

Antidepresantų sąveika su priešepilepsiniais, antihipertenziniais, nesteroidiniais priešuždegiminiais ir priešinfekciniais vaistais

E. Čiūras
E. Dlungauskas
V. Danilevičiūtė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinika

Santrauka. Gydant komorbidines psichikos ir somatinės ligas, antidepresantai dažnai skiriami su kitų vaistų grupėmis (antipsichotikais, raminamaisiais, nuotaikos stabilizatoriais, kardiovaskuliniais, antimikrobiniais, priešepilepsiniais ir kitais vaistais). Dėl to gali pasireikšti vaistų sąveika. Naujesni antidepresantai dažnai skiriami gydyti kitus psichikos sutrikimus, ne tik depresiją (pavyzdžiui, nerimo sutrikimą), taip pat ne psichikos sutrikimus (pavyzdžiui, neuropatinį skausmą, fibromialgiją). Žalingą vaistų sąveiką galima labai sumažinti vengiant skirti nereikalingą polifarmakoterapiją, pasirenkant vaistus, kurie mažiausiai sąveikauja su kitais vaistais, taip pat parenkant individualią vaistų dozę, vertinant klinikinį atsaką ar vaisto koncentraciją kraujyje.

Šiame straipsnyje apžvelgiama vaistų sąveika, kuri pasireiškia vartojant antidepresantus su priešepilepsiniais, antihipertenziniais, nesteroidiniais priešuždegiminiais ir priešinfekciniais vaistais. Informacijos, rengiant straipsnį, ieškota 2014 m. rugsėjo-gruodžio mėnesiais šiose duomenų bazėse: www.sciencedirect.com, www.pubmed.com, www.ebsco.com.

Raktažodžiai: vaistų sąveika, antidepresantai, priešepilepsiniai vaistai, antihipertenziniai vaistai, nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai, priešinfekciniai vaistai.

Neurologijos seminarai 2015; 19(64): 77–83

IVADAS

Gydant komorbidines psichikos ir somatinės ligas, antidepresantai dažnai skiriami kartu su kitų vaistų grupėmis (antipsichotikais, raminamaisiais, nuotaikos stabilizatoriais, kardiovaskuliniais, antimikrobiniais, priešepilepsiniais ir kitais vaistais). Dėl to gali pasireikšti vaistų sąveika.

Be to, gydant rezistentišką depresiją, augmentacijai yra skiriamas litis, atipiniai neuroleptikai, skyd liaukės hormonai [1]. Šiame straipsnyje apžvelgiama vaistų sąveika, kuri pasireiškia vartojant antidepresantus su priešepilepsiniais, antihipertenziniais, nesteroidiniais priešuždegiminiais ir priešinfekciniais vaistais. Informacijos, rengiant straipsnį, ieškota 2014 rugsėjo-gruodžio mėnesiais šiose duomenų bazėse: www.sciencedirect.com, www.pubmed.com, www.ebsco.com.

Adresas:

Edgaras Čiūras
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinika
Vasaros g. 5, 10309 Vilnius
Tel. (8 670) 94 979, el. paštas edgaras.ciuras@gmail.com

VAISTŲ SĄVEIKA

Vaistų sąveika vadinama koergizmu. Laikoma, kad vaistų sąveika įvyko tada, kai, pavartojus vaisto ir įvykus atsakui, pasireiškia vaisto poveikis, o, pavartojus antro vaisto, šis vaistas paveikia pirmojo vaisto atsaką. Taigi, gali būti pageidaujama ir nepageidaujama, pavyzdžiui, naudinga ir žalinga. Kliniškai svarbios nepageidaujamos vaistų sąveikos labiausiai tikėtinos:

1. kai vartojami vaistai, kurie yra kepenų fermentų induktoriai ar inhibitoriai,
2. kai vaistai vartojami ilgą laiką,
3. kai reikalinga labai tiksli vaistų koncentracija plazmoje, pavyzdžiui, peroraliniai kontraceptikai, priešepilepsiniai vaistai, litis,
4. kai vaistai, kurie gali sąveikauti, skiriami gydyti tą pačią ligą, pavyzdžiui, astmai gydyti skirti teofilinas ir salbutamolis gali sukelti širdies aritmiją,
5. kai ligoniam sunkiai serga somatinėmis ligomis, dėl to skiriama keletas vaistų,
6. ligoniams, kuriems sutrikusi kepenų, inkstų veikla,
7. senyvo amžiaus ligoniams,
8. kai vartojami vaistai, kurių poveikis labai priklauso nuo dozės ir kurie pasižymi mažu terapiniu indeksu.

Vaistų sąveika pasireiškia, kai vaisto farmakologinis efektas yra pakeičiamas kito kartu vartojamo vaisto. Išskiriami du pagrindiniai sąveikos tipai.

