

# Lékové interakce – zkušenosti s expertním systémem

MUDr. Martin Hýža, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Tomáš Skřont<sup>1</sup>, MUDr. Petr Šilhán, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení psychiatrické, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Katedra neurologie a psychiatrie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Lékové interakce jsou v psychiatrii aktuálním tématem, souvisejícím s častými kombinacemi psychiatrických i somatických léků. Na základě analýzy záznamů počítačového programu jsme definovali 15 nejčastějších interakcí nejvyšší závažnosti. Přehled zahrnuje 6 antidepresiv, 4 antipsychotika, 2 sedativa/hypnotika a 1 lék používaný u závislosti. Nebezpečí u konkrétního pacienta je závislé na dalších rizikových faktorech, rovněž jednotlivé nežádoucí účinky vykazují objektivně různou závažnost a různou klinickou rozpoznatelnost. Informaci počítačového systému je tedy potřeba vždy kriticky posoudit. Za nejdůležitější považujeme znalost, tj. předvídání potenciálních lékových interakcí, zdůrazňujeme tedy užitečnost rutinního používání softwarového asistenta.

**Klíčová slova:** elektronická podpora preskripce, lékové interakce, antidepresiva, antipsychotika, prodloužení intervalu QTc.

## Drug interactions – experience with the software assistant

Considering the high prevalence of combinations of both psychiatric and somatic drugs, drug interactions represent atypical issue in psychiatry. We performed the analysis of the computer program records and we have defined 15 most often reported interactions of the highest importance. Our survey contains 6 antidepressants, 4 antipsychotics, 2 sedatives/hypnotics and 1 drug used in treatment of addiction. A threat in a particular patient depends on additional risk factors and individual adverse events are of different seriousness and they are recognizable differently. A clinician is obliged to assess the information of a computer system critically. The awareness, i.e. anticipating of drug interactions is the most important in our opinion. So we emphasize the usefulness of routine usage of a software assistant.

**Key words:** electronic support of prescription, drug interactions, antidepressants, antipsychotics, QTc interval prolongation.

## Úvod

Lékové interakce nabývají v psychiatrii stále větší důležitosti, což je dáno několika faktory. Narůstá spotřeba antidepresiv, která jsou předepisována i ne-psychiatry, často v případech, kdy duševní porucha není exaktně diagnostikována (1, 2). U antidepresiv i antipsychotik se setkáváme s off-label indikacemi a celkově psychiatrie jako fenomenologicky založený obor trpí vysokou mírou polypragmatie, která má jen malou oporu v kvalitních dvojité zaslepených studiích. Při farmakorezistenci, komorbiditě více duševních poruch nebo při současně přítomných afektivních symptomech se přesto kombinací psychofarmak

nelze vyhnout. Stoupá průměrná délka dožití, tím pádem morbidita a polypragmatie ve vyšším věku. Navíc je obecně známa zvýšená somatická morbidita mezi psychiatrickými pacienty, zejména těmi se závažnou duševní poruchou (SMI).

Interakce psychofarmak jsou diskutovány řadu desetiletí (recentně např. (3)) a v některých oblastech jsou rutinně známy. Bylo by zbytečné připomínat bohatý interakční potenciál stabilizátorů nálady nebo inhibici CYP 450 některými SSRI. V praxi se ale s tímto tématem setkáváme v posledních letech stále častěji zejména z důvodu nárůstu informací o potenciálních lékových interakcích. Při využití počítačového programu,

který je implementován do našeho nemocničního informačního systému (NIS), pak stále častěji řešíme limity preskripce při hlášení nejvyšší klinické závažnosti, tedy prakticky kontraindikace zvažované kombinace psychofarmak. Z našich zkušeností je nejčastějším limitem riziko prodloužení QTc intervalu s potenciálně letálními důsledky.

Interakce mohou být obecně farmakokinetické nebo farmakodynamické. V prvním případě jedno léčivo ovlivňuje plazmatickou hladinu druhého, ve druhém se střetávají účinky obou na úrovni receptorů (resp. klinického účinku). Interakce nemusí být nutně negativním jevem,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Hýža, Ph.D., martin.hyza@fno.cz

Oddělení psychiatrické, Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava – Poruba

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2020; 21(3): 120–123

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2020

v řadě případů jsou žádoucí a hojně využívané (zejm. farmakodynamické), každopádně o nich ale musí lékař vědět. Farmakokinetické interakce mají velkou výhodu v tom, že je lze odhalit využitím terapeutického monitorování hladin (TDM).

