

Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili

Interactions between drugs for treatment of depressive disorders and other drugs

Robert Roškar

Povzetek: V prispevku so opisane neželene interakcije med antidepresivi in drugimi zdravili. V interakcije z resnimi kliničnimi posledicami pogosto vstopata dve skupini: selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in triciklični antidepresivi. Pri selektivnih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (zlasti fluoksetin in fluvoxamin) prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Zavirajo namreč aktivnost citokromnih P450 encimov, ki so pomembna pot metabolizma številnih drugih učinkovin. Do resnih neželenih učinkov vključno s serotoninim sindromom lahko pride tudi ob souporabi zdravil, ki imajo agonističen učinek na serotonin sistem. Pri tricikličnih antidepresivih so zaradi neselektivnega delovanja pogoste farmakodinamske interakcije. Pomembne so tudi interakcije na nivoju metabolizma, rezultat pa je ponavadi višja plazemska koncentracija tricikličnih antidepresivov. Tudi rastlinski pripravek šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki ima dokazan antidepresiven učinek, pogosto vstopa v interakcije z drugimi zdravili.

Ključne besede: antidepresivna zdravila, interakcije med zdravili, citokromi, serotoninim sindrom

Abstract: Adverse interaction between antidepressants and other drugs are described in this article. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are frequently involved in serious drug interactions. Pharmacokinetic interactions based on drug metabolism occur most often for SSRI. Especially fluvoxamine and fluoxetine are highly potent inhibitors of multiple cytochrome P450 enzymes, which are also important metabolic pathways for many other drugs. Serious adverse effects (serotonin syndrome) based on pharmacodynamic interactions may also occur if a serotonin agonist is coadministered with SSRI. For tricyclic antidepressants are characteristic pharmacodynamic interactions, but also pharmacokinetic interactions with other drugs are clinically important. The herb St John's wort (*Hypericum perforatum*), which has also an antidepressive effect, interacts with many other drugs.

Key words: antidepressant drugs, drug-drug interactions, cytochromes, serotonin syndrome

1 Uvod

Interakcija med zdravili je opredeljena kot merljiva sprememba narave, jakosti ali trajanja farmakološkega učinka določenega zdravila ob souporabi drugega zdravila. Nekatere interakcije so želeni in jih izkoriščamo v terapevtske namene, nekatere se klinično ne izražajo, nekatere se izražajo kot neželeni učinki zdravil. Posledice klinično pomembnih interakcij se lahko kažejo kot resni neželeni učinki, poslabšanje osnovne ali nastanek nove bolezni, slabše prenašanje zdravila, zmanjšanje učinkovitosti zdravila ali kot pojav abstinencijskih znakov (1).

Sodobna farmakoterapija je zaradi premika iz akutnega v kronično zdravljenje usmerjena v smer politerapije. Z uporabo večjega števila zdravil se zelo poveča tudi verjetnost za nastanek medsebojnih interakcij. Ker se z leti povečuje tudi tveganje za razvoj novih bolezni,

je še posebej izpostavljena populacija starostnikov (1,2). Tudi bolniki z depresivno motnjo so izpostavljena skupina, saj je verjetnost nastanka depresije večja pri bolnikih z drugimi kroničnimi boleznimi: parkinsonova bolezen (prevalenca je 51%), rak (42%), sladkorna bolezen (27%), krvnožilni zapleti (23%), miokardni infarkt (16%). Uporaba politerapije pri bolnikih je tudi posledica večjega obiska zdravstvenih ustanov in bolj doslednega simptomatskega zdravljenja. Navsezadnje so bolniki z depresivno motnjo tudi bolj dovzetni za ostale psihiatrične motnje (1).

2 Mehanizem interakcij in zdravili

Interakcije med zdravili razdelimo na farmakodinamske (FD) in farmakokinetične (FK). Lahko so tudi mešane etologije, ki vključujejo

tako ene kakor tudi druge. Učinek interakcije med zdravili je lahko sinergističen (1+1>2), antagonističen (1+1<2), aditiven (1+1=2) ali nepričakovan glede na znane učinke obeh zdravil (idiosinkratska reakcija) (3-5).