I. *Farmakokinetinė sąveika.* Šios sąveikos metu pakinta antrojo vaisto absorbcija, paskirstymas, metabolizmas, ekskrecija, dėl to ir vaisto koncentracija plazmoje. Absorbcijos metu gali pasireikšti tiesioginė vaistų cheminė sąveika. Jos metu vaistai tampa netirpiaisi kompleksais, kurių organizmas neišsivaina. Taip pat sąveika gali paveikti virškinamojo trakto veiklą vartojant tokius vaistus, kaip, pavyzdžiui, opioidinius analgetikus, triciklius antidepresantus (TCA) (antimuskarininis poveikis), dėl ko gali sumažėti kitų vaistų absorbcija. Laisvinamieji vaistai pagreitina žarnyno veiklą, sumažėja vaistų absorbcija plonajame žarnyne. Pakitusi skrandžio pH, žarnyno floros pokyčiai taip pat turi įtakos vaistų absorbcijai. Vaistų sąveika paskirstymo metu pasireiškia, kai vaistas yra atskiriamas nuo plazmos baltymų jungimosi vietos. Dėl tokios sąveikos gali atsirasti šalutinių reiškinių. Vaistas, kuris yra susijungęs su baltymu, gali būti išstumtas konkuruojančio vaisto – taip padidinama laisvo, farmakologiškai aktyvaus vaisto koncentracija kraujyje. Vaistų sąveika metabolizmo metu pasireiškia tada, kai vaistai ar kitos medžiagos indukuoja fermentus ir pagreitina vaistų metabolizmą – tokiu atveju negaunamas terapinis atsakas. Vaistai, kurie inhibuoja fermentus, sustiprina vaistų poveikį, sukelia daugiau šalutinių reiškinių.

II. *Farmakodinaminė sąveika.* Šios sąveikos metu pakinta vaisto poveikis receptoriui ar biologiškai aktyviai sričiai, dėl to pakinta ir farmakologinis vaisto efektas. Farmakodinaminės sąveikos metu keli vaistai sukelia tą patį klinikinį efektą, vaistai vienas kitą veikia *sinergistiškai* arba *antagonistiškai*. Jie gali veikti tuos pačius ar kitus receptorių arba procesus, sukeldami panašių biologinių padarinių, pavyzdžiui, alkoholis + benzodiazepinai sukelia sedaciją. Antagonizmas – vieno vaisto poveikis, priešingas kito vaisto poveikiui. Sinergizmas skirstomas į suminį sinergizmą ir potenciacijos sinergizmą. Pirmuoju atveju abu vaistai turi tą patį poveikį, vartojant vaistus kartu, poveikis sumuojasi. Antruoju atveju vienas vaistas sustiprina kito vaisto poveikį [2–4].

ANTIDEPRESANTŲ SĄVEIKA SU KITAIŠ VAISTAIS IR CYP450

Antidepresantai dažnai skiriami kartu su kitų vaistų grupėmis, gydant komorbidines psichikos ir somatines ligas. Kepenų fermentinė sistema CYP450 atlieka svarbų vaidmenį daugelio vaistų metabolizme, taip pat ir antidepresantų. Patys vaistai gali būti fermentų inhibitoriai ar induktoriai, dėl to gali pasireikšti reikšminga vaistų sąveika. Klinikinėje praktikoje svarbu numatyti tokią sąveiką, kad būtų išvengta šalutinių reiškinių, būtų galima koreguoti vaistų dozę ar, nesant pakankamo gydymo efekto, parinkti kitą vaistą. Antros kartos antidepresantų (selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), selektyvūs sero-

