

PŘÍPRAVEK SERLIFT (SERTRALINI HYDROCHLORIDUM) FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

MUDr. Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

V posledních deseti letech jsme byli svědky postupného nástupu inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), které postupně prakticky vytlačily dříve tradiční tricyklická antidepresiva (TCA) z pozice antidepresiv první volby v psychiatrických ordinacích. Byly jsme také svědky zavádění nejnovějších typů antidepresiv patřících do skupiny inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI), inhibitorů zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (DNRI) a skupiny noradrenergických a specificky serotoninergních antidepresiv (NaSSA).

Současné s výše uvedenými zcela novými originálními molekulami bylo však také postupně uváděno na trh velké množství generických přípravků, především od účinné látky fluoxetinu. Trend nástupu generických přípravků pokračoval uvedením generika od účinné látky citalopram a na sklonku roku 2002 i uvedením generického sertralinu. Pohled do AISLPu nám ukazuje skutečnost, že již zmíněný trend nástupu generických molekul bude pokračovat i v letošním roce.

Zkušenosti s používáním molekuly sertralinu v České republice, která rozšířila skupinu SSRI o novou volbu, se datují od roku 1994, kdy byl registrován originální přípravek. S odstupem osmi let, od října roku 2002, byl uveden druhý lék s obsahem účinné látky sertralin s obchodním názvem SERLIFT.

Fyzikálně chemická charakteristika

Sertralin je selektivním inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Chemicky se jedná o (1S, 4S)-4-(3,4-dichlorofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl-(methyl)amin hydrochlorid. Empirický vzorec je $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$, molekulární hmotnost 342,7.

Farmakodynamické vlastnosti

Sertralin je silný a selektivní inhibitor zpětného vychytávání neuronálního serotoninu (5-HT). Má pouze slabý vliv na neuronální vychytávání noradrenalinu a dopaminu. Sertralinem navozená inhibice zpětného vychytávání serotoninu zvyšuje serotoninergní přenos.

Sertralin nevykazuje specifickou afinitu k adrenergním, muskarinovým, cholinergním, GABA (kys. gamaaminomáselná), dopaminergním, histaminergním nebo benzodiazepinovým receptorům.

Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání sertralinu v trávicím ústrojí je pomalé, ale s téměř 100% biologickou dostupností. V prvním sledu se rozsáhle metabolizuje v játrech. V rozsahu dávek 50–200 mg/den má lineární farmakokinetiku. Průměrné maximální koncentrace v plazmě ve výši 20–55 µg/l se dosáhne během 4,5–8,4 hodin po podání jednorázové 100mg dávky. Asi v 98% se váže na plazmatické bílkoviny. Sertralin a jeho metabolity se rozsáhle distribuují do tkání. Metabolit N-desmethylsertralin vykazuje asi pouze jednu osminu aktivity sertralinu. Nepřispívá k antidepresivní aktivitě ani toxicitě mateřské sloučeniny. Sertralin a jeho metabolit procházejí oxidativní deaminací s následnou redukcí, hydroxylací a konjugací s glukuronidem. Pouze asi 0,2% nezměněného přípravku se vylučují ledvinami. Poločas eliminace sertralinu je 24–26 hodin.

Indikace

Přípravek je indikován k terapii symptomů depresivního onemocnění včetně průvodních symptomů úzkosti,

k prevenci relapsu počáteční epizody deprese nebo recidiv dalších depresivních příhod včetně doprovodných úzkostných symptomů.

Dále je indikován k léčbě obsesí a nutkavého jednání u dospělých a dětí od šesti let s obsedantněkompulzivní poruchou (OCD), k léčbě panické poruchy spojené s agorafobií (i bez ní) a také k léčbě postraumatických stresových poruch (PTSD).

Americkou FDA byl sertralin nedávno registrován k terapii premenstruální dysforické poruchy. Je odhadováno, že až 3–5% žen trpí premenstruální dysforickou poruchou splňující diagnostická kritéria.

Klinické studie

Celkem pět klinických studií srovnávalo účinnost sertralinu s amitriptylinem. Ve všech případech byla antidepresivní účinnost srovnatelná. Po amitriptylinu bylo pozorováno významně více anticholinergních účinků, sedace, závratí a hypotenze, zatímco po sertralinu více nespavosti a sexuální dysfunkce. Sertralin byl také účinnější než desipramin při hodnocení Hamiltonovou stupnicí (HAM-D). Z důvodu nežádoucích účinků přerušilo léčbu významně více pacientů ve skupině desipraminu než sertralinu.

