

Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, av med dr Mia von Euler, och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu



Antidepressiv behandling till hjärt-kärlsjuk

Vilket antidepressivum har gynnsammast profil från interaktionssynpunkt hos en patient som medicinerar med metoprolol, acetylsalicylsyra (ASA) och simvastatin?

En kvinna i 50-årsåldern som behandlas med metoprolol (Seloken), ASA (Trombyl) och simvastatin (Zocord) behöver antidepressiv mediciner i låg dos under en längre tid. Frågeställaren har sedan tidigare mest erfarenhet av citalopram (Cipramil), venlafaxin (Efexor) och sertralin (Zoloft).

Bert-Owe Ahlström/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), november 2003, Drugline nr 20470

Beträffande farmakokinetiska interaktioner är det framför allt metabolismen av metoprolol respektive simvastatin som man behöver ta hänsyn till. Metoprolol metaboliseras via CYP2D6 [1], och en hämmad metabolism kan tänkas ge upphov till förstärkt betablockad, även om toleransen för denna typ av preparat vanligen är relativt hög. Simvastatin metaboliseras framför allt via CYP3A4, och muskelbiverkningar finns rapporterade i samband med läkemedelsinteraktioner som lett till en hämning av detta enzym [2].

Flertalet antidepressiva läkemedel metaboliseras via CYP2D6 och hämmar dessamma i varierande grad. Citalopram är endast en svag hämmare. Sertralin har moderat hämmande effekt, som dock kan öka vid högre doser, medan fluoxetin och paroxetin utövar en kraftig hämning av detta enzym [1]. Vid eventuell samtidig behandling med något av de senast nämnda preparaten kan metoprololdosen sannolikt behöva halveras om effekten av metoprolol ska hållas oförändrad. Venlafaxin är också substrat för CYP2D6, vilket medför en potentiell interaktionsrisk [3]. Venlafaxin kan även orsaka hypertoni och är kontraindicerad vid akut hjärtinfarkt [4, 5].

Simvastatin och sertralin metaboliseras båda via CYP3A4 [4], men vi har inte hittat några rapporterade fall

av ändrad farmakokinetik eller biverkningar relaterade till denna kombination. En interaktion bedöms som mindre trolig, då CYP3A4 vanligen har hög enzymatisk kapacitet, och vi inte har funnit några uppgifter om att något av dessa preparat skulle påverka enzymaktiviteten i någon större utsträckning.

Bland de nämnda antidepressiva substanserna tycks citalopram vara den som medför minst risk för farmakokinetiska interaktioner med den aktuella patientens övriga medicinering.

Vad det gäller farmakodynamiska interaktioner bör man beakta att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan öka risken för blödningar, vilket tros hänga samman med minskade serotoninnivåer i trombocyter, med störd trombocytfunktion som följd. De vanligast rapporterade blödningsbiverkningarna är ekkymoser, näsblödningar och blödningar från hemorroider. Epidemiologiska data talar för en trefaldig riskökning för gastrointestinal blödning vid behandling med SSRI-preparat, en risk som i en populationsbaserad fall-kontrollstudie vid kombination med ASA ökade till 7,2 gånger. Vid förskrivning av kombinationen NSAID (inklusive ASA) och SSRI var riskökningen 15,6 gånger. För patienter som behandlats med antidepressiva med noradrenerg profil sågs ingen ökad blödningsrisk [6]. Denna biverkan tycks således vara kopplad till serotonerg effekt. Även för venlafaxin, som är en potent serotonin-

återupptagshämmare, finns blödningsbiverkningar rapporterade [7].

Serotonergt verkande antidepressiva är inte kontraindicerade i kombination med ASA, men en ökad uppmärksamhet på eventuella blödningsbiverkningar bör iaktas. Patienter med känd ökad blödningsbenägenhet brukar dock i första hand rekommenderas ett antidepressivum med liten eller ingen påverkan på serotoninupptaget, såsom mianserin, mirtazapin eller reboxetin. En nackdel med dessa preparat är att de med sin mer noradrenerga profil ofta är mindre lämpliga hos en hjärtpatient på grund av risk för påverkan på blodtrycket [4].

Två epidemiologiska studier talar mot att SSRI-behandling skulle påverka risken för ischemisk eller hemorragisk stroke [6].

Sammantaget bedömer vi att citalopram, utifrån den lämnade informationen, framstår som det mest lämpliga bland de föreslagna alternativen. Som vanligt bör den behandlande läkaren väga patientens behov av behandling mot de risker den kan medföra.

Referenser

1. Drugline nr 15891 (år 1999).
2. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41(5):343-70.
3. Drugline nr 18207 (år 2001).
4. Fass 2003.
5. Rose SP. Treatment of depression in patients with heart disease. *Biological Psychiatry* 2003;54:262-8.
6. Drugline nr 20034 (år 2003).
7. Drugline nr 16716 (år 2000).