tonino ir norepinefrino reabsorbcijos (SNRI), noradrenerginio ir specifinio serotoninerginio poveikio antidepresantai (NaSSA) ir kiti (bupropionas, nefazadonas, trazodonas)) farmakologinis veikimo mechanizmas yra selektyvesnis, sukelia mažiau šalutinių reiškinių. Jie toksikologiniu požiūriu yra saugesni nei cikliniai antidepresantai ir monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI) [5]. Dauguma antidepresantų dalyvauja sąveikoje su kitais vaistais, bet ne visos sąveikos yra kliniškai reikšmingos. Vaistai, kurie turi siaurą terapinį indeksą (TCA, litis), yra labiau veikiami kitų vaistų, dėl to padidėja šių vaistų toksiškumas arba sumažėja efektyvumas. Nemažai vaistų yra metabolizuojami kepenyse. Išskiriamos metabolizmo I fazė (oksidacija) ir II fazė (konjugacija). Pirmosios fazės metu vyksta dealkilinimas, deamininimas, hidroksilinimas. Šių procesų metu dalyvauja CYP450 monooksigenazės, kurios išsidėsčiusios hepatocitų endoplazminiame tinkle. CYP450 fermentų taip pat yra plonojo žarnyno enterocituose, inkstuose, plaučiuose, smegenyse. Konjugacijos reakcijose dalyvauja gliukuroniltransferazės ir sulfttransferazės. Pagal amino rūgščių sekos panašumą, CYP450 izofermentai yra skirstomi į šeimas ir pošeimius. Skaičius, esantis priešdėlio CYP, rodo šeimą. Tos pačios fermentų šeimos aminorūgščių seka daugiau nei 40 % identiška. Raidė, esanti po skaičiaus, rodo fermento pošeimį. Pošeimio narių amino rūgščių seka sutampa daugiau nei 55 %. Paskutinis skaičius žymi patį fermentą. Buvo nustatyta 14 citochromo fermentų, kurie yra bendri visiems žinduoliams, ir tik 3 šeimos – CYP1, CYP2, CYP3 – svarbūs vaistų metabolizme. Izofermentai CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 daugiausia dalyvauja vaistų metabolizme. CYP450 fermentai gali būti indukuoti arba inhibuoti daugelio vaistų ar medžiagų, dėl to pasireiškūs vaistų sąveikai, gali išryškėti vaisto toksinis poveikis arba sumažėti vaisto terapinis efektas. Kai kurie vaistai yra substratas vienam CYP izofermentui, kiti metabolizuojami keleto izofermentų, dėl to susiformuoja keletas metabolitų. Dėl įvairaus izofermentų pasireiškimo ir aktyvumo gali būti skirtingas vaistų poveikis. Izofermentų įvairovė lemia genetiniai, patofiziologiniai, aplinkos faktoriai, taip pat keleto vaistų vartojimas [6, 7]. Fermentų inhibicija vyksta konkurencijos būdu vaistui jungiantis prie fermento jungimosi vietos. Keletas vaistų, taip pat kaip ir antros kartos antidepresantai, gali inhibuoti daugiau nei vieną izofermentą. Kartu vartojamo vaisto metabolizmo sumažėjimas, padidėjimas vaisto koncentracijos plazmoje yra inhibicijos pasekmė. Polifarmakoterapija gana dažnai pasitaiko klinikinėje psichiatrijos praktikoje. Antidepresantai dažnai kartu skiriami esant psichiatriniais, neurologiniams ar somatiniams susirgimams. Tai padidina vaistų sąveikos riziką. Daugeliu atvejų vaistų deriniai gali būti žalingi – sumažina vaisto efektyvumą ar padidina toksiškumą [8]. Kliniškai svarbus vaistų sąveikos rezultatas gali būti skirtingas: gali kilti sunkių nepageidaujamų reiškinių, pablogėti ligos eiga, sumažėti vaisto pageidaujamas poveikis, pablogėti vaisto tolerancija, atsirasti vaistų nutraukimo simptomų [9]. Antidepresantai tarpusavyje skiriasi sąveikos su kitais vaistais pasireiški-

mu. Pirmos kartos antidepresantai, pavyzdžiui, MAOI, yra susiję su kitų vaistų žalingos farmakodinaminės sąveikos didele rizika [10]. TCA turi santykinai didelę farmakodinaminės sąveikos riziką veikdami daugelį receptorių. SSRI daugelį metų buvo laikoma homogeniška antidepresantų klase, tačiau jie nėra lygiaverčiai gebėjimu slopinti CYP450 izofermentus [11]. Nors nepageidaujamos sąveikos dažnai nuspėjamos, pageidautina vartoti antidepresantus, turinčius mažiausią vaistų sąveikos galimybę, ypač senyvo amžiaus pacientams, kurie dažnai tuo pačiu metu vartoja daug kitų vaistų.

