

Možnosti farmakoterapie deprese

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Nejprve je krátce shrnuta historie vývoje antidepresiv.

Dále je uvedeno jejich dělení, účinnost a snášenlivost.

Jsou uvedeny nové technologické postupy. Krátce jsou zmíněny možnosti prolomení farmakorezistence. Pozornost je věnována individuálně volbě antidepresiva.

Klíčová slova: antidepresiva, účinnost, snášenlivost, farmakoresistentní deprese, volba antidepresiva.

Historie

V r. 1952 došlo k náhodnému objevu antidepresivního účinku u tehdy používaného antituberkulotika iproniazidu. Tento poznatek vedl k vývoji inhibitorů monoaminoxydázy (IMAO). V r. 1955 bylo zaznamenáno antidepresivní působení imipraminu, který byl původně syntetizován ze zcela jiných důvodů. Tímto byl odstartován počátek psychofarmakologické éry, který znamenal nesmírný pokrok v léčbě psychických chorob a stimuloval jejich výzkum. Jak se stalo zřejmé, že antidepresiva (AD) zvyšují dostupnost některých neurotransmiterů (přenašečů nervového vzruchu), zvláště serotoninu, noradrenalinu a dopaminu, začali vědci zvažovat možnost, že deprese souvisí s jejich nedostatkem v mozku. Všechna AD, která máme v současné době k dispozici, zvyšují dostupnost minimálně jednoho ze tří uvedených základních neurotransmiterů. Tohoto lze dosáhnout:

1. zábranou jejich degradace
2. inhibicí jejich zpětného vychytávání
3. modulací příslušných receptorů.

Antidepresiva – definice a dělení

AD jsou léky působící na patologicky pokleslou náladu a další příznaky depresivního syndromu. V současné době máme k dispozici více než 40 různých AD s různými mechanismy účinku a individuálními farmakokinetickými a farmakodynamickými parametry.

AD dělíme z různých možných aspektů:

- do jednotlivých generací (I.–IV. generace)
- dle jejich časové dostupnosti (klasická, novější)

- dle chemické struktury (s tricyklickou strukturou, heterocyklická)
- mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání monoaminů, inhibice biodegradace).

Ve světové literatuře se pro označení jednotlivých skupin AD užívají zkratky značící mechanismus jejich účinku, což je velmi praktické i užitečné z hlediska didaktického (např. SSRI – specifický serotonin reuptake inhibitors, specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Vyšší generace AD jsou specifičtější, lépe snášená a více bezpečná. S jejich příchodem se diagnostika a léčba deprese postupně přesunula do ambulantní péče a na úroveň lékařů prvního kontaktu. Deprese se stala společensky akceptovatelnou chorobou.

AD I. generace (klasická, tricyklická)

Kromě základního mechanismu, tj. zvýšení dostupnosti serotoninu a noradrenalinu inhibicí jejich zpětného vychytávání, blokují ještě některé receptorové systémy (např. acetylcholinové, histaminové). Nejznámějšími dodnes používanými zástupci je amitriptylin (f.o. Amitriptylin), imipramin (f.o. Imipramin), klomipramin (f.o. Anafranil), dosulepin (f.o. Prothiaden), dibenzepin (f.o. Noveril).

AD II. generace (převážně s heterocyklickou strukturou)

Přichází v sedmdesátých letech. Dnes jsou užívána málo.

AD III. generace

Specificky ovlivňují dostupnost jednotlivých neurotransmiterů v CNS – viz tabulka 1. I když jsou neurotransmitery ve vzájemné interakci, předpokládáme, že výraznější nedostatek některého z nich se promítá do klinického obrazu. Obecně serotoninu je přičítána spíše modulační funkce a jeho deficit je spojován s úzkostí, iritabilitou, hostilitou, impulzivitou, agitovaností, hypochondrizmy a suicidalitou. Noradrenalin je spojován s aktivací funkcí, jeho deficit s únavou, apatií, anhedonií, nedostatkem iniciativy, nesoustředivostí a nevykonností. Dopamin je neurotransmiter systému odměny a narušení se může projevit problémy v sexuální oblasti, poruchami chuti k jídlu, poklesem nálady, zájmu, motivace. Specifická AD tak umožňují cílenou léčbu deprese dle klinického obrazu, tj. převládajících příznaků a cílené ovlivnění přetrvávajících příznaků (12).

