

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS NODAĻA

**LATVIJĀ REĢISTRĒTO UZ 2010. GADU
ANTIDEPRESANTU LIETOŠANAS ISTRUKCIJU
ANALĪZE**

BAKALaura DARBS

Autors: **Irina Antonova**

Stud. apl. ia08133

Darba vadītājs: Kaspars Jēkabsons, Mg.pharm

RĪGA 2011

ANOTĀCIJA

Mūsdienu dzīvesveids, ritms, apkārtējā vide un personiskās problēmas izraisa depresiju, kas skar 6% no Latvijas iedzīvotājiem. Depresija var radīt domas par pašnāvību, ko pasaulē katru gadu realizē ap 1 – 1,5 miljonu cilvēku un apmēram 20 – 25 miljoni mēģina izdarīt.

Depresiju ārstē ar antidepresantiem, kuri galvenokārt ietekmē cilvēku emocionālo stāvokli, kā arī daži antidepresanti palielina cilvēku psihisko un fizisko aktivitāti.

Darba mērķis bija izanalizēt uz 2010.gadu Latvijā reģistrēto antidepresantu lietošanas instrukcijas. Darbā analizēti 89 antidepresantu preparāti, kas ir reģistrēti Latvijā. Iegūtie rezultāti liecina, ka Latvijā reģistrētiem vienas aktīvās vielas preparātiem atšķiras ražotāju sniegto indikāciju, kontrindikāciju un blakusparādību skaits.

Atslēgas vārdi: antidepresanti, depresija, lietošanas instrukcija, indikācijas, kontrindikācijas, blakusparādības.

ANNOTATION

Nowadays lifestyles, rhythm, environment, and personal problems cause depression, which affects 6% of Latvian population. Depression can provoke thoughts of suicide, which every day affects people, approximately 1-1,5 million of people commit and around 20-25 million attempt.

Depression is treated with antidepressants that generally affect people's emotions, as well as in some cases increases their mental and physical activity.

The purpose of this study is to analyze all antidepressants registered in Latvia for 2010. In this study, 89 antidepressant drugs were classified and registered in Latvia. The results from the study show us that the number of manufacturer's indications, contraindications and adverse effects differs between one active substance's Latvian registered drugs.

Key words: antidepressants, depression, instructions, indications, contraindications, adverse effects.

SATURS

Apzīmējumu saraksts	5
Ievads	6
Literatūras apskats.....	7
Depresija.....	7
Depresijas simptomi	7
Depresijas izcelsme un tā ārstēšana.....	8
Antidepresanti	9
Antidepresantu vēstures apskats un paaudzes	9
Antidepresantu indikācijas	10
Antidepresantu farmakokinētika.....	10
Citohroma P450 gēnu ģimene	11
P-glikoproteīns	12
Triciklisko antidepresantu farmakokinētika	12
Monoamīnoksidāzes inhibitoru farmakokinētika	12
Selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru farmakokinētika.....	13
Antidepresantu blakuspārādības	13
Antidepresantu pārdozēšanās	14
Materiāli un metodes	15
Rezultāti un secinājumi	16
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori	16
Neselektīvie monoamīnu atpakaļsaistīšanas inhibitori	17
Citi antidepresanti.....	18
Amitriptylinum	19
Fluoxetinum	21
Citalopramum	22
Paroxetinum.....	24
Sertralinum	26
Escitalopram	28
Mirtazapinum	30
Venlafaxinum	32
Secinājumi	35
Pateicības.....	36
Izmantotā literatūra un avoti	37

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

5 HT – serotonīns;

MAO – monoamīnoksidāze (monoamine oxidase);

MAOI – monamīnoksidāzes inhibitori (monoaminoxidase inhibitors);

NA – noradrenalīns;

NASI (NRI) – noradrenalīna atpakaļsaistīšanos inhibitori (noradrenaline reuptake inhibitors);

NASSA - noradrenerģiskais un specifiski serotonīnerģiskais antidepresants;

NDASI (NDRI) - noradrenalīna – dopamīna atpakaļsaistīšanos inhibitori;

NMASI – neselektīvie monoamīnu atpakaļsaistīšanas inhibitori;

TCAD (TCA) – tricikliski antidepresanti (tricyclic antidepressants);

SNASI (SNRI) – selektīvie noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (selective noradrenaline reuptake inhibitors);

SASI (SRIs) – selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (serotonin reuptake inhibitors);

SSASI (SSRIs) – selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (selective serotonin reuptake inhibitors);

ZVA – Zāļu Valsts Aģentūra

IEVADS

Mūsdienās cilvēku galvenais mērķis ir uzlabot savu dzīves apstākļus un tāpēc viņi nemītīgi strāda. Un, ja kaut kas neizdodas vai rodas grūtības, viņi sajūt neapmierinātību ar sevi, ar apkārtējiem apstākļiem, kā arī šajā darbības ritmā rodas nogurums, pat problēmas ģimenē un viss tās var izraisīt depresiju - sarežģīto psihisko traucējumu, kas pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem skar vismaz 5% pasaules iedzīvotāju, Eiropā 8% un Latvijā ir ap 6% no visiem iedzīvotājiem (Lanni et al, 2009; Purviņš I. et al, 2011).

Pirmās izvēles preperāti depresijas ārtēšanai ir antidepresanti un tā kā depresija rodas no hroniska stresa iedarbības vai smadzeņu bojājumiem, kas samazina monoamīnerģisko transmieteru daudzumu vai to funkcionālas spējas, antidepresantu darbība ir vērsta uz monoamīnu (parasti serotonīna un noradrenalīna) daudzuma palielināšanos sinapsē (Nakajima S. et al, 2010; Lanni et al, 2009).

Darba mērķis: izanalizēt uz 2010.gadu Latvijā reģistrēto antidepresantu lietošanas instrukcijas.

Bakalaura darba uzdevumi ir:

1. Iepazīties ar jaunāko literatūru par antidepresantiem;
2. Analizēt Latvijā reģistrēto antidepresantu lietošanas instrukcijas – indikācijas, kontrindikācijas, blakusparādības;
3. Salīdzināt vai Latvijā reģistrēto antidepresantos iekļauta informācija sakrīt ar UpToDate datu bāzi.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Depresija

Depresija ir viena no biežāk sastopamām psihisko slimību izpausmēm (Purviņš I. et al, 2011). Tas var rasties no nopietnām slimībām kā šizofrenija, smagām somātiskām saslimšanām (piemēram, ļaundabīgs audzējs, sirds mazspēja, cukura diabets, miokarda infarkts), no smagām psihiskām traumām, kā arī no tādām situācijām, kuriem gandrīz visi ir pakļauti – personiskas dzīves problēmas, grūtības, vēl min tādu zāļu kā neiroleptiķu, trankvilizatoru ļaundabīgo izmantošanu (Венгеровский А. И., 2007). Uzska, ka depresijas dēļ samazinās vai vispār tiek zaudēta darba produktivitāte, pasliktinās veselība vai pat tas var būt invaliditātes iemesls (Egede L.E. et al, 2007). Pasaules Veselības organizācijas paziņoja, ka 2000. gadā depresija bija ceturtais izplatītākais invaliditātes iemesls pasaulē un tagad tiek prognozēts, ka 2020. gadā tas būs jau otrais (Nakajima S. Et al, 2010).

Ar vairākiem pētījumiem ir pierādīts, ka pastāv ļoti zems depresijas atzīšanas (tikai 25% gadījumu) un ārstēšanas līmenis primāraja aprūpē. Ārsti dažreiz neatzīst depresiju (par iemeslu var būt neizteikti simptomi vai pastāv tā saucama maskēta jeb somātizēta depresija, kad dominē somatiska rakstura sūdzības, nevis psiholoģiskas un kā rezultāts ir grūtības to diagnosticēt) vai neizraksta antidepresantus tādas devās, kuras ir nepieciešamas (Purviņš I. et al, 2011; Katzung B.G., 1998; Egede L.E. et al, 2007).

1.1.1. Depresijas simptomi

Depresijas kliniskie simptomi ir psiholoģiskie, fizioloģiski un uzvedības, kas iekļauj sevī:

- nemiera simptomus (satraukums, panikas lēkmes, fobijas un/vai obsesīvi simptomi, galvassāpes, psihomotorā aktivācija);
 - kognitīvus simptomus (vainas apziņa, anhedonija, zemas koncentrēšanās spējas);
 - garstāvokļa maiņas (depresīvs noskaņojums, domas par pašnāvību vai nāvi, bezcerība);
 - bioloģiskie simptomi (apetītes un miega traucējumi, nogurums)
- (Bergner C.L. et al, 2010 ; Венгеровский А. И., 2007; Foster R.W., 1991).

1.1.2. Depresijas izcelsme un tā ārstēšana.

Pirmās izvēles preparāti depresijas ārtēšanai ir antidepresanti. Parasti rekomendē 4-8 nedēļu terapiju, jo tās iedarbība ir aizkavēta (pozitīvs efekts iestājas vismaz pēc 1-2 nedēļām) un tas var būt ļoti apgrūtināši pacientiem akūtajā fāzē, bet tomēr vairāk par 46% depresijas pacientiem nav pilnas reakcijas uz antidepresantu monoterapiju un tāpēc ir jāmeklē jaunākās un efektīvākās zāles (Nakajima S. et al, 2010; Egede L.E. et al, 2007; Purviņš I. et al, 2011).

Depresija rodas no hroniska stresa iedarbības vai smadzeņu bojājumiem, kas samazina monoamīnerģisko transmieteru daudzumu vai to funkcionālas spējas un tāpēc visu antidepresantu darbība tiek vērsta uz monoamīnu (parasti serotonīna – 5HT un noradrenalīna - NA) daudzuma palielināšanos sinapsē (Elhwuegi A.S., 2004; Lanni et al, 2009).

5HT un NA ir primāri saistīts ar specifisku uzvedības un noskaņojuma regulāciju un pakārtotā veidā ar depresiju kā veselu sindromu. Serotonīnu bieži sauc arī par „laba garastāvokļa” neiromediatoru, jo tas samazina agresiju, sāpes uztveri, obsesijas, fobijas, regulē seksuālo uzvedību, impulsīvo tieksmi, miega cikla maiņu un palīdz iemigt; noradrenalīns piedalās motora aktivitātēs, uzmanības un možuma procesos, kā arī ir vajadzīgs kognitīvās adaptācijas procesu formēšanā. Šo monoamīnu (īpaši 5HT) sistēmas pazemināta aktivitāte sekmē pārmērīgu kaitīgu stimulu uztveršanu (Венгеровский А. И.,2007; Katz M.M. et al, 2010).

Daži antidepresanti (piemēram, tricikliskie antidepresanti - TCAD, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori - SSASI, noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori – NASI) palielina monoamīnu daudzumu sinapsē ar noteikto monoamīnu atpakaļsaistīšanas monoamīnerģiska nervu gala bloķēšanu; citi, inhibējot monoamīnoksidāzi (MAO), inhibē intraneironālo metabolismu un abos gadījumos uzkrāto un atbrīvoto monoamīnu daudzums sinapsē palielinās. Pēc tam notiek inhibējošo auto- un heteroreceptoru disenzitizācija (Lanni et al, 2009; Elhwuegi A.S., 2004).

Tomēr monoamīnu depresijas teorija neizskaidro iemeslus, kāpēc antidepresanti ir efektīvi citu traucējumu (piemēram, bulīmija, panikas lēkmes u.c.) ārstēšanā, bet citas zāles, kas arī uzlabo serotonīnerģisko un noradrenerģisko transmisiju, nevienmēr palīdz depresijas ārtēšanā (Lanni et al, 2009).

Pēdēja laikā veikti eksperimenti atklāj citu endogēno savienojumu klašu (piemēram, neuropeptīdi, aminoskābes) nozīmīgo lomu afektīvo traucējumu patofizioloģijā (Lanni et al, 2009).

1.2. Antidepressanti

1.2.1. Antidepressantu vēstures apskats un paaudzes

Depresiju ārstēšana ar zālēm sākās ar iproniazīda atklāšanu 1951.gadā un izoniazīdu 1951. gadā. Tos sākumā izmantoja kā prettuberkulozes līdzekļus, bet, kad ievēroja pacientu garastāvokļa uzlabošanos un eiforiju pirms sagaidīta efekta, sāka veikt izmēģinājumus ārtēšanā slimniekiem ar astēniju un depresiju. Atklāja, ka to darbība ir saistīta ar MAO inhibēšanu un tāpēc sāka sintezēt MAO inhibitorus depresijas ārtēšanai. Iproniazīdu vairs nelieto psihiatrijas praksē, jo tas izraisa hipertensīvo krīzi, bet izoniazīds joprojām pieder pie pamatgrupas sintētiskajiem prettuberkulozes līdzekļiem (Purviņš I. et al, 2011; Elhwuegi A.S., 2004; Венгеровский А. И.,2007).

