

به نام خدا

داروهای موثر در درمان اضطراب و افسردگی

دکتر رضا ولیزاده دانشیار دانشگاه ع.پ.ایلام

Depressive Disorders

Disruptive Mood Dysregulation Disorder

Major Depressive Disorder, Single and Recurrent Episodes

Persistent Depressive Disorder (Dysthymia)

Premenstrual Dysphoric Disorder

Substance/Medication-Induced Depressive Disorder

Mood disorder Due to Another Medical Condition

Other Specified Depressive Disorder Unspecified Depressive Disorder

Anxiety Disorders Separation Anxiety

Disorder Selective Mutism

Specific Phobia

Social Anxiety Disorder (Social Phobia)

Panic Disorder Panic Attack (Specifier)

Agoraphobia

Generalized Anxiety Disorder •

3 Substance/Medication-Induced Anxiety Disorder

Anxiety Disorder Due to Another Medical Condition

Other Specified Anxiety Disorder Unspecified Anxiety Disorder

Obsessive-Compulsive and Related Disorders

Body Dysmorphic Disorder

Hoarding Disorder

Trichotillomania (Hair-Pulling Disorder)

Excoriation (Skin-Picking) Disorder

Substance/Medication-Induced Obsessive-Compulsive and Obsessive-Compulsive and Related Disorder Due to Another Medical Condition

Other Specified Obsessive-Compulsive and Related Disorder Unspecified

Obsessive-Compulsive and Related Disorder

Trauma- and Stressor-Related Disorders

Reactive Attachment Disorder

Disinhibited Social Engagement Disorder

Posttraumatic Stress Disorder

Acute Stress Disorder

Adjustment Disorders

Other Specified Trauma- and Stressor-Related Disorder Unspecified

Trauma- and Stressor-Related Disorder

Somatic Symptom and Related Disorders

Somatic Symptom Disorder

Illness Anxiety Disorder

Conversion Disorder (Functional Neurological Symptom Disorder)

Psychological Factors Affecting Other Medical Conditions Factitious

Disorder Other Specified Somatic Symptom and Related Disorder

Unspecified Somatic Symptom and Related Disorder

Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study

association remained significant in multiple sensitivity analyses. Exploratory analyses suggest that **this association was also significant for SSRI and non-SSRI antidepressants, and for fluoxetine, paroxetine, escitalopram, venlafaxine, and mirtazapine (all $p < 0.05$).** These results suggest that **antidepressant use could be associated with lower risk of death or intubation in patients hospitalized for COVID-19.** Double-blind controlled randomized clinical trials of antidepressant medications for COVID-19 are needed

**Figure 3. FDA-Approved Indications
for Various Antidepressants**

Class of ADs	Neuropathic	Fibromyalgia	Nociceptive
MAOI	X	X	X
TCA's	X	X	X
SSRIs	X	X	X
Atypical ADs	X	X	X

SNRIs	Neuropathic	Fibromyalgia	Nociceptive
Venlafaxine	X	X	X
Desvenlafaxine	X	X	X
Duloxetine	✓	✓	✓
Milnacipran	X	✓	X

MAOI, Monoamine oxidase inhibitor;
x, not FDA approved, check, FDA approved

- داروهای SSRI خانواده ای با ساختار شیمیایی متنوع میباشند که اثر عمده آنها ،مهارناقل سروتونین (SERT)میباشد.
-

- این داروها عوامل خط اول درمان افسردگی و اختلالات اضطرابی و وسواس را تشکیل میدهند. فلوکستین اولین دارو و رایج ترین داروی ضد افسردگی در سراسر جهان است.

- محبوبیت این داروها عموما به علت سادگی مصرف، ایمنی در دوزهای مصرفی بالا ، تحمل نسبی ، هزینه و طیف گسترده مصرف آن میباشد.

داروهای SSRIs شامل:

فلوکستین

سرترالین

پاروکستین

سیتالوپرام

استالوپرام

فلوکسامین: هر چند یک SSRIs ضد افسردگی است ولی توسط FDA فقط برای اختلال
وسواس جبری توصیه شده است.

فارماکوکینتیک

- تمام داروهای SSRI پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب می شوند و پس از ۶ ساعت به حداکثر غلظت خود می رسند. فلوکستین طولانی ترین نیمه عمر را دارد که ۲ تا ۳ روز است. نیمه عمر سرتراپین ۲۶ ساعت است. مصرف داروهای SSRI همراه غذا تاثیر زیادی بر جذب نداشته و میتوان به این طریق میزان بروز تهوع و اسهال ناشی از آنها را کاهش دهد.
- فلوکستین و پاروکستین، مهارکننده های قدرتمند ایزوآنزیم CYP2D6 میباشند، که این امر اساس پتانسیل تداخلات دارویی میباشد. در مقابل فلوواکسامین مهارکننده CYP3A4 است
- SSRI ها بر خلاف TCA یا SNRI ها دارای اثرات کمی بر سایر ناقلین مانند گیرنده های آدرنرژیک B یا ناقل نوراپی نفرین، NET میباشند. اتصال به ناقل سروتونین با مهار تونیک سیستم دوپامینی همراه می باشد

فارماکودینامیک

فوائد بالینی SSRIs ناشی از مهار نسبتاً انتخابی بازجذب سروتونین و اثر ناچیز آنها بر بازجذب نوراپی نفرین و دوپامین است.

اندیکاسیونهای درمانی SSRIs

- ۱. افسردگی : فلوکستین، سرترالین، پاروکستین و سیتالوپرام برای درمان افسردگی خفیف تا متوسط توصیه میشود. تاثیر **SNRIs** و **TCA** برای درمان افسردگی شدید غالباً بیش از **SSRIs** است. مقایسه مستقیم مزایای داروهای **SSRIs** نشان داده که هیچ کدام از آنها برتری کلی نسبت به سایر جهت درمان افسردگی ندارد.
- ۲. کاربرد در خودکشی: مصرف **SSRI** سبب کاهش خطر خودکشی میشود. تعداد کمی از مصرف کنندگان فلوکستین دچار اضطراب و بی قراری شدید میشوند که احتمالاً میتواند سبب وخامت افکار خودکشی شود.
- ۳. کاربرد در حین و پس از حاملگی
- ۴. کاربرد در افسردگی مزمن و اختلالات اضطرابی در سالمندان

- ۵. اختلال دیس فوریک پیش از قاعدگی: این داروها تغییرات رفتاری و خلقی طی مدت یک هفته قبل از شروع قاعدگی را کاهش میدهند.

- ۶. علاوه بر کاربرد عمده SSRI در افسردگی ، این داروها جهت **GAD ، PTSD ، OCD ،** اختلالات پانیک ، **PMDD** و پرخوری نیز اندیکاسیون مصرف دارند.

Table 1. FDA-Approved SSRIs

Generic	Trade Name	Approved Uses
Citalopram	Celexa	Depression
Escitalopram	Lexapro	Depression, generalized anxiety
Fluoxetine	Prozac	Depression, OCD, bulimia, panic disorder
	Sarafem	PMDD
Fluvoxamine	Luvox	OCD
Paroxetine	Paxil	Depression, OCD, generalized anxiety, panic disorder, social anxiety, PTSD
Sertraline	Zoloft	Depression, OCD, panic disorder, social anxiety, PTSD, PMDD
Vilazodone	Viibryd	Depression

OCD: obsessive-compulsive disorder; PMDD: premenstrual dysphoric disorder; PTSD: posttraumatic stress disorder; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

FDA-Approved Antidepressants for Pediatric Use

Chemical Name	Brand Name	Disorder
Fluoxetine	Prozac	Depression/OCD
Escitalopram	Lexapro	Depression
Duloxetine	Cymbalta	General Anxiety Disorder
Fluvoxamine	Luvox	OCD
Sertraline	Zoloft	OCD

<i>Medication</i>	<i>Minimum (mg)</i>	<i>Maximum (mg)</i>	<i>Low (mg)</i>	<i>Medium (mg)</i>	<i>High (mg)</i>
Fluoxetine	20	80	20-30	40-50	60-80
Sertraline	50	200	50-75	100-175	200
Paroxetine	20	60	20-30	40-50	60
Fluvoxamine	150	300	50-150	200-250	300-350
Citalopram	20	60-80	20-30	40-50	60-80
Escitalopram	10	40	10-15	20-25	30-40

These dose categories were defined *a priori* and were calculated based on fluoxetine equivalents of SSRIs used in previous meta-analytic studies of antidepressants and according to the American Psychiatric Association dose recommendations for individual SSRIs in Obsessive-Compulsive Disorder.^{9,11}

روشهای محدود کردن عوارض جانبی SSRIs

اکثر عوارض جانبی داروهای SSRIs طی هفته اول و دوم آشکار میشوند و در صورتی که مصرف دارو با همان دوز ادامه داده شود، عموماً خود به خود کاهش می یابد یا برطرف میشود. با این حال ۱۵٪ افراد حتی قادر به تحمل کمترین دوزهای SSRIs نیز نیستند.

