

Lékové interakce často předepisovaných antidepressiv

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a.s., Praha

V tomto článku jsou popsány lékové interakce antidepressiv. Z potenciálně fatálních farmakodynamických interakcí je popsán serotoninový syndrom, jehož diagnóza je obtížná. Prodloužení QT intervalu je markerem zvýšeného rizika komorové tachykardie. Podávání SSRI a NSA zvyšuje riziko krvácení zejména z gastrointestinálního traktu. Z farmakodynamických interakcí článek upozorňuje na interakce CYP2D6. Řada antidepressiv a antipsychotik jsou substráty CYP2D6, přičemž paroxetin, fluoxetin a fluvoxamin jsou inhibitory CYP2D6. Některé z interakcí jsou kontraindikované, u ostatních by měl lékař zvážit pro a proti a pacienty pečlivě sledovat.

Klíčová slova: antidepressiva, CYP2D6, serotoninový syndrom, prodloužení QT intervalu.

Drug-drug interactions of frequently prescribed antidepressants

This article describes drug-drug interactions of antidepressants. Potentially fatal pharmacodynamic interactions include serotonin syndrome, whose diagnosis is difficult. QT prolongation is a marker of increased risk of ventricular tachycardia. Administration of SSRIs and NSAs increases the risk of bleeding, especially from GIT. From pharmacodynamic interactions, the article highlights interactions via CYP2D6. Many antidepressants and antipsychotics are CYP2D6 substrates, with paroxetine, fluoxetine and fluvoxamine being CYP2D6 inhibitors. Some of the interactions are contraindicated, in other cases doctor should consider pros and cons, and patients should be carefully monitored.

Key words: antidepressants, CYP2D6, serotonin syndrome, QT interval prolongation.

Úvod

Antidepressiva jsou důležitou lékovou skupinou, užívají se nejen k léčbě a sekundární prevenci deprese, ale i u úzkostných poruch. Vysoké spotřeby antidepressiv jsou v některých zemích kritizovány. Graf 1 ukazuje údaje o spotřebě antidepressiv (2015) ve vybraných zemích (1). Ve všech uvedených zemích se nejvíce předepisují selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (dále SSRI). Kromě SSRI (escitalopram, citalopram, sertralin a paroxetin) narůstají též spotřeby dalších antidepressiv, zejména venlafaxinu, mirtazapinu a trazodonu, který se někdy „off label“ pro svůj tlumivý efekt předepisuje při poruchách spánku. Tricyklická antidepressiva (TCA, např. amitriptylin) se již užívají minimálně, podobně jako inhibitory monoaminooxidázy (I-MAO).

Graf 2 ukazuje podrobnější strukturu spotřeby antidepressiv v ČR (data SÚKL, rok 2017).

Při výběru antidepressiva je vhodné se řídit doporučenými postupy, např. dokumentem Deprese (2), který byl v roce 2018 aktualizován. Po započetí léčby je třeba pacienty pečlivě klinicky sledovat. Jak známo, účinek se dostavuje opožděně, až po několika týdnech. Doporučuje se vždy informovat pacienty, že nemohou očekávat efekt v krátké době po zahájení terapie. Pokud se během 3–4 týdnů nedostaví zřetelné zlepšení, je nutné pátrat po možných příčinách selhání takové terapie, kterými může být nedostatečná adherence pacienta nebo příliš nízká dávka antidepressiva. V některých případech běžně doporučená dávka nestačí, protože dotyčný pacient má určitou (dosud neodhalenou)

genetickou odchylku a příslušný lék abnormálně rychle metabolizuje. Většina antidepressiv patří mezi substráty CYP2D6 (tj. metabolizují se cestou CYP2D6), přičemž zhruba 6 % naší populace jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 (3). Takovým pacientům je třeba podávat vyšší dávky léků, které jsou substráty CYP2D6. U některých ultrarychlých metabolizátorů se ani zvýšením dávky nepodaří dosáhnout potřebných plazmatických koncentrací takových léků (včetně antidepressiv) a pak je třeba zvolit antidepressivum, které není substrátem CYP2D6. Laboratoře vyšetření genetického polymorfismu CYP2D6 běžně nabízí za úhradu pacientem, např. VFN v Praze (4), neboť v seznamu výkonů hrazených VZP jsou zatím uvedeny pouze vyšetření CYP2C9 a CYP2C19. Vyšetření genetického polymorfismu CYP2D6

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

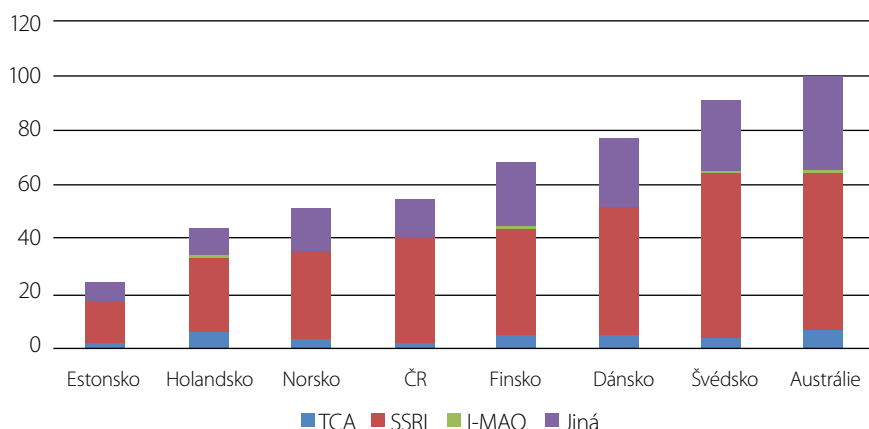
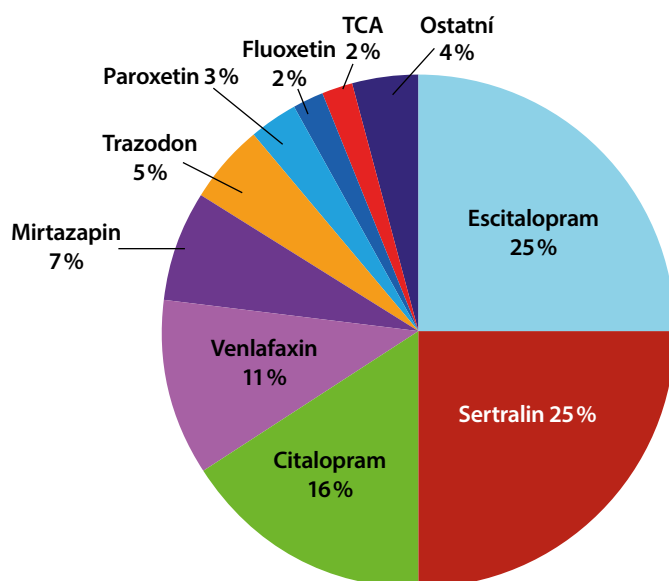
MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz

DrugAgency, a.s., Praha, Klokotská 833/1a, 148 00 Praha

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2019; 33(2): 36–43

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 25. 2. 2019

Graf 1. Spotřeba antidepresiv v ČR a vybraných zemích (DDD/TID)**Graf 2.** Podíl jednotlivých látek na spotřebě antidepresiv v ČR v roce 2017

pochopitelně též odhalí i pomalé metabolizátory CYP2D6 (cca 7 % naší populace (29)), u nichž lze naopak očekávat vyšší plazmatické koncentrace antidepresiv a tedy i vyšší výskyt nežádoucích účinků, včetně zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu. K nežádoucím účinkům dochází častěji při současném podávání interagujících léčiv, přičemž v případě ultrarychlých metabolizátorů CYP2D6 jsou obvykle tyto lékové interakce závažnější než v případě metabolizátorů intermedialních či pomalých.

Lékové interakce se rozdělují na **interakce farmakokinetické**, při nichž dochází ke snížení nebo ke zvýšení plazmatických koncentrací daného léčiva, a lékové **interakce farmakodynamické**, kdy dochází ke změně účinku jinými mechanismy. V některých případech se mechanismy lékových interakcí kombinují (viz níže). Lékovou interakci nelze považovat za „černou tečku“ na štítě předepisujícího lékaře. Klinický význam lékových interakcí je různý a podílí se na něm i genetické vybavení konkrétního pacienta.

Pokud není předepsaná kombinace léků kontraindikovaná (kdy je třeba se takového podávání v naprosté většině případů vyvarovat), je nutno zvážit přínosy a rizika jednoho i druhého léku. Unáhlené vysazení potřebného léku by prodloužilo utrpení, které pacientům deprese přináší. Mějme také na paměti, že deprese patří k nemocem, které mohou pacienta usmrtit, zvláště když tato nemoc není dostatečně účinně léčena.

Farmakodynamické lékové interakce antidepresiv

Jednotlivá antidepresiva mají určité nežádoucí účinky (NÚ) (např. anticholinergní, serotoninergní, některá i proarytmogenní ve smyslu prodloužení QT, atd.). Tyto účinky se mohou dostavit i při podávání samotného antidepresiva, častěji však takové NÚ pozorujeme v případě kombinací dvou nebo více léků, které takový nežádoucí účinek mohou též generovat. Existují i další NÚ, které mohou být potencovány, například nárůst tlumivého účinku, hypotenze, a jiné.

Serotoninový syndrom

Serotoninový syndrom (SSy) je potenciálně život ohrožující situace způsobená zvýšením serotoninergní aktivity v centrálním nervovém systému, jak uvádí Farmakoterapeutická informace SÚKL (5). SSy vzniká v souvislosti s užívanou léčbou, zejména s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Serotoninový syndrom není idiosynkratickou lékovou reakcí, ale (více méně) předvídatelným následkem vystupňované serotoninergní aktivity CNS a zvýšené citlivosti periferních serotoninových receptorů. Proto někteří autoři upřednostňují použití termínu serotoninová toxicita, který lépe vystihuje, že se jedná o formu intoxikace. Vyskytuje se ve všech věkových skupinách, v roce 2004 v USA (5) zaznamenali 8 187 případů středně těžkých až těžkých případů serotoninové intoxikace, z toho 103 pacientů na takovou příhodu zemřelo.

SSy se projevuje poruchou tří systémů (6):

- Zvýšení neuromuskulární dráždivosti: Svalová rigidita, třes, hyperreflexie, myoklonus
- Zvýšená činnost vegetativního nervstva: Hypertermie, pocení, tachykardie, flush (zčervenání kůže), průjem
- Porucha duševních funkcí: zmatenost, agitovanost, anxieta, delirium, halucinace, ospalost, koma

SSy může být vyvolán zvýšením syntézy nebo uvolňování serotoninu, snížením zpětného vychytávání serotoninu, snížením metabolizace serotoninu nebo přímým serotoninergním působením léku na serotoninové receptory. Současné podávání dvou nebo více léků, které mohou SSy způsobit, zvyšuje riziko SSy. Obrázek 1 obsahuje seznam léků, které SSy mohou vyvolat, respektive k němu přispět. Seznam nelze považovat za kompletní, k serotoninovému syndromu mohou přispět nebo jej vyvolat i další léky (7) nebo rostlinné produkty, např. Rozchodnice růžová (8).

Každá kombinace dvou nebo více léků uvedených na obrázku 1 zvyšuje nebezpečí vzniku SSy. Například Taylor, et al. (9) prokázali, že při kombinaci antibiotika linezolidu (které též působí jako neselektivní IMAO) a SSRI nebo venlafaxinu došlo ke vzniku SSy u 4 % pacientů. Riziková je i kombinace SSRI (nebo venlafaxinu) a tramadolu. Nejvíce rizikové je spolu s tramadolem předepisovat paroxetin nebo fluoxetin,

Tab. 1. Nejvíce rizikové léky, které samy o sobě mohou vyvolat arytmiu TdP, podle CredibleMeds (14)

Antiarytmika	amiodaron dronedaron sotalol
Makrolidová ATB	klarithromycin azithromycin roxithromycin
Fluorochinolonová ATB	moxifloxacin ciprofloxacin levofloxacin
Antipsychotika	chlorpromazin levomepromazin haloperidol droperidol sulpirid
SSRI	citalopram escitalopram
Ostatní	domperidon ondansetron cilostazol flukonazol vandetanib anagrelid oxid arsenitý sevofluran propofol donepezil methadon pentamidin

neboť tato SSRI (kromě serotoninergního působení) jsou silné inhibitory CYP2D6. Inhibice CYP2D6 brzdí metabolizaci tramadolu na jeho účinný metabolit, a tak snižuje jeho analgetické účinky. Pacient pak zvyšuje dávky tramadolu, což ještě více zvyšuje riziko vzniku SSy, neboť ten je způsoben samotným tramadolem a nikoliv jeho analgeticky účinným metabolitem. Kromě toho se plazmatické koncentrace tramadolu zvyšují (viz níže). Podobně zvýšené riziko vzniku SSRI je u pomalých metabolizátorů CYP2D6, kterých je v naší populaci cca 7–10 % (viz výše). Bez provedení genetického testování na genetický polymorfismus CYP2D6 však takového pacienta neodhalíme.