ANTIDEPRESANTŲ SĄVEIKA SU PRIEŠEPILEPSINIAIS VAISTAIS

Komorbidiniai psichikos sutrikimai yra gana dažni pacientams, sergantiems epilepsija. Buvo nustatyta, kad nuotaikos ir nerimo sutrikimai, psichoziniai susirgimai, aktyvumo ir dėmesio sutrikimai yra dažnesni tarp sergančių epilepsija nei bendrojoje populiacijoje. Kurį laiką buvo manoma, kad komorbidiniai psichikos sutrikimai yra epilepsijos traukulių komplikacija, arba psichikos sutrikimai atsiranda dėl neurologinių pakitimų, kurie sukelia epilepsiją. Pastaruoju metu daugėja tyrimų, kuriuose aiškinama, kad psichikos sutrikimų ir epilepsijos komorbiditškumo pasireiškimas yra kompleksinis [12]. Buvo atlikta tyrimų, kurių metu nustatyta, kad pacientai, kuriems pirmą kartą nustatyta epilepsija, iki ją nustatant 4–7 kartus dažniau, lyginant su kontroline grupe, sirgo depresija ar turėjo suicidinių ketinimų [13]. Priešepilepsiniai vaistai taip pat vartojami gydant bipolinį afektinį sutrikimą, migrenos profilaktikai, lėtiniam skausmui ir fibromialgijai. Antidepresantai yra psichotropiniai vaistai, dažniausiai skiriami pacientams, sergantiems epilepsija. Jie skiriami nuotaikos, nerimo, panikos, generalizuoto nerimo, obsesinio kompulsinio sutrikimams ir socialinei fobijai gydyti [12]. Senesni, tradiciniai priešepilepsiniai vaistai, tokie kaip fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, yra CYP fermentų sistemos induktoriai; jie taip pat indukuoja UDP-gliukuroniltransferazės (UGT) fermentų sistemą. Tačiau natrio valproatas nėra induktorius, o izofermentų (CYP2C19, 2C9) CYP inhibitorius taip pat ir UGT inhibitorius. Naujesnės kartos priešepilepsiniai vaistai (okskarbamazepinas, topiramatas) yra kepenų fermentų induktoriai, tačiau silpniau inhibuoja CYP3A4. Kiti naujesni priešepilepsiniai vaistai (gabapentinas, pregabalinas, levetiracetamas, tiagabinas, zonisamidas ir lamotriginas) neturi įtakos CYP aktyvumui [12]. Tikėtina, kad TCA (amitriptilino, nortriptilino, imipramino, desipramino, klomipramino, protriptylino, doksepino) ir kitų ne TCA antidepresantų (sertralino, paroksetino, mianserino, citalopramo, nefazodono) vaistų koncentracija bus sumažėjusi tiems, kurie vartoja fermentus indukuojančius priešepilepsinius vaistus [14]. Karbamazepinas ar fenitoinas gali labai sumažinti sertralino koncentraciją, todėl reikėtų padidinti vaistų dozę, norint palaikyti terapinį vaisto atsaką [15]. Vartojant natrio valproatą kartu

su antidepresantais, tokiais kaip amitriptilinas, nortriptilinas, antidepresanto dozė labai padidėja (50–60 %) [14]. Svarbu prisiminti, kad priešepilepsinių vaistų ir antidepresantų sąveika gali būti abipusė. Buvo aprašyta atvejų, kai SSRI (fluoksetinas, sertralinas) padidino fenitoino, karbamazepino koncentraciją. Tikėtina dėl to, kad fluoksetinas inhibuoja CYP3A4 [16]. Fluoksetinas inhibuoja ir CYP2C19, dėl to taip pat gali padidėti fenitoino koncentracija kraujyje. Yra įrodyta, kad aktyvus fluoksetino metabolitas norfluoksetinas inhibuoja CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19. Tai labai aktualu galimai priešepilepsinių vaistų koncentracijos įtakai [17]. *In vitro* tyrimų metu buvo vertinti antidepresantai fluoksetinas, norfluoksetinas, sertralinas, paroksetinas ir nustatyta, kad fenitoino metabolizme fluoksetinas yra stipriausias inhibitorius. Fluvoksaminas yra CYP1A2, 3A4, 2C9 ir 2C19 inhibitorius. CYP2C19 ir 2C9 inhibicija lemia fenitoino koncentracijos kraujyje padidėjimą [12]. Nefazodonas yra CYP3A4 inhibitorius, kuris padidina karbamazepino koncentraciją kraujyje [17]. Mažiausią inhibicinį poveikį tarp SSRI grupės antidepresantų turi citalopramas ir escitalopramas. Maža tikimybė, kad venlafaksinas ir duloksetinas gali sukelti vaistų sąveiką su priešepilepsiniais vaistais [18]. Svarbu prisiminti, kad antidepresantų ir priešepilepsinių vaistų derinimas gali sukelti daugiau šalutinių reiškinių ar juos sustiprinti. Stiprų svorio didėjimą gali sukelti gabapentinas, valproinė rūgštis, karbamazepinas, pregabalinas ir antidepresantai, tokie kaip sertralinas ir paroksetinas. Yra nustatyta, kad priešepilepsiniai vaistai ir antidepresantai sinergistiškai veikia lytinės funkcijos veiklą (sumažėjęs libido, anorgazmija, impotencija). Literatūroje buvo aprašyti pavieniai klinikiniai atvejai, pavyzdžiui, serotoninerginis sindromas, kurį sukėlė fluoksetino ir karbamazepino derinio vartojimas [19]. Rosenhagen ir kiti aprašė klinikinį atvejį, kai, vartojant escitalopramą ir fenitoiną, išsivystė mioklonusas [20]. Gernat ir kiti aprašė atvejį, kai pacientui, kuris vartojo fluoksetiną su priešepilepsiniais vaistais, išsivystė ekstrapiramidinis sindromas [21]. Fermentai, kuriuos indukuoja priešepilepsiniai vaistai, padidina metabolizmą ir sumažina TCA (amitriptilino, klomipramino, desmetilklomipramino, protriptylino, doksepino) koncentraciją kraujyje. Valproinė rūgštis inhibuoja amitriptilino, nortriptilino, klomipramino, paroksetino metabolizmą. Valproinės rūgšties ir amitriptilino, nortriptilino sąveika yra susijusi su šių antidepresantų koncentracijos kraujyje padidėjimu apie 50–60 %, dėl to gali atsirasti perdozavimo simptomų ir kartu sustiprėti epilepsijos traukulių priepuoliai. Kai kurie antidepresantai inhibuoja priešepilepsinių vaistų metabolizmą. Fenitoino koncentracija gali padidėti kartu vartojant fluoksetiną, fluvoksaminą, sertraliną, trazodoną, viloksaziną, imipraminą, taip pat karbamazepino koncentracija gali padidėti skiriant viloksaziną, trazodoną, nefazodoną, fluoksetiną, fluvoksaminą. Valproinės rūgšties ir lamotrigino koncentracija gali padidėti vartojant sertraliną. Paroksetinas ir sertralinas neturi įtakos karbamazepino koncentracijai kraujyje. O paroksetinas neturi poveikio valproinės rūgšties ir fenitoino koncentracijai kraujyje [15] (1 lentelė).

