

LÉKOVÉ INTERAKCE ANTIDEPRESIV

Antidepresiva působí na některých receptorech, např. serotoninových, histaminových a dalších, a ovlivňují hladiny mediátorů – serotoninu, noradrenalinu, dopaminu. Je to skupina s velkým potenciálem nejen farmakokinetických, ale i farmakodynamických interakcí. Pravděpodobnost výskytu lékové interakce stoupá v souvislosti s používáním antidepresiv v jiných indikacích – podávají se jako koanalgetika či hypnotika.

V jediném článku není možno probrat lékové interakce tak obsáhlé skupiny léčiv, proto v následujících číslech časopisu rozebereme jednotlivé podskupiny trochu podrobněji.

Mgr. Jana Gregorová
Nemocniční lékárna
FN Na Bulovce, Praha

Antidepresiva jsme zvyklí řídit do jednotlivých generací a víme, že lékem první volby jsou látky ze skupiny SSRI. Jsme si vědomi, že antidepresiva mají určitý více či méně klinicky významný potenciál lékových interakcí na úrovni cytochromu P-450. Často se v souvislosti s antidepresivy, zvláště se skupinou SSRI, mluví o serotoninovém syndromu, který může být důsledkem lékových interakcí s dalšími léčivy zvyšujícími hladinu serotoninu.

Pro rychlou orientaci a proto, abychom se nemuseli trápit, do které generace látku zařadíme, je dobré si antidepresiva rozdělit do následujících podskupin:

- **tricyklická a tetracyklická antidepresiva (TCA)** – neselektivní ovlivnění mediátorů (inhibice zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu, dopaminu) a receptorů, pravděpodobně ovlivnění některých iontových kanálů (amitriptylin, dosulepin);
- **SSRI** – inhibice zpětného vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbin (citalopram, sertralin, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin);
- **SNRI** – inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu ze synaptické štěrbin (venlafaxin, milnacipram, duloxetin);
- **NDRI** – inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu ze synaptické štěrbin (bupropion);
- **mianserin, mirtazapin** – zvýšení hladiny serotoninu na serotoninergních synapsích a zvýšení hladiny noradrenalinu na noradrenergických synapsích, antagonistický účinek na některých serotoninových (5-HT₂, 5-HT₃) a histaminových receptorech;
- **trazodon** – inhibice zpětného vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbin a blokáda serotoninových receptorů (5-HT₂);
- **tianeptin** – zvýšené vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbin;
- **IMAO** – inhibice monoaminoxidázy (moklobemid);
- **třezalka**.

V následující kazuistice bych ráda upozornila na možnou lékovou interakci mezi mirtazapinem a warfarinem.

Pacient, nar. 1941, s generalizovaným karcinomem prostaty, prodělal masivní plicní embolii, 15. 1. byl přeložen na onkologické oddělení z plicní kliniky k nastavení antikoagulační léčby warfarinem a ke zvážení dalšího postupu.

Léková anamnéza: dlouhodobě užívá Oxycontin 160 mg/den, Allopurinol 100 mg, Simepar, Detralex, Vasilip 20 mg, občas Stilnox 10 mg.

Antikoagulační léčba: Clexane 0,6 po 12 hodinách, warfarin 5 mg 1–0–0, délka nástupu účinku warfarinu je 3–5 dní, proto až do dosažení cílového INR (tj. 2–3) pokračujeme v současné léčbě nízkomolekulárním heparinem (LMWH).



Prakticky každodenně se kontroluje INR, jeho průběh v následujících dnech:

INR . . . 1,08
 INR . . . 1,36
 INR . . . 1,62
 INR . . . 1,77
 INR . . . 1,88
 INR . . . 1,87
 INR . . . 2,14

Od 21. 1. pacient užívá střídavě ob den 5 mg a 3 mg.

22. 1. nasazen mirtazapin 15 mg večer, vysazen LMWH.

23. 1. mirtazapin navýšen na 30 mg.
 25. 1. nasazen Zinacef pro uroinfekci.
 26. 1. INR 2,6.
 29. 1. INR 7,19 – warfarin byl vysazen.
 30. 1. INR 4,51.

V SPC je popisováno při současném podávání warfarinu a mirtazapinu možné mírné, ale statisticky významné zvýšení INR.