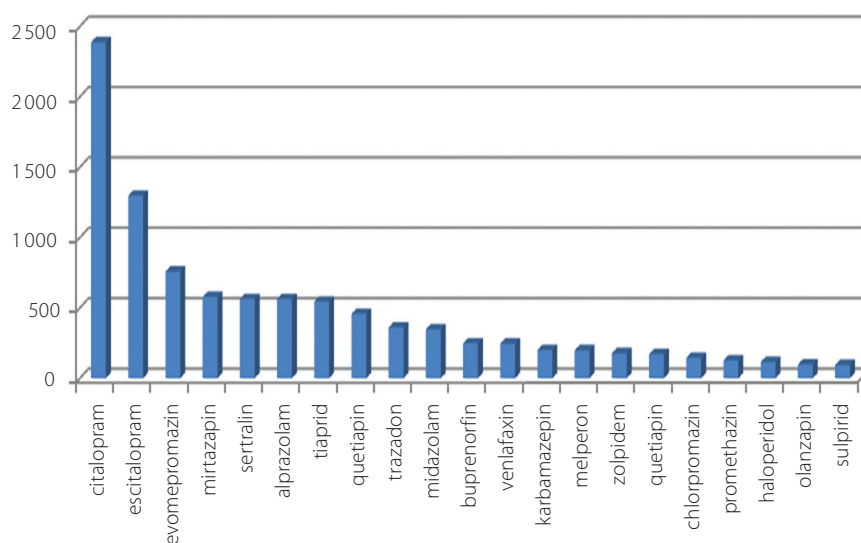
Ve FN Ostrava jsme provedli analýzu nejčastěji hlášených nejzávažnějších lékových interakcí psychofarmak za období prvních 9 měsíců roku 2018. V naší nemocnici používáme modul f. Drug Agency (dostupné na [www.lekoveinterakce.cz](http://www.lekoveinterakce.cz)). Za sledované období bylo zachyceno celkem 16 389 lékových interakcí označených systémem jako „5 – velmi závažná“. Z toho 5 354 (33 %) se týkalo psychofarmak. V dalším textu uvádíme 15 nejčastěji zaznamenaných interakcí, seřazených sestupně podle četnosti výskytu (graf 1).

### Citalopram a escitalopram

Z hlediska interakcí se účinky těchto dvou léků z většiny překrývají, liší se pouze nevýznamně v zastoupení jednotlivých interagujících molekul. Téměř 1/3 případů tvořily interakce s tramadolem. Častá komorbidita bolestivého syndromu a depresivních poruch je obecně známa. Podstatou interakce je slabá inhibice CYP450 2D6 oběma antidepresivy, v důsledku čehož dojde k zvýšení plochy pod křivkou a maximálních koncentrací tramadolu. Účinnou složkou je ale teprve metabolit – O-desmethyltramadol (agonista  $\mu$ -opioidních receptorů), jehož koncentrace naopak klesnou. Pacienta to pak vede k nutnosti zvyšovat dávky, což může být nesprávně interpretováno jako nárůst tolerance. Mateřská látka je ale zodpovědná za GI nežádoucí účinky, které se budou zhoršovat bez ohledu na blokádu enzymu. Druhou možnou interakcí je riziko vzniku serotoninového syndromu – tramadol je totiž také slabým inhibitory reuptake serotoninu.

Jako druhou nejčastější nám systém hlásil závažnou interakci es/citalopramu s mirtazapinem. Zde jsou uváděny 4 významné mechanismy: anticholinergní účinky muska-

**Graf 1.** Nejčastější interakce s psychofarmaky



rinového typu, serotonergní účinky, potenciál pro vyvolání hyponatremie a prodloužení QTc intervalu. V praxi se často setkáváme s potřebou komedikace při neúčinnosti SSRI; zde však je nutná opatrnost. Serotonergní účinky mirtazapinu jsou dány bloádou  $\alpha_2$  heteroreceptorů a nepřímo i cestou  $\alpha_2$  autoreceptorů. Potenciální rizikovost jednotlivých nežádoucích účinků je diskutována níže.