1 lentelė. Antidepresantų sąveika su priešepilepsiniais vaistais

		Priešepilepsiniai vaistai					
		fenitoinas	fenobarbitalis	karbamazepinas	okskarbamazepinas	topiramatas	natrio valproatas
Antidepresantai	amitriptilinas	↓	↓	↓	↓	↓	↑
	nortriptilinas	↓	↓	↓	↓	↓	↑
	imipraminas	↓	↑	↓	↓	↓	
	klomipraminas	↓	↓	↓	↓	↓	↑
	protriptylinas	↓	↓	↓	↓	↓	
	doksepinas	↓	↓	↓	↓	↓	
	sertralinas	↓	↑	↓	↑	↓	↑
	paroksetinas	↓	↓	↓	↓	↓	↑
	mianserinas	↓	↓	↓	↓	↓	
	citalopramas						
	nefazodonas	↓	↓	↓	↑	↓	
	fluoksetinas		↑		↑		
	fluvoksaminas		↑				
	escitalopramas	↓	↓	↓	↓	↓	
	trazodonas		↑		↑		
viloksazinas		↑		↑			

Paaikškinimas: ↑ - vaisto koncentracija padidėja; ↓ - vaisto koncentracija sumažėja

ANTIDEPRESANTAI IR VAISTAI HIPERTENZIJAI GYDYTI

Širdies kraujagyslių ligos ir depresija yra dažni susirgimai. Širdies kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams depresija yra dažnesnė 2–3 kartus, palyginti su bendrąja populiacija. Pacientai, sergantys depresija, dažniau susergera širdies kraujagyslių ligomis. Taip pat šių pacientų mirštamumas yra didesnis, palyginti su bendrąja populiacija. Seniai pripažįstama, kad lengvos depresijos atvejų nustatoma trečdaliui pacientų, kuriems įvyko miokardo infarktas, sunki depresija nustatoma apie 15 % pacientų, sergančių širdies kraujagyslių ligomis. Sergantiems širdies kraujagyslių ligomis dažniausiai skiriami SSRI grupės antidepresantai [22]. Antidepresantai kartu vartojami su širdį veikiančiais vaistais, todėl gali pasireikšti vaistų sąveika. Yra keletas pranešimų, kai, vartojant kartu fluoksetiną ir kai kuriuos širdį veikiančius vaistus, pasireiškia pavojinga vaistų sąveika. Beta blokerių (metoprololio, propranololio) oksidacinio metabolizmo inhibavimas, kuris vyksta dalyvaujant CYP2D6, paaikškina ūmios bradikarijos ar širdies sustojimo atvejus pacientams, kurie kartu vartoja fluoksetiną [23]. Fluoksetiną ir kalcio kanalų blokatorius (nifedipiną ir verapamilį) vartojant kartu, sąveika gali būti susijusi su toksiškumo simptomais (edema, pykinimu, paraudimu). Šie simptomai redukuojasi sumažinus kalcio kanalų blokatorių dozę. Sąveika pasireiškia, kadangi fluoksetinas ir jo metabolitas norfluoksetinas inhibuoja CYP3A4, kuris dalyvauja nifedipino ir ve-

