

JAK SPRÁVNĚ ZVOLIT ANTIDEPRESIVUM

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF a FN Brno

Při volbě antidepresiva jsou rozhodující naše znalosti o léčbě – antidepresivech (AD) a informace o nemocném. Pro zjednodušení lze faktory, ovlivňující naši volbu, rozdělit:

1. na faktory související s léčbou, kdy bereme v úvahu vše, co o jednotlivých antidepresivech víme
2. faktory související s nemocným.

Psychiat. pro Praxi, 2007; 8(5): 229–231

1. Faktory související s léčbou

- účinnost
- akutní a dlouhodobé vedlejší účinky, bezpečnost
- lékařova zkušenost
- cena a dostupnost

Účinnost

Žádná třída AD není úspěšnější, s výjimkou účinku u některých specifických subpopulací:

1. některá tricyklická AD (TCA), např. amitriptylin, klomipramin a venlafaxin, jsou účinnější než inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) u těžkých depresí u hospitalizovaných nemocných
2. ženy v premenopauze lépe reagují na SSRI a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) než na TCA
3. u dětí a adolescentů se v kontrolovaných studiích nelišila účinnost TCA od placeba, naproti tomu SSRI byly účinnější než placebo (nejvíce studií bylo provedeno s fluoxetinem)
4. subpopulace se specifickými klinickými charakteristikami:
 - pacienti s motorickou retardací mohou více profitovat z AD zvyšujících dopamin, tj. sertralin, bupropion a inhibitory monoaminoxydázy (IMAO)
 - u nemocných s úzkostí (i když je minimum kontrolovaných studií) a nespavostí preferujeme v klinické praxi více sedativně a anxiolyticky působící AD, kromě jiného i proto, aby-
chom se vyhnuli kombinacím (např. trazodon vs. SSRI + benzodiazepiny).

Akutní a dlouhodobé vedlejší účinky

Nejvíce předepisovaná SSRI a novější AD se obecně lépe snášejí než TCA. K vedlejším účinkům, které jsou relativně časté a které je nutno zohlednit zvláště při dlouhodobé léčbě, patří přírůstek hmotnosti a sexuální vedlejší účinky. Mohou nepříznivě ovlivnit kompliance.

Přírůstek hmotnosti

Na bupropionu lze zaznamenat úbytek hmotnosti, některá AD jsou váhově neutrální, mirtazapin a TCA jsou z tohoto aspektu nejrizikovější.

Přírůstek hmotnosti je jednou z komponent metabolického syndromu a je vhodné nemocného i z tohoto aspektu monitorovat (změřit obvod pasu a krevní tlak, stanovit lipidemii a glykemii).

Náchylnost k přírůstku hmotnosti

úbytek hmotnosti

přírůstek hmotnosti

výraznější přírůstek hmotnosti



bupropion

venlafaxin
tranylcypromin

fluoxetin
sertralin
citalopram

paroxetin
některá IMAO

mirtazapin

TCA

Sexuální vedlejší účinky

Nejvíce je narušen aplikací AD orgasmus a u mužů ejakulace. Nejméně rizikový je bupropion, moklobemid, trazodon. Naproti tomu u venlafaxinu se pohybuje výskyt sexuální dysfunkce u 10–30 % léčených a při aplikaci SSRI až u 30–50 %. Sexuální dysfunkce může být silnou motivací k vysazení léčby.

Bezpečnost

SSRI a riziko krvácení

- SSRI mají antideštickový efekt a některá (včetně fluoxetinu, fluvoxaminu a sertralinu) mohou také inhibovat oxidativní metabolismus warfarinu a nesteroidních protizánětlivých látek
- publikovány byly kauzistiky hlavně o gastrointestinálním krvácení
- zvýšené riziko při kombinaci s warfarinem, heparinem, nesteroidními protizánětlivými látkami, acylpirinem

Interakce

Některá AD (hlavně SSRI) jsou nejen substráty jaterních enzymů, ale mohou enzymy podílející se na metabolismu léku inhibovat. Proto při jejich současném podávání s dalšími léky může docházet k interakcím.

Tabulka 1. Relativní potenciál novějších AD inhibovat cytochrom P450

	2C9	2D6	3A4
fluoxetin	+++	+++	++
paroxetin	0/+	+++	0/+
sertralin	+	0/+	++
citalopram	0/+	0/+	0/+
fluvoxamin	++	0	++
venlafaxin	0/+	0/+	0/+
milnacipran	0	0	0
duloxetin	?	+++	?
mirtazapin	0	+	0
bupropion	0/+	++	0/+

Potenciální dopad inhibice P450 AD a inhibice P450 2C9/19:

- zvýšení hladin warfarinu, nesteroidních protizánětlivých látek, diazepam, inhibice P450 2D6
- zvýšení hladin TCA, betablokátorů, antiarytmik, fenotiazinů, kodeinu, inhibice P450 3A4
- zvýšení hladin karbamazepinu, cyklosporinů, alprazolamu, zolpidemu, blokátorů kalciového kanálu, statinů

Syndrom z vysazení (hlavně po SSRI a venlafaxinu)

Základní příznaky:

- závratě, ataxie
- gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení)
- chřipkové příznaky (únava, letargie, bolesti svalů, zimnice)
- senzorické (parestzie)

Lékařova zkušenost

Volba je nepochybně ovlivněna lékařovou zkušeností, která kromě jiného spočívá i v délce času a míře empatie, která je nezbytná pro získání relevantních informací o pacientovi pro optimální volbu AD.