U našeho pacienta je těžké situaci zhodnotit, nevíme přesně, zda k lékové interakci došlo, nebo zda bylo zvýšení INR způsobeno jinými, možná neznámými faktory.

Kazuistika a upozornění v SPC by nás však měly vést ke zvýšené opatrnosti u dalších pacientů, kteří by byli dlouhodobě léčeni warfarinem a do lékové anamnézy by jim byl nově přidán mirtazapin, alespoň zkontrolováním INR po týdnu současného podávání.

Druhá malá kazuistika dokumentuje, že vše není tak jednoduché, jak by se mohlo zdát

Pacientka je lékařka, má dvě dospělé děti, její rodinný život je stabilizovaný, v práci je spokojená, úspěšná, při rozhovoru akční, veselá. Před několika lety byla úspěšně léčena z onkologické indikace, ale podle jejích slov nemá důvod k depresi. Popisuje problémy se spaním, usne, ale probouzí se. Uvádí, že vyzkoušela vše, mirtazapin byl účinný, ale přibrala po něm (raději nebude spát, než by byla tlustá), teď užívá trazodon na noc, ale není to ono. Popisuje příhodu, kdy se v noci probudila s úzkostí a bušením srdce. Léčitel jí řekl, že „má něčeho v mozku moc“. Psychiatři se kloní k pokračování léčby a zvyšování dávky trazodonu.

Po rozebrání situace jsem jí navrhla:

1. aby vysadila trazodon, protože v některých kazuistikách se uvádí a vysvětluje, že úzkost je spojena s nadbytkem serotoninu, a je možné, že u naší pacientky právě ten přispívá ke zvýšení úzkosti a nespavosti;

2. pokud by byla potřebná antidepressivní nebo anxiolytická léčba, která je někdy nutná

i přesto, že si to pacient nepřipouští, doporučovala bych přiklonit se k léčivu, které nezvyšuje hladinu serotoninu (tianeptin), nebo na přechodnou dobu zkusit na noc 25 mg dosulepinu – vycházela jsem z informace, že pacientka dobře reagovala na mirtazapin, u něhož je antihistaminového působení využito k hypnotickému účinku, který má dosulepin na stejném základě rovněž.

Po asi dvou měsících pacientka telefonovala a její první informace, kterou sdělila, byla, že spí. Vysadila trazodon, a asi po týdnu se situace stabilizovala tak, že spí a nebere žádné léky.

Z výše uvedené kazuistiky je patrné, že ne vždy u konkrétních pacientů platí předpokládané a učebnicové závěry, a přestože je trazodon propagován téměř jako hypnotikum, může dojít k situacím, kdy tomu tak nemusí být a účinek může být opačný. Je proto třeba mít vždy na paměti, že se antidepressivem „trefujeme naslepo“ do neznámé situace v mozku.

Závěrem: skupina antidepressiv určitě přinese ještě nejedno překvapení, jak na úrovni farmakokinetiky (nových lékových interakcí), tak i na úrovni farmakodynamiky (nových mechanismů účinku).

Základní interakce na cytochromu P-450 ukazuje tabulka.

a = slabé ovlivnění, aa = středně silné ovlivnění, aaa = silné ovlivnění.

	Substrát					Inhibitor			Induktor
	1A2	2C9	2C19	3A4	2D6	1A2	2C19	2D6	3A4
TCA									
amitriptylin			a	a			a		
klomipramin					a				
dosulepin									
nortriptylin					a			a	
SSRI									
fluoxetin		a	a	a	a	a		aa	
fluvoxamin	a				a	aaa	aaa	aa	
citalopram									
sertralin									
paroxetin					a	a	aa	aaa	
SNRI									
venlafaxin					a			a	
milnacipran									
duloxetin					aa			aa	
NDRI									
bupropion					a				
MIANSERIN	a				a				
MIRTAZAPIN	a			a	a				
TRAZODON				a					
TIANEPTIN									
IMAO									
moclobemid			a			aa	aa	aa	
TŘEZALKA									a

Literatura

Bultas J, Karetová D. Léčba trombotických stavů – kde jsme a kam se ubíráme. *Remedia* 2004;2:182–200.
 Suchopár J. *Kompendium lékových interakcí*. Infopharm Praha: 2005.