rapamilio metabolizme [24]. Fluvoksamino metabolizmas vyksta dalyvaujant CYP2D6 ir CYP1A2. Fluvoksaminas sąveikauja su keletu CYP, kuris yra CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 izofermentų inhibitorius, silpnai veikia CYP2D6 aktyvumą. Buvo atlikta studija: jos metu tirti sveiki savanoriai, kuriems buvo skiriama 100 mg/d fluvoksamino su propranololiu 160 mg/d. Nustatyta, kad, propranololio koncentracijai padidėjus 5 kartus, sumažėja širdies dažnis, arterinis kraujospūdis. Šis efektas pasireiškia dėl fluvoksamino inhibicinio poveikio CYP1A2 ir CYP2C19, pagrindiniams izofermentams, dalyvaujantiems beta blokerių metabolizme [24]. Citalopramas ir jo metabolitai desmetilcitalopramas ir didesmetilcitalopramas yra silpni CYP1A2, 2C, 2D6, 3A4 inhibitoriai. Kartu su citalopramo 40 mg/d vartojant ir metoprololį, metoprololio koncentracija padidėja 2 kartus [5] (2 lentelė).

ANTIDEPRESANTŲ SĄVEIKA SU NESTEROIDINIAIS VAISTAIS NUO UŽDEGIMO (NVNU)

Aprašyti keli klinikiniai atvejai, kai SSRI vartojimas buvo susijęs su kraujavimo epizodais, apėmusiais ekchimozes, purpurą, kraujavimą iš nosies, kraujavimą iš virškinamojo trakto (VT) ir intrakranijinį kraujavimą. SSRI poveikis pasireiškia baltymo, atsakingo už serotonino grąžinimą į presinapsinį neuroną, blokavimu. Trombocitai panaudoja ląs-

2 lentelė. Antidepresantų sąveika su antihipertenziniais vaistais

		Antihipertenziniai vaistai			
		metoprololis	propranololis	nifedipinas	verapamilis
Antidepresantai	fluoksetinas	↑	↑	↑	↑
	fluvoksaminas		↑		
	citalopramas	↑			

Paaiškinimas: ↑- vaisto koncentracija didėja; ↓- vaisto koncentracija mažėja

telėje sukauptą serotoniną agregacijos procese, kuri sukelia kolagenas, trombinas ir adenozino difosfatas. Ilgalaikis SSRI vartojimas sumažina serotonino grąžinimą į ląstelę, trombocituose pradeda trūkti serotonino, dėl to inhibuojamos trombocitų hemostazinės funkcijos. Buvo atlikta atvejo-kontrolės studija, kurios metu buvo tiriama sąveika SSRI su NVNU. Studijos metu buvo lyginama SSRI ir NVNU vartojimas pacientams, kuriems nustatytas nezo-faginis viršutinio virškinamojo trakto kraujavimas, ir kontrolinė grupė, kuriai nėra viršutinio virškinamojo trakto kraujavimo. Antidepresantų vartojimas buvo suskirstytas į 3 grupes: vaistai, veikiantys serotonino apykaitą, vaistai, veikiantys serotonino ir norepinefrino apykaitą, ir vaistai, neveikiantys serotonino apykaitos. Buvo lyginami pacien-tai, kurie nevartojo NVNU. Nustatyta, kad vartojantiems NVNU yra 3,7 karto didesnė kraujavimo rizika iš virškinamojo trakto. Kraujavimas iš viršutinio virškinamojo trakto 2,6 karto didesnis pacientams, kurie vartoja SSRI. Pacien-tai, kurie vartoja kartu ir SSRI, ir NVNU, rizika 15,6 karto didesnė, palyginti su tais, kurie nevartoja šių vaistų. SSRI sąveika su aspirinu, atsižvelgiant į jo dozę, padidina kraujavimo iš VT riziką 5,2–11,6 karto. Ne SSRI antidepresan-tų vartojimas nepadidina kraujavimo rizikos iš VT. Vaistų sąveika pasireiškia dėl trombocitų agregacijos inhibavimo ir sumažėjusio serotonino trombocituose, NVNU agrega-cijos slopinimo ir NVNU skrandžio dirginimo. Tačiau bendra kraujavimo rizika yra maža. Ji padidėja senyvo amžiaus pacientams, pacientams, kuriems yra buvęs kraujavi-mas iš VT, tiems, kuriems nustatyta skrandžio opa, arba tiems, kurie vartoja vaistus, veikiančius trombocitų akty-vumą [25, 26].

