

Časté použití glukokortikoidů ostatně taky implikuje vyšší riziko iontových dysbalancí. Na vzniku hypokalcemie se mohou podílet paraneoplastické poruchy – např. syndrom nádorové lýzy nebo syndrom tzv. „syndrom hladové kosti“ v případě metastazujícím karcinomu příštítných tělísek a karcinomu prostaty (zvýšené ukládání vápníku a fosfátů v kostech) (89). Podobně i hypomagnezemie může být zapříčiněna sekundárně v důsledku renálního poškození chemoterapií, aminoglykosidy, vankomycinem, ale i po inhibitech EGFR (aktivace EGFR je důležitá z pohledu renální reabsorpce hořčíku kanálem TRPM-6) (90). K hypokalemii pak může dojít jednak primárně vlivem nádorového onemocnění (neuroendokrinní tumory, nádory s nadprodukcí ACTH, mnohočetný myelom) (89), ale také sekundárně v důsledku zvracení (vysoce emetogenní režimy především s cisplatinou). Prodloužený QTc interval predisponuje k arytmiím typu Torsade de Pointes, které však mohou přejít v potenciálně život ohrožující ventrikulární tachykardii nebo fibrilaci. Předpokládá se, že citalopram a escitalopram jsou v rámci SSRI rizikovější (91) a byla u nich dokonce prokázána souvislost mezi dávkou a prodloužením QT intervalu (9). Recentní studie u 100 pacientek s karcinomem prsu také prokázala významné zvýšení rizika při kombinaci SSRI s tamoxifenem, jenž sám o sobě QTc prodlužuje. Mezi SSRI se opět jako nejrizikovější jeví citalopram, escitalopram a paroxetin (prodloužení QTc o 12,5–20 ms) (92). SSRI pravděpodobně způsobují prodloužení QTc přímou bloádou rychlé komponenty opožděného draslíkového proudu ( $I_{kr}$ ). Přestože se v SPC venlafaxinu

zmiňuje prodloužení QT intervalu jen okrajově jako vzácný nežádoucí účinek, může QT prodlužovat, a to na dávce (koncentraci) závisle (93). Riziko prodloužení QT u venlafaxinu bylo hodnoceno pomocí případových studií, dvojité zaslepených RCT, prospektivní jednoduše zaslepené studie, retrospektivní analýzy a otevřené kohortové populační studie. Navíc databáze ArizonaCert uvádí venlafaxin jako léčivo prodlužující QT. Mezi non-SSRI tedy venlafaxin z pohledu rizika LQTS zaujímá přední místo (94), nicméně riziko je přesto menší než v případě citalopramu nebo fluoxetinu (OR 0,7–0,9) a je významné především u vyšších dávek (94).

Oproti tomu mirtazapin představuje jen malé riziko prodloužení QT intervalu. Také u trazodonu se uvádí vzácné případy prodloužení QTc při předávkování (95), nicméně u starších pacientů prospektivní studie neprokázala prodloužení QTc (96). Také v případě vortioxetinu jak preklinická, tak i farmakovigilanční data neukazují na zvýšené riziko LQTS (97).

## Snížení prahu pro vznik záchvatu

Serotonergní léčiva, především antidepresiva ze skupiny SSRI a SNRI, dále tricyklická antidepresiva, některá neuroleptika (fenothiaziny, thioxantheny butyrofenony, bupropion), ale také tramadol mohou snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů (7).

## Významné nebo nebezpečné interakce

Pro terapii deprese u onkologicky nemocných je zcela zásadní, aby antidepresivní terapie neinterferovala s onkologickou léčbou.

Z tohoto pohledu jsou rizikové inhibitory enzymů cytochromu P450, stejně jako antidepresiva prodlužující QTc. Mezi nezávažnější interakce patří interakce středně silných a silných inhibitorů cytochromu P450, PgP a UGT s tyrozinkinázovými inhibitory, z nichž mnohé mají relativně úzké terapeutické rozmezí. Mezi notoricky známé patří také interakce tamoxifenu (prodrug) a inhibitorů CYP2D6 (citalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin, ale i bupropion), jež může vyústit v potlačení metabolické aktivace tamoxifenu na aktivní metabolit endoxifen (98, 99). Nicméně, není cílem tohoto článku podat kompletní přehled farmakokinetických interakcí antidepresiv a protinádorové terapie, ostatně podobných přehledů lze v literatuře nalézt dostatek (98, 100–102).

Z řady farmakodynamických interakcí je kromě zvýšeného rizika krvácení (diskutováno výše) nutno zmínit i riziko serotoninového syndromu. To roste přirozeně s kombinací více serotonergních léčiv, z nichž se mnohé využívají i v onkologii. Mezi serotonergní léčiva mimo psychiatrické indikace patří v onkologii především opioidy (pethidin, tramadol, fentanyl oxykodon, tapentadol), setrony, antitusikum dextrometorfan, popř. linezolid (antibiotikum a současně inhibitor monoaminooxidázy A), triptany, vzácně pak methylenová modř, námelové alkaloidy, nebo třezalka tečkovaná.

## Závěry

V současné době používaná antidepresiva jsou výrazně lépe tolerována, než tomu bylo u tricyklických antidepresiv. Přesto jsou nežá-

**Tab. 2.** Farmakokinetické parametry vybraných antidepresiv (7, 103)

|                     | F %    | Steady state | Metabolismus                                                                   | Vazba na proteiny plazmy | Vd (L)    | T <sub>1/2</sub> (h) | Inhibice biotransformace jiných léčiv |
|---------------------|--------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|----------------------|---------------------------------------|
| <b>sertralin</b>    | 60     | 5–7 dní      | CYP3A4, CYP2C19 a CYP2B6, PgP                                                  | 98                       | 1 500     | 26 (DMS 60–100)      | CYP2D6                                |
| <b>escitalopram</b> | 80     | 7 dní        | CYP2C19, menší měrou CYP3A4 a CYP2D6                                           | 56–80                    | 900–1 950 | 30                   | CYP2C19, CYP2D6                       |
| <b>citalopram</b>   | 80     | 7 dní        | CYP2C19 (průměrně z 38 %), CYP3A4 (průměrně z 31 %) a CYP2D6 (průměrně z 31 %) | 80                       | 900–1 275 | 36                   | slabě CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2         |
| <b>venlafaxin</b>   | 92     | 3 dny        | CYP2D6, méně CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19                                           | 30                       | 560       | 5, 11 (ODV)          | CYP2D6, slabě                         |
| <b>mirtazapin</b>   | 50     | 3–4 dny      | CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4                                                         | 85                       | 300–640   | 20–40                |                                       |
| <b>trazodon</b>     | až 100 | 4 dny        | 1A2, 3A4 (dominantně) a 2D6                                                    | 89–95                    | 60        | 7–11                 |                                       |
| <b>paroxetin</b>    | *      | 1–2 týdny    | CYP2D6                                                                         | 95                       | 652       | 21**                 | CYP2D6                                |
| <b>vortioxetin</b>  | 75     | 2 týdny      | CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 CYP2B6, CYP2C8                         | 98                       | 2 600     | 66                   |                                       |

\*vysoká, signifikantní 1st pass efekt; \*\* nelineární farmakokinetika závislá na dávce

DMS – desmethylsertralin, ODV – O-desmethylvenlafaxin, F – biologická dostupnost, Vd – distribuční objem, T<sub>1/2</sub> – eliminační poločas, steady state – doba do dosažení ustálených koncentrací v plazmě