Hlavními zástupci III. generace jsou SSRI. Řadíme k nim fluoxetin, fluvoxamin, sertralin, paroxetin, citalopram. Jsou vyráběny řadou farmaceutických firem pod různými názvy. Máme také s-enantiomer citalopramu escitalopram (f.o. Cipralex). SSRI patří k nejvíce předepisovaným AD, což je dáno několika důvody (3):

1. jednoduché dávkování (iniciální dávka je současně nejnižší účinnou dávkou)
2. dobrá snášenlivost (minimální anticholinergní a kardiovaskulární vedlejší účinky)
3. bezpečnost
4. uvolněná preskripce pro lékaře prvního kontaktu a jiné specializace
5. nástup generických preparátů
6. další indikace psychiatrické (neurotické a se stresem související poruchy, poruchy příjmu potravy) i jiné (signifikantně snižují aktivaci krevních destiček v souvislosti s dávkou možnost prevence deprese a kardiovaskulárních příhod).

Další AD, které specificky zvyšuje dostupnost serotoninu, dokonce dvojím mechanismem, je trazodon (f.o. Triticco). Je charakterizován mírnou inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a silnou bloádou serotoninových receptorů typu 5-HT_{2A} (odtud také zkratka SARI). Kromě antidepresivního působení má anxiolytické vlastnosti a pozitivně ovlivňuje poruchy spánku včetně úpravy spánkové architektury (4).

K AD zvyšujícím dostupnost noradrenalinu patří reboxetin (NRI – noradrenalin reuptake



inhibitor, inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, f.o. Edronax) a dopaminu a noradrenalinu bupropion (NDRI – noradrenalin and dopamin reuptake inhibitor, inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, f.o. Welbutrin). Je výhodný zvláště u útlumových forem deprese.

AD IV. generace (duální AD, nová AD)

V r. 1994 přichází AD, která specificky zvyšuje dostupnost dvou základních neurotransmiterů, serotoninu a noradrenalinu. Tohoto účinku opět dosahují dvěma způsoby – inhibicí zpětného vychytávání (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SNRI) a/nebo modulací příslušných receptorů (noradrenergní a specifické serotonergní antidepressiva, NaSSA). Jednotlivá SNRI se liší v relativní selektivitě jejich zpětného vychytávání. U venlafaxinu (f.o. Effectin) a jeho aktivního metabolitu je inhibice zpětného vychytávání serotoninu výraznější v nižších dávkách (circa do 150 mg denně) než noradrenalinu. Milnacipran (f.o. Ixel) naopak je účinnějším inhibítorem zpětného vychytávání noradrenalinu ve všech dávkách. Mirtazapin (f.o. Remeron, Esprital) je zástupcem NaSSA.

Jejich účinnosti je srovnatelná s TCA a lepší než SSRI, zvláště u závažné deprese. Vedou častěji k remisi (plná odpověď definována minimem příznaků), která je nyní považována za léčebný cíl a tím zřejmě i ke snížení rizika návratu onemocnění (2).

Nové formy antidepressiv

Snaha zvýšit snášenlivost a kompliance při dlouhodobé léčbě vedla k produkci nových forem AD. U forem s pozvolným uvolňováním („sustained/controlled/extended release“) se aktivní látka uvolňuje pozvolna, což vede k prodlouženému trvání účinku a snížení frekvence dávkování. Dále je nižší fluktuace hladin spojená s nižším výskytem vedlejších účinků. Obojí zvyšuje kompliance a účinnost léčby. Z AD je v této formě u nás dostupný venlafaxin, trazodon a bupropion. Některé psychotropní látky jsou zkoušeny v transdermální formě (selegilin a metylfenidát). U rychle v ústech rozpustných forem („fast orally dissolving/ orally desintegrating“) je cílem zvýšení komfortu nemocného. V této formě máme jediné AD – mirtazapin (Remeron Soltab). Lék je možné vzít bez vody, velmi rychle se rozpustí, má dobrou chuť, je

Tabulka 1. Specifická antidepressiva t. č. dostupná v ČR

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors): fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram, sertralin, paroxetin
SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitors): trazodon
NRI (noradrenalin reuptake inhibitor): reboxetin
NDRI (noradrenalin dopamin reuptake inhibitor): bupropion
Duální antidepressiva
SNRI (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors): venlafaxin, milnacipran
NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressant): mirtazapin

proto výhodný zvláště u starších nemocných, kteří mají problémy s polykáním tablet. Nové technologie pomáhají maximalizovat farmakologický potenciál a optimalizovat účinnost a snášenlivost řady psychotropních látek (11).

IMAO

Společnou vlastností je inhibice enzymu (monoaminoxydázy), který odbourává noradrenalin, dopamin, serotonin, tyramin a další látky. Nejčastěji je dělíme na I. generaci, tj. neselektivní ireverzibilní IMAO a II. generaci, selektivní IMAO (moklobemid, selektivní reverzibilní inhibitor monoaminoxydázy, f.o. Aurorix), které jsou nyní preferovány.

Indikace antidepressiv

Základní indikací jsou depresivní a úzkostné poruchy. Depresivní porucha je recidivující onemocnění s tendencí k chronicitě. Na základě kontrolovaných studií se ukazuje, že recidivy jsou 2–3× častější u neléčených než léčených AD. U novějších AD, hlavně SSRI a duálních AD se indikace rozšiřují pro jejich dobrou snášenlivost a relativní bezpečnost (premenstruální syndrom, bolestivé syndromy).

Vedlejší účinky (snášenlivost) antidepressiv

AD I. generace mají nežádoucí vedlejší účinky, které mohou být problematické u vyšší věkové kategorie a nemocných se somatickými chorobami. Jsou to hlavně anticholinergní vedlejší účinky, dané blokádou cholinergních receptorů jak v CNS, tak na periférii. Projevují se poruchami paměti, extrémně až deliriem, na periférii suchostí sliznic, zácpou, retencí moče, poruchami akomodace. Dále ovlivňují negativně kardiovaskulární aparát – mohou vést k tachykardii, hypotenzi, mohou působit kardiotoxicky (arytmie, poruchy srdečního vedení, EKG změny).

Vyšší generace jsou v předpokládaném mechanismu účinku specifičtější, což vede k menšímu výskytu a intenzitě vedlejších účinků respektive k jejich jinému profilu. II. generace AD nemá anticholinergní účinky. SSRI také nemají anticholinergní účinky a nepůsobí kardiotoxicky, proto jsou preferována u somaticky nemocných. Nejčastěji působí vedlejší účinky z oblasti gastrointestinálního traktu (zvracení, průjemy), které jsou obvykle přechodné a závislé na dávce. Problematictější je možnost vzniku sexuální dysfunkce a farmakokinetických interakcí (serotoninový syndrom). Nová dualistická AD jsou obecně dobře snášena. Nejsou zatížena anticholinergními účinky a mají méně gastrointestinálních vedlejších účinků a sexuálních dysfunkcí než SSRI. Vyšší dávky venlafaxinu jsou spojeny s vzestupem diastolického krevního tlaku. Mirtazapin se liší profilem vedlejších účinků – nejčastěji způsobuje sedaci a přírůstek hmotnosti (2).

Obávanou komplikací IMAO I. generace byla hypertenzní krize, jejíž příčinou bylo současné požívání potravin bohatých na tyramin nebo podávání látek zvyšujících hladiny noradrenalinu, proto se jejich užití se příliš nerozšířilo. IMAO II. generace jsou bezpečnější.

Řada nemocných s opakovanými recidivami deprese potřebuje dlouhodobé (profylaktické) podávání AD. Proto je nutné věnovat pozornost vedlejším účinkům, které mohou negativně ovlivnit kompliance a kvalitu života. K těmto patří hlavně sexuální vedlejší účinky a přírůstek hmotnosti. Z hlediska bezpečnosti může být problematické riziko lékových interakcí a u žen v produktivním věku ovlivnění plodu.

Sexuální dysfunkce

Při podávání SSRI se vyskytuje 30–50% léčených, typické jsou poruchy orgasmu a apetence, ejakulace je postižena méně často. Výskyt při podávání venlafaxinu je udáván

10–30% . Relativně málo ovlivňuje sexuální funkce bupropion, moklobemid a mirtazapin. Jen asi 10% léčených informuje o svých sexuálních obtížích lékaře spontánně, proto je třeba cíleně po nich pátrat. Možným řešením je přidání bupropionu nebo sildenafilu (f. o. Viagra) a dalších podobných preparátů nebo změna AD. U pacientů s partnerským vztahem, kde je sexualita na žebříčku hodnot vysoko, bychom měli při volbě AD možnost výskytu sexuální dysfunkce zohlednit.

Zvýšení hmotnosti

Nejvíce předepisovaná SSRI nebývají spojována se zvýšením hmotnosti. Za váhově neutrální je také považován moklobemid, bupropion a venlafaxin. Bupropion může vést i k redukci hmotnosti. Mirtazapin naopak vede k přírůstku hmotnosti.

Riziko lékových interakcí

Většina léků včetně psychotropních látek je metabolizována jaterním enzymatickým systémem CYP 450. Některé z nich, jako například SSRI, ho však současně inhibují. Jednotlivá SSRI se mezi sebou liší, relativně bezpečný je citalopram a sertralin (13).