Cena a dostupnost

Vzhledem k tomu, že na trh vstupují generické látky, jsou AD cenově dostupná.

Faktory související s nemocným

- předchozí zkušenost pacienta s medikací
- tělesný stav a komorbidita se somatickými chorobami včetně jejich léčby
- pacientova předchozí adherence
- pacientova preference
- reakce příbuzných s psychickou poruchou na léčbu

Předchozí zkušenost pacienta s medikací

Přerušeni léčby s následným relapsem a recidivou je častá situace. Jako první logický krok se nabízí nasazení dřívější úspěšné léčby. Tento postup je v kontrolovaných studiích úspěšný u 2/3 nemocných.

Tělesný stav a komorbidita se somatickými chorobami (včetně jejich léčby)

Těhotenství

U rekurentní deprese je udržovací AD nezbytná pro prevenci relapsu, který negativně ovlivňuje matku i dítě. AD nejsou teratogenní, nebyla zjištěna behaviorální toxicita, tj. vývoj dětí matek léčených AD se neliší od dětí, které nebyly exponovány během intrauterinního vývoje AD. Může se však objevit přímý vliv léku a/nebo přechodné příznaky z vysazení (neklid, tachypnoe) u dětí matek, které byly léčeny SSRI před porodem. Nejvíce údajů je o fluoxetinu, který se jeví bezpečný.

Vyšší věk

Zvaž:

anticholinergní účinky:

- SSRI > TCA
- TCA anticholinergní účinky centrální a periferní
- větší riziko pádů
- SSRI vyšší riziko hyponatrémie (SIDH)

Komorbidita deprese se somatickými chorobami

Deprese je 2–3× častější u chronických somatických chorob (u 15–50%):

- prevalence deprese u nemocných s diabetem 9–27 %
- u srdečních příhod 17–23 %
- u mozkových příhod 22–50 %

Vliv deprese na somatické onemocnění

- špatná adherence k somatické léčbě
- rychlejší progresse somatického onemocnění (komplikace diabetu, opakovaný IM)
- zvýšení příznaků a neschopnosti
- zvýšení nákladů (50–70 %) a mortality
- AD (a psychoterapie) účinná, nejsou rozdíly mezi jednotlivými skupinami nebo jednotlivými léky, trend k větší účinnosti TCA než SSRI, ale větší pravděpodobnost dropoutů

Volba AD u depresivního nemocného s kardiovaskulární (event. i cerebrovaskulární) chorobou

- preferována SSRI
- působí mírné snížení srdeční frekvence (1–5/min.), mírné zvýšení variability srdeční frekvence
- 2 studie ukazují, že SSRI mohou redukovat medicínské události i deprese u pacientů po infarktu myokardu a s nestabilní anginou (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial – SADHART, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease – ENRICHD)
- SSRI interferují s akumulací serotoninu v krevních destičkách a mohou normalizovat zvýšenou aktivaci krevních destiček u nemocných s ischemickou chorobou srdeční
- TCA vedlejší kardiovaskulární účinky (zvýšení pulzu, ortostatická hypotenze, zpožděné vedení) relativně kontraindikovány

Volba AD u depresivního nemocného s diabetem

- preferována SSRI (zvláště fluoxetin) – zvyšují citlivost inzulinu, snižují hyperglykemie a normalizují glukózovou homeostázu (noradrenergická TCA má opačný efekt!)
- neselektivní hydrazinová IMAO (fenelzin) spojována s hypoglykemií
- AD s duálním mechanismem zřejmě nenarušují glukózovou homeostázu a jsou účinná u bolestivé diabetické neuropatie

Volba AD u depresivního nemocného s jaterní dysfunkcí

- preferována SSRI (prokázána jejich bezpečnost u nemocných s hepatitidou C na léčbě interferonem)
- anticholinergní působící AD (TCA) mohou zhoršit hepatální encefalopatii
- problematika dávkování (u akutní hepatitidy není třeba upravit dávku, u chronické redukovat dle závažnosti, u závažné cirhózy zvažovat parenterální formu – vyloučení metabolismu prvního průchodu, hladiny mohou být snížené vzhledem ke snížení sérových proteinů)

