

Kazuistika: Antidepresiva a triptany – lze je souběžně podávat?

PharmDr. Ivana Tašková

Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha; Ústav aplikované farmacie,
Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Kazuistika se zabývá výběrem vhodných psychofarmak ze skupiny antidepresiv u pacienta s úzkostnou poruchou a současně trpícího častými migrenózními záchvaty.

V literatuře jsou hojně popisovány interakce serotonergních antidepresiv a látek ze skupiny triptanů (antimigrenózní léčiva). Obáváme se vzniku serotoninového syndromu, který může být v případě, že není adekvátně léčen, i život ohrožujícím stavem. V praxi je potřeba umět posoudit klinickou závažnost každé lékové interakce tak, abychom její význam nepřeceňovali, ani nepodcenili. Nesprávnou interpretací lékové interakce můžeme pacienta ohrozit vystupňovanými nežádoucími účinky nebo neúčinností terapie, případně ho ochudit o účinnou variantu léčby. Tato kazuistika si klade za cíl demonstrovat druhý popisovaný případ, kdy byl pacient zprvu v obavě z interakce nedostatečně léčen, což výrazně snižovalo jeho kvalitu života.

Klíčová slova: lékové interakce, antidepresiva, triptany, serotoninový syndrom.

Case study: antidepressants and triptans – is it possible to use them in combination?

The case report deals with the selection of suitable psychotropic drugs from the group of antidepressants in a patient with anxiety disorder and at the same time suffering from frequent migraine attacks.

The interactions of serotonergic antidepressants and triptans (antimigraine drugs) has been widely described in the literature. We deal with concerns from the development of serotonin syndrome, which can be a life-threatening side effect.

In practice, there is a need to assess the clinical severity of each drug interaction so that we do not overestimate or underestimate its importance. By incorrect interpretation of the drug interaction, patient can be endangered with side effects or ineffectiveness of therapy. This case study aims to demonstrate the second case described, where the patient was initially undertreated for fear of interaction, which significantly reduced his quality of life.

Key words: drug interactions, antidepressants, triptans, serotonin syndrome.

Zkratky

ACEI – inhibitory acetylcholinesterázy

CNS – centrální nervový systém

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie

FDA – Americká léková agentura (Food and Drug Administration)

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

LSD – diethylamid kyseliny lysergové

MDMA – metylendioxi-metamfetamin

SERT – transporter pro serotonin

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SS – serotoninový syndrom

TCA – tricyklická antidepresiva

TK – krevní tlak

5-HT – serotonin

Úvod

Léková interakce vzniká, pokud jedno léčivo ovlivňuje účinky druhého léčiva. Interakce pak rozdělujeme na farmakodynamické (výsledek působení obou látek na jednu cílovou strukturu, např. receptor – ve smyslu agonismu nebo antagonismu), nebo farmakokinetické (výsledek ovlivnění dějů absorpce, distribuce, metabolizace a exkrece) (1, 2, 3). Lékové inte-

rakce zvyšují morbiditu i mortalitu pacientů nebo snižují adheenci pacientů k terapii (1).

Antidepresiva pacienti (i při léčbě úzkostných poruch) často užívají dlouhodobě. V praxi se tedy můžeme setkávat se situacemi, kdy je nutné posoudit bezpečnost souběžného podávání antidepresiva s dalšími chronicky užívanými léčivými. Pokud je klinická významnost interakce podceňena, může dojít k ohrožení pacienta neúčinností terapie nebo vystupňovanými nežádoucími účinky či dokonce toxicitou. Pokud je přeceněna, může dojít naopak k ochuzení pacienta o variantu bezpečné a účinné terapie. Tento případ demonstruje následující kazuistika.

Serotoninový syndrom (SS), pokud není adekvátně léčen, může být život ohrožujícím stavem, který je výsledkem nadměrného působení serotoninu v CNS. Tento stav může být důsledkem podávání serotonergních léčiv nebo jejich kombinací, případně i jejich interakcí s jinými léčivými, která mění jejich farmakokinetiku. Průběh SS může mít charakteristiku od zcela benigního až po letální. Jeho vznik bývá náhlý (obvykle do 3 h, max. do 24 h) od serotonergního impulsu. Dlouhodobé podávání serotonergního léčiva může vyvolávat pouze mírné projevy serotoninové toxicity, které mohou u pacienta přetrvávat delší dobu. Teprve přidáním dalšího serotonergního léčiva do medikace se mohou příznaky SS plně rozvinout. Jeho výskyt je nejčastěji spojován s podáním antidepresiv ze skupiny SSRI (stimulace postsynaptických 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorů) (4, 5, 6, 7). V organismu se serotonin syntetizuje z 1–2 % v CNS a z 95 % v gastrointestinálním traktu. Serotonin neprochází hematoencefalickou bariérou (8). V literatuře se údaje o incidenci SS