Jak již bylo uvedeno je diagnostika SSy obtížná, neboť neexistuje žádný laboratorní test, který by SSy potvrdil nebo vyloučil. Attar-Herzberg, et al. publikovali sérii sedmi kazuistik pacientů se SSy (10), kdy se na jeho vzniku vždy podílely SSRI nebo venlafaxin. Ani v jednom případě přijímající lékař SSy nerozpoznal, správná diagnóza byla učiněna až následně v průběhu hospitalizace. V současné době se při diagnostice doporučuje užít tzv. Hunterova kritéria, validovaná autory

Obr. 1. Léky, které mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu

Antidepresiva a stabilizátory nálady SSRI: fluoxetin, citopram, paroxetin, setralin, fluvoxamin, escitalopram Inhibitory MAO (např. moklobemid, selegilin) SNRI: např. venlafaxin Tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin) Trazodon (blokádu serotoninových receptorů 2A), mirtazapin, lithium, buspiron, třezalka	Opioidy fentanyl, tramadol, pethidin, dextromethorfan Antiemetika metoklopramid, ondansetron, dolasetron Další látky linezolid, 5-hydroxytryptofan, kokain, snad i risperidon, olanzapin a klopazipin	Antimigrenika triptany (např. sumatriptan), karbamazepin, kyselina valproová Amfetaminové deriváty sibutramin, methamfetamin, „extáze“
--	---	---

Dunkley, et al., 2003 (11). Podle nich má být přítomen alespoň jeden z následujících příznaků (respektive jejich kombinací), jestliže pacient užívá serotoninergní látky:

- spontánní svalový klonus
- indukovatelný klonus s agitací nebo pocením
- okulární klonus s agitací nebo pocením
- tremor a hyperreflexie
- hypertonie svalů, horečka nad 38 °C a okulární nebo indukovatelný klonus

Při podezření na SSy je třeba přerušit léčbu serotoninergními léky a pacienta je nezbytné hospitalizovat, při odeslání pacienta nesmíme zapomenout přiložit informaci o lécích či jiných látkách, které pacient užívá. Léčba je symptomatická, kromě jiného se podávají benzodiazepiny, které tlumí agitaci i svalové křeče a cyproheptadin, který je antagonistou působícím nejen na H1-receptorech, ale i na řadě subtypů serotoninových receptorů. Důležitá je prevence SSy: pacienti užívající rizikové léky (včetně SSRI, viz obrázek 1) by měli být vždy poučeni o možných nežádoucích účincích včetně projevů serotoninové toxicity a také o možných lékových interakcích včetně nepříznivého působení třezalky tečkované (Hypericum perforatum).

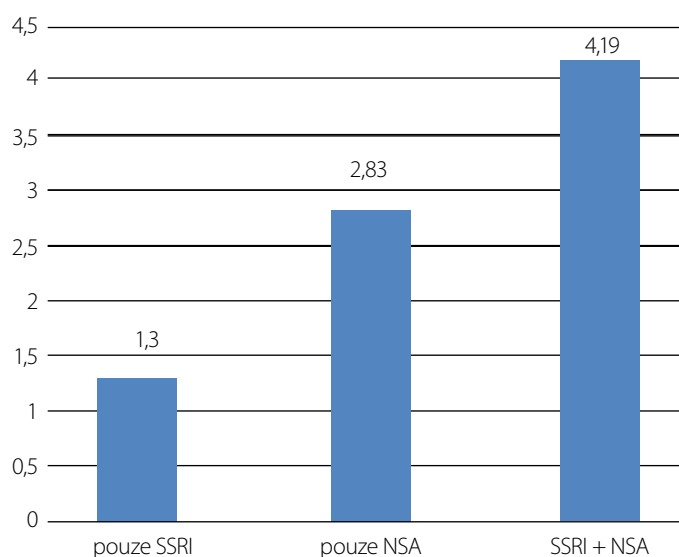
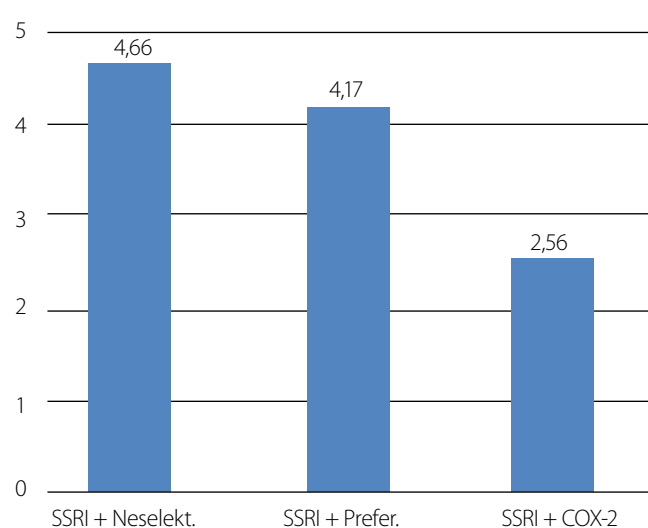
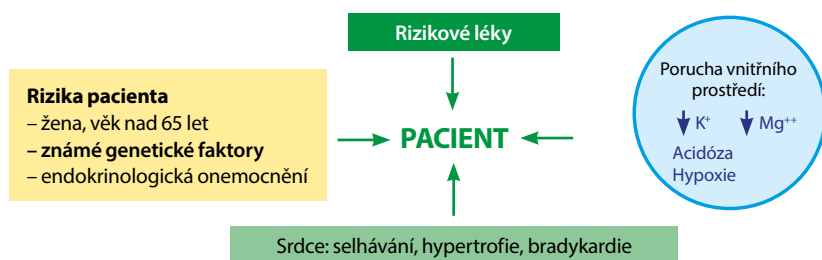
Prodloužení intervalu QT