V jiných dvou klinických studiích byl sertralin srovnatelně účinný jako bupropion. Ve dvou klinických studiích u žen s premenstruální dysforickou poruchou byl účinnější než desipramin. V terapii depresivní poruchy byl sertralin srovnatelně účinný jako jiný zástupci SSRI fluoxetin a paroxetin, srovnatelný počet pacientů přerušilo léčbu pro nežádoucí účinky.

Kontraindikace, zvláštní upozornění a lékové interakce

Sertralin se nesmí podávat současně s inhibitory MAO. Při přechodu z užívání inhibitorů MAO na sertralin a naopak by mělo uplynout alespoň čtrnáct dnů, nutných k vyloučení farmaka z organismu. Přípravek je rovněž kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na sertralin nebo pomocné látky.

U nemocných s jaterní cirhózou jsou indikovány nižší dávky anebo se doporučuje méně časté užívání přípravku. U pacientů s těžkým poškozením ledvin, se záchvatovitým onemocněním, s depresí, se suicidálními tendencemi nebo při kombinaci sertralinu s elektrošokovou terapií se doporučuje postupovat opatrně s pečlivým sledováním pacienta, alespoň do doby, než bude v tomto ohledu k dispozici více poznatků.

Současné nitrožilní podávání diazepamů se sertralinem může snížit clearanci a prodloužit poločas diazepamů. Současné užívání látek s tlumivým účinkem na CNS nebo alkoholu neovlivňuje kognitivní a psychomotorické schopnosti, nicméně současné užívání sertralinu a alkoholu se nedoporučuje.

Nežádoucí účinky a bezpečnost přípravku

Při podávání sertralinu byly pozorovány následující nežádoucí účinky: nauzea, průjem, zvracení, nechutenství, břišní křeče, třes, úzkost, agitované chování, nervozita, zastřené vidění, suchost v ústech, palpitace a hyponatremie.

Vzácněji se objevily teploty, vyrážka (alergická reakce), váhový úbytek, snížená sexualita, opožděná ejakulace, nepravidelnosti menstruačního cyklu, galaktorea, hyperprolaktinémie, hypothyroidismus, mánie, nespavost, abnormální funkce krevních destiček, závažné poruchy funkce jater, bolest na hrudi, tachykardie, hypertenze.

Rozsáhlé studie vyhodnocování chronické bezpečnosti u experimentálních zvířat prokázaly, že je sertralin obecně dobře snášen v dávkách výrazně převyšujících klinicky účinné dávky.

Literatura

1. Croft H, Settle E Jr, Houser T, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21 (4): 643–658.
2. Freeman EW, Rickels K, Sondheim SJ, et al. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 932–939.
3. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, et al. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 76–82.

Dávkování

V úvodu terapie depresí a u OCD se podává 50 mg denně v jednorázové denní dávce. Dávku lze po několika týdnech zvýšit, nejméně v jednotýdenních intervalech o 50 mg podle potřeby a tolerance nemocného, až do maximální dávky 200 mg jedenkrát denně.

Počáteční dávka přípravku u panických poruch a PTSD by měla být 25 mg jednou denně. Po týdnu by se mohla dávka zvýšit na 50 mg jedenkrát denně. Dávku lze postupně zvyšovat až do maxima 200 mg/den. V průběhu dlouhodobé léčby je třeba zachovat dávkování na co nejnižší ještě účinné dávce.

U dětí od 6 do 17 let s OCD se doporučuje zahájit léčbu dávkou 25 mg/den, po jednom týdnu se může zvýšit na 50 mg/den a dále v případě potřeby postupně až na 200 mg denně. U starších pacientů se užívají stejné dávky jako u mladších dospělých. U pacientů s onemocněním jater je nutné zvážit podání nižších dávek.

Závěr

Účinnost a bezpečnost sertralinu byla ověřena v mnoha klinických studiích, na jejichž základě je indikován k terapii deprese, obsedantně kompulzivní poruchy, panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a otevírá se možnost použití o premenstruální dysforické poruchy. Klinická účinnost sertralinu je srovnatelná s ostatními zástupci ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, jeho výhodou je nižší potenciál lékových interakcí.

4. Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 484–491.
5. Kroenke K, West SL, Swindle R, et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care. A randomized trial. *JAMA* 2001; 286(23): 2947–2955.
6. Kavoussi RJ, Segraves T, Hughes AR, et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 532–537.