

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, klozapin, 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, příjem 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 metabolizaci 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