Je všeobecně známo, že prodloužení intervalu QT na EKG křivce je důležitým markerem zvýšeného rizika pro vznik potenciálně fatální komorové arytmiie torsade de pointes (TdP), viz např. (12). Takové prodloužení samo o sobě nepůsobí žádné hemodynamické poruchy cirkulace, ale při arytmiu TdP srdce přestává fungovat jako pumpa. Nejprve pacient pocítí závrať nebo za-

tmění před očima, ale pokud běh arytmiie trvá několik sekund, pacient kolabuje a ztrácí vědomí. Pokud arytmiie přetrvává několik minut, dochází k trvalému poškození mozku z hypoxie a k úmrtí. Na arytmiu je třeba pomyslet u jakýchkoli krátkodobých ztrát vědomí, jakkoli je pacient bagatelizuje. Žena ve věku 64 let (Digby, et al., 2010) užívala furosemid v dávkách 40 mg denně, domperidon v dávkách 10 mg denně, venlafaxin v dávkách 112,5 mg denně a omeprazol v dávkách 20 mg denně (13). Pozorovala sice občasné zatmění před očima, ale nevěnovala tomu pozornost. Během jednoho takového zatmění projela na křižovatce na červenou a způsobila dopravní nehodu, při které utrpěla poranění, pro které byla hospitalizována. Při příjmu byla zjištěna hypokaliémie a hypomagnezémie, na EKG byl rytmus sinusový, interval QTc však 666 ms (!). EKG proto bylo nepřetržitě monitorováno, během prvé noci byly zaznamenány epizody arytmiie TdP. Byla zavedena zevní stimulace srdce a kaliémie i magnezémie byly korigovány. Vyvolávající léky (domperidon, venlafaxin) byly vysazeny, během následujících 24 hodin došlo k normalizaci QTc intervalu a žádná další arytmiie se již nevyskytla.

Tak jako ve většině popsanych případů, i u zmíněné ženy byly běhy arytmiie TdP způsobeny souběhem různých rizikových faktorů:

- žena užívala domperidon, který patří k nejvíce rizikovým lékům z hlediska vzniku TdP (viz tabulka 1)
- žena užívala venlafaxin, který také může přispět k TdP; mezi takové „méně rizikové“ QT léky patří řada antipsychotik včetně risperidonu a olanzapinu, ostatní SSRI, tricyklická antidepresiva, trazodon, mirtazapin, lithium, azolová antimykotika, a další desítky léčivých látek (viz SPC příslušných přípravků)

Graf 3. Riziko krvácení z GIT při podávání SSRI, NSA a jejich kombinace, podle Helin-Salmivaara**Graf 4.** Riziko krvácení z GIT při současném podávání SSRI s NSA u různých typů NSA, podle Helin-Salmivaara**Obr. 2.** Arytmie TdP zpravidla vzniká kombinací jednotlivých vlivů

- žena trpěla hypokalémií a hypomagnezémií, což zřejmě souviselo s užíváním furosemidu

Tabulka 1 podává výčet nejvíce rizikových léků z hlediska vzniku arytmií TdP. Jsou mezi nimi i běžně užívaná léčiva z různých běžně předepisovaných skupin, jako jsou například antiarytmika (u nichž bylo riziko TdP rozpoznáno nejdříve), antidepresiva, antipsychotika, antiinfektiva, a další. V tabulce nejsou uvedeny všechny léky, které též mohou k TdP přispět (takových léčivých látek je v ČR přes osmdesát), mezi ně patří kromě jiného i některá další antipsychotika, jako je např. ziprasidon. Z důvodů rizika TdP bylo v minulých letech ukončeno obchodování řady účinných léčiv (např. cisaprid, terfenadin, astemizol).

Etiologie prodloužení QT a vzniku arytmií TdP je následující:

- Vrozená: Existují nejméně 4 různé syndromy vrozeného prodloužení QT (žádný z takových pacientů nesmí nikdy užívat léky s rizikem vzniku TdP!)
- Získaná: Podávání rizikových léků, hypertrofie levé komory srdeční, hypokalémie

a/nebo hypomagnezémie, bradykardie, poruchy štítné žlázy, ženské pohlaví, vrozené dispozice a další

Obrázek 2 ukazuje, že arytmiie TdP zpravidla vzniká až při kombinaci jednotlivých rizikových faktorů.

Je zajímavé, že ani při souběhu více faktorů (včetně kombinace rizikových léků) není pozorováno prodloužení QTc intervalu ve všech případech, ale pouze cca u třetiny pacientů, a to zřejmě u těch, kteří pro arytmií TdP mají určité skryté dispozice genetického charakteru. Identifikace takových dispozic však předem není možná. Pokud u určitého pacienta bylo v minulosti prodloužení QTc zaznamenáno (při jakékoli příležitosti), je třeba jej považovat za rizikového i do budoucna.

Poznámky k délce QT intervalu

Protože délka QT intervalu je fyziologicky ovlivněna tepovou frekvencí, je třeba délku QT určitým způsobem standardizovat, respektive korigovat. Taková standardizovaná délka QT je

označována zkratkou QTc. Typů korekcí je více, korekci automaticky kalkulují i samotné EKG přístroje. Za normální délku QTc se považují hodnoty do 400 ms. Za prodloužení je považováno prodloužení délky QTc během několika dní o 30 ms a za klinicky velmi významné o 60 ms, za horní hranici lze považovat délku QTc u mužů nad 450 ms a u žen nad 470 ms.

Doporučovaná opatření při podávání rizikových léků nebo jejich kombinací

- Pokud možno pořídit EKG křivku a stanovit plazmatické koncentrace kalia (a event. i magnézia) před nasazením rizikových léků a několik dní poté, kdy lze předpokládat ustálení plazmatických koncentrací léků; nelze-li vyloučit renální insuficienci, doporučuje se vyšetřit i plazmatické koncentrace kreatininu
- U rizikových léků je třeba začít s nižší dávkou, která pak má být jen pozvolna zvyšována (je-li to možné)
- Při ztrátách elektrolytů (průjem, zvracení, nasazení diuretik nebo zvýšení jejich dávky...) je třeba monitorovat kalémii a eventuálně i magnézemii
- Při zjištění délky QTc nad 500 ms se doporučuje vysadit všechny rizikové léky a případně preventivně aplikovat magnézium sulfuricum
- Při zahájení podávání rizikové medikace je vhodné pátrat po palpitacích, závratích a jiných možných příznacích synkop

Je třeba upozornit, že některé kombinace léků, které prodloužují interval QT, jsou **kontrain-**

dikované, a to například kombinace **citalopramu** s antiarytmiky třídy Ia a III, s domperidonem, moxifloxacinem, linezolidem, chlorpromazinem, levomepromazinem, flufenazinem, haloperidolem, droperidolem, imipraminem, klomipraminem, amitriptylinem, nortriptylinem a s moklobemidem. Podobně je tomu v případě escitalopramu. K tomu je třeba doplnit, že kombinace výše uvedených léků představují postup off-label, tj. v rozporu s textem Souhrnu údajů o přípravku, a lékař má v takovém případě hmotně-právní odpovědnost za případné následky.