FD interakcije nastopijo takrat, ko je na mestu delovanja učinek ene učinkovine spremenjen zaradi prisotnosti druge. Pojavijo se lahko na nivoju receptorja, kjer gre za tekmovanje za vezavna mesta in je nastali učinek aditiven ali antagonističen (npr. sedativen učinek TCA). Do FD interakcij prihaja tudi, ko delujeta učinkovini po različnih mehanizmih na isti sistem (npr. SSRI in zaviralci MAO na serotoninski sistem). Pogosto pa je mehanizem interakcij bolj posreden in je posledica spremenjenih fizioloških pogojev (npr. digoksin in učinkovina, ki povzroča hipokaliemijo). To vrsto interakcij je težje napovedati (1,4,6).

Farmakokinetične interakcije nastopijo kadar ena učinkovina spremeni farmakokinetični profil druge učinkovine, posledica tega pa je spremenjena koncentracija učinkovine na mestu delovanja. FK interakcije potekajo na nivoju absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije. Na nivoju absorpcije so klinično pomembne interakcije najpogosteje posledica tvorbe netopnega kompleksa s keliranjem ali

adsorpcijo učinkovine. Tudi učinkovine, ki spremenijo želodčni pH, čas praznjenja in motiliteto prebavnega trakta, lahko vplivajo na adsorpcijo drugih učinkovin. Pomembno vlogo ima tudi ekskretorni prenašalec P-glikoprotein, katerega indukcija ali inhibicija lahko spremeni obseg absorpcije (2,4,6).

Interakcije na osnovi distribucije so zelo redke. Pojavijo se lahko, če je učinkovina vezana na plazemske proteine v visokih odstotkih in ima ozek terapevtski indeks (npr. fenitoin) (2).

Spremembe v metabolizmu učinkovin so najpogostejši vzrok klinično pomembnih interakcij. Metabolizem učinkovin poteka v dveh fazah, pri čemer se v prvi učinkovina metabolizira do manj toksične in hidrofilnejše oblike. V drugi fazi pa poteka konjugacija do dobrotopnih metabolitov, ki se izločajo iz telesa. V prvi fazi metabolizma ima pomembno vlogo sistem encimov citokrom P450 (CYP), ki je tudi odgovoren za večino FK interakcij med zdravili. CYP je naddružina encimov, sestavljena iz približno 30 izoencimov. Najpomembnejši za metabolizem učinkovin so CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 in CYP2C19. Do interakcij prihaja, ko dve učinkovini tekmujeta za isti izoencim oziroma je ena zaviralec tega encima. V tem primeru se učinkovina-substrat počasneje metabolizira. Po drugi strani pa

Preglednica 1: Mehanizem delovanja in CYP metabolizem antidepresivov (4,5,7-12).

Table 1: Mechanism of action and CYP metabolism of antidepressants (4,5,7-12).

Mehanizem delovanja	Učinkovine	Metabolizem z encimi CYP									
		1A2		2C9		2C19		2D6		3A4	
neselektivni zaviralci ponovnega privzema monoaminov (TCA)	amitriptilin	I		I		I		II		I	
	doksepin	II		-		-		II		I	
	klomipramin	II		-		II		II	1	I	
	maprotilin ¹	-		-		-		II		-	
selektivni zaviralci ponovnega privzema 5-HT (SSRI)	citalopram	-		-		II		I		II	
	escitalopram	-		-		II		-		II	
	fluoksetin	I	1	II		I	1	II	2	I	1
	fluvoksamin	II	2	-		-	2	II		-	1
	paroksetin	-		-		-		II	2	-	
	sertralin	-		I		II	1	II	1	I	
zaviralci ponovnega privzema NA in 5-HT	duloksetin	II		-		-		II	1	-	
	venlafaksin	-		I		I		II		II	
zaviralci ponovnega privzema NA	reboksetin	-		-		-		-		I	
povečanje ponovnega privzema 5-HT	tianeptin*										
blokada α_2 , 5-HT ₂ in 5-HT ₃ receptorjev	mirtazapin	II		I		-		II		II	
selektivni zaviralci monoaminoooksidaz A	moklobemid	-		-		II		II		-	
šibki zaviralci privzema NA in 5-HT, blokada receptorjev	šentjanževka ² (hiperforin)										+

¹ je selektivni zaviralec noradrenalina, a ima podoben profil neželenih učinkov kot TCA;

² zdravilo rastlinskega izvora; NA – noradrenalin; 5-HT – serotonin; α_2 – adrenergični receptor;

* se ne metabolizira kot ostali; + indukcija encima; v osenčenem stolpcu je označena sposobnost inhibicije (1-zmerna, 2-močna), v neosenčenem so substrati za posamezen encim (I - klinično nepomembna, II – interakcija je verjetno klinično pomembna).

induktorji encimov pospešijo metabolizem in posledično znižajo plazemsko koncentracijo učinkovin. Ker gre pri encimski indukciji za stimulacijo biosinteze encima, je časovno zamaknjen nastanek, podaljšano pa tudi trajanje interakcije. Indukcija je v klinični praksi manj pogosta kot inhibicija (2,4,6).

