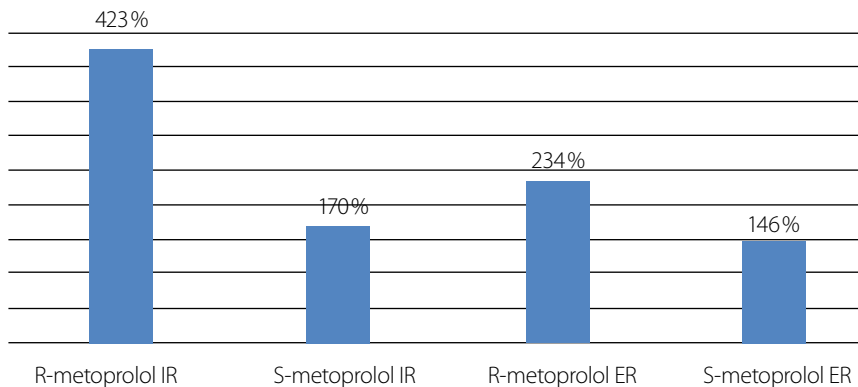


Tab. 2. Léky, které jsou substráty a/nebo inhibitory CYP2D6, podle Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019 (23)

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, parekoxib 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, arytmie nebo jiné).

Vliv antidepresiv na jiné léky

U závažných případů psychiatři 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 psychiatři 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