Krvácivé příhody

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu inhibují jeho vychytávání nejen na nervových zakončeních, ale též v krvi a snižují tak aktivitu trombocytů. Trombocyty totiž k agregaci potřebují serotonin, ale nejsou schopny jej syntetizovat, proto jej musí vychytávat z krve. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu tedy působí jako (slabá) antiagregancia. Současné podávání SSRI a nesteroidních antirevmatik (NSA) prokazatelně zvyšuje riziko krvácení do GIT na cca dvojnásobek (15), viz graf 3, podobné riziko se předpokládá i u venlafaxinu a duloxetinu (což jsou inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu). Titíž autoři prokázali, že při interakci SSRI-NSA podávání COX-2 selektivních NSA (např. celecoxib, parecoxib, etorikoxib) je méně rizikové oproti neselektivním NSA (graf 4). Úhrada COX-2 selektivních NSA v perorálních formách je však vázána pouze na preskripci revmatologa nebo ortopeda. Optimální by bylo takové kombinaci SSRI a NSA předejít a dát přednost jiným analgetikům, jako je paracetamol a zřejmě i metamizol, nebo, je-li nutné SSRI a NSA současně podávat, chránit žaludeční sliznici např. PPI (omeprazol, pantoprazol, atd.). Autoři de Abajo, et al., 2008 (16) potvrdili výše uvedenou interakci SSRI-NSA a prokázali vyšší frekvenci krvácivé příhody GIT také u pacientů užívajících inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), jako je například venlafaxin, a to 2,9krát (1,5–5,6 na 95% hladině spolehlivosti). Současné podávání SSRI nebo SNRI a systémových kortikosteroidů zvýšilo riziko krvácivé příhody 4krát (1,3–12,3 na 95 % hladině spolehlivosti).

Též při kombinaci SSRI a kyseliny acetylsalicylové (včetně nízkých, antiagregačních dávek) lze předpokládat zvýšené riziko krvácení.

Kombinace SSRI/SNRI s warfarinem zvyšuje riziko krvácivé příhody 3krát a podobný efekt lze očekávat i u DOAC (dříve NOAC), tedy u dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu.

Potenciace anticholinergních účinků

Anticholinergní nežádoucí účinky lze rozdělit na periferní (zácpa, sucho v ústech, atd.) a na centrální, ke kterým patří delirium a demence, jejíž vznik je často plíživý, a proto obtížně rozpoznatelný. Je prokázáno, že při podávání více léků s anticholinergním působením dochází k potenciaci takových NÚ, což je významné zejména pro vznik demence (17). Je všeobecně známo, že anticholinergní působení mají TCA, méně se ví, že takto působí i paroxetin. Tyto léky by pokud možno neměly být kombinovány s jinými centrálně působícími anticholinergními léky, jako jsou neuroleptika, olanzapin, klopazin, quetiapin, hydroxyzin a sedativní antihistaminika (např. promethazin). Také močová spasmolytika jsou zařazena do skupiny léků, u nichž bylo prokázáno centrální anticholinergní působení, snad s výjimkou trospia, které při neporušené hematoencefalické bariéře do CNS neproniká (18). Mezi léky s prokázaným periferním (ale nikoliv centrálním) anticholinergním působením patří karbamazepin, amantadin, levomepromazin a cyproheptadin. Vyšší riziko demence existuje u seniorů a u pacientů s již existující poruchou funkce mozku.

Hyponatremie způsobená léky

Již dlouho je známo, že hypotonická hyponatremie může být vyvolána léky, ale teprve nedávno bylo zjištěno, že taková příhoda není nijak vzácná. Rozpoznání hyponatremie může být v ambulantní praxi obtížné, pacienti si stěžují na slabost, nauzeu, zvracení, bolesti hlavy, mohou mít psychotické příznaky, poruchu vědomí, křeče, a může se vyvinout koma. Ve studii u 404 pacientů (Sheikh-Taha, et al., 2017) přijatých na kardiologickou jednotku intenzivní péče byla tato příhoda zjištěna u 29,7 % pacientů (19). Příčinou bylo podávání diuretik, SSRI, SNRI a antipsychotik. Rizikovou skupinou byli seniori, dvě třetiny z nich souběžně užívaly 10 léků a více. Autoři Lu, et al., 2017 (20) upozornili na zvýšené riziko hyponatremie především u karbamazepinu a dále kyseliny valproové, lamotriginu, levetiracetamu a gabapentinu. Wang, et al., 2018 (21) popisují případ muže ve věku 78

let, který byl pro herpetickou neuralgii léčen gabapentinem vytitrovaným až do 300 mg 3krát denně. Po dvou týdnech bylo zahájeno podávání duloxetinu 60 mg denně. Již dva dny po změně terapie začal pacient pociťovat slabost, byl letargický a byly zjištěny i určité známky deliria. Plazmatické koncentrace natria byly 125 mmol/l (norma 132–145 mmol/l), plazmatické koncentrace chloridů 89 mmol/l (norma 90–108 mmol/l), osmolalita séra 254 mosm/l. Podávání duloxetinu bylo ukončeno, minerály byly suplementovány, přívod vody byl snížen; za týden hodnoty mineralogramu dosáhly normálních hodnot. Autoři zjistili 13 dalších kazuistik, kdy byla u pacientů léčených duloxetinem zjištěna klinicky významná hyponatremie, dva z nich byli současně léčeni i gabapentinem a jeden pregabalinem. Yoon, et al., 2016 (22) popisují 266 pacientů s hyponatremií, která byla u 93 z nich způsobena thiazidovými diuretiky, u 83 z nich psychotropními léky a u 90 z nich kombinací léků obou skupin. U pacientů s kombinací léků trvalo významně delší dobu, než se podařilo hyponatremii korigovat.