Interakcije med učinkovinami lahko potekajo tudi na nivoju eliminacije, zlasti preko tubulne reabsorpcije (sprememba pH urina) ali sekrecije (vpliv na P-glikoprotein), kar lahko prav tako vpliva na plazemske koncentracije učinkovin (2).

3 Zdravila za zdravljenje depresivne motnje

Antidepresivi so heterogena skupina zdravil z različnimi mehanizmi delovanja, skupno pa jim je ugodno delovanje na simptome depresije. Etologijo nastanka depresije je dokaj nejasna, obstajajo pa različne hipoteze. Monoaminska teorija, ki se povezuje s pomanjkanjem monoaminskih nevrotansmitorjev v centralnem živčnem sistemu, je še vedno najbolj uspešna za terapevtski pristop zdravljenja depresije (7). Večina zdravil namreč deluje po tem mehanizmu (preglednica 1). Edina izjema je tianeptin, ki za razliko od ostalih antidepresivov deluje v smeri zmanjšanja koncentracije serotonina v sinapsi.

Na osnovi mehanizma delovanja učinkovin je mogoče tudi napovedovati potencialne FD interakcije. Ker v FD interakcije pogosto vstopajo učinkovine z enakim mehanizmom delovanja, je večje tveganje za pojav interakcij v primeru, ko učinkovine v terapevtskih koncentracijah delujejo tudi na druge sisteme (npr. TCA).

Predvidljiva in pogosto dokumentirana je interakcija ob sočasni uporabi različnih učinkovin, ki vse delujejo na serotoninski sistem. Gre za aditivno interakcijo, ki preko kopičenja serotonina v osrednjem in perifernem živčevju vodi v neželene učinke, od blagih pa vse do resnih, ki se lahko končajo tudi s smrtjo bolnika. Ta izid je prej posledica interakcij med učinkovinami kot pa le neželeni učinek zdravila. Ker se le pri manjšem deležu bolnikov pojavijo neželeni učinki, sklepamo da ne gre samo za enostavno aditivno interakcijo, ampak so vključeni tudi drugi dejavniki (13).

Znaki serotoninske toksičnosti se kažejo na treh nivojih: v spremenjenem mentalnem statusu (agitacija, zmedenost, manija), v hiperaktivnosti avtonomnega živčnega sistema (znojenje, diareja, vročina, drgetanje) in v živčno-mišičnih spremembah (hiperrefleksija, mioklonus, tremor). Če so prisotni vsaj trije znaki govorimo o serotoninskem sindromu. Ponavadi se pojavijo resni znaki, če kombiniramo zdravila z različnimi mehanizmi delovanja na serotoninski sistem (npr. SSRI in zaviralci MAO). Serotoninski sindrom nastane zelo hitro po aplikaciji (nekaj minut - 24 ur) in potrebno je takojšnje ukrepanje. V prvi vrsti prenehanje jemanja zdravil, potrebna je tudi dodatna zdravniška pomoč, ki je odvisna od intenzitete znakov. Pri pojavu agitacije se dajejo benzodiazepini, pri zmernih oblikah je koristen tudi antagonist serotonina ciproheptadin. Zelo nevarna hipertermija (>41°C) in mišična rigidnost pa zahtevata agresivnejšo intervencijo s sedacijo, mišično paralizo in orotrahealno intubacijo (13,14).

Večina najpomembnejših interakcij antidepresivov poteka na nivoju metabolizma. V preglednici 1 so zbrani substrati za najpomembnejše CYP, podani pa so tudi zaviralci, ki lahko vstopajo v klinično

pomembne interakcije med učinkovinami. Verjetnost za nastanek interakcij je manjša v primeru ko poteka metabolizem po različnih poteh (preglednica 1, SSRI), saj so takrat možne alternativne poti metabolizma, če je en CYP inhibiran. Pri medsebojnih interakcijah je potrebno upoštevati ne le kako druge učinkovine vplivajo na izbrano učinkovino (npr. antidepresiv), ampak tudi kako antidepresiv vpliva na metabolizem ostalih učinkovin. Ker sta fluvoksamin in fluoksetin tudi močna zaviralca CYP encimov, predstavlja njuna uporaba velik potencial za nastanek interakcij z drugimi učinkovinami (8).