Teratogenita

Problémem může být podávání u žen v reprodukčním věku. Dostupné údaje ukazují, že AD jako skupina nejsou teratogenní, tj. nevedou k vyššímu výskytu velkých malformací u dětí, které se narodily matkám, které braly AD. Ukazuje se však, že u dětí matek léčených v těhotenství SSRI se může vzniknout syndrom z vysazení nebo projevy intoxikace (7).

Prolomení farmakorezistence

Přes veškeré pokroky farmakoterapie 30% léčených nereaguje na konvenční léčbu a 50% vykazuje pouze částečnou odpověď (8). V nedávno publikované velké randomizované studii bylo zjištěno, že po neúspěšné léčbě SSRI přibližně jeden ze čtyř léčených nemocných dosáhne remise po změně na jiné AD (10).

K prolomení farmakorezistence používáme čtyři základní strategie (9):

1. optimalizaci léčby, zahrnující prodloužení léčby a /nebo způsobení dávky
2. změnu AD
3. augmentaci – tj. současné podání látek, jejichž primární indikace není deprese (pro podání lithia a tyreoidálních hormonů máme nejvíce důkazů o účinnosti, avšak užívají se málo a přednost se dává atypickým antipsychotikům, dále se užívají antikonvulziva)
4. kombinace AD.

I když je kombinace AD častá, bylo v nedávno publikovaném přehledu nalezeno pouze 8 dvojité slepých kontrolovaných studií zabývajících se touto problematikou. Ukazuje se, že kombinace AD s rozdílným mechanismem účinku je smysluplná a do určité míry úspěšná (6).



Volba antidepresiva

Při volbě AD nejčastěji:

- při opakované epizodě vycházím z dřívějšího efektu léku
- z klinického obrazu deprese (vyhraněné formy: úzkostná – útlumová, dominující příznaky)
- snášenlivosti a individuální náchylnosti k některým typům vedlejších účinků
- bezpečnosti (u mladých žen zvažovat teratogenitu, u starších multimorbiditu).

Důležitá je compliance (adherence k léčbě). Ani nejúčinnější lék není účinný, pokud ho nemocný nebere. Nemocní často vysazují AD předčasně, protože se cítí lépe a mají obavy z rozvoje závislosti (5). Přitom je známo, že je nutné brát AD ještě 3–6 měsíců po odeznění příznaků a u části nemocných dlouhodobě. Velký důraz je kladen na terapeutický vztah, který je základem úspěšné komunikace. Je zdůrazňována spoluúčast nemocného a jeho blízkých při rozhodování o léčbě, i když u nás máme spíše tradici paternalistického přístupu. Na malém vzorku nemocných jsme zjistili, že

cca 40% bylo seznámeno s možnostmi antidepresivní léčby a 1/3 mělo možnost ovlivnit výběr léčby (1).

Závěry

Máme k dispozici širokou paletu AD, která nám umožňuje zvolit optimální léčbu pro konkrétního nemocného. Pokud nebudeme mít AD, která působí přes jiné mechanismy, měli bychom se soustředit na maximální využití

stávajících možností. Při volbě musíme mít k dispozici všechny dostupné informace o nemocném, abychom mohli zohlednit klinický obraz deprese, individuální náchylnost k vedlejším účinkům a jeho preference.

Podpořeno VZ MŠMT 0021622404.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: eceska@med.muni.cz

Literatura

1. Češková E, Pálenský V, Skotáková S. Současné možnosti farmakoterapie deprese. Čes a slov Psychiatrie 2004; 100: 148–152.
2. Češková E. Duálně působící antidepresiva. Čes a slov Psychiatrie 101, 2005; 101: 207–212.
3. Češková E. Možnosti farmakoterapie deprese. Psychiatr pro praxi, 6, 2005; 6: 233–236.
4. Češková E. Trazodon v neurologické praxi. Neurologie pro praxi 2006; 7:114–116.
5. Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression. Eur Neuropsychopharmacology 13, 2003; 13: 69–75.
6. Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? Literature review of antidepressants combination therapy. J Affect Disord 2005; 89: 1–11.
7. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005; 14: 823–7.
8. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 1996; 19: 179–200.
9. Möller H.-J. Therapieresistenz auf Antidepressiva. Der Nervenarzt 2004; 5: 499–517.
10. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354: 1231–42.
11. Stahl SM. At long last, long-lasting psychiatric medications: an overview of controlled-release technologies. J Clin Psychiatry 2003; 64: 355–356.
12. Stahl SM. Essentials psychopharmacology. 2nd edition. Cambridge University Press, 2000.
13. Žourková A. Antidepressiva v léčbě sexuálních dysfunkcí u mužů. Psychiatr. pro Praxi, 6, 2005; 6: 66–70.