

Antidepressiva läkemedel inducerar interferens av fosfolipid metabolism – tänkbar patogenes till fetal neurotoxicitet

Ulf Högbergs och Mingde Wangs artikel »SSRI under graviditet och risk för fetal neurotoxicitet. Följ försiktighetsprincipen och sök andra behandlingsalternativ« (Läkartidningen 3/2005, sidorna 113-5) belyser intressanta aspekter av antidepressiva läkemedel och eventuella neurotoxiska effekter.

Interfererar med fosfolipidmetabolism

Det är välkänt att antidepressiva läkemedel, såväl tricykliska (TCA) som SSRI-preparat, interfererar med fosfolipidmetabolism. Strukturmässigt kan de sägas höra till gruppen amfifila molekyler. Denna grupp av substanser påverkar plasmamembranet, men även intracellulära membran [1].

Antidepressiva läkemedel kan påverka cellmembran direkt genom bindning till fosfolipidtäta regioner. En indirekt påverkan anses kunna ske genom hämning av metabolismen av de olika fosfolipidklasserna. Detta i sin tur medför ändrade membranegenskaper. Till exempel påvisas en ökad membranfluiditet. Detta i sin tur kan inverka på receptortäthet och receptorkinetik [2]. Det har

påvisats att både TCA och citalopram inducerar apoptos i humana lymfocyter [3]. I tidigt skede under apoptotiska processen inträffar en nedreglering av fosfolipidasymmetrin i plasmamembranet [4].

Hypotes

Högberg och Wang lägger fram en hypotes om att antidepressiva läkemedel skulle kunna inducera dysfunktion av neurogenes och neurondifferentiering. I experimentella in vitro-studier har man funnit att citalopram hämmar utmognad av humana monocytter till makrofager [5]. Huruvida en nedreglering av utdifferenteringen av monocytter till makrofager är att härleda enbart till förändrade egenskaper i plasmamembranet eller om mer centralt medierade mekanismer skulle kunna vara involverade är ej klarlagt.

En sannolik bakomliggande förklaring

Fastlagt är emellertid att antidepressiva läkemedel ger upphov till uttalad interferens av fosfolipidklasser. Däremot föreligger få studier som beskriver hur det

ta på sikt påverkar cellens funktion. Det kan emellertid anses mycket sannolikt att interferens med fosfolipider kan utgöra en bakomliggande förklaring till observerade experimentella resultat också på CNS-nivå.

Lennart Nässberger

MD, Lund

lennart.nassberger@reticulum.se

Referenser

1. Svetina S, Zeks B. Membrane active compounds that affect the shape of cells and cellular organelles. *Cell Mol Biol Lett.* 2001;6:305-11.
2. Rauch C, Farge E. Endocytosis switch controlled by transmembrane osmotic pressure and phospholipid number asymmetry. *Biophys J.* 2000;78:3036-47.
3. Xia Z, Karlsson H, DePierre JW, Nässberger L. Tricyclic antidepressants induce apoptosis in human T lymphocytes. *Int J Immunopharmacol.* 1997;19:645-54.
4. van Engeland M, Ramaekers FC, Schutte B, Reutelingsperger CP. A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture. *Cytometry.* 1996;24:131-9.
5. Ying G, Karlsson H, DePierre JW, Nässberger L. Tricyclic antidepressants prevent the differentiation of monocytes into macrophage-like cells in vitro. *Cell Biol Toxicol.* 2002;18:425-37.

Läkemedelsverket om SSRI till gravida och risk för påverkan på fostret:

Ogynnsamma långtidseffekter inte påvisade, dokumentationen bristfällig, mer forskning angelägen

Ulf Högberg och Mingde Wang har i en artikel i Läkartidningen 3/2005 (sidorna 113-5) redogjort för kunskapsläget gällande risken för beteendemässig teratogenicitet hos barn till kvinnor som behandlats med SSRI-preparat under graviditeten. De sammanfattar med att kunskapsläget är oklart och i sin linda men att förhållningssättet vid medicinering bör vara försiktighet. Systematisk uppföljning av exponerade barn under småbarns- och skolåldern efterfrågas. Bland alternativ till farmakologisk behandling tas förutom psykoterapi också ökad fysisk aktivitet, ljusterapi och dietbehandling upp liksom vid svår depression elterapi.

Läkemedelsverkets rekommendation

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation gällande farmakoterapi vid unipolär depression hos vuxna och äldre publicerad i september 2004 (Information från Läkemedelsverket nr 5 2004) ingår avsnitt om behandling av depression vid graviditet liksom efter

förlossning (och under amning). I anslutning till rekommendationen finns också ett bakgrundsdokument om användning av antidepressiva vid graviditet och amning (författare Olav Spigset).

Enligt behandlingsrekommendationen måste allvarliga följder av obehandlad/inadekvat behandlad egentlig depression hos den gravida kvinnan, såsom ökad risk för prematuritet, dåligt näringsintag och effekter av alkoholintag, ställas mot eventuella ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandling på fostret. Behandlingen måste alltid ske i samråd med kvinnan och föregås av en nytta-riskbedömning.

Utsättning rekommenderas inte

De symtom, såsom irritabilitet, ökad eller nedsatt muskeltonus, skrikighet och sömnproblem, som behandling med antidepressiva under den senare delen av graviditeten kan medföra, sammanfattas i rekommendationen som adaptationsstörning. På grund av risk för återfall i depression hos modern rekommenderas

dock inte utsättning av läkemedlet inför förlossningen.

Ännu inga ogynnsamma långtidseffekter

Vad gäller den fråga som framför allt belyses i Högbergs och Wangs artikel, nämligen risk för beteendemässig teratogenicitet med långtidseffekter hos barn vars mödrar behandlats med SSRI-preparat under graviditeten, är bedömningen i behandlingsrekommendationen att inga ogynnsamma långtidseffekter på barnet påvisats vid tiden för dokumentets publicering men att dokumentationen är bristfällig. Läkemedelsverket instämmer i att kunskapsläget om SSRI och beteendemässig teratogenicitet är i sin linda. Fortsatt forskning på området är mycket angelägen.

Psykosocialt stöd ofta tillräckligt

I de flesta fall av depression under graviditet är psykosocialt stöd tillräckligt. Vid utebliven effekt av eller otillräcklig tillgång till psykoterapeutisk behandling kan behov av antidepressiv läkemedels-