Antidepressantus nosacīti klasificē pēc:

– to ķīmiskās uzbūves (bicikliskos, tricikliskos (TCA), tetracikliskos un atipiskos antidepressantos);

– pēc darbības mehānisma (MAO inhibitori (neatgriezeniskas un atgriezeniskas darbības), serotonīna vai noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoros, centrālo presinaptisko α_2 adrenoreceptoru antagonistos, serotonīna 5HT_{1A} receptoru agonistos un serotonīna 5HT₂ receptoru antagonistos) (Purviņš I. et al, 2011).

Eiropā par pirmās paaudzes antidepressantiem uzskata tricikliskos (TCAD) un MAO inhibitorus. Daudzi TCAD bloķē gan 5-HT, gan NA atpakaļsaistīšanos, citi ir vairāk selektīvi un bloķē kādu vienu monoamīnu atpakaļsaistīšanos. Vairums no TCAD preparātiem ir toksiski pārdozēšanās gadījumā un tie izraisa nevēlamās blakusparādības un kontrindikācijas, bloķējot α_1 , H1 un muskarīna receptorus. Un šī nevēlāmā efekta dēļ sākās jauno vairāk selektīvo antidepressantu meklēšana un tā atklāja otras paaudzes antidepressantus – selektīvus serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSASI jeb SSRIs angļiski) un selektīvus noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SNASI jeb SNRIs angļiski). Šai antidepressantu paaudzei ir lielāka panesamība un drošība pārdozēšanas gadījumā (Katzung B.G.; 1998, Spina E. et al, 2008; Elhwuegi A.S., 2004).

1.2.2. Antidepressantu indikācijas

– Depresija (tipiska/maskēta/somātizēta) – antidepressanti parasti ietekmē cilvēka emocionālo stāvokli – uzlabo garastāvokli, mazina apātiju un skumjas, iedarbojoties uz serotonīna un noradrenālīna daudzuma palielināšanos (Purviņš I. et al, 2011);

– Paniku lēkmes – parasti izmanto serotonīna atpakaļsaistīšanos inhibitorus (SASI), jo tiem piemīt pretuzmācības un pretpanikas īpašības, bet nav nevēlamas sedatīvās ietekmes un tipiskas TCAD blakusparādības – antiholīnerģiskā un kardiotoksiskā darbība (Purviņš I. et al, 2011);

– Obsesīvi-kompulsīvie traucējumi – ārstē tikai ar antidepressantiem, kuriem piemīt serotonīnerģiska aktivitāte (Purviņš I. et al, 2011);

– Enurēze – parasti izraksta imipramīnu, bet arī izmanto citus TCAD, tomēr imipramīnu izmanto vairāk; tās samazina miegā ar ātrajām acu kustībām pavadīto laiku, stimulē vazopresīna sekrēciju un atslābina slēdzēj muskuli (Tu N.D. et al, 2010);

– Hroniskās sāpes – parasti lieto *Amitriptyline*, kas ir visplašāk izpētīts no TCAD hronisko sāpju ārstēšanā; uzskata, ka tam piemīt neatkarīgs analģētisks efekts un spēja atvieglot depresijas simptomus, kuri ir saistīti ar hroniskām sāpēm; analģējošās darbības mehānisms nav skaidrs, bet visticamāk tas ir saistīts ar 5HT un NA atpakaļsaistīšanās inhibēšanu (Bajwa Z.H. et al, 2010);

– Traucējumi ar afektīvo simpomātiku, piemēram, fobijas, nervu anoreksija un bulīmija, adoptāciju traucējumi un posttraumātiska stresa gadījumā (Katzung B.G., 1998; Венгеровский А. И., 2007).

1.2.3. Antidepressantu farmakokinētika

No farmakokinētikas procesiem (absorbēcija, izplatīšanās (*distribution*), metabolisms un eliminācija) ir atkārtīga medikamentu piegāde mērķim.

Farmakokinētika ir ļoti svarīga tāda ziņā, ka :

– zinot zāļu absorbēciju un izplatīšanos ļauj pārredzēt pakāpi (mēru), līdz kurai zāles ieies organismā un sasniegs savu mērķi – smadzenes;

– eliminācijas pusperiods ļauj aprēķināt atbilstošās devas;

– zāļu mijiedarbība, kur piedalās citohroma P450 enzīmi, kas ir atbildīgi par antidepressantu metabolismu, var ietekmēt asins koncentrāciju un rezultātā var veidoties

parmērīgas blakusparādības un pat toksiskums vai samazināties farmakoloģiska efektivitāte un iedarbības ilgums;

– metabolizējošo enzīmu ģenētiskie polimorfismi izraisa noteiktiem cilvēkiem ļoti smagas blakusparādības, lietojot zāles parastajās devās (Binder E.B. et al, 2009; Davies S.J.C. et al, 2004).

Sievietēm un vīriešiem farmakokinētika var atšķirties, jo tā iedarbojas fizioloģiskie faktori (piemēram, ķermeņa svars un uzbūve), metabolizējošie enzīmi vai hormonu koncentrācijas, tāpēc dažreiz ir nepieciešama devu koriģēšana vai pat medikamentu mainīšana (Bigos K.L. et al, 2009).

Antidepresantu farmakokinētiku ietekmē: citohroma P450 gēnu ģimene, N-acetiltransferāze, tiopurīna metiltransferāze (konjugācija) un zāļu transportmolekulas (Binder E.B. et al, 2009).

1.2.3.1. Citohroma P450 gēnu ģimene

Svarīgākie antidepresantu metabolisma P450 enzīmi ir CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 un CYP1A2. CYP ir atbildīgi par I fāzes oksidatīvām reakcijām. Dažas zāles ir vienas CYP izoformas substrāti, citas metabolizē vairākas izoformas un rezultātā veidojas daži metabolīti. Pastāv liels izoenzīmu ekspresijas un darbības mainīgums, kas veido atšķirības zāļu iedarbībā. Šo mainīgums rada ģenētikas, patfizioloģijas un vides faktori, kā arī mijiedarbība ar citām zālēm (Binder E.B. et al, 2009).

Visvairāk no CYP enzīmiem, kas piedalās antidepresantu metabolismā, pētāms ir CYP2D6, kas katalizē hidroksilācijas reakcijas. Šī metabolizētāja klātbūtne var būt lietderīga noteikto antidepresantu devu eskalācijas shēmu individualizēšanā (*individualizing dose escalation schemes*), jo lielākā daļa TCAD ir CYP2D6 substrāti, bet jaunāko paaudžu medikamenti (piemēram, SSASI) ir spēcīgi šī enzīma aktivitātes inhibitori (Binder E.B. et al, 2009).

Vispār CYP2D6 ir atbildīgs par 25% no visu zāļu metabolismu un tāpēc to polimorfisms ir ļoti svarīgs, jo ietekmē visu metabolismu. Paredzošā vai retrospektīva genotipēšana var izskaidrot gan atbildes uz neesamību uz terapiju ar medikamentiem, gan atbildes uz blakusparādībām no ārstēšanas ar CYP2D6 substrātiem (Ingelman-Sundberg M. et al, 2007).

1.2.3.2. P-glikoproteīns

Normālajos apstākļos asins-smadzenes barjera aizsargā smadzenes no toksiskām vielām, kuras pārnēsā asinis. Šajā barjerā ietilpst molekulāras izvades sūknis – P-glikoproteīns, kas ir galvenais antidepresantu smadzenēs nokļūšanas regulētājs (Klerk O.L. et al, 2010).

P-glikoproteīns ietilpst ABC transportproteīnu ģimenē (*superfamily*), kas transportē molekulas cauri iekšējās un ārējās šūnas membrānām (Zobel A. et al, 2010).

Ar *in vitro* eksperimentiem ir pierādīts, ka P-glikoproteīns regulē SSASI (*citalopram*, *sertraline* un *paroxetine*), TCAD (*trimipramine*, *amitryptiline*, *nortryptiline* un *doxepine*), kā arī SNASI (*venlafaxin*) CNS biopieejamību, bet to nevar teikt par SSASI (*fluoxetine*), noradrenalīna – dopamīna atpakaļsaistīšanos inhibitoriem (NDASI jeb angļiski NDRI) (*bupropione*) vai noradrenerģisko un specifiski serotonīnerģisko antidepresantu (NASSA, *mirtazapine*) (Zobel A. et al, 2010).

1.2.3.3. Triciklisko antidepresantu farmakokinētika

Liela daļa no TCAD preparātiem pilnībā neabsorbējas tievajās zarnās un tāpēc tie ieiet asins cirkulācijā un tiem jāiziet cauri *first-pass* metabolismam aknās (tāda veidā tiek metabolizēti apmēram 50 % no zālēm). Turklāt tie nonāk sistēmiskajā cirkulācijā un piesaistās pie proteīniem. To augstā spēja piesaistīties pie proteīniem un relatīvi augstais lipīdu šķīdības līmenis veicina plašu izplatīšanos pa visu ķermeni, ieskaitot smadzenes, jo TCAD ir lipofīli.

Metabolisms un eliminācija pārsvarā notiek aknās – CYP izoenzīmi demitilē terciālo amīnu sāņu ķēdi līdz otrējiem amīniem un hidroksilē centrālā gredzena sistēmu. Daudziem izveidotiem metabolītiem piemīt antidepresantu aktivitāte.

Visiem TCAD eliminācijas pusperiods ir 24 stundas, izņemot *Amoxapine*, kuram tā ir tikai 8 stundas (Katzung B.G., 1998; Hirsch M. et al, 2010).

1.2.3.4. Monoamīnoksidāzes inhibitoru farmakokinētika

MAOI viegli absorbējas no gastrointestinālā trakta. Hidrazīdes inhibitors – *phenelzine* ir acetilēts aknās un atkarībā no acetilācijas fenotipa uzrāda atšķirīgas eliminācijas.

Pieņemtie farmakokinētiskie parametri (absorbēcija utt.) nepalīdz devu regulācijā, jo MAO inhibīcija saglabājas arī pēc MAOI izvadīšanas no plazmas (Katzung B.G., 1998).

1.2.3.5. Selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru farmakokinētika

SSASI ļoti labi absorbējas gastrointestinālajā traktā un sasniedz maksimālo plazmas koncentrāciju pēc 1-8 stundām. Parasti ēdiens neietekmē absorbciju. SSASI piesaistās pie proteīniem un tiek plaši izplatīti pa organismu, ieskaitot smadzenes, jo SSASI ir lipofili.

Metabolisms un eliminācija arī notiek aknās kā TCAD. Visi SSASI (izņemot *fluvoxamine*) metabolisms ražo farmakoloģiski aktīvus metabolītus (Hirsch M. et al, 2010).

Tomēr tikai *fluoxetine*, kas labi absorbējas un 4-8 stundu laikā sasniedz maksimālu plazmas koncentrāciju, producē metabolītu (*norfluoxetine*), kas spēcīgi inhibē serotonīna atpakaļsaistīšanos un kuram piemīt antidepresantu darbība. Šim aktīvam demetilētam metabolītam līdzsvara stāvoklī piemīt 7-9 dienu eliminācijas pusperiods, kaut gan medikamentam tas ir ievērojami īsāks. Parasti SSASI eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 diena (20-30 stundas), izņemot *fluoxetine* un *fluvoxamine*, kuriem tas ir 1-3 dienas (Katzung B.G., 1998; Hirsch M. et al, 2010).

Fluoxetine inhibē dažādo medikamentu katalizējošus enzīmus un rezultātā veidojas zāļu mijiedarbība.

Sertaline un *paroxetine* farmakokinētika ir līdzīga TCAD preparātu farmakokinētikai (Katzung B.G., 1998; Hirsch M. et al, 2010).

1.2.4. Antidepresantu blakuspārādības

Blakuspārādības var parādīties vairāku zāļu mijiedarbības rezultātā – depresijas vai citu traucējumu terapijai dažreiz izmanto vairākus antidepresantus vai citus medikamentus. Tāpēc ir svarīgi, lai veselības aprūpes speciālisti novēro kādas zāļu grupas un kādas zāles pacients pašlaik lieto.

Specifiskiem antidepresantiem ir vairāk raksturīgs svara pieaugums nekā citiem. Parasti tie ir otras paaudzes antidepresanti – *Mirtazapine* un *Paroxetine*.

Arī pastāv diabēta risks - izrādījās, ka depresija ir pati par sevi diabeta paradīšanās riska faktors.

Blakuspārādības var samazināt, ja terapijas sākumā lieto antidepresantus mazās devās (Katon W. et al, 2011).

