

Praca kazuistyczna
Case report

SŁAWOMIR MURAWIEC

Potencjalnie niebezpieczna interakcja pomiędzy trazodonom i flukonazolem

Potentially dangerous drug interaction between trazodone and fluconazole

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Wstęp. Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym o mechanizmie działania blokującym receptory 5HT₂ oraz hamującym wychwyty zwrotny serotoniny. Lek ten metabolizowany jest przy udziale cytochromu CYP3A4. Flukonazol, lek przeciwgrzybiczny, jest także metabolizowany przy udziale tego samego cytochromu CYP3A4. Z tego względu pomiędzy oboma substancjami może dojść do interakcji lek–lek, nasilającej działanie lub toksyczność trazodonu.

Opis przypadku. Opisano przypadek 42-letniego pacjenta, przyjmującego systematycznie trazodon w dawce 150 mg, który przyjął jednorazowo dawkę 100 mg fluconazolu. Wystąpiły takie objawy jak sennaść, poczucie zmęczenia, zaburzenia koncentracji, refleksu oraz zmiany w subiektywnym przeżywaniu szybkości poruszania się pojazdu. Interakcja ta okazała się potencjalnie niebezpieczna w kontekście prowadzenia przez pacjenta samochodu.

Wnioski. Opis przypadku wskazuje na wystąpienie interakcji lekowej pomiędzy lekiem przeciwdepresyjnym a jednorazowo przyjętym lekiem przeciwgrzybicznym. Co jednak najbardziej istotne, interakcja ta nabiera szczególnego znaczenia w kontekście trzeciego czynnika, jakim było prowadzenie przez pacjenta pojazdu.

SUMMARY

Trazodone is an antidepressant compound with antagonist 5-HT₂ and serotonin transporter properties. It is metabolized by cytochrome CYP3A4. Fluconazole is an antifungal medication and it is characterized by biotransformation by the same cytochrome CYP3A4. The drug-drug interaction between both compounds may increase trazodone efficacy/toxicity by decreasing trazodone metabolism and clearance.

Case description. An 42-years old men treated systematically with trazodone 150 mg took 1 dose of 100 mg of fluconazole. The somnolence, fatigue, attention problems and changes in subjective perceiving of speed while driving a car occurred that led to some dangerous traffic situations.

Conclusion. This description suggest drug-drug interaction between trazodone and fluconazole based on the biotransformation by the same cytochrome CYP3A4. Moreover the interaction was potentially dangerous in the context of daily activities that is driving a car in this case.

Słowa kluczowe: trazodon, flukonazol, interakcja

Key words: trazodone, fluconazole, interaction

Trazodon należy do grupy leków przeciwdepresyjnych, któremu w ostatnich latach poświęcono w Polsce kilka publikacji (Raajtjesi i Dante 2012; Jarema i wsp. 2011). W małych dawkach jest silnym antagonistą receptorów 5-HT_{2A}, w dawkach umiarkowanych działa, blokując receptor histaminowy H₁ oraz re-

ceptor α -1-adrenergiczny. Wyższe dawki leku blokują transporter serotoniny, receptory 5HT_{2C} oraz receptory α -2-adrenergiczne. Za działanie przeciwdepresyjne odpowiada hamowanie transportera serotoniny, receptora 5HT_{2A} i α -2-adrenergicznego. Dla działania przeciwdepresyjnego konieczne jest przyjmowanie

leku w dawce 150–600 mg (Raafjesi i Dante 2012). Jego powinowactwo do poszczególnych receptorów – istotne w zakresie stosowanych dawek leku – przedstawia się następująco (w kolejności malejącej): 5-HT_{2A} > α₁ > H₁ > α₂ > SERT (transporter serotoniny) > 5-HT_{2C} (Jarema i wsp. 2011). Trazodon jest metabolizowany przy udziale cytochromu CYP3A4. Maksymalne stężenie (C maks.) występuje po 4 godz. od przyjęcia formy CR leku, okres półtrwania (t_{1/2}) wynosi 12 godz. Stosowany w tej samej dawce po 3–4 dniach osiąga stężenie stacjonarne. Trazodon wiąże się silnie (89–95%) z białkami osocza, głównie albuminami (Jarema i wsp. 2011). Jak piszą Jarema i wsp. (2011), zaleca się ostrożność przy łączeniu trazodonu z lekami hamującymi lub blokującymi izoenzym CYP3A4 – ponieważ jego inhibitory (np. ritonawir, ketokonazol) mogą zwiększać stężenie trazodonu w organizmie.

Flukonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym, pochodną azolową. Jest stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych miejscowych i układowych (patrz 4, s. 323). Informacja dla lekarzy na temat flukonazolu zawiera ostrzeżenie, aby stosowania leku nie łączyć z innymi substancjami metabolizowanymi przez izoenzym CYP3A4, takimi jak cyprofloksacyna, terfenadyna, pimozyd, chinidyna, jednak wyliczenie to nie wymienia trazodonu. (patrz 4, s. 323). Flukonazol jest inhibitorem wielu podjednostek cytochromu P450: CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Z tego powodu wchodzi w interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez układ cytochromu P450, takimi jak między innymi trazodon (Lu C. i wsp. 2008).

OPIS PRZYPADKU

Opis dotyczy 42-letniego pacjenta leczonego trazodonem w dawce 150 mg na dobę, przyjmowanej wieczorem. Pacjent był leczony z powodu pierwszego w życiu epizodu depresji, która wystąpiła po serii stresujących wydarzeń w jego życiu. W przebiegu depresji występowały poważne zaburzenia snu z kilkukrotnym wybudzaniem się w ciągu nocy. Efekt kliniczny podawania trazodonu wobec objawów depresyjnych był bardzo korzystny, stan psychiczny pacjenta uległ wyraźnej poprawie i w momencie opisywanej tu sytuacji był stabilny. Leczenie było kontynuowane od około 6 miesięcy.

Pacjent przed włączeniem leczenia przeciwdepresyjnego był uprzednio kilkakrotnie konsultowany przez dermatologa w związku z zakażeniem grzybiczym. Po takich konsultacjach przyjmował dwie tabletki flukonazolu 150 mg w odstępach dwóch dni. Tego rodzaju interwencja była powtarzana kilkakrotnie w ciągu ostatnich 2–3 lat. Tolerancja tego lecze-

nia była, jak dotychczas, zawsze dobra, nie występowały żadne działania niepożądane, uchwytne subiektywnie dla pacjenta. W trakcie ostatniej konsultacji lekarz dermatolog zalecił inny schemat dawkowania flukonazolu i w związku z tym pacjent przyjął tabletkę 100 mg leku. Lek zażył bezpośrednio po wykupieniu recepty w godzinach popołudniowych.

Lek przeciwgrzybiczy przyjęty został około godziny 16. Następnie pacjent poruszał się samochodem – jeździł do kilku miejsc na terenie miasta zamieszkania.

Po kilku godzinach zauważył, że: robi bardzo dużo błędów, prowadząc pojazd, stał się senny, zmęczony, „zamulony” oraz odnotował zmiany w subiektywnym sposobie spostrzegania prowadzenia samochodu. Pierwszym, co zaniepokoiło pacjenta, było spostrzeżenie, że nie zauważa pojazdów na sąsiednich pasach, zajeżdża innym drogę, nie zauważa pieszych i rowerzystów, co niespodziewanie dla niego doprowadziło do serii zagrażających sytuacji. Po 4–5 godzinach od przyjęcia leku miał wrażenie, że nie może utrzymać koncentracji uwagi, że zasypia, czuł się bardzo zmęczony. Subiektywnie miał wrażenie, że jedzie „bardzo dynamicznie” (określenie pacjenta), że porusza się bardzo szybko, że sytuacja wokół zmienia się w sposób niekontrolowany. Dotyczyło to szybkości poruszania się pojazdu; miał wrażenie trudności w opanowaniu pojazdu i sytuacji na drodze. Skontrolował prędkość, stwierdzając, że porusza się z prędkością adekwatną i taką, z jaką poruszał się zwykle na terenie miasta. Wrażenie dynamiczności zmieniającej się na drodze sytuacji, którą trudno mu było „ogarniać”, oraz zaniepokojenie błędami spowodowały, że, zmienił swoje plany i wrócił do domu. W dniu następnym pacjent zgłosił się na wizytę do psychiatry około godzin południowych, skarżąc się na silne uczucie senności, zmęczenia, spowolnienia, utrudnienia kontaktu (miał poczucie, że w trakcie rozmowy trudno mu się myśli, trudno formułuje odpowiedzi). Zgłaszał ponadto ból głowy zlokalizowany jednostronnie oraz wrażenie dyskomfortu zlokalizowanego w klatce piersiowej. W ciągu kolejnych kilku godzin stan pacjenta uległ normalizacji, ustąpiły wszystkie opisane wyżej objawy i subiektywne samopoczucie wróciło do normy. Zalecono odstawienie flukonazolu, zmniejszenie jednorazowo kolejnej dawki trazodonu do 100 mg. W dalszym okresie obserwacji, trwającym miesiąc, tego rodzaju objawy nie powtórzyły się.

