

· 讲 座 ·

三环抗抑郁药的相互作用

汪春运

中图分类号: R749.053

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.01.031

在抗抑郁药的使用频度中,三环抗抑郁药(TCAs)之所以日渐向后排,不是因为它疗效不好,而是因为它不良反应大,不易耐受,过量时危险性大,故医生在使用 TCAs 期间,不但要掌握 TCAs 药效学,而且要熟悉 TCAs 的药物相互作用,这里将专门讨论 TCAs 的药物相互作用。

1 概 论

多数精神药物主要经肝细胞色素 P450 单氧合酶(CYP)代谢,称为 I 相氧化代谢;次要经葡萄糖醛酸结合代谢,称为 II 相代谢。CYP 是一系列酶,主要分布于肝,次要分布于小肠粘膜、肾和脑,少量分布于肺、淋巴细胞和胎盘。这里介绍 CYP 的概况。

1.1 CYP 分类

1.1.1 按所代谢的代谢物分类 CYP 分为外源性 CYP 和内源性 CYP,外源性 CYP 位于平滑内浆网膜上,代谢外来的生物体、毒素、诱变剂、致癌物和药物(包括精神药物);内源性 CYP 位于线粒体上,代谢内生的前列腺素、脂肪酸、类固醇和细胞壁蛋白。

1.1.2 按氨基酸排序的相似性分类 根据氨基酸排序的相似性,将 CYP 分为 4 个家庭(1~4) 5 个亚家族(A~E)和若干异构体(1,2 等)。氨基酸排序 >36% 相同的归为同一家族,在第一位上用阿拉伯数字命名(如 CYP2);氨基酸排序 >70% 相同的归为同一亚家族,在第二位上用英文大写字母命名(如 CYP2D);氨基酸排序完全相同但结构不同,归为异构体(即同功酶),在第三位上用阿拉伯数字命名(如 CYP2D6)^[1]。

1.1.3 重要的同功酶 在各种动物种属中,已证实有 30 多种同功酶,但对精神药物代谢重要的只有 1A2、2D6、3A4、2C19、2C9 和 2E1 酶。这 6 种同功酶代谢精神药物由多到少依次为 3A4 > 2D6 > 1A2 > 2C19 > 2C9 > 2E1^[1]。

1.2 药物相互作用危险性

每种酶都有特定的底物,底物就是经该酶代谢的化合物。酶的活性通过代谢底物的速率反映出

来,由遗传素质决定,受外源性抑制剂和诱导剂影响。外源性抑制剂(如药物)与另一种药物竞争酶的结合点,从而抑制酶活性;而外源性诱导剂刺激酶合成,从而提高酶活性。在药量变动(如开始、增量、中断或停药)时,药物相互作用潜力增加,影响药物相互作用的因素分为药物和病人因素。

1.2.1 药物因素 ①效价和浓度:外源性抑制剂/诱导剂的效价高,浓度高,临床意义就大,反之临床意义就小。②治疗指数:如果酶底物的治疗指数宽,如选择性 5-羟色胺再回收抑制剂(SSRIs),酶抑制剂增加药物水平就不易达中毒浓度;酶诱导剂降低药物水平就不易低于治疗浓度。相反,如果酶底物的治疗指数窄(如氯氮平),酶抑制剂增加药物水平就易达中毒浓度;酶诱导剂降低药物水平就易低于治疗浓度。③代谢途径:单一代谢途径的药物比多代谢途径的药物易发生药物相互作用,例如,只经 2D6 酶代谢的药物比同时经 1A2、2D6 和 3A4 酶代谢的药物易被药物相互作用所影响^[1];④有活性代谢物的药物效应不易为药物相互作用所影响。

1.2.2 病人因素 ①多种药物:内科疾病用多种药物治疗,再服抑制多代谢途径的药物,如氟伏沙明,易发生药物相互作用。②年老体弱:对药浓度的波动比常人敏感。③肝肾疾病:药物代谢或清除困难。④代谢强弱:个体的遗传素质决定是强代谢者还是弱代谢者,强代谢者用常规治疗量达不到治疗浓度,而弱代谢者已达中毒浓度^[1]。

1.2.3 理论和实际 一些酶抑制剂或诱导剂理论上能增加或降低药物浓度,而实际上并没有发生不良反应,因为人体有复原能力和体内平衡能力。另一些病人实际已达到中毒浓度,但因体内平衡能力代偿而未出现症状,此时仍应按中毒处理^[1]。