1.2.5. Antidepressantu pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšanas ar TCAD, tad aizkāvētie antimuskarīnie efekti, kuri roda tāpēc, ka TCAD ir centrālo un perifēro muskarīna acetilholinērgisko receptoru antagonists, var aizkāvēt kuņģa iztukšošanās un absorbciju, tādā veidā ievērojami pagarina maksimālo plazmas koncentrācijas sasniegšanas laiku.

Pārdozēšana arī pagarina TCAD metabolismu aknās.

Pardozēšanās pazīmes ir CNS sedācija (no antihistamīna efektiem), apjukums, delīrijs un halucinācijas (Hutchinson M.D. et al, 2010).

SSASI pieder pie otras paaudzes antidepressantiem, kuriem ir mazāk toksiskie efekti nekā TCAD un MAOI. Tāpēc viena SSASI pārdozēšana reti izraisa nāvi vai smagas sekas, parasti tās var būt serotonīna sindroms (kliniska autonoma nestabilitāte, psihiskā stāvokļa pārmaiņas un paaugstināts neiromuskulārs tonus, ko izraisa 5HT1A un 5HT2A receptoru stimulācija). Piemēram, preparātam *citalopram* ir zems toksiskums, bet pārdozēšanās gadījumā tās izraisa krampjus un disritmijas.

Pārdozēšana (ja ieņemta deva ir 30 reizes lielāka nekā dienas deva) izraisa nelielus simptomus vai vispār neizraisa, bet pie lielākām devām var iestāties miegainība, trīce un kuņģu-zarnu trakta distress (Ganetsky M.,2010; Hirsch M., 2010; Cuenca P.J. et al, 2004).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Materiāli:

- 89 zāļu lietošanas instrukcijas no Zāļu Valsts aģentūras mājas lapas – www.zva.gov.lv;
- 89 zāļu lietošanas instrukcijas no UpToDate datubāzes.

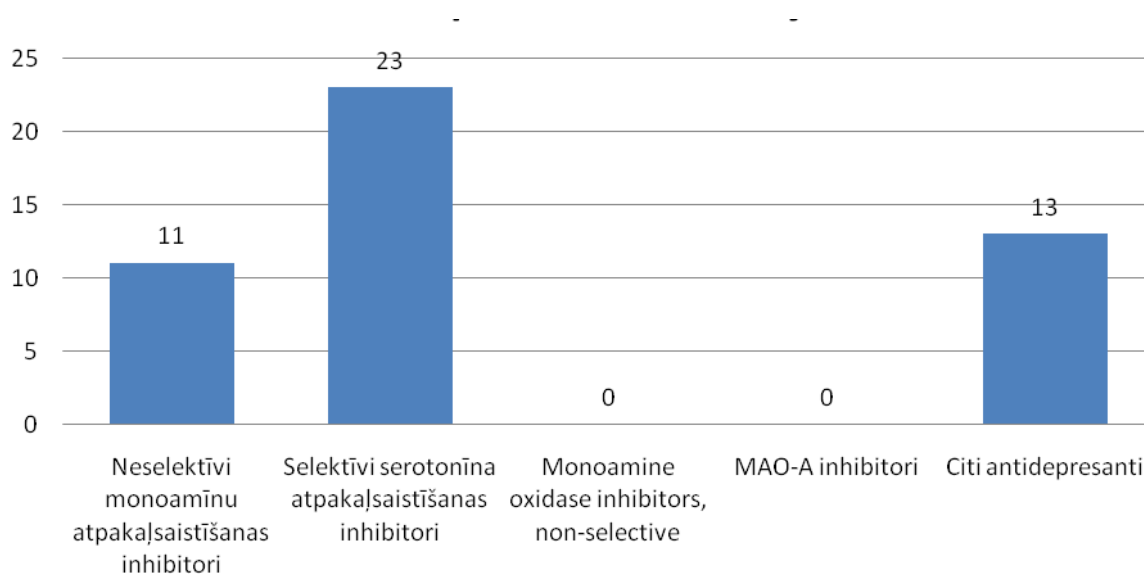
Darbā tika analizētas 89 antidepresantu aktīvās vielas, 89 aktīvo vielu saturoši medikamenti, 89 antidepresantu indikācijas, 89 antidepresantu kontrindikācijas, 89 antidepresanti blakuspatādības. Dati apstrādāti ar MS Office Excell 2010 programmu, aprēķinos izmantots: vidējais aritmētiskais, mediānas, modas, standartnovirzes, standartkļūdas aprēķins, divu paraugkopu Stjudenta tests ar pieņemtu ticamību: $p < 0.05$.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA) iedala antidepresantus piecās grupās: neselektīvie monoamīnu atpakaļsaistīšanas inhibitori, SSASI, neselektīvie MAOI, MAO-A inhibitori un citi antidepresanti, bet Latvijā ir reģistrēti tikai neselektīvie monoamīnu atpakaļsaistīšanas inhibitori (NMASI), SSASI un citi antidepresanti.

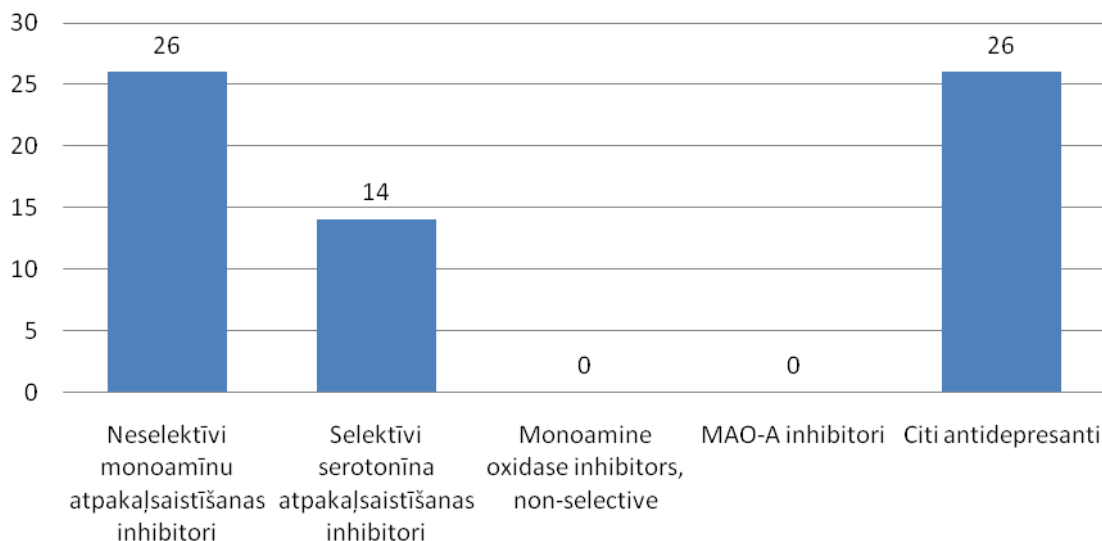
3.1. Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori

Visvairāk indikāciju piemīt SSASI grupai – 23 (vidējais ~4) (3.1. attēls). Parasti tas ir depresijas epizožu ārstēšana pieaugušajiem, panikas ar agorafobiju vai bez tās, obsesīvi – kompulsīvie traucējumi un sociāla trauksme, vēl tikai šajā grupā ir minēti ģeneralizēta trauksme un obsesīvi-kompulsīvi traucējumi, jo SSASI piemīt pretuzmacības un pretpanikas darbība, kas ir saistīta ar šo medikamentu spēju palielināt serotonīna daudzumu sinapsē.



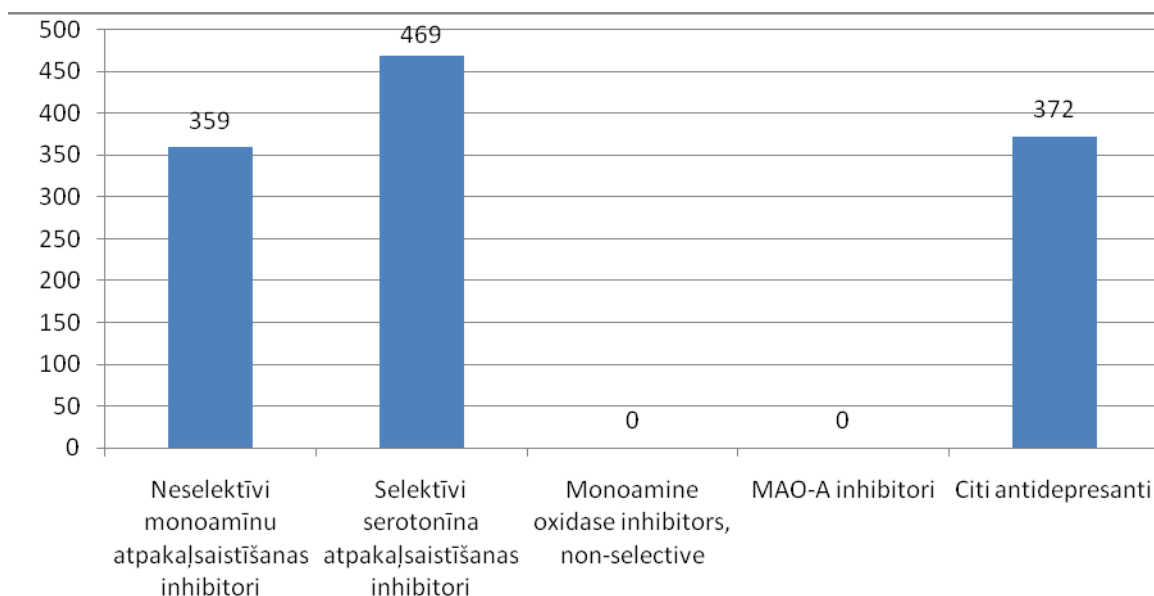
3.1. att. Antidepresantu indikāciju skaits

SSASI grupai ir vismazāk kontrindikāciju daudzums – 14 (vidējais ~2) (3.2. attēls) un tas ir : vienlaikus lietošana ar MAOI un paaugstināta jutība (alerģija) pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām. Šīs kontrindikācijas piemīt gandrīz visiem antidepresantu medikamentiem, bet tāda kontrindikācija kā vienlaikus lietošana ar pimizīdu (piemīt antipsihotiska darbība) ir tikai SSASI grupai.



3.2. att. Antidepresantu kontrindikāciju skaits

SSASI grupai ir arī visvairāk blakuspārādību – 469 (vidēji ~78) (3.3.att.). Visvairāk SSASI ir raksturīgi: trīce, svīšana (arī naksts svīšana), slikta duša, serotonīna sindroms, nemiers, muskuļu un locītavu sāpes, miegainība, mutes sausums, halucinācijas, caureja, alerģiskas reakcijas (nieze, izsitumi un nātrene).



3.3. att. Antidepresantu blakuspārādību skaits

3.2. Neselektīvie monoamīnu atpakaļsaistīšanas inhibitori

NMASI indikāciju skaits ir 11 (vidējais ~3) (3.1.attēls) - tas ir mazāk nekā SSASI, kaut gan vidējais indikāciju skaits ir diezgan tuvs, tomēr tas ir tāpēc, ka šajā grupā ir mazāk Latvijā reģistrēto medikamentu. NMASI grupai raksturīgas indikācijas ir depresijas epizodes (arī kā

pārējiem reģistrētajiem medikamentu grupām) un visu veida depresijas, kā arī ar trauksmēm saistītas depresijas. Pēdējais ir raksturīgs arī citiem antidepresantiem .

Kontrindikāciju ir vairāk nekā SSASI grupai – 26 (vidējais ~7) (3.2.attēls). Visiem šīs grupas medikamentiem ir kontrindicēti vienlaikus lietošana ar MAOI, alerģija pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, kā arī nesens pārciets miokarda infarkts un maniakālie stāvokļi pacientiem. Vēl biežāk nekā pārējām grupām ir minēta grūtniecība, zīdīšana un smagas nieru un/vai aknu bojājumi.

Blakuspārādību ir vismazāk šo grupu medikamentiem – 359 (vidēji ~59) (3.3.attēls). tādas blakuspārādības kā alerģiskas reakcijas (nieze, izsitumi un nātrene), matu izkrišana, astēnija, fotosensitivitāte, galvassāpes, glaukuma, halucinācijas, krampji, midriāze, mutes sausums, parestēzija, reibonis, sirdsklauves, slikta dāša, tinnīts un vemšana piemīt visiem NMASI medikamentiem, kuri ir reģistrēti Latvijā.