ANTIDEPRESANTŲ SĄVEIKA SU PRIEŠINFEKGINIAIS VAISTAIS

Su antidepresantais yra neretai vartojami priešinfekciniai vaistai. Oksazolidinonų grupės priešmikrobinių vaistų sąveika buvo nustatyta randomizuoto kontrolinio tyrimo ir keleto klinikinių atvejų nagrinėjimo metu. Yra nustatyta klinikinių atvejų, kurių metu, vartojant oksazolidinonų grupės antibiotikus kartu su SSRI, TCA, MAO ir kitais se-rononinerginiais vaistais, tokiais kaip citalopramu, duloksetinu, fluoksetinu, paroksetinu, sertralinu, trazodonu, venlafaksinu, pasireiškė serotoninerginis toksiškumas. Buvo nustatyta, kad kartu vartojant rifampiciną ir bupro-pioną, pastarojo koncentracija sumažėja 43 %, kadangi yra indukuojamas CYP2B6 [27]. Serotoninerginis sindromas išsivystė linezolido sąveikos su beveik visų grupių anti-depresantais metu. Sąveika nustatyta su citalopramu, escitalopramu, paroksetinu, fluoksetinu, sertralinu, mirtazapinu, trazodonu, bušpironu, venlafaksinu, duloksetinu, imipraminu. Yra aprašyta atvejų, kai, vartojant amoksicili-ną su klavulano rūgštimi kartu su venlafaksinu, pasireiškia serotoninerginis toksiškumas [28]. Eller 2013 m. straipsnyje nagrinėjo antidepresantų sąveiką su priešvirusiniais vaistais (efavirenu), skirtais gydyti ŽIV. Depresijos daž-numas tarp užsikrėtusiųjų ŽIV yra didesnis nei bendrojoje populiacijoje – apie 40–60 % infekuotų ŽIV serga depresi-ja [29]. Jiems dažniausiai buvo skiriami šie antidepresan-tai: citalopramas, mirtazapinas, venlafaksinas, sertralinas [30]. Priešvirusinis gydymas ir gydymas antidepresantais skiriamas ilgą laiką, todėl pasireiškia šių vaistų sąveika. Daugumos pirmo pasirinkimo ŽIV gydyti skirtų vaistų su-

3 lentelė. Antidepresantų sąveika su priešinfekciniais vaistais

		Priešinfekciniai vaistai				
		oksazolidinonų gr. antibiotikai	rifampicinas	amoksicilinas su klavulano rūgštimi	efavirenas	ritonaviras
Antidepresantai	citalopramas	+			+	
	escitalopramas					
	fluoksetinas	+			+	+
	paroksetinas	+				
	sertralinas	+			+	
	venlafaksinas	+		+	+	
	duloksetinas	+				
	mirtazapinas				+	
	trazodonas	+				
	bupropionas		+			

Paaiškinimas: + nustatyta vaistų sąveika

dėtyje yra efavirenzo ar proteazės inhibitorių kartu su rito- naviru, kurie sąveikauja su kitais vaistais, dalyvaujant CYP. Remiantis U. S. Food and Drug Administration (USFDA) klasifikacija, ritonaviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, silpnas inhibitorius CYP2D6, silpnas induk- torius CYP2B6 ir CYP2C9. Efavirenzas vidutiniškai indu- kuoja CYP2B6 ir CYP3A4. Efavirenzas labai sumažina ci- talopramo, sertralino ir mirtazapino koncentraciją, kurių metabolizmas vyksta, dalyvaujant CYP3A4 ir CYP2B6. Vartojant efavirenzą kartu su venlafaksinu ar fluoksetinu, vaistų sąveika yra silpna. Ritonaviras indukuoja CYP2C9, dėl to fluoksetino poveikis silpnėja. Vartojant kartu fluok- setiną ir ritoonavirą, farmakologinis fluoksetino efekta- s mažėja [31] (3 lentelė).

IŠVADOS

Antidepresantai yra dažnai išrašomi vaistai komorbidi- nės psichikos ir somatinės ligoms gydyti. Naujesni an- tidepresantai dažnai skiriami gydant kitus psichikos sutri- kimus, bet ne depresiją (pavyzdžiui, nerimo sutrikimą), taip pat ne psichikos sutrikimus (pavyzdžiui, neuropatinį skausmą, fibromialgiją). Žalingą vaistų sąveiką galima stipriai sumažinti vengiant taikyti nereikalingą polifarma- koterapiją, pasirenkant vaistus, kurie mažiausiai sąveikau- ja su kitais vaistais. Jei negalima išvengti potencialiai są- veikaujančių vaistų derinių, neigiamos pasekmės gali būti sumažintos parenkant individualią vaisto dozę, vertinant klinikinį atsaką ar vaisto koncentraciją plazmoje.