1.3 底物模型

1.3.1 概念 在试管和活体内,用经特定酶代谢的药物作为底物模型,用底物模型的体内代谢物浓度比底物模型浓度,该比值越高,说明酶活性越高;反之则酶活性越低。

1.3.2 条件 底物模型一般只经一种或主要经一种酶代谢,这样才有特异性。例如 2D6 酶的底物模

作者单位:210029 南京医科大学附属脑科医院

型有金雀花碱、异喹肼和右美沙芬^[1]。其中前两者只经 2D6 酶代谢,后者主要经 2D6 酶代谢,次要经 3A 酶代谢^[1]。

2 三环抗抑郁药与代谢途径

2.1 主要代谢酶 TCAs 主要经 1A2 和 2C19 酶去甲基化,经 2D6 酶羟基化^[2]。例如,阿米替林主要经 1A2 和 2C19 酶代谢为 N-去甲替林,然后经 2D6 酶代谢为 10-羟基去甲替林;丙咪嗪主要经 1A2 和 2C19 酶代谢为 N-去甲丙咪嗪,主要经 2D6 酶代谢为 2-羟基丙咪嗪;氯丙咪嗪主要经 1A2 和 2C19 酶代谢为去甲氯丙咪嗪,主要经 2D6 酶代谢为 8-羟基氯丙咪嗪。但 2-羟基丙咪嗪清除是去甲丙咪嗪清除的 5 倍,说明丙咪嗪是经 2D6 酶代谢为主的。

2.2 次要代谢酶 TCAs 次要经 3A4 和 2C9 酶代谢,例如,阿米替林经 3A4 酶代谢为 N-去甲替林,丙咪嗪经 3A4 酶代谢为 N-去甲丙咪嗪,氯丙咪嗪经 3A4 酶代谢为 N-去甲氯丙咪嗪。

2.3 葡萄糖醛酸结合 叔胺 TCAs(阿米替林、多虑平和丙咪嗪)经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢,与葡萄糖醛酸结合成季胺化合物^[2]。

2.4 抑制代谢途径 叔胺 TCAs 轻~中度抑制 1A2 酶(其中阿米替林抑制 1A2 酶活性比丙咪嗪弱)、2D6 酶^[3]和轻度抑制 3A4 酶^[1];抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[2],其中丙咪嗪还抑制 2E1 酶。

3 增加 TCAs 血浓度的药物

3.1 SSRI

3.1.1 氟西汀 氟西汀重度抑制 2D6 酶,中度抑制 2C9 酶,轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶,轻度抑制 1A2 酶,从而抑制 TCAs 代谢,增加 TCAs 血浓度。氟西汀 20~60mg/d 可增加 TCAs 血浓度 2~4 倍,引起不良反应,包括抗 α_1 、 H_1 受体(精力减退、精神运动性阻滞和镇静)和抗胆碱受体(口干和记忆减退)不良反应^[4]。

3.1.2 帕罗西汀 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶,轻度抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶,从而抑制去甲丙咪嗪代谢,增加其血药浓度。帕罗西汀 20mg/d 稳态浓度能增加去甲丙咪嗪血浓度达 327%~421%(增加 3~4 倍)^[4]。

3.1.3 氟伏沙明 氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶,中度抑制 3A4 和 2C9 酶,轻度抑制 2D6 酶,从而抑制 TCAs 代谢。当服氟伏沙明 100mg/d 时,阿米替林或氯丙咪嗪血浓度增加 4 倍,这就意味着服阿米替林或氯丙咪嗪 50mg/d 就能达到 200mg/d 的浓度,再高就可能引起中毒反应。

3.1.4 高剂量舍曲林 舍曲林轻~中度抑制 2D6

酶,轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶,尽管舍曲林 50mg/d 增加 TCAs 血浓度比其他 SSRI 轻,但当舍曲林高剂量时,仍能显著增加 TCAs 血浓度^[4]。

3.1.5 西酞普兰 西酞普兰代谢物去甲西酞普兰轻度抑制 2D6 酶^[4],从而抑制去甲丙咪嗪代谢,增加其血药浓度。给健康受试者服西酞普兰,可增加去甲丙咪嗪血浓度/时间曲线下面积达 50%^[4],中度降低 2-羟基去甲丙咪嗪血浓度。