Farmakokinetické lékové interakce antidepresiv

Vliv jiných léků na antidepresiva

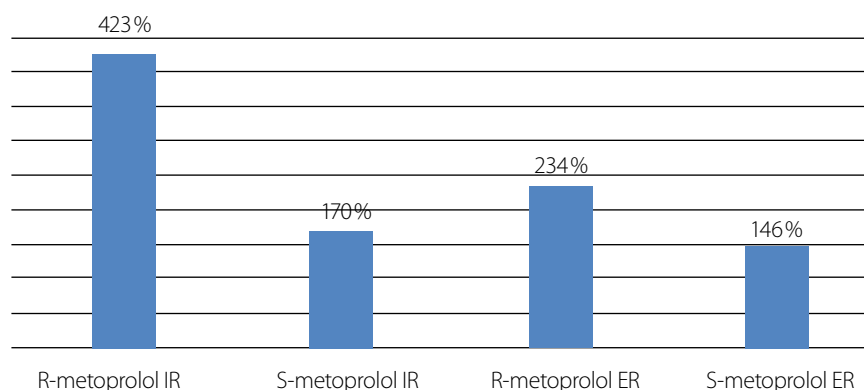
Prakticky všechna antidepresiva jsou metabolizována cestou CYP2D6, a proto jejich plazmatické koncentrace zvyšují léky, které inhibují CYP2D6. Silnými inhibitory CYP2D6, které jsou schopny zvyšovat plazmatické koncentrace citlivých substrátů na více než pětinašobek, jsou například fluoxetin nebo paroxetin, viz tabulka 2. Středně silnými inhibitory CYP2D6, které jsou schopny zvyšovat plazmatické koncentrace dvoj- až pětinásobně, jsou například amiodaron nebo haloperidol. Na rozdíl od jiných isoenzymů cytochromu P450 (např. CYP3A4) se v běžné praxi nevyskytují léky, které by metabolizací na CYP2D6 indukovaly. Někteří pacienti jsou nositeli genetické odchylky, která spočívá ve statutu ultrarychlého metabolizátora, a proto tyto pacienti v případě substrátů CYP2D6 potřebují vyšší dávky takových léků, aby se očekávaný účinek dostavil (viz výše).

Z výše uvedeného vyplývá, že například podávání amiodaronu (např. Cordarone) může zvýšit plazmatické koncentrace řady antidepresiv. Kromě toho je známo, že se potencují účinky těchto léků na prodloužení QT

Tab. 2. Léky, které jsou substráty a/nebo inhibitory CYP2D6, podle Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019 (23)

Substráty CYP2D6	antidepresiva	amitriptylin, nortriptylin, imipramin, paroxetin a další SSRI, mirtazapin, venlafaxin
	antipsychotika	chlorpromazin, aripiprazol, zyklohexidol, haloperidol, risperidon, thioridazin
	beta-blokátory	metoprolol, betaxolol, nebivolol, karvedilol (a do jisté míry i bisoprolol)
	slabé opioidy*	tramadol, kodein, dextromethorfan
	jiné léky	promethazin, donepezil, tamoxifen, tolterodin
Silné inhibitory CYP2D6	fluoxetin, paroxetin, bupropion, terbinafin, chinidin	
Středně silné inhibitory CYP2D6	amiodaron, dronedaron, propafenon, fluvoxamin, moklobemid, levomepromazin, haloperidol, darifenacin, mirabegron, duloxetin, celekoxib, parecoxib a ritonavir	

* Tramadol a kodein samy o sobě nemají analgetický účinek, ten mají jen jejich účinné metabolity. Tyto účinné metabolity vznikají právě metabolizací tramadolu, respektive kodeinu, cestou CYP2D6. Pokud dochází k inhibici CYP2D6, vzniká méně účinného metabolitu a analgetický účinek tramadolu i kodeinu je obvykle snížen

Graf 5. Nárůst plazmatických koncentrací metoprololu po inhibici CYP2D6 způsobené paroxetinem, podle Stout

intervalu, což je důležité nejen u citalopramu a escitalopramu, ale také u tricyklických antidepresiv. Pokud příslušná kombinace není přímo kontraindikovaná (např. citalopram – viz výše), lze ji podávat za pečlivého sledování pacienta včetně EKG.

Z doporučeného postupu Deprese z roku 2018 (24) je zřejmé, že v případě neúspěchu monoterapie lze antidepresiva vzájemně kombinovat (str. 14, augmentace). I když o takové léčbě zpravidla rozhoduje psychiatr, neznamená to, že pacient praktického lékaře nevyhledá například pro příznaky NÚ (např. anticholinergních, nebo serotonergních, arytmií nebo jiných).

Vliv antidepresiv na jiné léky

U závažných případů psychiatrii kombinují antidepresiva s antipsychotiky (např. SSRI s risperidonom nebo quetiapinem), viz Doporučené postupy psychiatrické péče IV (20), a to nejen u deprese, ale i u obsedantně kompulzivní poruchy (např. SSRI s haloperidolem). Kombinaci antidepresiva a atypického antipsychotika psychiatrii indikují též u bipolární afektivní poruchy,

pokud selže jiná, méně riziková terapie. Bohužel fluoxetin, paroxetin i některá jiná antidepresiva (např. bupropion) mohou výrazně zvyšovat plazmatické koncentrace jiných léčiv, které jsou substráty CYP2D6, jako jsou např. některá antipsychotika (včetně haloperidolu a risperidonu). Sertralin je jen slabým inhibitorem CYP2D6 a citalopram, respektive escitalopram, inhibuje CYP2D6 pouze zanedbatelným způsobem. V některých případech lze předpokládat jak farmakokinetický, tak i farmakodynamický typ lékové interakce. Autoři Karki a Masood, 2003 (25) popsali případy dvou pacientů, kteří byli léčeni současně risperidonom a paroxetinem. Muži ve věku 86 let, který dlouhodobě užíval paroxetin v dávkách 10 mg denně, byl předepsán risperidon, a to ve velice nízkých, a tedy zdánlivě neškodných dávkách 0,25 mg dvakrát denně. Dotyčný muž začal být agitovaný a agresivní, proto mu byl současně předepsán i haloperidol 1 mg čtyřikrát denně. Psychiatrická symptomatologie se dále zhoršovala a tak byly dávky risperidonu zdvojnásobeny. Pacient tak užíval tři léky, které byly substráty CYP2D6, přičemž