3.3. Citi antidepresanti

Citos antidepresantos, kuri ir reģistrēti Latvijā, ir minēti: *trazodone* (pēc UpToDate datu bāzes tas pieder pie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem/antagonistiem, pēc Purviņša – pie atipiskiem antidepresantiem), *mirtazapinum* (pēc Purviņša – pie noradrenerģisko un specifisko serotonīnerģisko antidepresantu grupas, pēc UpToDate – pie α_2 antagonistiem), *bupropionum* (pēc Purviņša – pie atipiskiem antidepresantiem, pēc UpToDate – pie dopamīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem), *tianeptinum* (pēc Purviņša – pie TCAD, pēc UpToDate – pie serotonīna atpakaļsaistīšanas *facilitator*-koordinatoriem), *venlafaxinum* (pēc UpToDate – pie serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem, pēc Purviņša – pie atipiskiem antidepresantiem), *milnacipranum* (pēc UpToDate – pie serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem, pēc Purviņš – pie atipiskiem antidepresantiem) un *reboxetinum* (pēc Purviņš pieder pie SNASI) (3.1.tabula).

3.1.tabula. Cito antidepresantu piederība grupām pēc Purviņa I. Un UpToDate datu bāzi.

Antidepresantu nosaukums	Grupa pēc I. Purviņa	Grupa pēc UpToDate
<i>trazodone</i>	atipiskie antidepresanti	serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors/antagonists
<i>mirtazapinum</i>	noradrenerģiskie un specifiskie serotonīnerģiskie antidepresanti	α_2 antagonisti
<i>bupropionum</i>	atipiskie antidepresanti	dopamīna atpakaļsaistīšanas inhibitori
<i>tianeptinum</i>	TCAD	serotonīna atpakaļsaistīšanas <i>facilitator</i> -koordinatori
<i>venlafaxinum</i>	atipiskie antidepresanti	serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitori
<i>milnacipranum</i>	Atipiskie antidepresanti	serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitori
<i>reboxetinum</i>	SNASI	-

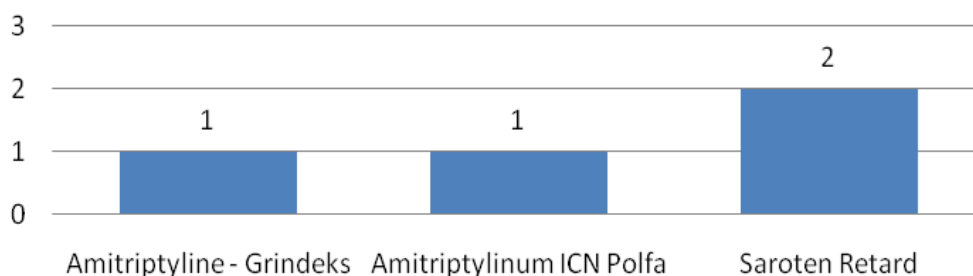
Šai grupai ir 13 indikāciju (vidējais ~2) (3.1.attēls) – depresijas epizodes, visu veidu depresijas, arī saistītas ar trauksmi, vēl ir minēti depresiju recedīvi un sociāla trauksme.

Kontrindikāciju skaits ir tāds pats kā NMASI grupai – 26 (3.2.attēls), bet vidējais ir mazāks ~4. Galvenas kontrindikācijas ir lietošana vienlaikus ar MAOI un paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru palīgvielu, pārējie ir minēti pārīs reizes.

Citiem antidepresantiem ir vairāk blakuspārādību nekā NMASI, bet mazāk nekā SSASI – 372 (vidējais ~53) (3.3.attēls). Tie ir trīce, astēnija, galvassāpes, reibonis un slikta dūša.

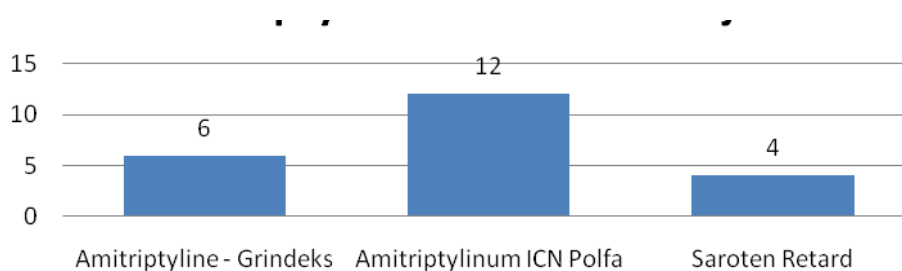
3.4. Amitriptylinum

Amitriptylinum pieder pie NMASI (pēc ZVA mājaslapas) grupas. Aktīvai vielai Latvijā ir reģistrēti trīs medikamenti: *Amitriptyline* – Grindeks (ražots Latvijā), *Amitriptylinum ICN Polfa* (ražots Polijā) un *Saroten Retard* (ražots Dānijā). Visi medikamenti ir indicēti depresijas epizožu ārstēšanai (1. indikācija), bet *Saroten Retard* ir indicēts arī hronisko sāpju gadījumos (2 indikācijas) (3.4.attēls). Arī UpToDate datu bāze mīn *Amitriptylinum* kā visplašāk izpētītu hronisko sāpju ārtēšanā no TCAD.



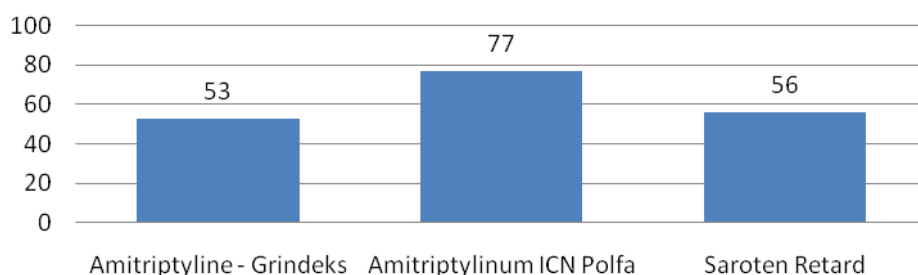
3.4.att. Amitriptylinum indikāciju skaits

Visvairāk kontraindikāciju ir *Amitriptylinum ICN Polfa* medikamentam – 12, *Amitriptyline – Grindeks* ir 6 un *Saroten Retard* ir 4 (3.5.attēls). Visiem trijiem medikamentiem kontraindicēta ir vienlaikus lietošana kopā ar MAOI, paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, neseno pārciets miokarda infarkts un maniākālā stāvoklī pacientiem. Vēl pie *Amitriptyline – Grindeks* ir bērni līdz 12 gadu vecuma un smagas aknu un/vai nieru traucējumi; pie *Amitriptylinum ICN Polfa* – aritmija, atrioventrikulārās vadīšanas traucējumi, bērni līdz 16 gadu vecuma, grūtniecība, porfīrija, stenokardija, smagas aknu un/vai nieru traucējumi un zīdīšana.



3.5.att. Amitriptylinum kontraindikāciju skaits

Amitriptylinum ICN Polfa ir visvairāk blakusparādību – 77, *Saroten Retard* ir 56 un *Amitriptyline - Grindeks* ir 53 (3.6.attēls). *Amitriptylinum* medikamentiem ir izteiktas M holinoblokatora īpašības un tādēļ arī ir blakusparādības – midziāze, zarnu problēmas, mutes sausums; arī visiem šīs grupas medikamentiem ir alerģiskas reakcijas (nieze, izsitumi, nātrene, sejas vai mēles tūska, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana), matu izkrišana, apjukums, astēnija, bezmiegs, caureja, elektrokardiogramas izmaiņas, fotosensitivāte, galvassāpes, garšas sajūtas izmaiņas, glaukoma, halucinācijas, impotence, krampji, krūšu dziedzeru pietūkums, svara samazināšanās, nakts murgi, ortostatiska hipotensija, parestēzija, reibonis, siekalu dziedzeru pietūkums, slikta dūša, tinnīts un vemšana.

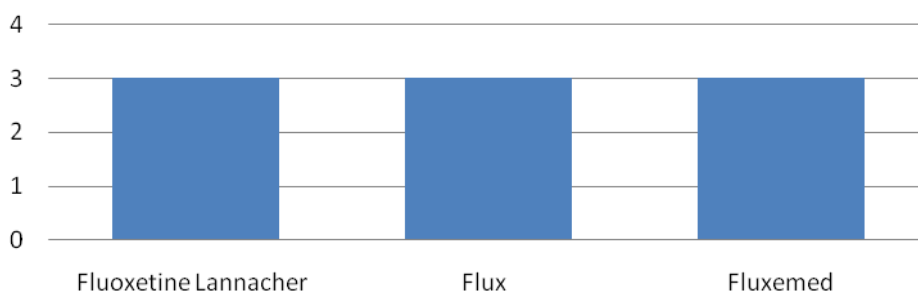


3.6. att. Amitriptylinum blakuspārādību skaits

2.3.5. Fluoxetinum

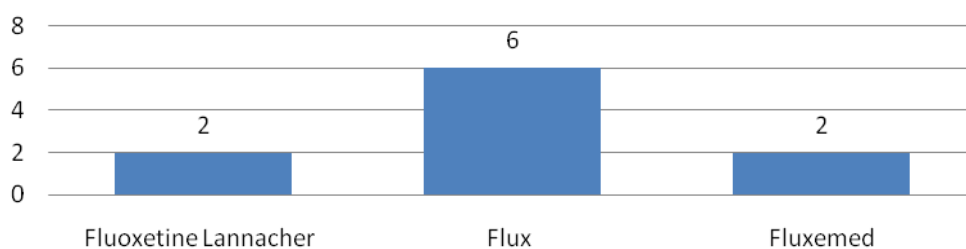
Fluoxetinum pieder pie SSASI (pēc ZVA datiem) grupas un Latvijā ir reģistrēti trīs medikamenti: *Fluoxetine Lannacher* (ražots Austrijā), *Flux* (ražots Vācijā) un *Fluxemed* (ražots Indijā).

Visiem šiem medikamentiem ir trīs indikācijas (3.7.attēls): depresijas epizodes, *bulimia nervosa* un obsesīvi-kompulsīvie traucējumi.



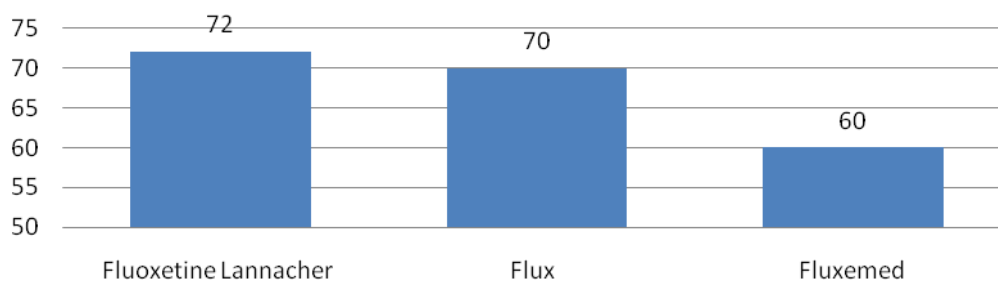
3.7.att. Fluxetinum indikāciju skaits

Fluoxetine Lannacher un *Fluxemed* ir tikai 2 kontrindikācijas (3.8.attēls): lietošana kopā ar MAOI un alerģija pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, bet *Flux* bez šiem diviem vēl ir: pacientiem konstatēti maniākāla stāvoklī, 2 nedēļas pirms ārstēšanas ar L-triptofānu, krampju lēkmes, epilepsija un smaga aknu vai nieru mazspēja. Un tās ir ļoti dīvaini, jo pie citiem preparātiem, kuri arī ražoti Vācijā, kontrindikācijas parasti neatšķiras no citiem. Varbūt Vācijas ražotāji pievērsa vairāk uzmanības šīm kontrindikācijām nekā citi ražotāji, jo šī preparāta lietošanā bija gadījumi ar neveiksmīgo zāļu mijiedarbību un nelabvēlīgas veselības reakcijas.



3.8.att. **Fluxetinum kontrindikāciju skaits**

Visiem *Fluxetinum* preparātiem ir raksturīgas tādas blakuspārādības kā: alerģiskas reakcijas (nieze, izsitumi, nātrene), matu izkrīšana, anorgasmija, apjukums, asinsvadu paplašināšanos, astēnija, biežāka urinācija, caureja, domāšanas traucējumi, ekhimoze, fotosensitivāte, galaktoreja, galvassāpes, garšas sajūtas pārmaiņas, gremošanas traucējumi, grūtības norīt, halucinācijas, hiponatriēmija, izmainīti aknu funkcionālie testi (palielināts aknu enzīmu daudzums asinīs), koncentrēšanās spējas traucējumi, krampji, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, locītavu un muskuļu sāpes, maniakālas reakcijas, midriāze, miega traucējumi, miegainība, mioklonuss, mutes sausums, nervozitāte, neskaidra redze, panikas lēkmes, redzes traucējumi, reibonis, serotonīna sindroms, slikta dūša, svīšana, trīce, uzbudinājums, vemšana un žāvāšanas. Tomēr *Flux* kopā ir 70 blakuspārādību, *Fluoxetine Lannacher* – 72 un *Fluxemed* vismazāk – 60 (3.9.attēls).

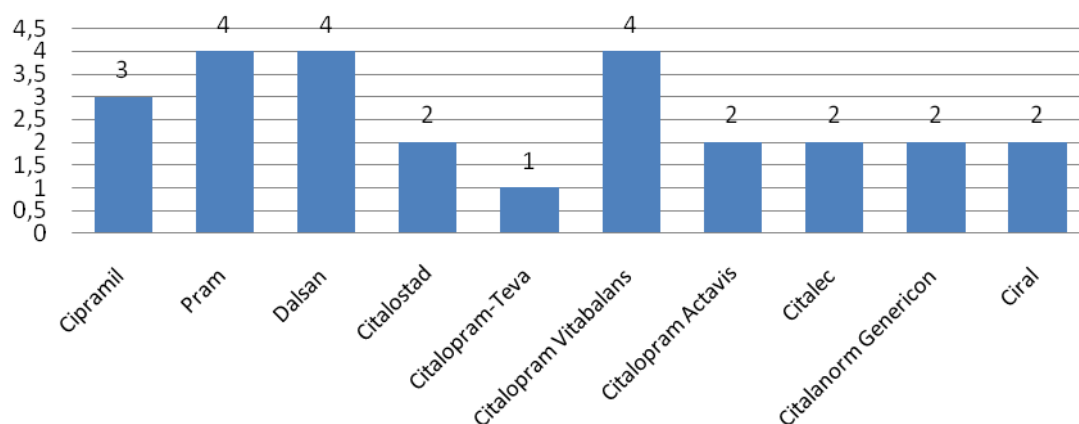


3.9.att. **Fluxetinum blakuspārādību skaits**

3.6. Citalopramum

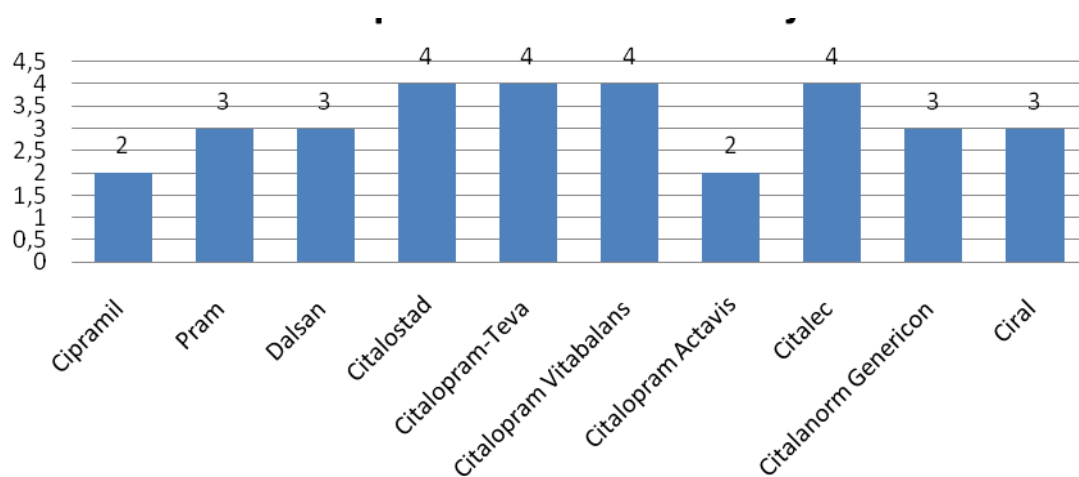
Citalopramum arī pieder pie SSASI (pēc ZVA) un tas skaitas par visselektīvāko no šīs grupas. Latvijā ir reģistrēti : *Cipramil* (ražots Dānijā), *Pram* (ražots Austrijā), *Dalsan* (ražots Ungārijā), *Citalostad* (ražots Vācijā), *Citalopram-Teva* (ražots Nīderlandē), *Citalopram Vitabalans* (ražots Somijā), *Citalopram Actavis* (ražots Bulgārijā), *Citalec* (ražots Slovākijā), *Citalonorm Genericon* (ražots Vācijā) un *Ciral* (ražots Vācijā).

Visvairāk indikāciju ir *Pram*, *Dalsan* un *Citalopram Vitabalans*, vismazāk – *Citalopram-Teva* (3.10.attēls). Visiem ir depresijas epizožu ārstēšana un gandrīz visiem (izņemot *Citalopram-Teva*) - panika ar agorafobiju vai bez tās.



3.10.att. Citalopramum indikāciju skaits

Vismazāk kontraindikāciju ir *Citalostad* un *Citalopram Actavis*, bet visvairāk *Citalostad*, *Citalopram-Teva*, *Citalopram Vitabalans* un *Citalec* (3.11.attēls). Lietošana kopā ar MAOI un paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām ir visiem *citalopramum* preparātiem, arī vairākiem medikamentiem (visiem izņemot *Cipramil*, *Pram* un *Citalopram Actavis*) ir minēta kontraindicēta lietošana kopā ar pimizīdu.

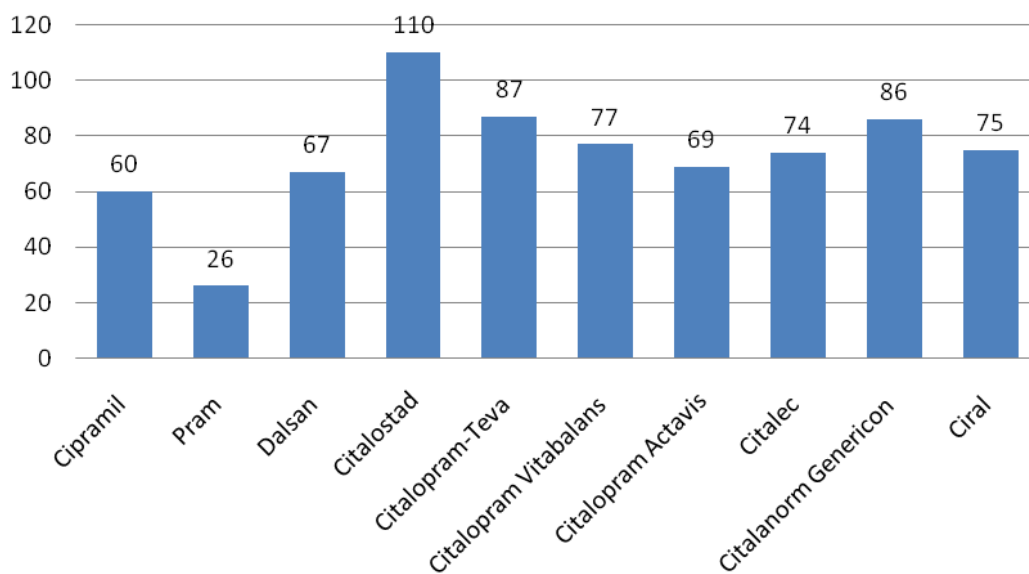


3.11.att. Citalopramum kontraindikāciju skaits

Visiem *citalopramum* medikamentiem lietošanas instrukcijā bija minēti šādas blakuspārādības: caureja, svara pieaugums, mutes sausums, slikta dūša, svīšana un trīce;

gandrīz visiem (9 no 10): alergiskas ādas reakcijas (nieze, izsitumi, nātrene), anorgasmija, apetītes pieaugums, anoreksija (apetītes samazināšanas), astēnija, drudzis, ejakulācijas traucējumi, ģibonis, halucinācijas, hiponātriēmija, locītavu un muskuļu sāpes, miegainība, nemiers, nervozitāte, panikas lēkmes, samazināta dzimimtieksme, serotonīna sindroms, tinnīts.

Visvairāk blakuspārādību ir *Citalostad* – 110, bet vismazāk *Pram* – 26 (3.12.attēls).

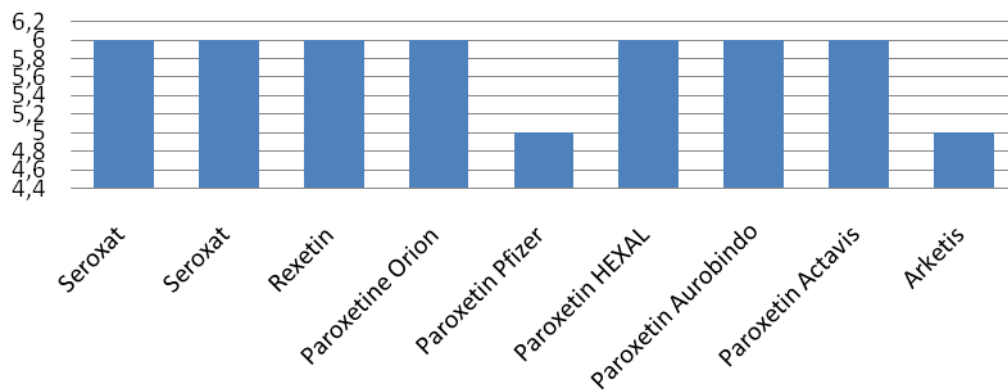


3.12.att. Citalopramum blakuspārādību skaits

3.7. Paroxetinum

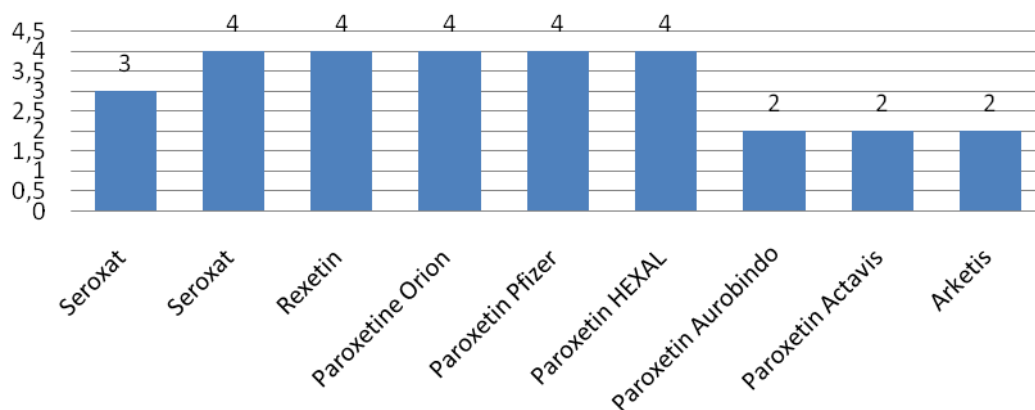
Paroxetinum pieder pie SSASI grupas pēc ZVA mājaslapas datiem. Latvijā ir reģistrēti šādi preparāti : *Seroxat* (ražots Rumānijā), *Seroxat* (ražots Francijā), *Rexetin* (ražots Ungārijā), *Paroxetine Orion* (ražots Somijā), *Paroxetin Pfizer* (ražots Lielbritānijā), *Paroxetin HEXAL* (ražots Vācijā), *Paroxetin Aurobindo* (ražots Indijā), *Paroxetin Actavis* (ražots Īslandē) un *Arketis* (ražots Kiprā).

Gandrīz visiem medikamentiem ir 6 indikācijas (3.13.attēls): depresijas epizodes, obsesīvi-kompulsīvie traucējumi, panika ar agorafobiju vai bez tās, posttraumatiskais stresa sindroms, sociāla trauksme un ģeneralizētas trauksme (izņemot *Paroxetin Pfizer* un *Arketis*).



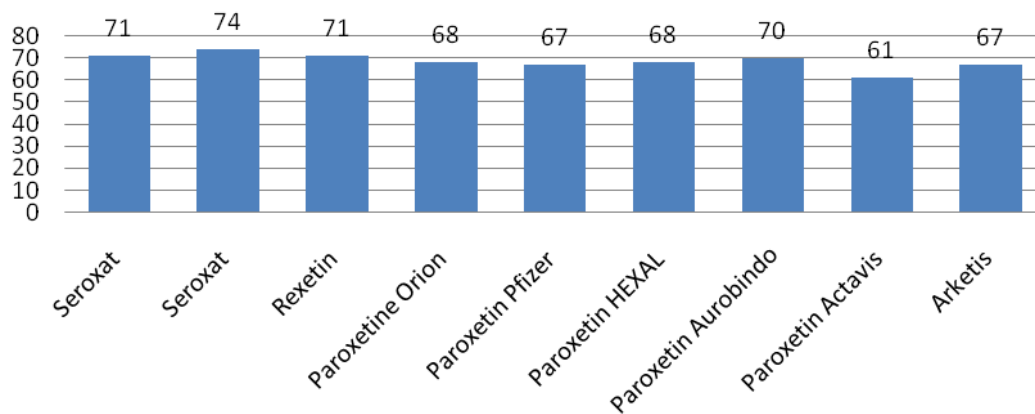
3.13.att. Paroxetinum indikāciju skaits

Visiem medikamentiem ir kontrindicēti : lietošana kopā ar MAOI; gandrīz visiem (izņēmums *Seroxat* no Francijas) – alergija pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām. Visvairāk indikāciju ir *Seroxat* (ražots Francijā), *Rexetin*, *Paroxetine Orion*, *Paroxetin Pfizer* un *Paroxetin HEXAL* (3.14.attēls).