4 Pregled interakcij med antidepresivi in ostalimi zdravili

V nadaljevanju je podan pregled najpomembnejših interakcij znotraj skupine antidepresivov. Iskanje klinično pomembnih interakcij je potekalo zlasti preko nekaterih preglednih zbirk interakcij med zdravili (3,4,6,15-17). Antidepresivi so razporejeni glede na ATC klasifikacijo v štiri skupine (12).

4.1 Triciklični antidepresivi

Veliko interakcij z ostalimi učinkovinami je farmakodinamske narave. TCA namreč poleg zaviranja ponovnega prevzema noradrenalina, dopamina in serotonina delujejo tudi na muskarinske holinergerične receptorje (M1), histaminske (H1) in adrenergične (α 1) receptorje v centralnem in perifernem živčevju. Blokada teh receptorjev povzroča številne neželene učinke in interakcije z učinkovinami, ki delujejo na iste sisteme. TCA se večinoma metabolizirajo preko encima CYP2D6, kar je tudi vzrok nekaterih FK interakcij (preglednica 2).

4.2 Selektivni zaviralci privzema serotonina

Zaradi primerljive učinkovitosti in boljšega profila neželenih učinkov v primerjavi s TCA je postala ta skupina zdravil najbolj upoštevana v sodobni terapiji depresivne motnje. SSRI delujejo selektivno na serotoninski sistem, a kljub temu pogosto stopajo v interakcije z drugimi zdravili, predvsem na nivoju metabolizma. Najbolj pogost vzrok resne in potencialno smrtne interakcije je kombinacija SSRI in zaviralcev MAO (FD interakcija, poglavje 3). Zaradi nevarnosti aditivnega delovanja se je potrebno izogibati tudi sočasni uporabi drugih antidepresivov, ki delujejo na serotoninski sistem, pa čeprav so se v nekaterih kliničnih študijah pojavili koristni učinki takega zdravljenja. Pri souporabi drugih učinkovin s serotoninergerično aktivnostjo je tveganje za nastanek serotoninskega sindroma manjše, vendar njihova uporaba kljub temu ni priporočljiva (preglednica 3). Ker so SSRI substrati za več različnih CYP encimov in se torej metabolizirajo po različnih poteh (preglednica 1), le v redkih primerih druge učinkovine vplivajo plazemske koncentracije SSRI in posledično na rezultat zdravljenja. Po drugi strani pa so SSRI močni zaviralci CYP in tako vstopajo v interakcije s številnimi učinkovinami. Klinično pomembne interakcije so predvsem z učinkovinami z ozkim terapevtskim oknom in s tistimi, ki se v večjem obsegu metabolizirajo po istih metabolnih poteh (preglednica 4). V največ tovrstnih interakcij vstopata fluvoksamin in fluoksetin, v najmanj pa escitalopram in citalopram.

Preglednica 2: Interakcije tricikličnih antidepresivov z drugimi učinkovinami
Table 2: Interactions of tricyclic antidepressants with other drugs