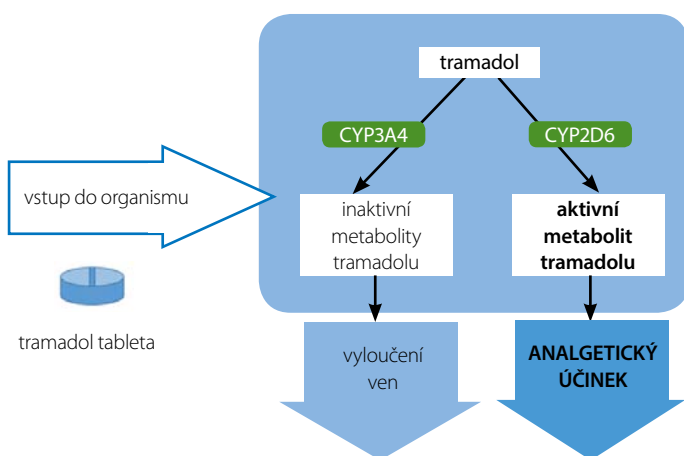
dva z nich byly současně inhibitory CYP2D6. Následně došlo k rozvoji „akutní psychózy“ provázené výrazným pocením, byla zjištěna tachykardie, svalová rigidita, zmatenost a později letargie, po pěti dnech pacient zemřel. Druhá kazuistika popisuje ženu ve věku 78 let, která užívala risperidon v dávkách 0,25 mg dvakrát denně a venlafaxin v dávkách 37,5 mg dvakrát denně. Poté byl venlafaxin nahrazen paroxetinem v dávkách 20 mg denně a dávky risperidonu byly zdvojnásobeny. Pacientka začala být agitovaná, zmatená, stěžovala si na závratě, poté došlo k rozvoji letargie, silně se potila. Byla zjištěna tachykardie a svalová rigidita, proto byl paroxetin vysazen a stav se během několika dní upravil. Pacientka následně užívala olanzapin v dávkách 2,5 mg denně a paroxetin v dávkách 20 mg denně bez nežádoucích příznaků. Ve studii Saito, et al., 2005 (26) byl při kombinaci paroxetinu s risperidonom zjištěn nárůst nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků vyvolaných vysokými plazmatickými koncentracemi risperidonu.

Paroxetin může samozřejmě zvyšovat plazmatické koncentrace i jiných substrátů CYP2D6, jako je metoprolol a většina ostatních β -blokátorů. Ve studii Stout, et al., 2011 (27) potvrdili, že po podání paroxetinu je nárůst plazmatických koncentrací substrátů CYP2D6 klinicky významný, což je patrné na grafu 5, kde jsou znázorněny nárůsty plochy pod křivkou plazmatických koncentrací metoprololu v neretardovaných lékových formách (IR) a ve formách retardovaných, respektive s prodlouženým uvolňováním (ER). Je tedy nezbytné, aby byl takový pacient pečlivě sledován a aby v případě potřeby byla dávka metoprololu upravena. Na grafu 5 vidíme, že k větším nárůstům dochází u R-metoprololu, který je méně kardioselektivní, takže se předávkování metoprololu může u citlivých osob (např. s CHOPN) projevit i bronchokonstrikcí.

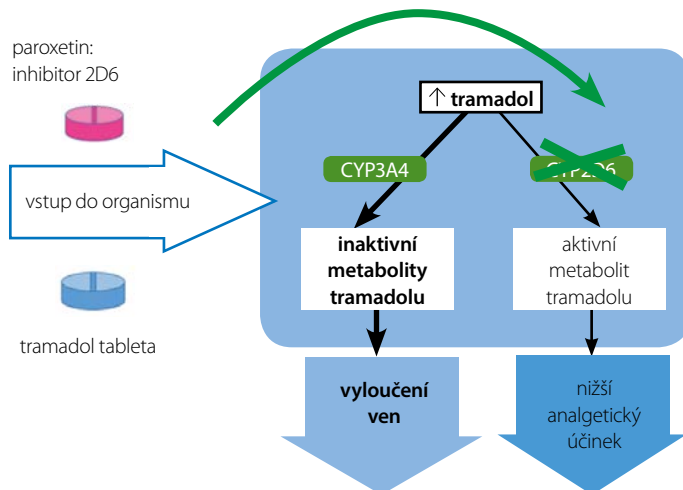
Interakce paroxetinu nebo fluoxetinu s tramadolem

Za analgetické působení tramadolu je zodpovědný především jeho aktivní metabolit O-demethyltramadol, který je hlavním nositelem účinku tramadolu (je agonistou MOR, tedy opioidních μ -receptorů), a který je vytvářen z tramadolu cestou CYP2D6. Paroxetin, respektive fluoxetin, inhibují zmíněnou metabolickou

Obr. 3. Metabolizace tramadolu u běžného pacienta: očekávaný účinek



Obr. 4. Metabolizace tramadolu při inhibici CYP2D6 paroxetinem: více NÚ a nižší účinek



cestu a snižují tak analgetický účinek tramadolu. Obrázek 3 znázorňuje metabolizaci tramadolu u běžného pacienta, kterému není podáván žádný inhibitor CYP2D6. Obrázek 4 popisuje metabolizaci tramadolu u téhož pacienta, jemuž byl nasazen paroxetin.

Klinický význam této interakce dokládá studie autorů Laugesen, et al., 2005 (28), ve které byl 16 zdravým dobrovolníkům perorálně podáván paroxetin v dávkách 20 mg denně po dobu 3 dnů, přičemž třetí den byla podána jednorázová perorální dávka tramadolu ve výši 150 mg. Paroxetin zvýšil plazmatické koncentrace tramadolu zhruba o třetinu a snížil plazmatické koncentrace aktivního metabolitu O-demethyltramadolu zhruba na polovinu. Zároveň bylo prokázáno snížení analgetického účinku tramadolu. Lantz, et al. (29) popsal případy dvou pacientek ve věku 78 a 88 let, které byly léčeny paroxetinem v denních dávkách 10 mg, respektive 20 mg, u kterých byl nasazen tramadol v dávkách 50 mg třikrát, respektive čtyřikrát denně. Již během tří dnů se objevily příznaky serotoninového syndromu, a to zejména pocení, zvracení, závratě, zmatenost, agitovanost a nespavost. V obou případech bylo třeba tramadol i paroxetin vysadit, během následujících několika dní došlo k vymizení uvedených příznaků a obě pacientky dále bez problémů snášely paroxetin podávaný v původních dávkách. Serotoninový syndrom vznikl jednak zvýšením plazmatických koncentrací tramadolu a jednak proto, že jak paroxetin, tak i tramadol působí serotonergně a tyto nežádoucí účinky se vzájemně sčítají. Tak jako u jiných interakcí i zde může řada pacientů takovou rizikovou kombinaci snášet bez jakýchkoli potíží, neboť po inhibici jednoho enzymu je

dostatečně metabolizován enzymem druhým, v tomto případě je to CYP3A4. Pokud však je zahájena terapie dalším lékem, který CYP3A4 inhibuje (např. klarithromycin, verapamil, nebo některé z azolových antimikotik), interakce se může neočekávaně projevit a pacienta výrazně poškodit.

