słumienie o.u.n.

Zaburzenia lub leki wpływające na równowagę elektrolitową predysponują do arytmii powodowanych przez tiorydazynę (uwzględnić należy czy chory nie przyjmuje leków wpływających na stężenie potasu np. moczopędnych, nie choruje na nerki, nie cierpi na przewlekłe biegunki, nie bierze insuliny, nie jest wyniszczony i nie cierpi na zaburzenia naczyniowe). Za czynnik zwiększający ryzyko kardiotoxyczności uważa się także wystąpienie w rodzinie chorego nagłego zgonu.

- *Redukcja dawek tiorydazyny musi przebiegać stopniowo w ciągu 1–2 tygodni.*

Nagle odstawienie zwłaszcza dużej dawki leku może wywołać nudności, wymioty, pobudzenie, drżenia, niepokój, bezsenność, dyskinezy, nasilenie objawów psychotycznych. Niezbędne jest poinformowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia zaburzeń pracy serca i konieczności monitorowania leczenia.

- *Nie można stosować tiorydazyny jeśli odcinek QT przed leczeniem jest dłuższy niż 450 msek u mężczyzn i 470 msek u kobiet. Jeśli w badaniu kontrolnym u osoby leczonej QT przekroczy 500 msek lek należy powoli odstawić.*

Ostrożność w stosowaniu leku zachować należy u chorych z zaburzeniami oddechu, z chorobą Parkinsona, myastenią, padaczką, pheochromocytoma, zaburzeniami regulacji ciepłoty ciała i niedoborem tyroksyny.

## Interakcje tiorydazyny

### *Farmakokinetyczne*

Tiorydazyna jest metabolizowana przy udziale cytochromu P4502D6, jest jego inhibitorem. Równoczesne stosowanie innych leków będących substratem lub inhibitorem tej formy enzymu wiąże się z ryzykiem wystąpienia nasilonego niedociśnienia, arytmii lub objawów neurologicznych. Do leków tych należą środki antyarytmiczne, przeciwdepresyjne (SSRI, TLPD), niektóre neuroleptyki,  $\beta$ -blokery, inhibitory proteazy, opiaty i ecstasy.

Barbiturany – równoczesne stosowanie z fenotiazynami powoduje spadek stężenia obu leków i wzrost stężenia jednego leku po odstawieniu drugiego.

Beta-blokery i leki obniżające ciśnienie krwi. Tiorydazyna działa antagoniście w stosunku do adrenaliny i innych leków sympatykomimetycznych. Beta-blokery są substratem cytochromu P4502D6 przy łącznym stosowaniu z tiorydazyną może wystąpić bradykardia, dlatego leków tych nie należy stosować równocześnie. Poza tym tiorydazyna może odwracać działanie hipotensyjne blokerów adrenergicznych takich jak guanetydyna i klonidyna.

Leki przeciwpadaczkowe. Fenytiazyny, takie jak tiorydazyna obniżają próg drgawkowy. Stężenie fenytoiny może spaść lub wzrosnąć przy stosowaniu z tiorydazyną. Równoczesne stosowanie tiorydazyny i karbamazepiny nie wiąże się ze zmianą stężenia obu leków.

Leki przeciwzakrzepowe. Równoczesne stosowanie fenotiazyn może wzmacniać efekt tych leków i wymaga monitorowania.

### *Interakcje farmakodynamiczne*

Tiorydazyna wydłuża czas QT, toteż łączne stosowanie jej z lekami o podobnym działaniu jest niedozwolone. Do leków tych należy wiele leków, m.in. antyarytmiczne klasy 1A (np. chinidyna, dizopyramid, prokainamid) i klasy III (jak amiodaron i sotalol), TLPD, maprotylina, fenotiazyny, pimozyd, leki przeciwhistaminowe (jak terfenadryna), lit, chinina, pentamidyna i sparfloksacyna.

W zaburzeniach gospodarki elektrolitowej zwłaszcza w hipokaliemii zwiększa się ryzyko wydłużenia QT. Dlatego też nie wolno łączyć tiorydazyny z lekami wpływającymi na równowagę wodno-elektrolitową.

Leki działające depresyjnie na o.u.n. takie jak uspokajające, narkotyczne przeciwbólowe i alkohol działają synergistycznie z tiorydazyną, toteż połączeń takich nie należy stosować.

IMAO: równoczesne stosowanie z tiorydazyną IMAO nasila sedację, suchość w ustach, niedociśnienie i zaparcia.

Lit: łączne stosowanie niesie ryzyko poważnych reakcji neurotoksycznych, pozapiramidowych a także sennowłóctwa.

Leki antycholinergiczne: potencjalizują efekt cholinolityczny tiorydazyny, stosowanie leków takich, jak przeciwhistaminowe, TLPD, o działaniu atropinowym wymaga ostrożności.

Lewodopa. Stosowanie lewodopy z tiorydazyną hamuje działanie obydwu leków.

Leki adrenergiczne. Fenotiazyny obniżają działanie presyjne leków adrenergicznych (efedryny, fenylefryny).

Fenylopropanolamina – przy łącznym stosowaniu z tiorydazyną opisano arytmie.

Leki moczopędne tiazydowe – przy stosowaniu łącznie z fenotiazynami mogą nasilać niedociśnienie i hipokaliemię zwiększając działanie kardi toksyczne.

Leki przeciwbiegunkowe i zobojętniające redukują absorbcję fenotiazyn, nie należy ich podawać równocześnie.

Leki przeciwcukrzycowe – fenotiazyny zmniejszają ich metabolizm, łączne leczenie wymaga kontroli glikemii.

### *Postępowanie w przypadku wystąpienia tachyarytmii określanej jako Torsade de Pointes*

Należy odstawić tiorydazynę, monitorować elektrolity, dotlenienie. Dożylnie można podać 2 g siarczanu magnezu (20 ml 10% roztworu) w ciągu 30–130 sek. w razie potrzeby powtórzyć dawkę po 5–15 min. Alternatywnym postępowaniem jest infuzja izoprenaliny do tętna 90–110/min. W Torsade de Pointes ani w leczeniu przedawkowania tiorydazyny nie stosuje się leków antyarytmicznych (np. amiodaronu czy chinidyny), które mogą nasilić zaburzenia.