Volba AD u depresivního nemocného s renální chorobou

- spíše jde o úpravu dávky dle tíže a možnost zvýšení volné frakce aktivní látky
- AD nejsou dialyzovatelná

Pacientova předchozí nonadherence

Zhruba 50% pacientů vysadí medikaci předčasně a nebere ji déle než 3 měsíce

Důvody nonadherence:

- pacienti věří, že jim bude i nadále dobře
- léčba nevede k žádanému účinku
- vedlejší účinky (sexuální dysfunkce, přírůstek hmotnosti)
- komorbidita se závislostí (nejčastěji na alkoholu)
- špatná komunikace mezi lékařem a pacientem

Pacientova preference

Nezbytné je zvažovat strategii léčby společně s pacientem, zvláště předpokládáme-li, že jde o léčbu dlouhodobou, a zohlednit preferenci nemocného. Řada nemocných sahá k alternativní léčbě, z těchto možností je účinné a bezpečné tělesné cvičení.

Cvičení může mít řadu výhod:

- redukuje depresivní příznaky (žádné interakce)
- může být užitečné, když medikace je kontraindikována a přístup k tradiční léčbě je limitován
- zlepšuje zdravotní stav
- snižuje sekundární rizika (kardiovaskulární onemocnění, obezitu)
- pomůže snížit vedlejší účinky antidepresiv, včetně snížení hmotnosti
- zvyšuje kvalitu života a snižuje příznaky spojené s depresí (úzkost, letargie)

Reakce příbuzných s psychickou poruchou na léčbu

Lze očekávat, že to, co doposud splňovala pečlivá rodinná anamnéza, může v budoucnosti doplnit o objektivní údaje farmakogenetika. Aplikace personalizované medicíny bylo dosaženo schválením prvního farmakogenetického testu (AmpliChip450 Test), který provádí genotypizaci cytochromu P450 2D6 (CYP2D6) a 2C19 (CYP2C19). Pro klinickou praxi se jeví dostačující a užitečné aktuální stanovení metabolického stavu – tj. stanovení pomalých metabolizátorů. CYP2D6 pomalý metabolizátor by mohl mít vyšší hladiny, a tedy více vedlejších účinků při podávání TCA, venlafaxinu, typických antipsychotik a risperidonu, bezpečnější jsou AD nezávislá na CYP2D6 (bupropion, citalopram, escitalopram, mirtazapin, sertralin). CYP2C19 pomalý metabolizátor může mít problémy, pokud bere TCA, a možná citalopram, escitalopram a sertralin.

Postup po volbě AD

Nezbytné je monitorování léčebné odpovědi a snášenlivosti. Při návštěvách není dostačující klást všeobecné otázky, na které obvykle dostáváme všeobecné odpovědi, ale cílit dotazy na depresivní symptomatologie a fungování v běžném životě. Nezapomeň: cílem je remise!

Finanční podpora Výzkumným záměrem MSM0021622404.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: eceska@fnbrno.cz

Literatura

1. Bairy KL, Madhyastha S, Ashok KP et al. Developmental and behavioral consequences of pre-natal fluoxetine. *Pharmacology* 2006; 79: 1–11.
2. Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 73–84.
3. Bergman LF, Blumenthal J, Burg M et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHED) Randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3106–3116.
4. Češková E. Jak správně zvolit antidepresivum. *Čes a slov Psychiatr* 2003; 99: 267–272.
5. Češková E. Volba antidepresiva. *Remedia* 2003; 13: 426–436.
6. Češková E. Možnosti farmakoterapie deprese. *Psychiatr. pro Praxi* 2005; 6: 233–236.
7. Češková E, Pálenský V, Skotáková S. Současné možnosti farmakoterapie deprese. *Čes a slov Psychiatr* 2004; 100: 148–152.
8. Cohen LS, Monace RM, Bailey JW et al. Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: a preliminar prospective study. *Arch Womens Mental Health* 2004; 7: 217–221.

9. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic treating for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*, 2006; 47: 75–85.
10. Einarson A. The safety of psychotropic drug use during pregnancy: a review. *Med Gen Med* 2005; 7: 3.
11. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 11): 37–41.
12. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–709.
13. Hirschfeld RMA. Long-term side effects of SSRIs: sexual dysfunction and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 18): 20–24.
14. Lin EH, Von Korff M, Lin E et al. The role of the primary care physician in patients adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995; 33: 67–74.
15. McIntyre RS, Soczynska J, Konarski JZ et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Exper Opin Drug Saf* 2006; 5: 157–168.
16. Merino MJ, Gonzalez P, Muñiz J, Bobes J. Sexual dysfunction in depressed patients undergoing treatment with antidepressants. *Int J Psychiatr Clin Practice* 2000; 4: 311–317.
17. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006; 25: 1307–1313.
18. Pidrman V. