

FLUOXETIN MINT SSRI ÉS HATÉKONY IONCSATORNA (CALCIUM) GÁTLÓ

Kecskeméti Valéria, Pacher Pál

Semmelweis Univ, Faculty of Medicine, Dept. of Pharmacology and Pharmacotherapy, Budapest

FLUOXETINE: AN SSRI AND EFFECTIVE ION (CALCIUM)-CHANNEL ANTAGONIST

The previous decade has witnessed a major expansion of knowledge of the role played by voltage sensitive ionic channels in the actions of various drugs, including antiarrhythmic, antiepileptic and more recently psychotropic drugs. These effects on ionic channels may underlie the therapeutic actions of the compounds but may also be responsible for the undesired side effects.

This paper reviews the actions of fluoxetine and other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on different ionic currents, which can explain some of their therapeutic as well as side effects. The paper primarily focuses on preclinical data, showing various effects of fluoxetine and citalopram on cardiac and smooth muscle preparations and in different epilepsy models (high K⁺- and pentylentetrazole-induced seizure) but it also includes supportive clinical evidence.

At concentrations of 0.5-50 mM, fluoxetine and citalopram exhibit depressant effects on Ca²⁺ and Na⁺- dependent electrophysiological parameters of different cardiac preparations and on cardiac Ca²⁺ current. At concentrations of 0.1-10 mM, fluoxetine and citalopram elicit relaxation of both vascular and intestinal smooth muscles. In pentylentetrazole-induced mouse epilepsy model fluoxetine pretreatment (5-20 mg/kg) has a protective, anticonvulsant effect, increasing the 60 min survival duration and seizure latency.

This paper also summarizes the recent data referring on the effects of fluoxetine and other SSRIs on neuronal and cardiac Na⁺, Ca²⁺ and K⁺ currents/channels. These data provide evidence for inhibition of L-N- and T type of voltage gated Ca²⁺ channels by fluoxetine at therapeutically relevant concentration. This inhibitory effect on neuronal Ca²⁺ channels of fluoxetine may contribute to its therapeutic action. These results also give evidence for inhibition of cardiac Na⁺, Ca²⁺ and more recently K⁺ channels by fluoxetine and citalopram at concentrations close to

therapeutic level. The inhibition of cardiac Ca²⁺, Na⁺ and K⁺ and vascular Ca²⁺ channels by fluoxetine and citalopram may explain most cardiovascular side effects observed occasionally with the drugs during the chronic treatment. The inhibitory effects on cardiac Ca²⁺, Na⁺ and K⁺ channels of fluoxetine and citalopram may result in antiarrhythmic/proarrhythmic actions. Taking all these into consideration, in depressed patients having also cardiac or liver disorders, ECG control may be suggested during SSRIs therapy.

KEYWORDS: antidepressant drugs, fluoxetine, citalopram, cardiac and smooth muscles, voltage-gated ion-channel, anticonvulsant effect

ÖSSZEGRÖZÉS

Az elmúlt évtizedekben az elektrofiziológiai módszerek nagyfokú fejlődése eredményeként megnőtt azon közlemények száma, amelyek bizonyították, hogy a jól ismert ioncsatornákra ható gyógyszerek (antiarrhythmias, görcsgátló szerek) mellett számos más támadáspontú gyógyszer (antidepresszánsok, antipszichotikumok, antihistaminok stb) direkt hatást gyakorolhat különböző, elsősorban feszültség függő ioncsatornákra. Ezek az ioncsatorna hatások részben hozzájárulnak a gyógyszerek hatásmódjának pontosabb megismeréséhez, részben felelősek lehetnek a nem kívánatos mellékhatásokért.

A jelen közlemény összefoglalja a fluoxetin és a többi szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) hatással rendelkező antidepresszáns különböző ioncsatornákra való hatását, mely szerepet játszhat a gyógyszerek terápiás és mellékhatásaiban. A munka elsősorban a fluoxetin és a citalopram szív- és simaizom készítményekre, valamint a működésüket szabályozó ioncsatornákra való hatásra koncentrálna. A közlemény részletezi a fluoxetin két epilepszia modellen (pentetrazol-okozta és a nagy K⁺ koncentráció kiváltotta görcsaktivitás) kifejtett védő hatását, valamint idegsejtek ioncsatornáira gyakorolt aktivitását. Mind a saját, mind az irodalmi adatok

igazolták, hogy a fluoxetin és a citalopram; 0,5-50 mM koncentrációban gátolta különböző szívizom készítményeken a Na⁺ és Ca²⁺ csatornától függő elektrofiziológiai paramétereket, illetve az elemi Ca²⁺ áramot; 0,1-10 mM koncentrációban egyaránt elernyedést okozott a különböző ér- és bélsimaizom készítményeken. A fluoxetin (5-20 mg/kg s.c.) protektív hatást gyakorolt egeren pentetrazol (100 mg/kg s.c.) okozta görcsaktivitással szemben, növelve a túlélési százalékot és időt, valamint a görcs latencia időt. A fenti görcsgátló hatást a fluoxetin idegsejteken igazolt L, N és T típusú Ca²⁺ csatornákra való gátló hatása magyarázhatja.

Az idegi Ca²⁺ csatornákra gyakorolt gátlás, mely a terápiás vérszintnek megfelelő koncentrációban következik be, hozzájárulhat és kiszélesítheti a fluoxetin terápiás indikációját. A fluo-

xetin érsimaizmon feltételezett Ca²⁺ csatorna gátlása magyarázatul szolgálhat a fluoxetin terápia során időnként jelentkező vérnyomáscsökkenésért és syncopeért. A szívizom Na⁺, Ca²⁺ és az újabb adatok szerint K⁺ csatornáin bekövetkező gátlás antiarrhythmias, illetve proarrhythmias hatást válthat ki, és felelős lehet a fluoxetin és citalopram terápia során jelentkező kardiális mellékhatásokért. Bár a SSRI antidepresszánsok a tri-és tetraciklikus antidepresszánsokhoz képest sokkal kevesebb mellékhatással rendelkeznek, a fenti adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy szív- és érrendszeri betegségekben (illetve májbetegségben) szenvedő betegeknél a terápia folyamán tanácsos a gyakori EKG kontroll.

KULCSSZAVAK: antidepresszív szerek, fluoxetin, citalopram, szív- és simaizom hatások, feszültségfüggő ioncsatornák, görcsgátlás