rozcházejí (uvádí se v řádu jednotek promile). SS lze diagnostikovat dle Hunterových kritérií (Hunter Serotonine Toxicity Criteria). V praxi bývá poddiagnostikován. Mezi jeho projevy patří změny duševních funkcí (úzkost, nespavost, agitovanost, delirium, halucinace, kóma aj.), autonomní nestabilita (tachykardie, průjem, nauzea aj.) nebo neuromuskulární hyperaktivita (hyperreflexie, myoklonus, třes, dysartrie, svalová rigidita aj.). Komplikacemi SS mohou být rhabdomyolýza, DIC, metabolická acidóza, kardiovaskulární kolaps až akutní srdeční selhání či smrt. Management serotoninového syndromu spočívá ve vysazení serotonergní medikace, symptomatické terapii a normalizace vitálních funkcí (hydratace, chlazení, stabilizace TK, sedace pomocí benzodiazepinů, případně v podání antidota cyproheptadinu (antagonista 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} a H₁ receptorů) (4).

Téměř všechna antidepresiva (vyjma bupropionu) působí serotonergně, ačkoliv jejich mechanismy účinků mohou být různé (např. inhibice SERT, stimulace serotoninových receptorů, inhibice odbourávání serotoninu) (2, 3).

Mezi léčiva, která přináší riziko jeho vzniku patří zejména antidepresiva a anxiolytika (SSRI, SNRI, IMAO, TCA, trazodon, buspiron, mirtazapin, třezalka), ale i thymostabilizéry (lithium, karbamazepin, valproát), opioidní analgetika a antitusika (např. tramadol, oxycodon, pethidin, pentazocin, fentanyl, kodein, dextrometorfan), antimigrenika (triptany, ergotaminové deriváty), antiemetika (setróny, metoklopramid, thietylperazin), antibiotika (linezolid) a dále návykové látky (LSD, amfetaminy, kokain, extáze). V literatuře lze dohledat rozdělení těchto látek na skupinu s vyšším a s menším rizikem vzniku SS (viz tab. 1) (4, 5, 6, 7, 9, 10, 11).

V odborné literatuře lze dohledat téměř nekonečné množství studií a článků, které se věnují tématu SS. Interakční softwary se často ke kombinaci serotonergních léčiv staví více než obezřetně. Tento fakt, spolu s vědomím, že se může jednat o potenciálně letální stav, komplikuje interpretaci lékových interakcí serotonergních léčiv. Obezřetnost je vždy na místě, nicméně by neměly nadměrné obavy zabránit adekvátní léčbě psychiatrických pacientů s úzkostnými či depresivními poruchami.

Kazuistika

Základní informace

Muž, 38 let

Dg.: Reakce na těžký stres a porucha přizpůsobení, migréna s aurou

Epikríza

Pacient trpí těžkými migrénami (od puberty), pro které je dispenzarizován na neurologii. Užívá sumatriptan (5–7× týdně). Aktuálně v rámci psychické zátěže (v rozvodovém řízení) přiznává úlevový abúzus alkoholu (5–6 piv jednou za týden až 14 dní). Laboratorní výsledky jaterních testů jsou v normě.

Nyní začal docházet do psychiatrické ambulance, v psychiatrické péči se ocitá poprvé. V klinickém obraze dominuje úzkostný syndrom, výčitky ohledně selhání v manželství, iritabilita a porucha spánku. Absolvoval vyšetření ve dvou psychiatrických ambulancích. První psychiatr navrhl léčbu mirtazapinem v dávce 30 mg/den. Pacient pro obavy ze zhoršení migrény ale mirtazapin užívat nezačal. Poté byl nasazen tianeptin 25 mg v dávce 3× denně 1 tableta, který pacient užíval, ale nepřinesl významné zlepšení stavu. Proto přichází do jiné psychiatrické ambulance a žádá o druhý názor. Psychiatr následně doporučuje nasazení trazodonu v lékové formě s prodlouženým účinkem s ohledem na poruchu kontinuity spánku. Při výběru antidepresiva byla současně zohledněna i problematika možného rizika vzniku SS při interakci se sumatriptanem užívaným při migrenózních záchvatech. Dále byla doporučena psychoterapie a plná abstinence.