3.14.att. Paroxetinum kontrindikāciju skaits

Visiem medikamentiem lietošanas instrukcijā ir šādas blakuspārādības: aizcietējumi, alergiskas ādas reakcijas (izsitumi, nieze un nātrene), astēnija, caureja, halucinācijas, hipertensija, svara pieaugums, locītavu un muskuļu sāpes, miegainība, mutes sausums, priapisms, reibonis, serotonīna sindroms, slikta dūša, svīšana, trīce un žāvāšanās. Visvairāk blakuspārādību ir *Seroxat*, kas ir ražots Francijā, bet vismazāk – *Paroxetin Actavis* (3.15.attēls).

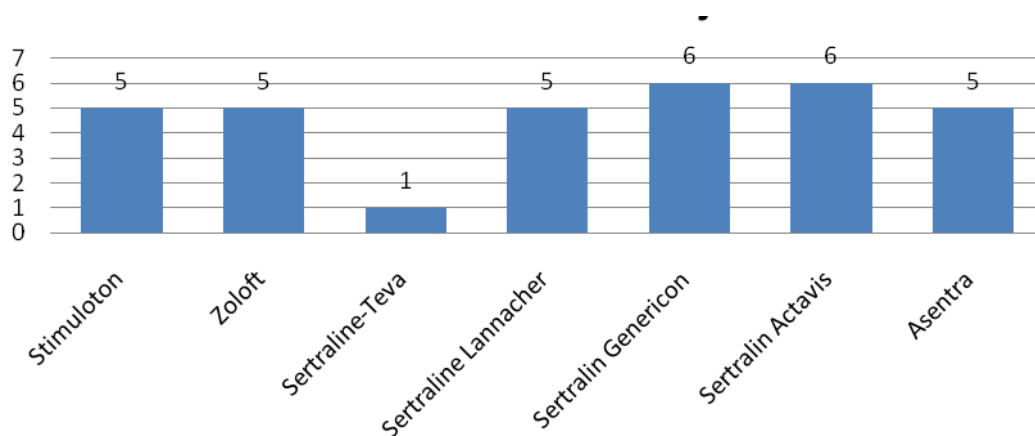


3.15. att. Paroxetinum blakusparādību skaits

3.8. Sertralinum

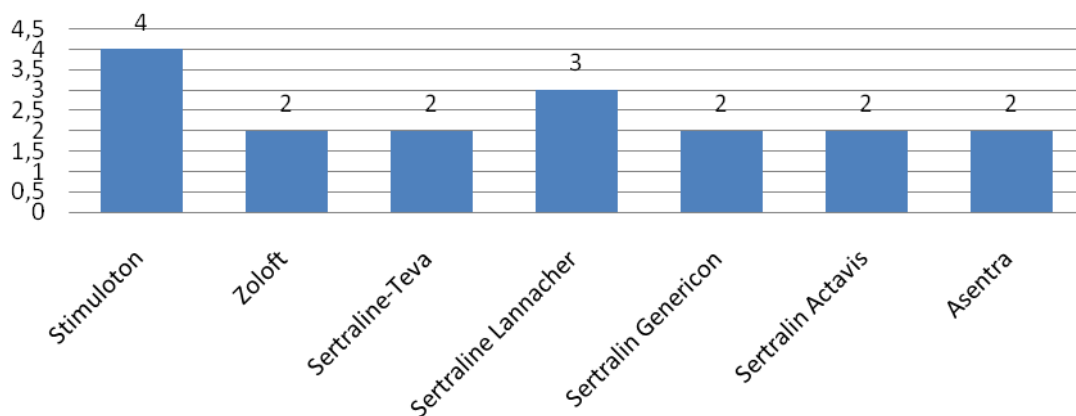
Pēc ZVA datiem tas pieder pie antidepresantu SSASI grupas un Latvijā ir reģistrēti sekojošie medikamenti: *Stimulon* (ražots Ungārijā), *Zoloft* (ražots Itālijā), *Sertaline-Teva* (ražots Nīderlandē), *Sertaline Lannacher* (ražots Austrijā), *Sertalin Genericon* (ražots Vācijā), *Sertalin Actavis* (ražots Maltā) un *Asentra* (ražots Slovēnijā).

Gandrīz visiem ir indicētas depresijas epizodes (izņemot *Stimulon*), obsesīvi-kompulsīviem traucējumiem, panika, posstraumatiskais sindroma un sociāla trauksme (izņemot *Sertaline-Teva*). Visvairāk indikāciju ir *Sertaline Genericon* un *Sertaline Actavis*, bet vismazāk (tikai viena) ir *Sertaline-Teva* (3.16.attēls). Kopējas indikācijas nāk no SSASI grupas biežākām indikācijām, kurās atšķirās no pārējām grupām (piemēram, obsesīvie-kompulsīvie traucējumi).



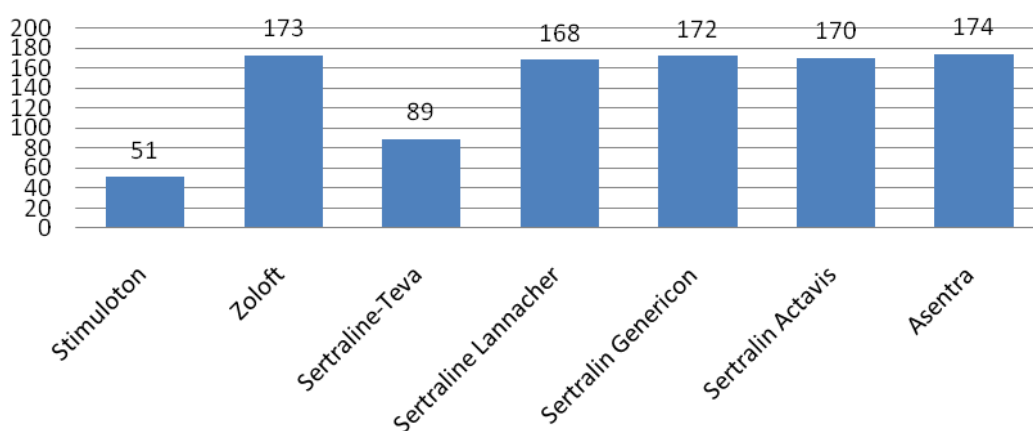
3.16.att. Sertralinum indikāciju skaits

Visiem *Sertralinum* medikamentiem ir kontrindicēta lietošana ar MAOI un alergija pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (ir 2 kontrindikācijas), bet dažiem preparātiem (piemēram, *Stulon*, kuram ir 4, vai *Sertaline Lannacher*, kuram ir 3) – lietošana vienlaikus ar pimoziņu un krampju/epilepsiju lēkmes (3.17.attēls).



3.17.att. Sertralinum kontrindikāciju skaits

Visvairāk blakuspārādību ir *Zoloft* un *Asetra* (173 un 174 attiecīgi), bet vismazāk – *Stimulon* (51) (3.18.attēls). Visiem šiem preparātiem ir norādītas šādas blakuspārādības: alerģiskas ādas reakcijas, apetītes samazinājums, astēnija, caureja, deguna siņošanam drudzis, ejakulācijas traucējumi, ģībonis, hipertensija, karstuma sajūta, krampji, leukopēnija, locītavu un muskuļu sāpes, menstruāla cikla traucējumi, midzriāze, miegainība, migrēna, muts sausums, nemiers, reibonis, samazināta dzimumtieksme, savārgums, sāpes krūtīs, sirdsklauves, slikta dūša, svīšana, tinnīts, trīce, vemšana un žāvāšanas.

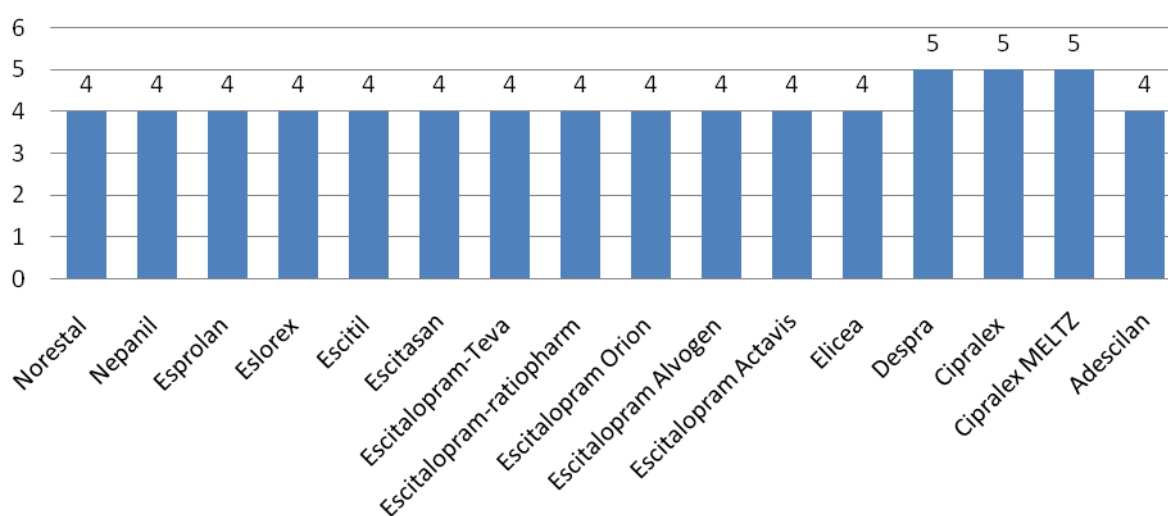


3.18.att. Sertalinum blakuspārādības

3.9. Escitalopram

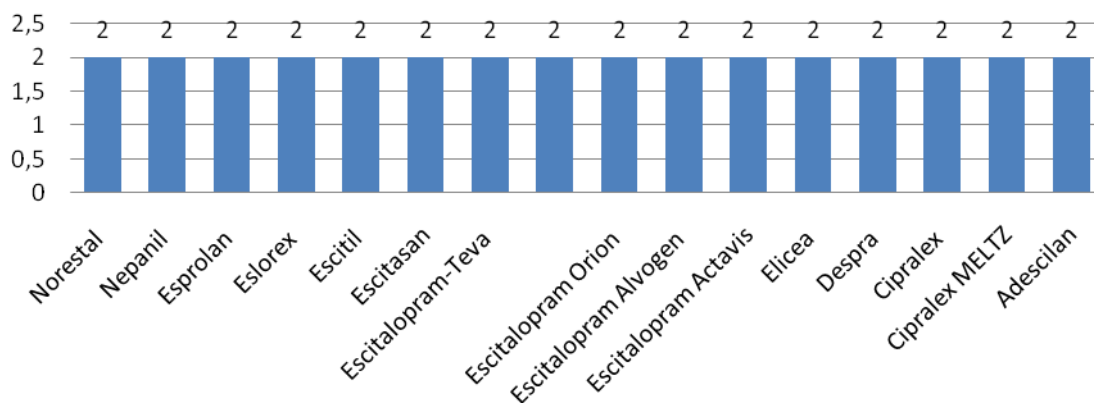
Escitalopram pēc ZVA pieder pie SSASI un Ltvijā ir reģistrēti sekojošie medikamenti: *Norestal* (ražots Maltā), *Nepanil* (ražots Polijā), *Esprolan* (ražots Spānijā), *Eslorex* (ražots Slovākijā), *Esticil* (ražots Slovākijā), *Escitasan* (ražots Slovākijā), *Escitalopram-Teva* (ražots Polijā), *Escitalopram-ratiopharm* (ražots Vācijā), *Escitalopram Orion* (ražots Somijā), *Escitalopram Alvogen* (ražots Grieķijā), *Escitalopram Actavis* (ražots Nīderlandē), *Elicea* (ražots Slovēnijā), *Despra* (ražots Grieķijā), *Cipralex* (ražots Dānijā), *Cipralex MELTZ* (ražots Dānijā), *Adescilan* (ražots Slovēnijā).