روشی که میتوان در مورد این افراد بکار برد تقسیم بندی دوز دارو در طی هفته است یعنی ۳، ۲ یا ۴ روز در هفته مصرف شوند.

روشهای تقویت اثر SSRIs

در بیماران افسرده ای که به داروهای SSRIs پاسخ نسبی داده اند میتوان از روش تقویت (درمانهای ترکیبی، نظیر تجویز بوپروپیون به همراه یک SSRI) که فواید اضافی قابل ملاحظه ای دارد، استفاده کرد.

اضافه کردن لیتیوم، لووتیروکسین، یا آمفتامین نیز پاسخهای درمانی مطلوبی را ایجاد کرده است.

عوارض جانبی SSRIs

۱. اختلال عملکرد جنسی:

شایع ترین عارضه جانبی SSRIs است (۸۰٪). شایعترین شکایات بیماران، مهار ارگاسم و کاهش لیبیدو است که وابسته به دوز است.

این عارضه طی چند هفته ابتدایی مصرف این دارو برطرف نمی شود بلکه معمولاً با مصرف دارو ادامه پیدا میکند.

روشهای جلوگیری از این عارضه عبارتند از کاهش دوز دارو، تغییر رژیم درمانی به بوپروپیون، اضافه کردن ترکیب پیوسته رهش بوپروپیون و یا اضافه کردن سیلدنافیل و دوزهای کم آمفتامین.

۲. عوارض گوارشی:

شایعترین شکایات عبارتند از تهوع، اسهال، بی اشتهایی، استفراغ و سوءهاضمه، که وابسته به دوز و موقتی هستند و معمولاً پس از چند هفته از بین میروند.

پاروکستین-CR به دلیل داشتن روکش روده ای بهتر تحمل میشود.

فلوکستین شایع ترین دارو است که موجب بی اشتهایی میشود (ولی برخی از بیماران با این دارو دچار افزایش وزن میشوند)

۳. افزایش وزن:

حدود یک سوم افرادی که از SSRIs استفاده میکنند دچار افزایش وزن میشوند. پاروکستین شایعترین SSRIs است که موجب افزایش وزن میشود.

۴. سردرد :

میزان بروز آن ۱۸ تا ۲۰٪ است. فلوکستین شایع ترین عامل سردرد است.

از سوی دیگر ، تمام **SSRIs** برای پیشگیری از میگرن و سردردهای تنشی در بسیاری از افراد مؤثر هستند.

سردرد معمولاً در هنگام صبح رخ داده و با آسپرین و استامینوفن درمان میشود و این عارضه معمولاً خود به خود بعد از چند هفته بهبود میابد.

۵. اضطراب:

فلوکستین به ویژه در هفته اول مصرف، بیش از سایر داروهای این گروه موجب بروز اضطراب و بی قراری میشود.

معمولا این اثرات پس از یکماه جای خود را به کاهش کلی اضطراب بیمار میدهند

تجویز بنزو دیازپین میتواند در صورت بروز اضطراب در شروع درمان با این داروها مفید باشد.

۶. بی خوابی و رخوت:

تاثیر اصلی داروهای SSRIs بهبود خواب بیمار است که در نتیجه درمان افسردگی و اضطراب رخ میدهد. با این حال حدود یک چهارم دچار مشکلات خواب یا خواب آلودگی مفرط می شوند.

فلوکستین بیش از سایر داروها موجب بی خوابی میشود و به همین دلیل غالبا صبح ها مصرف میشود.

سیتالوپرام و مخصوصا پاروکستین، بیش از آنکه موجب بی خوابی شود، خواب آلودگی ایجاد می کنند.