KOMENTARZ

W związku z metabolizowaniem obu leków, trazodonu i flukonazolu, przez ten sam cytochrom CYP3A4 doszło w omawianej sytuacji do interakcji leko-

wej, po dołączeniu do leczenia przeciwdepresyjnego (150 mg trazodnu) flukonazolu w dawce 100 mg. Interakcja ta była potencjalnie niebezpieczna – w kontekście prowadzenia samochodu przez opisanego tu pacjenta. Wystąpiły bowiem u niego zaburzenia koncentracji, uwagi, koordynacji ruchowej oraz sedacja. Stahl (2008) wśród działań niepożądanych trazodonu wymienia: zawroty głowy, sedację, męczliwość, bóle głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie mięśni. Opisany tu pacjent doświadczył części z tych działań niepożądanych. Było to o tyle niebezpieczne, że ich wystąpienie stanowiło dla niego zaskoczenie; pacjent był już dość długo w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego i nie spodziewał się żadnych zmian samopoczucia psychicznego. Stąd nie wkalkulował ich w swoją aktywność, a zwłaszcza nie wziął pod uwagę w trakcie prowadzenia samochodu.

Powyższy opis wskazuje na konieczność zachowania ostrożności przy leczeniu preparatami przeciwgrzybicznymi w grupie pacjentów, którym podawany jest trazodon. Takie zalecenie zawiera też strona DrugBank. Open Data Drug & Drug Target Database (patrz 2). Wskazuje ona na konieczność monitorowania zmian efektywności i toksyczności trazodonu w sytuacjach zainicjowania leczenia flukonazolem, zmiany jego dawki lub zakończenia leczenia. Z kolei strona internetowa www.ehealthme.com (patrz 1) donosi o aktualnym (sierpień 2012) istnieniu 453 raportów dotyczących interakcji trazodonu i fluo-

nazolu. Nieuwstraten i wsp. (6) w systematycznym przeglądzie opisanych interakcji leków przeciwdepresyjnych wskazują na flukonazol jako jedną z substancji, które mogą wchodzić w interakcję z lekami z tej grupy. Jednakże w trakcie przeszukiwania elektronicznych baz danych EBSCO, ProQuest i Science Direct nie udało się autorowi tej pracy odnaleźć opisów przypadków interakcji obu leków.

PIŚMIENNICTWO

1. eHealthMe – Real World Drug Outcomes. Serwis: <http://www.ehealthme.com/>. (cytowane 08.2012).
2. DrugBank. Open Data Drug & Drug Target Database. Serwis: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00196> (cytowane 08.2012).
3. Jarema M, Dudek D, Landowski J, Heitzman J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. Trazodon – lek przeciwdepresyjny. Mechanizm działania i miejsce w leczeniu depresji. *Psychiatr Pol* 2011; 45: 611–625.
4. Leki współczesnej terapii. *Vademecum* 2008. Medical Tribune Polska, 2008, s. 323.
5. Lu C, Berg C, Prakash SR, Lee FW, Balani SK. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions using human hepatocyte suspension in plasma and cytochrome P450 phenotypic data. III. In vitro-in vivo correlation with fluconazole. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 1261–1266.
6. Nieuwstraten C, Labiris NR, Holbrook A. Systematic overview of drug interactions with antidepressant medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 300–316.
7. Raatjes B, Dantz B: Trazodon: niedoceniany lek przeciwdepresyjny. *Medycyna Praktyczna Psychiatria* 2012; 2: 23–35.
8. Stahl SM. Podstawy psychofarmakoterapii. Wydanie poprawione i uzupełnione. *Via Medica*, Gdańsk 2008, s. 535.

Adres do korespondencji:
Sławomir Murawiec
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel.: 224582751
e-mail: smurawiec@gmail.com