Literatūra

1. Bedim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment re- sistant/refractory major depression (TRD). A systematic re- view of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharma- col* 2007; 17: 696–707.
2. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 11th ed. 2009.
3. Porter RS, Kaplan JL. Merck manual. Clinical pharmaco- logy. 19 ed. www.merckmanuals.com, last revision 2010.
4. Raugalė A. Klinikinė pediatrijos farmakologija ir farmakote- rapija. 2008; 66–70.
5. Botts SR, Alfaro C. Antidepressant drug interactions. *Journal of Pharmacy Practice* 2001; 14: 467–77.
6. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667–71.
7. Majkowski J. Antiepileptic drugs combination therapy and interactions. Cambridge University Press, 2005.
8. Spina E, Trifiro G, Caraci F. Clinically significant drug inter- actions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012; 26(1): 39–67.
9. Preskorn S, Werder S. Detrimental antidepressant drug-drug interactions: are they clinically relevant? *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1605–12.
10. Spina E, Perucca E. Newer and older antidepressants: a com- parative review of drug interactions. *CNS Drugs* 1994; 2: 479–97.
11. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharma- cokinetic drug interactions with second-generation antide- pressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30: 1206–27.
12. Kammer AM, Gidal BE. Pharmacodynamic and pharmacoci- netic interaction of psychotropic drugs with antiepileptic drugs. *Advances in Neuropharmacology*, 2009.
13. Hesdorfer DC, Hauser WA, Annegers JF. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246–9.
14. Trimble MR, Mula M. Antiepileptic drug interactions in pa- tients requiring psychiatric drug treatment. Cambridge Uni- versity Press, 2005; 350–68.
15. Patsalos P, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473–81.
16. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43(2): 37–44.
17. Laroudie C, Salazar DE. Carbamazepine-nefazodone inter- action in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacology* 2000; 20: 46–53.
18. Nelson MH, Birnbaum AK, Rummel RP. Inhibition of phenytoin hydroxylation in human liver microsomes by sev- eral selective serotonin re-uptake inhibitors. *Epilepsy Res* 2001; 44: 71–82.
19. Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syn- drome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993; 342: 442–3.
20. Rosenhagen M, Schmidt U, Weber F, Steiger A. Combina- tion therapy of lamotrigine and escitalopram may cause myoclonus. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 346–7.
21. Gernaat HB, Van de Woude J, Touw DJ. Fluoxetine and parkinsonism in patients taking carba-mazepine. *Am J Psy- chiatry* 1991; 148: 1604–5.
22. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European Heart Journal* 2013; 1365–72.
23. Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interac- tions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 517–38.
24. Brown CH. Overview of drug-drug interactions with SSRIs. *US Pharm* 2008; 33(1): HS-3–HS-19.
25. Horn JR, Hansten PD. SSRIs and NSAIDs: increasing the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Pharmacy Time* 2003; 68–9.
26. de Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, deJohn-van den Berg LTW. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 591–5.
27. Loboz KK, Gross AS, Williams KM, Liauw WS, Day RO, Bliedernicht JK, Zanger UM, McLachlan AJ. Cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation: effect of induction by rifampin and ethnicity. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(1): 75–84.
28. Connor H. Serotonin syndrome after single doses of co- amoxiclav during treatment with venlafaxine. *J R Soc Med* 2003; 96(5): 233–4.
29. Eller LS, Bunch EH, Wantland DJ, Portillo CJ, Reynolds NR, Nokes KM, et al. Prevalence, correlates, and self-manage- ment of HIV-related depressive symptoms. *AIDS Care* 2010; 22(9): 1159–70.
30. Bauer M, Monz BU, Montejo AL, Quail D, Dantchev N, Demyt-Tenaere K, et al. Prescribing patterns of antidepres- sants in Europe: results from the Factors Influencing Depres- sion Endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry* 2008; 23(1): 66–73.

31. Siccardi M, Marzolini C, Seden K, Almond L, Kirov A, Khoo S, Owen A, Back D. Prediction of drug-drug interactions between various antidepressants and Efavirenz or boosted protease inhibitors using a physiologically based pharmacokinetic modelling approach. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 583–92.

E. Čiūras, E. Dlugauskas, V. Danilevičiūtė

INTERACTION OF ANTIDEPRESSANTS WITH ANTIPILEPTIC, ANTIHYPERTENSIVE, NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AND ANTI-INFECTIVE DRUGS

Summary

Antidepressants are often prescribed in combination with other drugs during the treatment of comorbid mental and somatic diseases. Drug interaction may occur due to the fact that in the treatment of the comorbid mental and somatic diseases antidepressants are often prescribed with other drug groups (antipsychotics,

sedatives, mood stabilizers, cardiovascular, anti-microbial, antiepileptic and other drugs). Newer antidepressants are often used to treat other psychiatric disorders, not only depression, and they are also used to treat non mental disorders (such as neuropathic pain, fibromyalgia). Harmful drug interaction can be reduced by avoiding unnecessary use of polypharmacy, choosing medications which minimally interact with other medicines, as well as by choosing individual drug doses, and assessing clinical response or drug concentration in the blood.

This article gives an overview of the interaction that occurs due to the use of antidepressants and antiepileptic, antihypertensive, non-steroidal anti-inflammatory and anti-infectives drugs. The information for this article was searched in September–December 2014 in the following databases: www.sciencedirect.com, www.pubmed.com, www.ebsco.com.

Keywords: drug interaction, antidepressants, antiepileptic drugs, antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-infectives.

Gauta:
2015 01 26

Priimta spaudai:
2015 03 30