Visiem medikamentiem ir uzradītas tādas indikācijas kā: depresijas epizodes, obsesīvi-kompulsīvi traucējumi un sociāla trauksme. Dažiem (*Despra*, *Cipralex* un *Cipralex MELTZ*) arī ir ģeneralizētas trauksmes ārstēšana un rezultātā visiem pa četras indikācijas, bet šīm zālēm - piecas (3.19.attēls). UpToDate datu bāzē ir norādīta tikai viena *Escitalopram* indikācija – viegla trauksme ar demenci nepsihotiskiem pacientiem un tas atšķiras ar Latvijās reģistrēto zāļu indikācijām (ZVA mājaslapa, www.zva.gov.lv).



3.19. att. *Escitalopram* indikāciju skaits

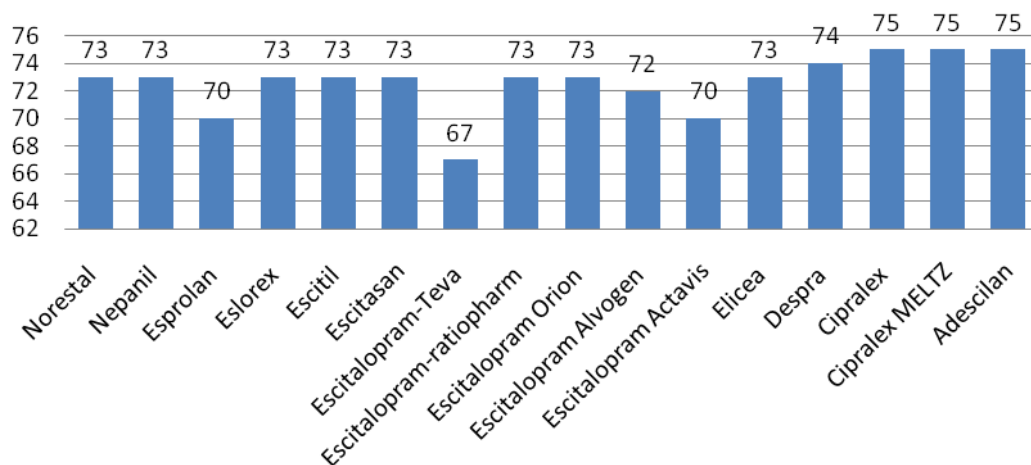
Visiem *Escitalopram* medikamentiem bez izņēmumiem ir kontrindicēti vienlaikus lietošana ar MAOI un paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām un tāpēc visiem ir vienāds kontrindikāciju skaits – 2 (3.20.attēls). Visas šīs kontrindikācijas ir minētas UpToDate datu bāzē, kā arī tajā ir pieminēts vienlaku lietošana ar pimozīdu.



3.20.att. Escitalopram kontrindikācijas

Visiem *Escitalopram* medikamentiem ir ierakstītas šādas blakuspārādības lietošanas instrukcijā: agresija, aizcietējumi, akatīzija, alerģiskas ādas reakcijas (nieze, izsitumi un nātrene), alerģiska reakcija (sejas vai mēles tūska, apgrūtināta elpošana), angioneirotiskā tūska, apjukums, astēnijam caurejam deguna asiņošana, depersonalizācija, drudzis, dzelte, ejakulācijas traucējumi, galaktoreja, garšas sajūtas izmaiņās, ģībonis, halucinācijas, hiponatriēmija, impotence, krampji, kuņģa-zarnu asiņošana, svara samazinājums, locītavu un muskuļu sāpes, mānija, midriāze, miega traucējumi, miegainība, mutes sausums, nemiers, nervozitāte, ortostatiska hipotensija, paātrināta/palēnināta sirdsdarbība, panikas lēkmes, parastēzija, priapisms, reibonis, serotonīna sindroms, slikta dūša, svīšana, tinnīts, uzbudinājums, vemšana, zobu griešana un žāvēšanās.

Visvairāk blakuspārādību ir Ciprallex, Ciprallex MELTZ un Adescilan, bet vismazāk – Escitalopram-Teva (3.21.attēls).



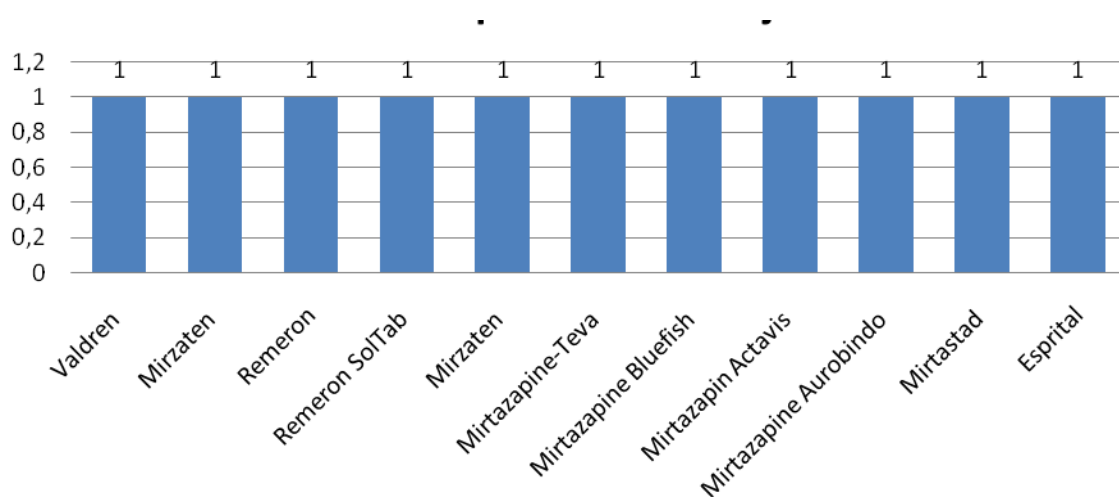
3.21.att. Escitalopram blakuspārādību skaits

3.10. Mirtazapinum

Pēc ZVA pieder pie citiem depresantiem, pēc Purviņa – pie noradrenerģisko un specifisko serotonīnerģisko antidepresantu grupas, pēc UpToDate – pie α_2 antagonistiem. Mirtazapinum ir centrālo presinaptisko α_2 adrenoreceptoru antagonists, tas pastiprina gan NA un 5HT izdali sinaptiskajā spraugā, gan bloķē serotonīna 5HT₂ un 5HT₃ receptorus.

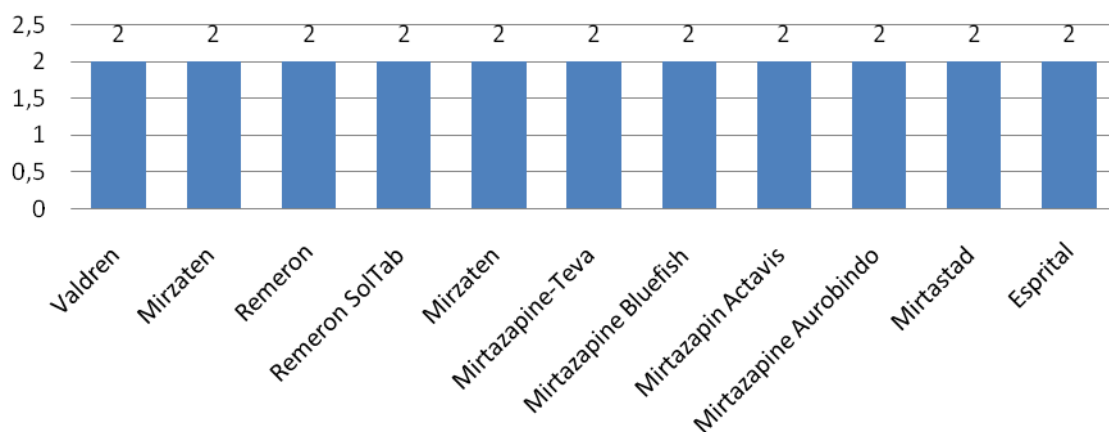
Latvijā ir reģistrēti: *Valdren* (ražots Austrijā), *Mirzaten* (ražots Slovēnijā), *Remeron* (ražots Francijā), *Remeron SolTab* (ražots Nīderlandē), *Mirzaten* (ražots Slovēnijā), *Mirtazapine-Teva* (ražots Francijā), *Mirtazapine Bluefish* (ražots Indijā), *Mirtazapin Actavis* (ražots Īslandē), *Mirtazapine Aurobindo* (ražots Nīderlandē), *Mirtastad* (ražots Vācijā) un *Esprital* (ražots Čehijā).

Visiem šiem medikamentiem piemīt tikai viena indikācija – depresiju epizodes (3.22.attēls).



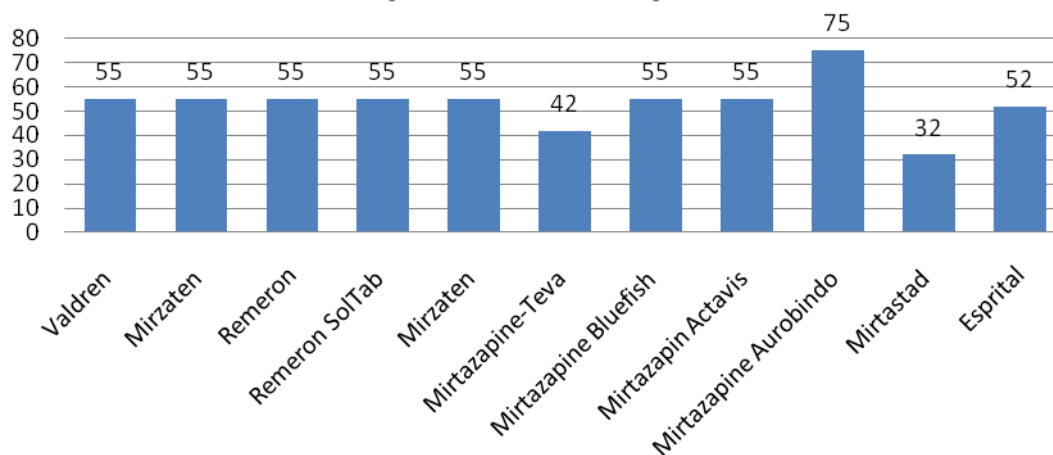
3.22.att. Mirtazapinum indikāciju skaits

Kā arī visiem medikamentiem ir kontraindicētas divas lietas – lietošana ar MAOI un paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (3.23.attēls).



3.23.att. Mirtazapinum kontrindikāciju skaits

Visvairāk blakuspārādību (75) ir pierakstīti *Mirtazapine Aurobindo* lietošanas instrukcijā (3.24.attēls). Bet kopējie *mirtazapinum* blakuspārādības ir: agranulocitoze, akatīzija, apetītes pieaugums, astēnija, drebuļi, drudzis, dzelte, galvassāpes, halucinācijas, infekcijas pazīmes, svara pieaugums, locītavu un muskuļu sāpes, miegainība, nakts murgi, neparasti sapņi, ortostatiska hipotensija, parestēzija, reibonis, trīce, tūska un uzbudinājums.



3.24.att. Mirtazapinum blakuspārādību skaits

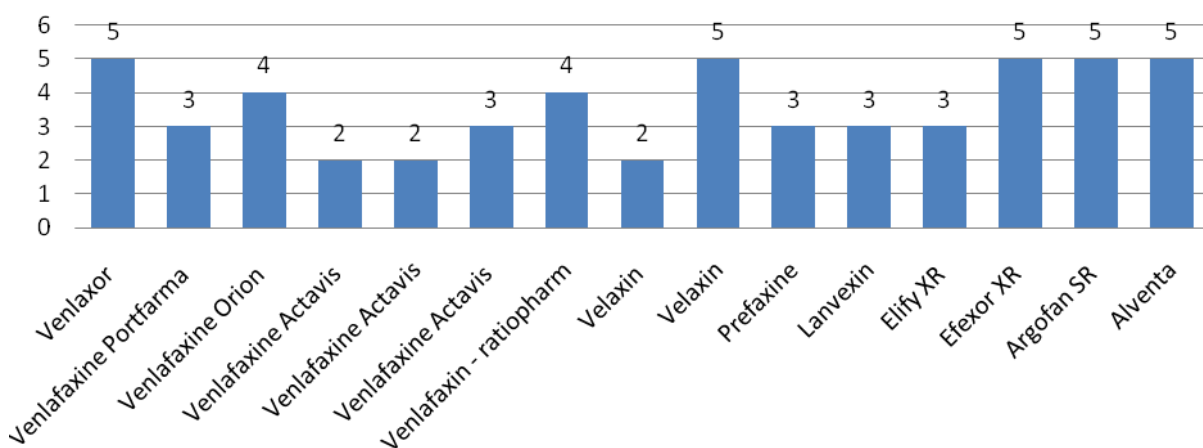
Informācija par *mirtazapinum* indikācijām un kontrindikācijām UpToDate datu bāzē pilnībā sakrīt ar ZVA esošo informāciju lietošanas instrukcijās, bet UpToDate piemīn vairākus endokrīno un metabolisma blakuspārādību, piemēram, holesterīla palielināšanās u.c.).