Medikace

- trazodon 150 mg tbl. ret. 0-0-1
- sumatriptan 50 mg tbl. 1 tabletu při migréně, po 2 h lze užít další 1 tabletu

Tab. 1. Rozdělení neuropsychofarmak a dalších látek dle míry rizika vzniku serotoninového syndromu (SS) (11)

Látky s vyšším rizikem vzniku SS	Látky s nižším rizikem vzniku SS
Antidepresiva: IMOA – moklobemid (i tranylcypromin) SSRI – sertralin, citalopram, escitalopram, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin SNRI – venlafaxin, duloxetin TCA – klomipramin, imipramin, dosulepin, nortriptylin, maprotilin, amitriptylin vortioxetin	Antidepresiva a anxiolytika: trazodon mirtazapin mianserin agomelatin bupropion tianeptin
Antibiotika: linezolid	Ostatní psychofarmaka: lithium, karbamazepin, valproát
Návykové látky: LSD, kokain, MDMA aj.	Opioidy: fentanyl, tramadol, pethidin, dextrometorfan aj.
Doplňky stravy: třezalka tečkovaná, tryptofan	Antimigrenika: Tryptany – sumatriptan, frovatriptan, eletriptan, naratriptan, zolmitriptan dihydroergotamin

Vývoj

Po nastavení léčby trazodonem došlo k významné redukci úzkostí, vymizení iritability a spánek byl téměř plně sanován. V rámci zlepšeného psychického stavu došlo dokonce i ke snížení počtu migrenózních záchvatů.

Po návštěvě neurologické ambulance však přichází pacient s doporučením trazodon k sumatriptanu neužívat, jelikož dle neurologa je tato kombinace riziková pro vznik serotoninového syndromu. Pacient tedy trazodon ihned po kontrole neurologa vysadil a následně došlo k psychickému propadu (opět výrazná úzkost a nespavost).

Bylo vyžádáno konzilium klinického farmaceuta za účelem zhodnocení klinické závažnosti interakce trazodonu se sumatriptanem.

Farmakoterapeutické doporučení

K terapii úzkostně-depresivního syndromu u pacienta s četnými migrenózními záchvaty léčeného triptany lze podat mirtazapin, mianserin, trazodon, agomelatin, bupropion (antidepressiva s nižším rizikem vzniku serotoninového syndromu). Toto riziko lze dále eliminovat snížením dávky antidepressiva v době užívání triptanů, pokud by se jednalo například o vícedenní podávání triptanů ve vyšších dávkách.

Dále lze zvážit podávání profylaktické antimigrenózní medikace, což může vést k výraznému snížení spotřeby triptanů. Data pro snížení četnosti záchvatů migrény mají některá antiepileptika (topiramat, valproát, gabapentin), betablokátory (metoprolol, propranolol), blokátory kalciových kanálů (verapamil), ACEI/sartany (lisinopril, kandesartan) aj. I některá antidepressiva mají podporu v EBM literatuře pro profylaktické podání při častých migrenózních záchvatech, a to zejména venlafaxin a amitriptylin (12). Obě tyto látky však přinášejí vyšší riziko vzniku serotoninového syndromu. Venlafaxin navíc nebude

efektivní při léčbě poruchy spánku. Amitriptylin bude pro změnu přinášet riziko v podobě jeho proarytmogenního potenciálu a další četné nežádoucí účinky (anticholinergní působení – zácpa, sucho v ústech, retence moči, sexuální dysfunkce, hypotenze aj.). Trazodon lze tedy u pacienta podávat.

Závěr kazuistiky

Pacient začal po opakované edukaci trazodonem užívat. Na další kontrole referuje výrazné snížení míry úzkostí a téměř zcela upravený spánek. Intenzita migrenózních záchvatů se v posledním měsíci mírně snížila. Obě léčiva užívá v kombinaci, pokud užije více tablet sumatriptanu za den, večer trazodon neužije. V plánu je kontrola u neurologa následující měsíc.

Závěrečný komentář

Serotoninový syndrom vzniká na podkladě hyperstimulace serotoninového systému (postsynaptických 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptorů) v důsledku léčby serotonergními léčivy, a to zejména jejich kombinacemi, interakcemi nebo v rámci intoxikace. Jedná se o potenciálně život ohrožující stav, který při výskytu středně těžkých a těžkých projevů vyžaduje hospitalizaci (4).