بی خوابی ناشی از SSRIs را میتوان با مصرف بنزودیازپینها برطرف نمود.

۷. کابوسهای شبانه و رویاهای واضح:

بسیار اندک رخ میدهد و بعد از چند هفته بطور خودبخود برطرف میشود.

۸. تشنج:

در یک دهم درصد گزارش شده است. تشنج در اثر مصرف دوزهای زیاد SSRIs (فلوکستین بیشتر از ۱۰۰ میلی گرم) شایعتر است.

- ۹. علایم اکستراپیرامیدال:

- لرزش (ترمور) در ۵ تا ۱۰٪ مشاهده میشود. بقیه اختلالات حرکتی نادرند. عوارض جانبی

اکستراپیرامیدال بیش از همه با مصرف فلوکستین ارتباط دارد. (با دوزهای بالاتر از ۴۰ میلی گرم)

۱۰. اثرات آنتی کولینرژیک:

پاروکستین اثرات آنتی کولینرژیک خفیفی دارد (خشکی دهان، یبوست و sedation) و وابسته به دوز هستند. سایر عوامل SSRIs نیز در ۲۰٪ افراد موجب خشکی دهان میشود، این عارضه به مرور زمان ممکن است برطرف شود.

- ۱۱. اثرات جانبی هماتولوژیک:
-

- پاروکستین و فلوکستین در موارد نادری سبب بروز نوتروپنی قابل برگشت میشوند.

۱۲. اختلالات گلوکز و الکترولیتها:

SSRIs به ندرت موجب کاهش غلظت گلوکز می گردد. بنابراین افراد مبتلا به دیابت را باید به دقت تحت نظر گرفت.

۱۳. بثورات و واکنشهای آلرژیک:

انواع مختلف بثورات در ۴۰٪ و ندرتا حساسیت ریوی و تنگی نفس ایجاد میشود. مصرف داروهای SSRIs در افرادی که دچار راشهای ناشی از آنها میشوند باید قطع شوند.

۱۴. گالاکتوره:

SSRIs میتوانند موجب گالاکتوره قابل برگشت شوند (ناشی از تداخل با تنظیم دوپامینرژیک

ترشح پرولاکتین)

۱۵. سندرم سروتونین:

تجویز همزمان یک داروی **SSRIs** با یک عامل **MAOIs** میتواند غلظت سروتونین پلاسما را تا سطوح توکسیک افزایش داده و مجموعه علایمی ایجاد کند که سندرم سروتونین خوانده میشوند.

علائم این سندرم وخیم و مرگبار که در نتیجه تحریک مفرط سروتونینی رخ می دهد، به ترتیب افزایش شدت سیر آن عبارتند از : ۱. اسهال ۲. ناآرامی ۳. بیقراری مفرط، هیپر رفلکسی و عدم ثبات اتونوم همراه با احتمال نوسانات سریع علائم حیاتی ۴. میوکلونوس، تشنج، هیپرترمی، لرزش غیر قابل کنترل و سفتی ۵. دلیریوم، کوما، استاتوس اپیلپتیکوس، کلاپس قلبی-عروقی و مرگ.

درمان سندرم سروتونین عبارتست از رفع و از میان بردن عوامل مسبب و انجام سریع مراقبتهای جامع و حمایتی، همراه با تجویز نیتروگلیسرین، سیپروهیتادین، پتوهای خنک کننده، کلرپرومازین، دانترولن، بنزودیازپینها، داروهای ضد تشنج، تهویه مکانیکی و داروهای فلج کننده.

• ۱۶. سندرم قطع مصرف:

قطع ناگهانی مصرف SSRIs موجب بروز سندرمی میشود که علایم آن عبارتند از گیجی، ضعف، پarestزی، و علایم شبیه میگرن.

معمولاً برای ایجاد سندرم قطع ، حداقل باید ۶ هفته مصرف شده باشد، این عارضه معمولاً پس از ۳ هفته خود به خود برطرف میشود.

فلوکستین کمتر از سایر عوامل این گروه موجب بروز علایم ترک میشود، چون نیمه عمر متابولیت آن بیش از یک هفته است. بنابراین میتوان از آن برای درمان علایم قطع مصرف SSRIs استفاده کرد.

Table 2. Dosing of Antidepressants

Class	Drug	Range (mg/day)
SSRIs	Citalopram (Celexa)	20-40
	Escitalopram (Lexapro)	10-20
	Fluoxetine (Prozac)	20-60
	Paroxetine (Paxil)	20-60
	Sertraline (Zoloft)	50-200
TCAs	Amitriptyline (Elavil)	100-300
	Clomipramine (Anafranil)	100-250
	Desipramine (Norpramin)	100-300
	Doxepin (Sinequan)	100-300
	Imipramine (Tofranil)	100-300
	Nortriptyline (Pamelor)	50-150

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TCA: tricyclic antidepressant.

Source: Reference 5.

FLUOXETINE(PROZAC)

Cap 10mg

Cap 20mg

Syrup 20mg|5ml

دوز شروع آن برای درمان افسردگی معمولاً ۱۰ یا ۲۰ میلی گرم در روز به صورت خوراکی است. (عموماً صبح ها)

به علت نیمه عمر طولانی و متابولیت آن، ایجاد سطح خونی پایدار آن به ۴ هفته زمان احتیاج دارد.

کارایی مصرف روزانه ۲۰ میلی گرم آن برای درمان افسردگی با کارایی دوزهای بالاتر آن مشابه است. حداکثر دوز توصیه شده در وسواس ۸۰ میلی گرم در روز است. (دوز بالاتر سبب تشنج میشود).

بین قطع مصرف داروهای MAOIs و شروع مصرف فلوکستین حداقل باید ۲ هفته فاصله باشد. مصرف فلوکستین نیز حداقل باید ۵ هفته قبل از شروع درمان با داروهای MAOIs قطع شود.

برای به حداقل رساندن عوارض زودرس فلوکستین شامل اضطراب و آریتمیون، میتوان آن را با دوز ۱۰-۵ میلی گرم و یک روز در میان شروع کرد.

SERTRALINE(ZOLOFT)

- Tab 25mg
- Tab 50mg
- Tab 100mg
- Cap 50mg
- Cap 100mg

دوز سرتراالین برای شروع درمان افسردگی ۵۰ میلی گرم یکبار در روز است. در صورتی که پس از ۱ تا ۳ هفته پاسخی مشاهده نشود میتوان دوز آنرا هر هفته ۵۰ میلی گرم افزایش داد تا حداکثر به ۲۰۰ میلی گرم یکبار در روز برسد.

سرتراالین عموماً هنگام غروب مصرف میشود چون پیش از آنکه بی خوابی ایجاد کند اثرات تسکینی به دنبال دارد.

در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبد و کلیه، دوز دارو را باید کاهش داد.

اتصال پروتیینی: ۹۵%

حجم توزیع (L/Kg): ۹۷-۱۲

طبقه بندی مصرف در حاملگی: گروه B

نیمه عمر: ۱-۳ روز

نیمه عمر متابولیت فعال: ۱۸۰ ساعت

دفع: کلیه

تداخلات:

مصرف همزمان با دیازپام ممکن است باعث افزایش نیمه عمر دیازپام شود.

از مصرف همزمان این دارو با داروهایی که به مقدار زیاد به پروتیین باند میشوند (وارفارین) باید خودداری کرد.

داروهای مهار کننده آنزیم منوآمین اکسیداز

مصرف همزمان با دکسترومتورفان میتواند موجب توهمات بینایی شود.

PAROXETINE(PAXIL)

Tab 10-20-30-40mg

Oral suspension 10mg|5ml

دوز پاروکستین برای شروع درمان افسردگی معمولاً ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم در روز است. دوز دارو هنگامی افزایش داده میشود که پس از ۱ تا ۳ هفته پاسخ کافی مشاهده نگردد.

بیشترین احتمال سندرم ترک در مصرف این دارو است چون استتخاخاص آنتی کولینرژیک دارد.