2.3.11. Venlafaxinum

ZVA savas mājaslapā *venlafaxinum* tiek piskaitīts pie citiem antidepresantiem, UpToDate – pie serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem, Purviņā – pie atipiskiem antidepresantiem.

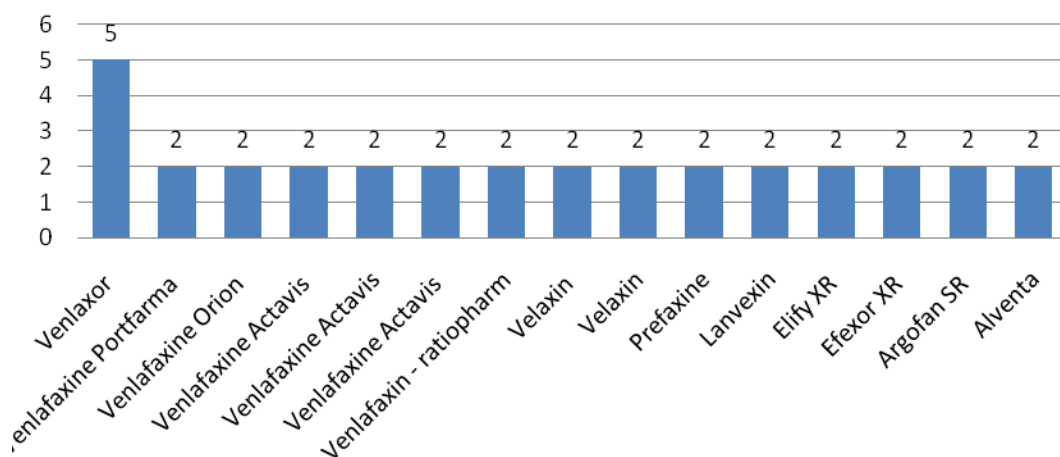
Latvijā ir reģistrēti: *Venlaxor* (ražots Latvijā), *Venlafaxine Portfarma* (ražots Grieķijā), *Venlafaxine Orion* (ražots Indijā), *Venlafaxine Actavis* (ražots Īslandē), *Venlafaxine Actavis* (ražots Īslandē), *Venlafaxine Actavis* (ražots Nīderlandē), *Venlafaxin – ratiopharm* (ražots Grieķijā), *Velaxin* (ražots Ungārijā), *Velaxin* (ražots Ungārijā), *Prefaxine*, *Lanvexin* (ražots Grieķijā), *Elify XR* (ražots Austrijā), *Efexor XR* (ražots Kiprā), *Argofan SR* (ražots ASV) un *Alventa* (ražots Slovēnijā).

Venlaxinum medikamentiem parasti ir tādas indikācijas: depresiju epizodes, depresiju recedīvi, sociāla trauksme. Visvairāk indikāciju ir novērojami *Venlaxor*, *Velaxin*, *Efexor XR*, *Argofan SR* un *Alventa* (katram preparātam ir pa 5 indikācijām) (3.24.attēls).



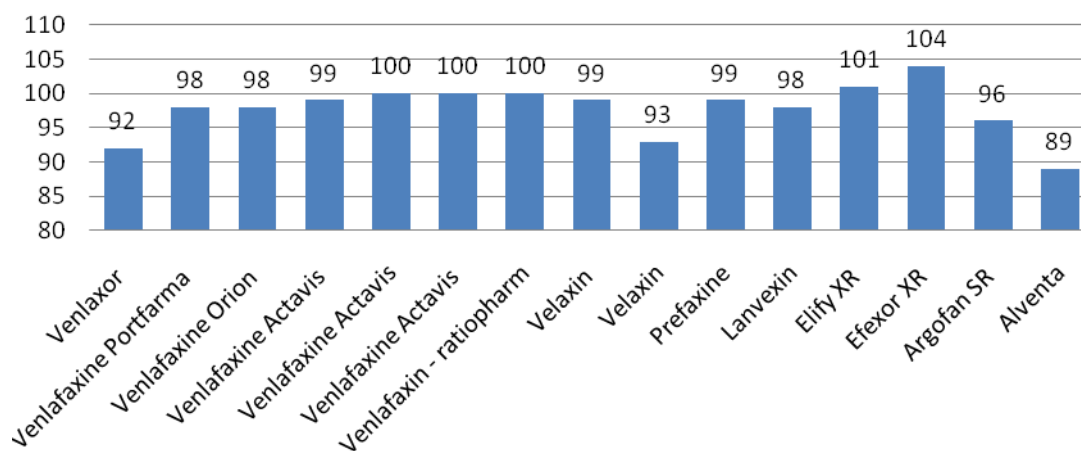
3.25.att. Venlafaxinum indikāciju skaits

Kontrindikācijas ir kā visiem antidepresantiem – lietošana ar MAOI un alerģija pret aktīvo vielu vai jebkuru palīgvielu un kopā iznāk 2 kontrindikācijas, bet *Venlaxor* arī ir kontrindicēts zīdīšana, grūtniecība un bērni līdz 18 gadu vecumam (3.26.attēls).



3.26.att. Venlafaxinum kontrindikāciju skaits

Visvairāk blakuspārādību ir *Efexor XR* (104) un *Elify XR* (101) (3.27.attēls). Visiem *venlafaxinum* preparātiem lietošanas instrukcijā ir norādīti šādas blakuspārādības: aizcietējumi, akatīzija, alerģiskas ādas reakcijas (nieze, izsitumi un nātrene), anorgasmija, apātija, apetītes samazinājums, astēnija, drudzis, biežāka urinācija, drebuļi, ejakulācijas traucējumi, fotosensitivāte, galaktoreja, galvassāpes, halucinācijas, hipertensija, impotence, krampji, svara samazinājums, ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms, menorāģija, menstruālā cikla traucējumi, midriāze, miegainība, nemiers, paaugstināts holesterīna līmenis, paaugstināts muskuļu tonuss, parestēzija, pulmonāra eozonofilija, rabdomiolīze, reibonis, samazināta dzimumtieksme, serotīnāna sindroms, sirdsklauves, slikta dūša, svīšana, tinnīts, traucēta koordinācija un līdzsvara zūdums, trīce, trombocitopēnija, urīna aizture, vemšana un žāvāšanas.



3.27.att. Venlafaxinum blakuspārādību skaits

ZVA sniegta informācija par *venlafaxinum* indikācijām un kontrindikācijām pilnība sakrīt ar UpToDate, bet atkal UpToDate pievērš vairāk uzmanības blakuspārādībām ar endokrīno un metabolisko raksturu, kā arī sirds un asins traucējumi (piemēram, bradikardija, leukocitoze).

SECINĀJUMI

1. Visiem antidepresantiem galvenā indikācija ir depresiju epizodes, kā arī izraksta panikas lēkmēm, sociālām trauksmēm un obsesīvi-kompulsīviem traucējumiem;
2. Visiem antidepresantiem ir kontrindicēti lietošana kopā ar MAOI (jo notiek zāļu mijiedarbība) un paaugstināta jutība (jeb alerģija) uz aktīvu vielu vai jebkuru no palīgvielām;
3. Visizplatītākas blakuspārādības starp antidepresantiem ir: astēnija, reibonis, mutes sausums, slikta dūša un trīce;
4. Antidepresantu vienas aktīvās vielas dažādu ražotāju preparātu instrukcijās minēto indikāciju, kontrindikāciju un blakusparādību skaits atšķiras.
5. Informācija no Latvijā reģistrēto antidepresantu lietošanas instrukcijas no ZVA mājaslapas pārsvarā sakrīt ar informāciju UpToDate datu bāzes.

PATEICĪBAS

Pateicos farmācijas doktorantam Kasparam Jēkabsonam par darba vadīšanu.

LITERATŪRAS SARAKSTS

Grāmatas :

1. **Foster R.W.** *Basic Pharmacology*. Butterworth-Heinemann Ltd, 1991, Pages 407-408
2. **Katzung B.G.** *Basic & Clinical Pharmacology*, 1998. Appleton & Lange. Pages 483,487
3. **Purviņš I., Purviņa S.** *Praktiskā farmakoloģija*, 2011, 256-268 lpp

Žurnāli:

1. **Bajwa Z.H., Warfield C.A., Wootton R.J.** *Overview of the treatment of chronic pain*, UpToDate, 2010
2. **Bigos K.L., Pollock B.G., Stankevich B.A., Bies R.R.** *Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review*. *Gender Medicine*. Volume 6, Issue 4, December 2009, Pages 522-543
3. **Binder E.B., Holsboer F.** *Pharmacogenomics and antidepressant drugs*. *Pharmacology & Therapeutics*. Volume 124, Issue 1, October 2009, Pages 57-73
4. **Bergner C.L., Smolinsky A.N., Hart P.C., Dufour B.D., Egan R.J., Laporte J.L., Kalueff A.V.** *Mouse Models for Studying Depression-Like States and Antidepressant Drugs*. *Methods in Molecular Biology*, 1, Volume 602, **Mouse Models for Drug** Discovery, 2010, Pages 267-282
5. **Cuenca P.J., Holt K.R., Hoefle J.D.** *Seizure secondary to citalopram overdose*. *Journal of Emergency Medicine*. Volume 26, Issue 2, February 2005, Pages 177-181
6. **Davies S.J.C., Nutt D.** *Pharmacokinetics for Psychiatrists*. *Psychiatry*. Volume 3, Issue 7, 1 July 2004, Pages 5-9
7. **Egede L.E.** *Failure to Recognize Depression in Primary Care: Issues and Challenges*. *Journal of General Internal Medicine*, 2007, Volume 22, Number 5, Pages 701-703

8. **Elhwuegi A.S.** *Central monoamines and their role in major depression.* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Volume 28, Issue 3, May 2004, Pages 435-451
9. **Gabetsky M.** *Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning.* UpToDate datu bāze, 2010
10. **Hirsch M., Birnbaum R.J.** *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for treating depressed adults.* UpToDate datu bāze, 2010
11. **Hirsch M., Birnbaum R.J.** *Tricyclic and tetracyclic drugs for treating depressed adults.* UpToDate datu bāze, 2010
12. **Hutchinson M.D., Traub S.J.** *Tricyclic antidepressant poisoning.* UpToDate datu bāze, 2010
13. **Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C.** *Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects.* Pharmacology & Therapeutics, Volume 116, Issue 3, December 2007, Pages 496-526
14. **Katon W., Ciechanowski P.** *Initial treatment of depression in adults.* UpToDate datu bāze, 2011
15. **Katz M.M., Bowden C.L., Frazer A.** *Rethinking depression and the actions of antidepressants: uncovering the links between the neural and behavioral elements.* Journal of Affective Disorders, Volume 120, Issues 1-3, January 2010, Pages 16-23
16. **Klerk O.L., Willemsen A.T.M., Bosker F.J., Meerlo P., Dierckx R.A., Boer J.A.** *The impact of depressive disorders and treatment with an antidepressant on the activity of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Result of 2 PET Studies.* Journal of Affective Disorders. Volume 122, Supplement 1, April 2010, Pages S30-S40
17. **Lanni C., Govoni S., Lucchelli A. and Boselli C.** *Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects* Cellular and Molecular Life Sciences, 2009, Volume 66, Number 18, Pages 2985-3008
18. **Nakajima S., Suzuki T., Watanabe K., Kashima H., Uchida H.** *Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions.* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Volume 34, Issue 2, 17 March 2010, Pages 259-264
19. **Tu N.D., Gonzales E.T.** *Management of nocturnal enuresis in children,* UpToDate datu bāze, 2010

20. **Spina E., Santoro V., D'Arrigo C.** *Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update.* Clinical Therapeutics, Volume 30, Issue 7, July 2008, Pages 1206-1227

21. **Zobel A., Maier W.** *Pharmacogenetics of antidepressive treatment.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2010, Volume 260, Number 5, Pages 407-417

Disertācijas, maģistru un bakalauru darbi:

1. **Венгеровский А.И.** *Лекции по фармакологии для врачей и провизоров.* 2007

Elektroniskie informācijas avoti

1. Datu bāze UpToDate [atsauce 21.06.2011-23.06.2011]. Pieejams internetā www.uptodate.com

2. Zāļu Valsts Aģentūra [atsauce 19.10.2010 – 22.06.2011]. Pieejams internetā www.zva.gov.lv

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs „Latvijā reģistrēto uz 2010. gadu antidepresantu lietošanas instrukcijas analīze” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Irina Antonova

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Kaspars Jēkabsons

Recenzents:

Darbs iesniegts LU MF dekanātā

Metodiķe: Juta Bārtule

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Komisijas sekretāre: Dr. farm. Kristīne Saleniece