Třetí nejčastěji zaznamenaná byla interakce s antiastmatiky, selektivními agonisty  $\beta_2$ -adrenergických receptorů: salmeterolem (f. o. např. Seretide Diskus) a fenoterolem (f. o. Berodual). Upozornění se opět týká rizika prodloužení QTc intervalu. Ačkoliv po inhalaci působí převážně lokálně, malá část se vstřebává a má i systémové účinky.

Jako další jsme zaznamenali potenciálně rizikovou kombinaci es/citalopramu s quetiapi- nem. Riziko se týká u citalopramu i jeho S-formy prodloužení QTc intervalu, v případě citalopramu také anticholinergních účinků. Citalopram i escitalopram jsou navíc slabými inhibitory CYP450 2D6 a mohou tedy zvyšovat hladinu quetiapinu. Anticholinergní působení citalopramu je však spíše teoretické, mnohem slabší ve srovnání např. s paroxetinem (4). V případě

escitalopramu je dále uvedeno upozornění týkající se zvýšení tělesné hmotnosti, zesílení tlumivých účinků a ortostatické hypotenze. A to přesto, že je escitalopram považován za receptorově „nejčistší“, a tudíž nejlépe snášené SSRI (4). Systém rovněž nezohledňuje velmi variabilní dávkování quetiapinu v závislosti na terapeutické indikaci (hypnotikum, antidepresivum, antipsychotikum).

Kombinace es/citalopramu s amiodaronem je riziková opět z důvodu prodloužení QTc intervalu, amiodaron je navíc inhibitorem CYP 2D6 a může tedy zvyšovat plazmatické hladiny citalopramu. Je nutno upozornit na specifikum amiodaronu – extrémní biologický poločas v délce průměrně 50 dnů, se značnou variabilitou, dosahující až 118 dnů (5).

Jako poslední jsme zaznamenali rizikovou kombinaci s trazodonem (7 %). Opět se jedná o častou situaci, kdy očekáváme posílenou antidepresivní účinnost, případně zlepšení spánku. Podobně jako u quetiapinu, ani zde počítačový systém nezohledňuje dávku trazodonu. Oba dva léky mají mírné anticholinergní působení (týká se pouze citalopramu), oba mohou vést k prodloužení QTc intervalu a je zde také vyšší riziko vzniku serotoninového syndromu.

## INZERCE

## Sertralin

Interaguje významně prakticky pouze s tramadolem. Situace je podobná jako u výše zmíněných SSRI – riziko se týká slabé inhibice CYP 2D6 sertralinem (v závislosti na dávce) a společného serotonergního působení.

## Trazodon

Kromě výše uvedené interakce s es/citalopramem vychází asi v 1/3 případů riziková kombinace s amiodaronem. Oba léky prodlouží QTc interval a navíc amiodaron může zvyšovat hladiny trazodonu inhibicí CYP 3A4.

## Venlafaxin

Téměř v polovině případů byla hlášena riziková kombinace s melperonem. Předpokládáme, že jde o situace, kdy je melperon přidáván k podpoře spánku, k potlačení BPSD nebo abstinenčních příznaků. Změna za bezpečnější antipsychotikum nebývá problémem. Riziko tkví opět v možnosti prodloužení QTc intervalu a ve zvýšení hladin venlafaxinu cestou cytochromu P450 2D6, jehož je melperon slabým inhibitorem. Klinicky se to ale může projevit paradoxně i snížením účinku: desvenlafaxin je aktivním metabolitem s výraznějším noradrenergním (NRI) působením, ve Spojených státech je samostatně registrován pod názvem Pristiq pro léčbu velké depresivní poruchy (MDD).

## Tiaprid

Toto široce používané antipsychotikum 1. generace interagovalo ve více než polovině případů s amiodaronem. Obě léčiva prodlouží QTc interval, může jít o aditivní i synergický vliv.

## Levomepromazin

Fenothiaziny jsou z důvodu širokého receptorového profilu zatíženy nejen řadou nežádoucích účinků, ale i vysokým rizikem interakcí. V našem souboru se vyskytlo celkem 18 farmak vykazujících nejzávažnější stupeň interakce s levomepromazinem. Z nich nejčastěji byla zachycena kombinace s levodopou – obě léčiva působí protichůdně na dopaminový receptor, důsledkem je možné snížení až selhání účinnosti obou. Uvádí se rovněž obecně zvýšení rizika nežádoucích účinků levomepromazinu.