Výskyt serotoninového syndromu při souběžném podávání antidepressiv a triptanů je velmi vzácný. Četnost souběžného podávání těchto skupin léčiv je naopak, vzhledem k častému výskytu kombinace diagnóz deprese – migrény, relativně vysoká (13).

V roce 2006 bylo nahlášeno na této kombinaci léčiv v USA 29 případů serotoninového syndromu, nicméně ani jeden nesplňoval jeho plná diagnostická kritéria, proto je relevance tohoto údaje sporná. Ačkoliv FDA vydala varování pro vznik serotoninového syndromu při podávání kombinace triptanů a SSRI nebo SNRI, reálné riziko není přesně známé a je pravděpodobně

velmi nízké. Toto varování je také v EBM literatuře založené na důkazech rozporováno.

Studie kolektivu Orlové (13) analyzoval téměř 20 tisíc patientských případů, kdy byl současně podán triptan a SSRI nebo SNRI. U 17 pacientů bylo podezření na serotoninový syndrom, jen u 2 případů byl ale potvrzen, což znamená incidence 0,6 na 10000 podání kombinace léčiv triptan-antidepressivum vztaženo na pacientoroky. Autoři studie vznášejí předpoklad, že triptany zřejmě již nenavyšují riziko vzniku serotoninového syndromu oproti riziku samostatně podaného antidepressiva. A to zde hovoříme o skupině antidepressiv s vysokým rizikem vzniku serotoninového syndromu. Ze závěru studie lze usoudit, že podání antidepressiv s nižším rizikem serotoninového syndromu, tj. mirtazapinu, mianserinu, tianeptinu, trazodonu, agomelatinu a bupropionu, je v kombinaci s triptany relativně bezpečné. A tedy, pokud jsou oba léky u pacientů indikované, tak jak je to v případě našeho pacienta, lze je v kombinaci podat. Triptany jsou agonisté 5HT_{1B}, 5-HT_{1D} a 5HT_{1F} receptorů (2, 3), což jsou jiné receptory než ty, které se podílí na rozvoji serotoninového syndromu (tj. 5HT_{1A}, 5HT₂) (5).

Obecné informace o interakcích v lékovém režimu pacienta můžeme získat na základě použití volně dostupného interakčního softwaru (např.: www.medscape.com). Nicméně pro správnou interpretaci interakce jsou nutné hlubší znalosti farmakokinetiky léčiv, charakteristik pacienta a dále praktické zkušenosti. U každého pacienta se může interakce projevit v jiné míře a nelze použít žádný univerzální návod k jejich řešení. S výhodou lze využít konzultace klinického farmaceuta, který se touto problematikou zabývá a v rámci své erudice je schopen klinickou závažnost interakce u konkrétního pacienta posoudit, včetně návrhu řešení a vyznačení oblastí rizik, které je nutné monitorovat.

LITERATURA

1. Ereshesky L, Stanford J, Grothe D. Antidepressant Drug-Drug Interaction Profile Update. *Drugs R D*. 2005;6(6):323-336.
2. Lincová D et al. Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vydání. Praha: Galén. 2007. ISBN 978-80-7262-373-0.
3. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. Praha: Grada. 2004. ISBN 80-247-0836-1.
4. Boyer EW. Serotonine syndrome (serotonine toxicity). UpToDate. 2021. Available from: www.uptodate.com
5. Tašková I et al. Psychofarmaka v kazuistikách. 1. vydání. Praha: Maxdorf Jessenius. 2021. ISBN 978-80-7245-678-8.
6. Vojtišek P, Nalos D. Serotoninový syndrom – kazuistika. *Anest. intenziv. Med.* 2011;22(3):161-2.
7. Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Medicína pro praxi*. 2014;11(5):226-230.
8. Farmakoterapeutické informace. Serotoninový syndrom. 1/2015. Dostupné na: www.sukl.cz
9. Mohr P. Serotoninový syndrom – diagnostika, terapie, prevence. *Psychiatr. praxi*. 2001;3:117-120.
10. Bouček J, Pidman V. Psychofarmaka v medicíně. Praha: Grada. 2005. ISBN 80-247-1136-2.
11. Ritsner SM. Polypharmacy in Psychiatry Practice Volume I. New York: Springer. 2013.
12. Schwedt TJ, Garza I. Preventive treatment in episodic migraine in adults. UpToDate. 2021. Available from: www.uptodate.com
13. Orlova Y, et al. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018;75(5):566-572.