3.1.6 度洛西汀 度洛西汀抑制 1A2 和 2D6 酶,从而抑制去甲丙咪嗪代谢,增加其血药浓度。服度洛西汀增加去甲丙咪嗪增加峰浓度 63%,曲线下面积 122%。

3.2 丙戊酸钠

丙戊酸钠抑制 2C19 和 2C9 酶,轻度抑制 3A4 酶,并抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[2],可增加阿米替林及其代谢物去甲替林血浓度,此时应监测阿米替林血浓度,必要时阿米替林减量^[2]。同理,丙戊酸钠也抑制氯丙咪嗪代谢,故同时服丙戊酸钠,可增加氯丙咪嗪中毒危险性,表现激越、意识模糊、幻觉、癫痫发作、昏迷、心动过速和尿潴留。此时应监测氯丙咪嗪血浓度,必要时氯丙咪嗪减量^[2]。

3.3 内科药物

3.3.1 西咪替丁 西咪替丁抑制 1A2、2D6 和 3A4 酶,从而抑制 TCAs 代谢,可显著增加多虑平、丙咪嗪、去甲丙咪嗪及其活性代谢物血浓度达 100% 以上^[1]。

3.3.2 奎尼丁 奎尼丁抑制 2D6 酶,从而抑制丙咪嗪代谢,当添加奎尼丁 1 或 10mM 时,就测不到丙咪嗪在代谢^[5],提示奎尼丁将大大增加丙咪嗪血浓度。

3.3.3 特比萘芬 抗真菌药特比萘芬重度抑制 2D6 酶,抑制阿米替林代谢,理论上增加其血药浓度。有研究显示 1 例 37 岁 2D6 酶活性正常的白人妇女,在服阿米替林、丙戊酸钠和奥氮平基础上,加服特比萘芬,不久出现极度口干、恶心和眩晕,大幅增加阿米替林和去甲替林血浓度,停用特比萘芬,减少阿米替林剂量,到 6 个月后,阿米替林和去甲替林血浓度还未回到治疗前水平^[6]。

4 降低 TCAs 血浓度的药物

4.1 卡马西平 卡马西平诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶,促进 TCAs(去甲替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪)降解,降低其血药浓度^[7]。

4.2 苯巴比妥 苯巴比妥诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶,促进 TCAs(去甲替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪)降解,降低其血药浓度^[7]。

4.3 苯妥英 苯妥英诱导 1A2、3A4 和 2C19 酶,尽管抑制 2C9 酶,但总体上还是促进 TCAs(去甲替

林、丙咪嗪和氯丙咪嗪) 降解,降低其血药浓度^[7]。

4.4 普里米酮 普里米酮(扑癫酮) 重度诱导 3A4 酶^[8],促进 TCAs(去甲替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪) 降低,降低其血药浓度^[7]。

4.5 布他比妥 巴比妥酸盐(包括布他比妥) 诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶,加速丙咪嗪代谢,降低其血药浓度^[9]。Garey 等^[9] 报告 1 例 44 岁的抑郁障碍女性住入精神科病房,丙咪嗪血浓度在正常范围,且迅速控制了抑制,因慢性头痛而服含布他比妥的药物 2 周后抑郁复燃,丙咪嗪浓度降低 50%。

4.6 吸烟 吸烟诱导 1A2 酶,加速丙咪嗪和氯丙咪嗪代谢,降低其血药浓度。给 22 例吸烟和非吸烟抑郁病人服丙咪嗪 3.5mg/kg/d(如体重 60 公斤的病人则为 210mg/d),比较其丙咪嗪稳态浓度,每天吸 15 支烟或 6 支雪茄以上称为吸烟者,既往 4 个月内根本非吸烟称为非吸烟者,结果发现吸烟者比非吸烟者丙咪嗪血浓度显著为低,提示吸烟者可能需更高的丙咪嗪剂量^[10]。John 等研究了 67 例服氯丙咪嗪的抑郁病人(38 例吸烟),90% 的吸烟者和 68% 的非吸烟者完成该研究,提示吸烟者比非吸烟者的氯丙咪嗪耐受性好;吸烟者比非吸烟者的平均氯丙咪嗪血浓度低。

5 不影响 TCAs 血浓度的药物

5.1 文拉法辛 文拉法辛轻度抑制 2D6 和 3A4 酶,理论上轻度抑制丙咪嗪和去甲丙咪嗪代谢,增加其血药浓度。Albers 等给健康受试者服文拉法辛 150mg/d,稍稍降低丙咪嗪和去甲丙咪嗪消除,增加曲线下面积分别达 27% 和 40%^[4],无临床意义。

