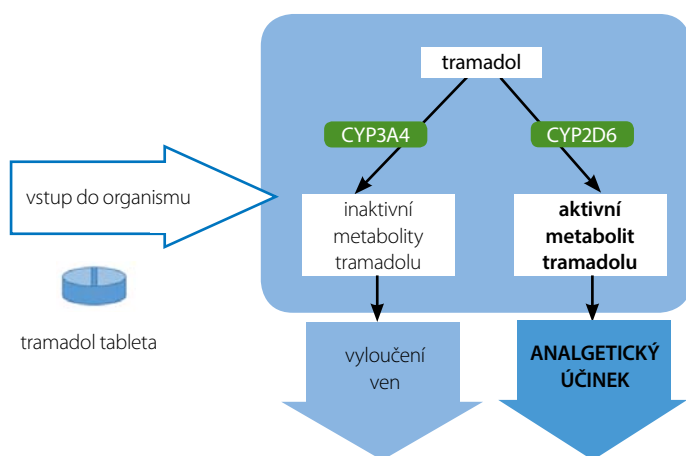
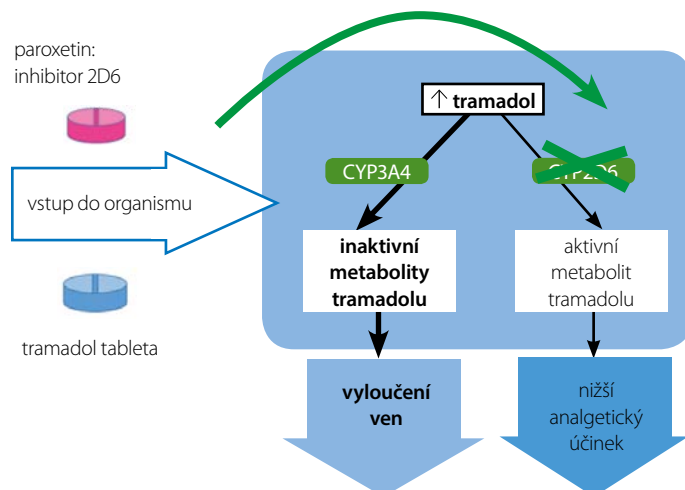


Obr. 3. Metabolizace tramadolu u běžného pacienta: očekávaný účinek



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 lék

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 fluoxaminu

Fluoxamin 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, klozapin 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 fluoxamin v dávkách 150 mg denně, což způsobilo třes rukou a svalovou rigiditu a byla zjištěna mydriáza. Po nahrazení fluoxaminu 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 antikoagulancií (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.