Učinkovina	Mehanizem	Posledica	Ukrepanje
SSRI, duloksetin	Inhibicija mtb TCA, aditiven učinek na serotoninški sistem.	↑ toksični učinek (motnje ritma, tudi serotoninški sindrom).	Spremljanje kliničnih znakov ter prilagoditev odmerka. Pri uporabi fluksetina zmanjšati odmere do 75%.
flukonazol, olanzapin, ritonavir, valprojska kislina, sok grenivke*	Inhibicija mtb.	↑ neželeni učinki TCA.	Spremljanje plazemske koncentracije TCA in po potrebi prilagoditi odmere.
karbamazepin	Tekmovanje za iste metabolne encime. Indukcija mtb TCA.	Toksični učinki karbamazepina in ↓ terapevtskega učinka TCA.	Spremljanje koncentracij obeh učinkovin. Prilagoditi odmere.
rifampicin	Indukcija mtb TCA.	↓ terapevtski učinek TCA	Spremljanje plazemske koncentracije TCA in po potrebi prilagoditi odmere.
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Indukcija mtb TCA, aditivno serotoninergično delovanje.	↓ terapevtski učinek, teoretična možnost nastanka ser. sindroma.	Izogibati se uporabi.
fenitoin	Neznan, poviša se koncentracija fenitoina.	Toksični učinki fenitoina. Dodatno se ↑ verjetnost konvulzij.	Spremljanje plazemske koncentracije fenitoina. Po potrebi prilagoditi odmere.
zaviralci MAO (tudi moklobemid)	Mehanizem ni razjasnen.	Hipertenzivna kriza, konvulzije, tudi smrt.	Souporaba je kontraindicirana.
klonidin	Antagonistično delovanje na receptorskem mestu.	Ogrožujoč porast krvnega tlaka.	Izogibati se kombinaciji. Izbira drugega antihipertenziva ali antidepresiva.
adrenalin, nordrenalin in drugi direktni simpatomimetiki	Zaviranje privzema noradrenalina v adrenergični nevron.	Močno ↑ kardiovaskularni učinek po I.V. aplikacij.	Izogibati se sočasni uporabi. Spremljati kardiovaskularni status bolnika ter hkrati značilno zmanjšati odmere učinkovine.
kinoloni (gati-, moksi-, levo-, spar-floksacin), tudi antimalariki, antipsihotiki, antiaritmiki	Podaljšan QT interval.	Življensko ogrožujoče ventrikularne aritmije (torsade de pointes)	Izogibati se uporabi. Sparfloksacin je kontraindiciran.
antiholinergiki: antiemetiki, antihistaminiki, antiparkinsoniki, antipsihotiki	Aditiven antiholinergičen učinek na receptorjih.	↑ antiholinergičnih učinkov.	Izogibati se uporabi. Toksičnost je izrazita pri starejših bolnikih.
zaviralci OŽS: narkotiki, antipsihotiki, antihistaminiki, benzodiazepini	Aditiven sedativen učinek.	↑ sedacija in prizadetost psihomotornih funkcij.	Previdnost pri uporabi, zmanjšana sposobnost upravljanja vozil.
alkohol*	Sinergističen sedativen učinek, tudi indukcija mtb.	↑ sedacija in prizadetost psihomotornih funkcij. ↓ terapevtskega učinka TCA.	Zelo omejiti pitje alkohola.
tramadol	Potenciran nevroekscitatorni učinek.	↑ tveganje za konvulzije.	Pri souporabi zdravi se je potrebno zavedati možnosti konvulzij.
sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine	TCA potencira hipoglikemični učinek.	Hipoglikemija.	Merjenje krvnega sladkorja in prilagoditev odmerka.

mtb-metabolizem; * ni učinkovina; OŽS-osrednji živčni sistem;

4.3. Zaviralci monoamino oksidaz tipa A

Moklobemid je reverzibilni zaviralec monoaminske oksidaze A. Zaradi selektivnega delovanja ne vstopa v tako številne in resne interakcije kot klasični neselektivni zaviralci MAO. Kontraindiciran je ob sočasni uporabi s selegilinom, (selektiven zaviralec MAO tipa B) in antidepresivi, ki lahko povzročijo serotoninški sindrom. Izogibati se je potrebno tudi souporabi drugih učinkovin, ki lahko vodijo v to stanje

(agonisti serotoninina, preglednica 3). Bolniki morajo biti previdni pri hkratni uporabi simpatomimetikov (npr. efedrin, psevdoefedrin), ker lahko povzročajo potenciran hipertenzivni učinek. Metoprolol in nifedipin pa po drugi strani dodatno znižujeta krvni tlak v kombinaciji z moklobemidom. Zdravljenje z moklobemidom ne zahteva posebnih omejitev glede vnosa hrane. Hipertenzivna kriza zaradi vnosa tiramina, je manj verjetna, saj ga razgrajuje prosta MAO tipa B. Kljub

Preglednica 3: Interakcije SSRI z drugimi učinkovinami: spremenjen klinični učinek SSRI