Kombinace paroxetinu nebo fluoxetinu s kodeinem může vést ke snížení jeho analgetického účinku. Při podávání takových kombinací je třeba s takovou reakcí počítat, což se týká nejen samotného kodeinu, ale i složených analgetik, která kodein obsahují, jako jsou Korylan, Talvosilen, Ultracod, Spasmopan a Panadol Ultra.

Lékové interakce fluvoxaminu

Fluvoxamin je méně předepisovaný SSRI, který je nejen středně silným inhibitorem CYP2D6 (a tedy působí podobné interakce jako paroxetin nebo fluoxetin, i když menší závažnosti), ale je též silným inhibitorem CYP1A2 a CYP2C19. Cestou CYP1A2 se metabolizují kofein, teofylin, duloxetin, tizanidin, klopazapin a olanzapin. Autoři de Jong, et al., 2001 (30) popsali kazuistiku ženy ve věku 21 let se schizofrenií a sekundární depresí, které byl podáván olanzapin v dávkách 20 mg a fluvoxamin v dávkách 150 mg denně, což způsobilo třes rukou a svalovou rigiditu a byla zjištěna mydriáza. Po nahrazení fluvoxaminu paroxetinem (který není inhibitorem CYP1A2) klesly plazmatické koncentrace olanzapinu ze 70 µg/l na 22 µg/l, přičemž třes a další NÚ olanzapinu vymizely (terapeutické rozmezí 9,3–20,4 µg/l). Několik klinických studií následně potvrdilo klinický význam této interak-

ce, např. Weigmann, et al., 2001 (31). Sperber v roce 1991 (32) popsal kazuistiku chlapce ve věku 11 let s astmatem, který byl dlouhodobě léčen teofylinem v lékových formách s prodlouženým uvolňováním. Léčba byla po dobu řady let dobře tolerována do té doby, než byl nasazen fluvoxamin 50 mg denně. Chlapce začaly trápit kruté bolesti hlavy, dostavila se únava a začal zvracet. Bylo vysloveno podezření na předávkování teofylinem, vyšetření potvrdilo zvýšení plazmatických koncentrací teofylinu téměř na dvojnásobek původních hodnot. Fluvoxamin má farmakodynamické interakce podobné jako jiná antidepresiva, např. potenciaci účinků antikoagulantů (viz výše), což je u warfarinu zřejmě zvýrazněno tím, že fluvoxamin inhibuje jeho metabolizaci na CYP2C9.

Závěr

Antidepresiva zmírňují utrpení pacientů, ale při současném podávání s interagujícími léky mohou zdraví pacientů také ohrozit. Kontraindikovaným kombinacím je třeba se vyhýbat, je-li to možné, u ostatních je třeba zvážit pro a proti a pacienty pečlivě sledovat. Nejvíce nebezpečné jsou ty interakce, o nichž předepisující lékař neví nebo jejichž příznaky nezná. V neposlední řadě bezpečí pacienta závisí i na správné komunikaci mezi praktickým lékařem, psychiatrem a lékárníkem.

Text tohoto článku vznikl na základě přednášek Interakční akademie DrugAgency, a.s., kurzu Lékové interakce DIABETES, určených pro lékaře i farmaceuty.

LITERATURA

1. Suchopár J, Prokeš M, Suchopár O. Spotřeba antidepressiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia* 2016; 26(6): 560–566.
2. Raboch J, Červený R. Deprese, novelizace 2018. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, dostupné z: www.svl.cz
3. Slanař O, Drazd'áková M, Babiárová K, Pechandová K, Buzková H, Perlík F, Zima T. Genotyping of CYP2D6 and CYP2C19. *Cas Lek Cesk* 2007; 146: 708–711.
4. Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN, dostupné z: <https://ulbld.lf1.cuni.cz/seznam-lab-vysetreni?vysetreni=1374>
5. SÚKL: Farmakoterapeutické informace 2015, 1: dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/2015>
6. Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Med. praxi* 2014; 11(5): 226–230.
7. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015; 18: 395–400.
8. Maniscalco I, Toffol E, Giupponi G, Conca A. The interaction of Rhodiola rosea and antidepressants. A case report. *Neuropsychiatr* 2015; 29: 36–38.
9. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: A retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 180–187.
10. Attar-Herzberg D, Apel A, Gang N, et al. The serotonin syndrome: Initial misdiagnosis. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 367–370.
11. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 2003; 96: 635–642.
12. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. *Med. praxi* 2014; 11(1): 34–39.
13. Digby G, MacHaalany J, Malik P, et al. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiology Journal* 2010; 17: 184–188.
14. Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [1. 3. 2018], AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA, <https://www.crediblemeds.org/>
15. Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Grönroos JM, et al. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRI: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 403–408.
16. de Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 65(7): 795–803.
17. Gray SL, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern med* 2015; 175(3): 401–407.
18. Topinková E. Nežádoucí účinky antimuskarinik na centrální nervový systém. *Urol List* 2012; 10: 69–74.
19. Sheikh-Taha M, Dimassi H. Potentially inappropriate home medications among older patients with cardiovascular disease admitted to a cardiology service in USA. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17: 198.
20. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(1): 77–87.
21. Wang D, Lai J, Lu S, Huang M, et al. Rapid-onset hyponatremia and delirium following duloxetine treatment for postherpetic neuralgia: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov; 97(46): e13178.
22. Yoon HJ, Lee KY, Sun IO. Clinical severity of drug-induced hyponatremia: thiazides vs. psychotropics. *Clin Nephrol*. 2016 Jun; 85(6): 321–325.
23. Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019, Elektronická publikace. Dostupné z: <http://lekoveinterakce.cz>
24. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, et al. Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV. 2014. [cit. 2019–01–16]. Dostupné z: https://psychiatrie.cz/images/stories/deni_v_oboru/doporucene-postupy-4-2014.pdf
25. Karki SD, Masood GR. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 2003; 37(3): 388–391.
26. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 2005; 25(6): 527–532.
27. Stout SM, Nielsen J, Welage LS, et al. The influence of metoprolol dosage release formulation on the pharmacokinetic drug interactions with paroxetine. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 389–396.
28. Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, et al. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the setereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(4): 312–323.
29. Lantz MS, Buchalter EN, Giambanco V. Serotonin syndrome following the administration of tramadol with paroxetine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 343–345.
30. de Jong J, Hoogenboom B, van Troostwijk LD, de Haan L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine. *Psychopharmacology* 2001; 155(2): 219–220.
31. Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, et al. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*. 2001 Aug; 23(4): 410–413.
32. Sperber AD. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Saf* 1991; 6(6): 460–462.