Druhou nejčastější (v 15 %) byla interakce levomepromazinu s hydrochlorothiazidem. Problémem je riziko těžké hypotenze a prolon-

gace QTc intervalu, což je dále komplikováno potenciálem thiazidového diuretika snižovat hladinu draslíku. Hypokalemie je jedním z rizikových faktorů prodloužujících QTc interval.

## Zolpidem

Interaguje významně pouze s ciprofloxacinem (f. o. Ciplox), který je silným inhibitorem CYP 1A2 a středně silným inhibitorem CYP 3A4. Zolpidem je přitom substrátem obou. Dochází ke zpomalení biotransformace, nárůstu plazmatické koncentrace zolpidemu, prodloužení eliminačního poločasu (normálně 2,4 hodin). Neměli bychom se pak podívat na zvýšenému (a prodlouženému) hypnotickému/sedativnímu účinku po nasazení antibiotika.

## Alprazolam a midazolam

Vykazují podobné spektrum závažných interakcí, kde téměř 90 % tvoří kombinace s antimykotiky posakonazolem a vorikonazolem. Tato léčiva jsou silnými inhibitory CYP 3A4, přičemž oba benzodiazepiny jsou substráty stejného enzymu. Při současném podání dochází ke zpomalení biotransformace, prodloužení biologického poločasu s rizikem zvýšené nebo déletrvající sedace případně k útlumu dechového centra. Riziko je větší v případě alprazolamu, který má již vlastní (nezměněný) biologický poločas 12–15 hodin (6). Podobně jako u dříve diskutovaného zolpidemu je i zde nutná opatrnost např. u řidičů motorových vozidel.

## Buprenorfin

Podle našich zkušeností interaguje cca v polovině případů s tramadolem. Předpokládáme v tomto případě současné podání v analgetické indikaci (ve formě náplasti), nikoli v léčbě odvykacího stavu nebo jako substituce. Mechanismus interakce je zřejmý – jedná se o kompetici na  $\mu$ -opioidních receptorech (kde je buprenorfin parciálním agonistou) a na  $\kappa$ -receptorech (kde je antagonistou). Snižuje se analgetický účinek tramadolu, mohou se objevit abstinenční příznaky.

## Diskuze

Analýzou záznamů v NIS jsme vybrali 15 nejčastěji zaznamenaných nejzávažnějších interakcí s psychofarmaky. Naš přehled zahrnuje 6 antidepresiv, 4 antipsychotika, 2 sedativa/hypnotika a 1 lék používaný u závislostí. Dá se předpokládat, že se jedná o reprezentativní přehled zahrnující

velkou část interakcí, s nimiž se setkává psychiatr v běžné klinické praxi.

Přehled vychází z informací expertního systému, který je nastavený na automatické hlášení rizikové kombinace léčiv. Lékař je povinen znamenat rizikovou kombinaci a rozhodnout, zda je potřebná úprava medikace nebo lze pokračovat v podávání rizikové kombinace. Každý takový krok by měl být řádně zdokumentován a argumentován, je nutno počítat s plnou právní odpovědností v případě výskytu komplikací.

Na první pohled je nicméně zřejmé, že rizika vyplývající z kombinací léčiv jsou kvalitativně různá a budou se lišit u konkrétních pacientů. Počítačové programy poskytují významnou pomoc v aktivním vyhledávání možných interakcí, nicméně u konkrétních rizik vstupují do hry další proměnné, zvyšující či snižující reálné riziko nežádoucích účinků. Program hodnotí interakci dvou molekul navzájem bez zohlednění dávky; přičemž většina nežádoucích účinků je na dávce závislých a dávkování může být u psychofarmak velmi variabilní (typicky v případě quetiapinu).

Osm z 15 zde popsanych interakcí se týká (také) prodloužení QTc intervalu, který je rizikovým faktorem pro rozvoj maligní tachyarytmie typu torsade de pointes (TdP). Jedná se tedy o závažnou informaci, která nesmí být přehlédnuta nebo bagatelizována. QTc interval prodlouží prakticky všechna antipsychotika, velká část běžně užívaných antidepresiv, lithium (nad 1,2 mmol/l), methadon, stimulancia a alkohol (7, 8). Zároveň zde ale do hry vstupuje řada dalších proměnných, ovlivňujících individuální dispozici k této nežádoucí příhodě: věk, pohlaví, předchozí kardiální onemocnění, aktuální hladiny draslíku, hořčíku, léčba diuretiky, hypothyreóza a další (9). Arytmie TdP vzniká zpravidla až při kombinaci jednotlivých faktorů (3). Je možno využít doporučených postupů při předpisu léků, které prodlouží QTc interval (7), zejména pak pravidelně snímat EKG (v době předpokládaného maxima plazmatických hladin!).

Pro praxi je tedy užitečné rozdělit nejčastější nežádoucí účinky jednak podle závažnosti (nejvyšší nebezpečí u prolongace QTc intervalu a serotoninového syndromu) a jednak podle klinických projevů: čím výraznější klinický účinek, tím lépe ho lze monitorovat, poučit pacienta a upravit dávkování. Není třeba se tudíž zásadně obávat např. excesivní sedace, pokud ji dopředu

očekáváme. Velmi snadno odhalíme periferní anticholinergní NÚ, v případě centrálních pak hraje významnou roli věk pacienta. Rozhodně budeme obezřetní v případě pacienta s močovou retencí nebo s glaukomem.

Také uváděné farmakokinetické interakce nemusí být v praxi limitující: dají se řešit úpravou dávky za pravidelného monitoringu plazmatických hladin. Do hry dále vstupuje genetický polymorfismus aktivity cytochromového systému, který je možné odhalit vyšetřením genotypu nebo fenotypizací. Je nutno počítat i s časovým faktorem: inhibice a indukce totiž probíhají odlišným mechanismem. Inhibice je dána kompeticí na vazebném místě, nastává v průběhu hodin až dnů a je funkcí plazmatické koncentrace in-

hibitoru. Naproti tomu indukce je podmíněná stimulací proteosyntézy enzymu, což vede ke zvýšení metabolické kapacity. Nastává s latencí několika týdnů a stejně tak po vysazení induktoru ještě několik týdnů přetrvává (10).

## Závěr

Lékové interakce jsou aktuálním a závažným problémem, jehož největší úskalí spočívá v nebezpečí nerozpoznání rizika. Interakční potenciál je často specifický pro jednotlivé molekuly, nemusí být společný pro farmakologické skupiny léčiv. S ohledem na množství kombinací léčiv z různých lékařských oborů je pak nemožné všechny potenciální interakce rozpoznat. Proto velmi užitečnou službu přináší počítačové pro-

gramy, pracující „pasivně“ – v odpovědi na zadaný dotaz nebo „aktivně“ – upozorňují automaticky po zadání předepsané medikace. Program navíc zhodnotí závažnost interakce přiřazením číselné hodnoty.

Při praktickém použití expertního systému je nutno mít na paměti, že existuje jen málo dvojité zaslepených studií týkajících se interakcí; ty jsou navíc prováděny na zdravých dobrovolnících, a nemusí tedy odrážet situaci v běžné praxi (10). Většina hlášení nežádoucích účinků pochází z kazuistik či kazuistických sérií, případně z epidemiologických přehledů. Je tedy potřeba postupovat přísně individuálně a zvažovat další rizikové a protektivní faktory i skutečnou povahu hrozícího nežádoucího účinku.

## LITERATURA

1. Suchopár J, Prokeš M, Suchopár O. Spotřeba antidepressiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia* 2016; 26(6): 560–562.
2. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egale T, Buckridge DL, Tamblyn R. Off-label Indications for Antidepressants in Primary Care: Descriptive Study of Prescriptions from an Indication Based Electronic Prescribing System. *BMJ* 2017; 356: j603.
3. Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce často předepiso-

- vaných antidepressiv. *Klin. Farmakol. Farm* 2019; 33(2): 36–43.
4. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press 2013; 608 pp.
5. SPC Cordarone; dostupné na: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
6. SPC Neurol; dostupné na: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
7. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(41): 687–693.
8. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman

- JC. QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics* 2013; 54: 1–13.
9. Prokeš M, Suchopár J. Vzácné nežádoucí příhody u léků užívaných v psychiatrii: Serotoninový syndrom a arytmie torsades de pointes. *Psychiatr. praxi* 2015; 16(3): 84–88.
10. Bleakley S. Antidepressant drug interactions: evidence and clinical significance. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2016; May/June: 21–27.