Table 3: Interactions of SSRI with other drugs: altered clinical effects of SSRI

Učinkovina	Mehanizem	Posledica	Ukrepanje
ostali antidepressivi (TCA, duloksetin, venlafaksin, šentjanževka)	Aditiven učinek na serotoninski sistem.	Možnost nastanka ser. sindoma.	Skrbno spremljanje bolnika. Takojšnje ukrepanje v primeru znakov ser. sindroma.
zaviralci MAO (vključno z moklobemidom in linezolidom)	Zavirajo razgradnjo monoaminov (hitra akumulacija serotonina).	Možnost nastanka ser. sindoma.	Kontraindicirani; po prekinitvi terapije počakati vsaj 14 (1) dni preden uporabimo SSRI
selektivni 5-HT ₁ agonisti (npr. sumatriptan)	Agonisti serotonina.	↑ tveganje za ser. sindoma.	Izogibati se sočasni uporabi.
metoklopramid, sibutramin	Agonističen serotoninski učinek.	↑ tveganje za ser. sindoma.	Skrbno spremljanje bolnika. Takojšnje ukrepanje v primeru znakov ser. sindoma.
dektrometorfan	Serotonergični učinek; lahko dodatno potenciran, saj SSRI inhibira mtb dektrometorfana.	Toksični znaki, npr. halucinacije.	Zamenjava dekstromorfana z drugim zdravilom proti kašlju.
narkotični analgetiki (petidin, pentazocin, tramadol)	Neznan, najverjetneje aditiven serotoninski učinek.	↑ tveganje za nastanek ser. sindroma, pri tramadolu tudi verjetnost konvulzij.	Spremljanje bolnika na morebitne znake serotoninske toksičnosti.
triptofan*	Triptofan je prekurzor nastanka serotonina; mogoče deluje tudi na serotoninske receptorje	Znaki centralne in periferne toksičnosti.	Prekinitve uporabe triptofana v primeru pojava neželenih učinkov.
litij	Neznan; litij lahko poveča učinek SSRI, tudi vpliv SSRI na toksičnost litija.	↑ nevrotoksičnosti, tudi ↑ verjetnost ser. sindroma.	Spremljanje bolnika na morebitne znake nevrotoksičnosti/ser. sindroma.
cikloheptadin	Antagonist serotonina.	↓ je lahko učinek SSRI.	Spremljanje učinkovitosti zdravljenja.
simpatomimetiki (dekstro-, met-amfetamin, fentermin)	Neznan.	Potenciranje simpatomimetičnih učinkov in ↑ tveganje za ser. sindrom.	Izogibati se kombinaciji. V primeru uporabe pa skrbno spremljati bolnika in po potrebi prilagoditi odmerke.
eritromicin, klaritromicin in ritonavir	Verjetno inhibicija mtb SSRI.	↓ očistek SSRI in večja verjetnost neželenih učinkov.	Izogibati se sočasni uporabi. Prilagoditi odmerke SSRI in skrbno spremljati bolnika.

mtb – metabolizem; * ni učinkovina;

temu je potrebno omejiti vnos hrane, bogate s tiraminom in/ali zaužiti zdravilo po obroku hrane.

4.4 Drugi antidepressivi

Duloksetin in venlafaksin sta zaviralca privzema noradrenalina in serotonina. FD interakcije **venlafaksina** so podobne kot pri SSRI. Zaviralci MAO so kontraindicirani, uporabi učinkovin s serotonergično aktivnostjo pa se je potrebno izogibati (agonisti serotonina, preglednica 3). Pri souporabi TCA so poleg večjega tveganja za nastanek serotoninskega sindroma izraženi tudi antiholinergični učinki. Zaradi aditivnega delovanja na nivoju noradrenalinskega sistema je potrebna tudi previdnost pri uporabi amoksitina. Ker venlafaksin okrepi učinek varfarina, je potrebno pri bolnikih na antikoagulantni terapiji spremljati protrombinski čas. Venlafaksin zviša plazemski nivo nekaterih antipsihotikov, klinično se

ta interakcija izraža pri haloperidolu in včasih pri klopazinu. Ostale interakcije na nivoju metabolizma niso klinično pomembne.

Duloksetin je nova učinkovina, zato tudi ni večjega števila dokumentiranih interakcij. Duloksetin je kontraindiciran ob sočasni uporabi zaviralcev MAO. Zaradi tveganja za nastanek serotoninskega sindroma se priporoča previdnost pri souporabi zdravil s serotonergično aktivnostjo (serotoninski agonisti, preglednica 3). Izogibati se je potrebno uporabi zdravil, ki so zaviralci encimov CYP1A2 in CYP2D6. Fuvoksamin (zaviralec CYP1A2) po enkratnem odmerku zniža očistek duloksetina za 77%. Zato se ne sme dajati duloksetina skupaj z močnimi zaviralci tega encima, kot so fluvoksamin, ciprofloksacin in enoksacin. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi zdravil, ki so močni zaviralci encima CYP2D6. Po drugi strani pa lahko duloksetin kot zaviralec CYP2D6 vpliva na druge učinkovine. Posebna pozornost je potrebna pri souporabi učinkovin z ozkim terapevtskim indeksom (npr. tioridazin). Študije so tudi