5.2 吸烟 吸烟诱导 1A2 酶,理论上加速阿米替林和去甲替林代谢,降低其血药浓度,可是,多数研究发现,吸烟与阿米替林或去甲替林血浓度并无任何关联。Ziegler 等(1977) 研究了 65 例抑郁病人 35 例(18 例吸烟) 服阿米替林,30 例(19 例吸烟) 服去甲替林,剂量 50~200mg/d,吸烟定义为每天至少吸 10 支,而非吸烟则拒绝吸任何烟,结果发现吸烟组与非吸烟组之间的稳态 TCAs 血浓度或阿米替林转化为去甲替林的率无显著差异。但有研究却得出相反的结论,给 88 例抑郁病人单服去甲替林(23 例吸烟者) 或阿米替林联合去甲替林(17 例吸烟者) 至少 7 天,吸烟组比非吸烟组显著降低去甲替林和阿米替林+去甲替林血浓度($P < 0.05$)^[10]。根据以上资料,吸烟总体对阿米替林和去甲替林血浓度影响不大,当吸烟者服阿米替林或去甲替林时,无需调整剂量。

5.3 葡萄柚汁 葡萄柚汁经柚皮素抑制 1A2 酶,理论上抑制阿米替林和氯丙咪嗪代谢,增加其血药

浓度,但实际上不增加阿米替林和氯丙咪嗪血浓度:Vandel 等^[11] 给 7 例住院病人服阿米替林 100~150mg/d,另 7 例服氯丙咪嗪 112.5~225mg/d,第 1~2 天测定血药浓度为基线,第 3~4 天加服纯鲜葡萄柚汁 250ml 后,再测血药浓度,结果发现,阿米替林与葡萄柚汁之间无相互作用。1 例因同时服氯丙咪嗪和氟伏沙明未统计在内,葡萄柚汁平均增加氯丙咪嗪浓度 4.5%,增加去甲氯丙咪嗪浓度 10.5%^[11],无临床意义。

6 丙咪嗪不影响奎硫平血浓度

奎硫平主要经 3A4 酶代谢,次要经 2D6 酶代谢,丙咪嗪轻度抑制 3A4 酶,抑制 2D6 酶,理上抑制奎硫平代谢,增加其血药浓度。但实际上,给健康志愿者服丙咪嗪,并不影响奎硫平的药动学参数^[12]。

参 考 文 献

- [1] Ereshefsky L. Drug - drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine [J]. J Clin Psychopharmacol, 1996, 16(3): 37 - 50.
- [2] Fleming J, Chetty M. Psychotropic drug interactions with valproate [J]. Clin Neuropharmacol 2005, 28(2): 98 - 101.
- [3] Forget P, de Waroux BP, Wellemacq P, et al. Life - threatening dextromethorphan intoxication associated with interaction with amitriptyline in a poor CYP2D6 metabolizer: a single case re - exposure study [J]. J Pain Symptom Manage 2008, 36(1): 92 - 96.
- [4] Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2003, 17(5): 517 - 538.
- [5] Grimm MOW, Tschäpe JA, Grimm HS, et al. Altered membrane fluidity and lipid raft composition in presenilin - deficient cells [J]. Acta Neurol Scand 2006, 114(Suppl185): 27 - 32.
- [6] Meyer MC, Baldessarini RJ, Goff DC, et al. Clinically significant interactions of psychotropic agents with antipsychotic drugs [J]. Drug Saf, 1996, 15(5): 333 - 346.
- [7] Monaco F, Cicolin A. Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs [J]. Epilepsia, 1999, 40(Suppl 10): 71 - 76.
- [8] Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs [J]. Seizure 2008, 17(2): 141 - 144.
- [9] Garey KW, Amsden GW, Johns CA. Possible interaction between imipramine and butalbital [J]. Pharmacotherapy, 1997, 17(5): 1041 - 1042.
- [10] Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective [J]. CNS Drugs 2001, 15(6): 469 - 494.
- [11] Vandel P, Regina W, Reix I, et al. Grapefruit juice as a contraindication? An approach in psychiatry [J]. Encephale, 1999, 25(1): 67 - 71.
- [12] Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2000, 14(4): 301 - 319.

(收稿:2013-02-07)