پاروکستین-CR را باید به صورت دوز منفرد روزانه ، معمولاً هنگام صبح ، مصرف نمود. دوز اولیه ، ۲۵ میلی گرم است. (12|5-25-37|5 Tab)

- اتصال پروتیینی: ۹۸%
- حجم توزیع: ۲۰
- طبقه بندی مصرف در حاملگی: گروه C
- نیمه عمر: ۲۴ ساعت
- نیمه عمر متابولیت فعال: ۱۰۴-۶۲ ساعت
- دفع: متابولیت های این دارو از راه ادرار و مدفوع دفع می شوند.
- تداخلات: مصرف این دارو باعث کاهش کلیرانس دیازپام و تولبوتامید میشود.
- مصرف همزمان با **MAOI** باعث بروز اختلالات خطرناک مغزی، هیپرتانسیون، ناپایداری اتونوم، کما و مرگ می گردد. بین مصرف این داروها باید حداقل دو هفته فاصله باشد.
- مصرف همزمان با وارفارین باعث افزایش سطح پلاسمایی پاروکستین میشود.
- سایمتیدین باعث افزایش سطح پلاسمایی و نیمه عمر این دارو میگردد.

تداخلات دارویی

تجویز همزمان پاروکستین و ترامادول در افراد مسن سبب بروز سندرم سروتونین شود.

- عوامل SSRI با اکثر داروهای دیگر تداخلی ایجاد نمی کند.

- سندرم سروتونین ممکن است در نتیجه مصرف همزمان این دارو با عوامل MAOIs، L-تریپتوفان، لیتيوم، یا سایر داروهای ضد افسردگی که جذب سروتونین را مهار میکنند رخ می دهد.

- فلوکستین، سرتالین و پاروکستین میتوانند غلظت های پلاسمایی TCA را به قدری افزایش دهند که موجب مسمومیت بالینی با آنها شود.

- مصرف همزمان لیتيوم با تمام داروهای سروتونرژیک به علت احتمال بروز تشنج باید با احتیاط باشد.

- فلوکستین سطح دارویی کاربامازپین و فنی توین را پایین می آورد و میتواند باعث تشنج گردد.

- سرتالین با جدا کردن وارفارین از پروترومبین باعث افزایش PT خواهد شد.

CITALOPRAM(CELEXA)

Tab	20mg
Tab	40mg
Oral Drops	40mg/ml

اتصال پروتیینی: ۸۰٪

حجم توزیع: ۱۵

نیمه عمر: ۳۵ ساعت

دفع: این دارو در کبد متابولیزه میشود و بطور عمده از راه ادرار دفع میشود.

طبقه بندی مصرف در حاملگی: گروه C

دوز معمول برای شروع درمان با سیتالوپرام در هفته اول ۲۰ میلی گرم در روز است که پس از آن عموماً به ۴۰ افزایش داده میشود.

تداخلات: کاربامازپین، لیتیوم، باربیتوراتها، بنزودیازپین، داروهای ضد قارچ و ماکرولیدها، بتابلوکرها، MAOIs

ESCITALOPRAM(LEXAPRO)

Tab

10-20 mg

Oral Solution

5mg|5ml

- نیمه عمر : ۲۷-۳۲ ساعت
- حجم توزیع: ۱۲-۱۵
- اتصال پروتئینی: ۸۰%

اسیتالوپرام باید با دوز ۱۰ میلی گرم در روز به صورت دوز منفرد روزانه، شروع شود، اگر پاسخ ندادند بعد از یکماه میتوان به ۳۰ میلی گرم در روز رساند.

FLUVOXAMINE(LUVOX)

- Tab 50mg
 - Tab 100mg
-

- این دارو برای درمان OCD ابتدا روزانه ۵۰ میلی گرم از راه خوراکی و هنگام خواب تجویز میشود. دوزاژ دارو را میتوان هر ۴-۷ روز به میزان ۵۰ میلی گرم افزایش داد. حداکثر دوز روزانه ۳۰۰ است.
- طبقه بندی مصرف در حاملگی: گروه C
- نیمه عمر : ۱۶-۲۴ ساعت
- نیمه عمر متابولیت فعال: ۱۶-۱۴ ساعت
- حجم توزیع: ۲۵
- اتصال پروتئینی: ۸۰%
- دفع : این دارو در کبد متابولیزه شده و از طریق ادرار دفع میشود.
- تداخلات : بنزودیازپین ها ، توفیلین ، وارفارین ، کاربامازپین ، کلوزاپین ، متادون ، TCA ، ديلتيازَم، ليتيوم و تريپتوفان.

SSRI	Significant pharmacokinetic interactions (increased plasma levels and potential adverse effects)	Significant pharmacodynamic interactions
Fluvoxamine – a potent inhibitor of CYP 1A2, 2C19 and weak inhibitor of 3A4 and 2C9	Agomelatine* Some benzodiazepines (eg diazepam, alprazolam and bromazepam) Caffeine + Clozapine* Duloxetine* Haloperidol Melatonin Olanzapine + Proton pump inhibitors Phenytoin* Quetiapine Theophylline* Tricyclic antidepressants* (eg amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, maprotiline and trimipramine) Warfarin*	Potential serotonin syndrome when combined with: Other serotonin-enhancing antidepressants Tramadol Fentanyl Buspirone St John's Wort Lithium Ondansetron Linezolid Increased risk of bleeding (particularly upper GI bleed) with: NSAIDs Warfarin and other anticoagulants Antiplatelets

Fluoxetine, paroxetine – potent inhibitor of CYP 2D6	Aripiprazole Atomoxetine Carvedilol Clozapine + Donepezil Galantamine Metoprolol Risperidone + Tricyclic antidepressants* (eg amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine, maprotiline and trimipramine)	Other pharmacodynamic interactions to consider: Other drugs which can also cause sexual dysfunction (antipsychotics), GI effects (acetylcholinesterase inhibitors) or hyponatraemia (thiazide diuretics).
Sertraline	Clozapine+ Unlikely to cause other clinically significant pharmacokinetic drug interactions	
Citalopram, escitalopram	Unlikely to cause clinically significant pharmacokinetic drug interactions but contra- indicated with other drugs which can prolong QT interval.	

*Avoid – high risk combination either due to the clinical significance or the potential toxicity of the affected drug
+ Use with caution – monitor the combination closely for any adverse effects

Table 1. Summary of drug-drug interaction between psychotropics and pharmacological treatments used for COVID-19

Psychotropic Medication		Lopinavir/Ritonavir	Chloroquine/ hydroxychloroquine	Implication
Antidepressants	SSRIs			↑ risk for serotonin syndrome and hypoglycemia
		Fluoxetine	↑ Ritonavir via CYP2D6 and CYP3A4	Risk of hypoglycemia
		Sertraline	↑ Sertraline via CYP3A4	Risk of hypoglycemia
		Citalopram		↑QTc
		Escitalopram		↑QTc
		Paroxetine	↓ Paroxetine via CYP2D6 and protein binding displacement	Risk of hypoglycemia
	SNRIs	Fluvoxamine	↑ Ritonavir via CYP3A4	Risk of hypoglycemia
				↑QTc
				↑QTc
				↑QTc
Antidepressants	TCAs		↑ TCAs via CYP2D6	↑QTc
	MAOIs			Risk of hypoglycemia

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

Caution in patients with diabetes

	MAOIs		Risk of hypoglycemia	Caution in patients with diabetes
	Bupropion	↓ Bupropion via CYP2B6		Monitor clinical effectiveness of bupropion
	Trazodone	↑ Trazodone via CYP3A4	↑ QTc	Cardiac monitoring especially in high-risk patients Sedation may also occur
	Mirtazapine	↑ Mirtazapine via CYP3A4		Use the lowest efficient dose
	Vortioxetine	↑ Vortioxetine via CYP2D6		Not clinically significant
	Vilazodone	↑ Vilazodone via CYP3A4		Dose reduction by 50% or using and alternative is suggested
Mood stabilizers	Valproic acid	↓ Valproate ↑ Lopinavir		Monitor for lopinavir toxicity and virologic response
	Lamotrigine	↓ Lam via UGTs		A dose increase is recommended
	Carbamazepine	↓ Lopinavir	↑ Chloroquine	
	Lithium			

		Citalopram	Escitalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline
	TdP Risk	Known	Known	Conditional	Conditional	Conditional	Conditional
Azithromycin	Known	↔♥	↔♥	↔	↔	↔	↔
Atazanavir	Conditional	↑♥	↑♥	↔	↔	↑↓?	↔
Anakinra	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Baricitinib	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bamlanivimab	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Chloroquine	Known	↔♥	↔♥	↑♥	↑♥	↑♥	↔
Canakinumab	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Casirivimab/Imdevimab	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dexamethasone	Not Classified	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enoxaparin	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Favipiravir	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocortisone	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydroxychloroquine	Known	↔♥	↔♥	↑♥	↑♥	↑♥	↔

Hydroxychloroquine	Known	↔♥	↔♥	↑♥	↑♥	↑♥	↔
Ivermectin	Not Classified	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Interferon beta	Not Classified	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	Possible	↑♥	↑♥	↑	↑	↑↓?	↓49%
Nitazoxanide	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Remdesivir	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ruxolitinib	Not Classified	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ribavirin	Not Classified	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sarilumab	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tocilizumab	Not included	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Risk Rating: Zone Red: Extremely significant interaction. These drugs should not be co-administered; Zone Orange: Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring; Zone Yellow: Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required; Zone Green: No clinically significant interaction or does not require any action.

Type of interaction: The heart symbol (♥): One or both drugs may cause QT prolongation and/or torsades des pointes (TdP). ECG monitoring is advised if co-administered; ↑/↓ Potential increased/decreased exposure of SSRIs; ++ No significant effect on drug serum levels.

TdP Risk: Risk Categories for Drugs that prolong QT and TdP: Known Risk of TdP (these drugs prolong the QT interval and are clearly associated with a known risk of TdP, even when taken as recommended); Possible Risk of TdP (these drugs can cause QT prolongation but currently lack evidence for risk of TdP when taken as recommended); Conditional Risk of TdP (these drugs are associated with TdP but only under certain conditions of their use (e.g. excessive dose, in patients with conditions such as hypokalemia, or when taken with interacting drugs) or by creating conditions that facilitate or induce TdP (e.g. by inhibiting metabolism of QT-prolonging drugs or by causing an electrolyte disturbance that induce TdP); Not classified (this drug has been reviewed but the evidence available at this time did not result in a decision for it to be placed in any of the four QT risk categories. This is not an indication that this drug is free of a risk of QT prolongation or torsades de pointes since it may not have been adequately tested for these risks in patients) according to CredibleMeds®.

Receptor	PubMed Hits*	Pharmacological studies on depression	Genetic effects on depression	Other behavioral phenotypes
5-HT _{2A}	588	Antagonists have antidepressant-like effects and potentiate the effects of SSRIs ^{133,134}	No known effect of 5-HT _{2A} KO on depressive-like behavior ¹³⁵	Agonists are hallucinogenic; antagonists are antipsychotic and anxiolytic; KO mouse has reduced anxiety-like behavior ¹³⁵⁻¹³⁷
5-HT _{2B}	52	Agonists have antidepressant-like effects ¹³⁸	Required for behavioral effects of SSRIs ^{138,139}	KO mouse shows increased impulsivity ¹⁴⁰
5-HT _{2C}	282	Antagonists have antidepressant-like effects; agonists have pro-depressive effects ^{141,142}	No known effect of 5-HT _{2C} KO on depressive-like behavior	Antagonists have anxiolytic effects; agonists decrease impulsivity and motivation for drug and food consumption; KO mouse has reduced anxiety-like behavior ¹⁴³⁻¹⁴⁵
5-HT _{3A}	252	Antagonist has antidepressant-like effects ¹⁴⁶	5-HT ₃ required for exercise-induced antidepressant effects; KO has antidepressant-like phenotype ^{147,148}	Antagonists are anxiolytic ¹⁴⁹

5-HT₄	81	Agonists have rapid antidepressant-like effects ^{150,151}	KO has attenuated responses to stress ¹⁵²	Agonists are anxiolytic; agonists improve cognitive performance and reduce feeding ^{151,153}
5-HT_{5A}	5	Unknown	Unknown	KO mice display increased exploratory behavior ¹⁵⁴
5-HT₆	62	Agonists produce antidepressant-like effects and antagonists block the effects of SSRIs ^{155,156}	Unknown	Antagonists enhance cognitive performance; blockade of signaling is anxiogenic ^{157,158}
5-HT₇	137	Antagonists have antidepressant-like effects ¹⁵⁹	KOs have an antidepressant-like phenotype ¹⁵⁹	Antagonists have pro-cognitive effects ¹⁶⁰

*Number of PubMed hits based on the search terms including "depression" and the receptor as of August 25, 2016.

N.B. 5-HT_{1D}, 1E, 1F, 3B, and 5B are not included in the chart owing to a lack of published research concerning the role of these receptors in behavior.

5-HT, serotonin; KO, knockout; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