Preglednica 4: Interakcije SSRI z drugimi učinkovinami: spremenjeni klinični učinki drugih učinkovin
Table 4: Interactions of SSRI with other drugs: altered clinical effects of other drugs

Učinkovina	Posledica	Ukrepanje
ciklosporin, fenitoin, karbamazepin, valprojska kislina, varfarin, TCA	Zaradi inhibicije mtb je ↓ očistek učinkovin ter nastanek neželenih učinkov. Nastanejo lahko resni zapleti.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spremljanje plazemskih koncentracij učinkovin in/ali kliničnih znakov bolnika. 2. Po potrebi prilagoditi odmerke. 3. Izbira drugega SSRI (citalopram) ali zamenjava učinkovine.
antipsihotiki (klozapin, haloperidol, risperidon, tioridazin); benzodiazepini (alprazolam, midazepam, diazepam)	Nastanejo lahko resni zapleti: ser. sindrom (risperidon), ventrikularne aritmije in nenadna smrt (tioridazin). ↑ sedacija ob souporabi benzodiazepinov in fluoksetina	
beta blokatorji (metoprolol, propafenon, propranolol) kalcijevi antagonisti (nifedipin, verapamil)	Neželeni učinki na krvni tlak in srčno funkcijo.	
kinidin, metadon, olanzapin, takrin, teofilin, tizanidin, tolbutamid	Klinično pomembne interakcije samo s fluvoksaminom.	

pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50% nižje plazemske koncentracije duloksetina (posledica indukcije CYP1A2).

Reboksetin je novejšo zdravilo z malo interakcijam. Klinično pomembne interakcije so bile ugotovljene v kombinaciji z močnimi zaviralci metabolizma CYP3A4 encimov (višja plazemska koncentracija reboksetina). Zato se je potrebno tudi izogibati sočasni uporabi azolnih antimikotikov (ketokonazol), makrolidnih antibiotikov (eritromicin), HIV-proteaznih inhibitorjev (ritonavir, indinavir) in SSRI (fluvoksamin). Zaradi potencialnega tveganja nastanka neželenih učinkov, podobnim tiraminski reakciji, se je potrebno izogibati uporabi zaviralcev MAO. Aditivni farmakološki učinek (povišan krvni tlak) lahko pričakujemo ob uporabi ergot alkaloidov. V kliničnih študijah še ni bilo ocenjenih interakcij reboksetina z drugimi antidepresivi.

Mirtazapin je noradrenalsko-serotoninski modulator, ki deluje tudi na histaminske receptorje. Izogibati se je potrebno souporabi učinkovin, ki delujejo na serotoninski sistem, ker zaradi potenciranja učinkov povečajo tveganje za serotoninski sindrom (preglednica 3). Ob souporabi učinkovin, ki delujejo sedativno (benzodiazepini, antipsihotiki, narkotični analgetiki, TCA, nekateri antihistaminiki), potencirajo sedacijo in povečajo prizadetost psihomotornih funkcij. Tudi alkohol potencira te učinke. Izogibati se je potrebno tudi antihipertenzivom, ki delujejo kot agonisti α -2 adrenergičnih receptorjev (npr. klonidin). Antagonizem mirtazapina na receptorskem mestu lahko vodi do nekontroliranega povečanja krvnega tlaka. FK interakcije z drugimi zdravili potekajo predvsem preko CYP3A4 metabolizma. Tako induktorji (karbamazepin, fenitoin, rifampicin) kot tudi močni zaviralci (glej reboksetin) encimskega sistema spremenijo plazemski nivo mirtazapina. Ob sočasni uporabi teh učinkovin je potrebno prilagoditi odmerke mirtazapina.

Tianeptin se v farmakološkem delovanju razlikuje od ostalih antidepresivov, saj namreč pospešuje privzem serotonina. Učinek, ki stoji za antidepresivnim delovanjem pa še vedno ni pojasnjen. Narejenih je bilo zelo malo študij o interakcijah z drugimi zdravili. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da je kombinacija tiapentina z neselektivnimi zaviralci MAO absolutno kontraindicirana. Potrebna je večja previdnost pri sočasni uporabi drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema. Prepovedano je tudi uživanje alkohola

med zdravljenjem s tianeptinom. Tianeptin ne vstopa v interakcije z drugimi učinkovinami na nivoju metabolizma (18).

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*) je zdravilo rastlinskega izvora in vstopa v interakcije s številnimi učinkovinami. Ker ima serotoninergične lastnosti (aktivni komponenti hiperforin in hipericin), se zlasti v kombinaciji s SSRI poveča tveganje za nastanek serotoninskega sindroma. Primarno pa prihaja do FK interakcij šentjanževke z drugimi učinkovinami na nivo indukcije metabolizma CYP3A4, inducira lahko tudi P-glikoprotein (19). Nižja koncentracija učinkovin na mestu delovanja je lahko rezultat tovrstnih interakcij. Klinično so najpomembnejše interakcije šentjanževke z: imunosupresivi, proteaznimi inhibitorji, peroralnimi kontraceptivi, varfarinom, digoksinom, teofilinom, TCA, verapamilom ter nekaterimi benzodiazepini in statini. Izogibati se je potrebno sočasnemu jemanju teh učinkovin in šentjanževke. V primeru uporabe pa prilagoditi odmerke in spremljati terapevtsko učinkovitost zdravila.

5 Zaključek

TCA in SSRI med antidepresivi najpogosteje vstopajo v interakcije z drugimi zdravili. Za TCA so značilne predvsem farmakodinamske interakcije, saj delujejo neselektivno na različne nevrotransmitske sisteme. Pri SSRI prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Največkrat sta v medsebojnih interakcijah z drugimi učinkovinami udeležena fluvoksamin in fluoksetin, najmanjkrat pa escitalopram in citalopram. Sočasna uporaba različnih antidepresivov ali drugih učinkovin s serotoninsko aktivnostjo lahko zaradi aditivnega farmakodinamičnega učinka povzroči resne neželene učinke (serotoninski sindrom) ali celo smrti bolnikov. Tudi rastlinski pripravek šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki ima dokazan antidepresiven učinek, pogosto vstopa v interakcije z drugimi učinkovinami.

Spremenjena terapevtska učinkovitost ali pojav neželenih učinkov zaradi medsebojnih interakcij se izraža različno intenzivno pri različnih bolnikih. Pojavnost je odvisna od individualnih lastnosti (stopnja bolezni, starost, genetski polimorfizem), navad bolnika (alkohol, kajenje, hrana) ter od števila zdravil, ki jih jemlje (1,3). Zavedati se je treba, da je nadzor nad možnimi interakcijami

zmanjšani tudi zaradi souporabe OTC in zeliščnih pripravkov (npr. šentjanževka). Zato je pri posameznem bolniku potrebno izbrati individualiziran pristop s spremljanjem kliničnih učinkov zdravljenja, ter po potrebi prilagoditi odmerke ali zamenjati posamezno zdravilo.

6. Literatura

1. Preskorn S.H., Flockhart D. 2006 Guide to psychiatric drug interaction. *Primary Psychiatry* 2006; 13(4):35-64.
2. Manzi S.F., Shannon M. Drug interaction – a review. *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* 2005; 6(2): 93-102.
3. Tatro D.S. Drug interaction facts 2006, Wolters Kluwer Health, ZDA, 2006.
4. Bachmann K.A., Lewis J.D., Fuller M.A. et al. Drug interaction handbook, 2nd ed., Lexi-Comp, Hudson, Ohio, 2004.
5. Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006: 121-124, 429-459.
6. Stockley I.H. Stockley's drug interactions, 7th ed., Pharmaceutical Press, London, 2006.
7. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al. Pharmacology, 5th ed., Churchill Livingstone, 2003: 535-549.
8. Ereshefsky L., Jhee S., Grothe D. Antidepressant drug-drug interaction profile update. *Drugs RD* 2005; 6(6): 323-336.
9. Hiemke C., Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 2000; 85:11-28.
10. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressant. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 34(4):281-302.
11. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> (dostopano september 2006).
12. Register zdravil Republike Slovenije. Ministrstvo za zdravje, Ljubljana, 2005.
13. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1112-1120.
14. Robinson D.S. Serotonin syndrome. *Primary Psychiatry* 2006; 13(8):36-38.
15. Baza podatkov o zdravilih, Agencija RS za zdravila. Povzetki glavnih značilnosti zdravil: www.zdravila.net, (dostopano september 2006).
16. www.holisticonline.com (dostopano september 2006).
17. www.RxList.com (dostopano september 2006).
18. www.tianeptine.com (dostopano september 2006).
19. Williamson E.M. Drug interaction between herbal and prescription medicines. *Drug Safety* 2003; 26(15):1075-1092.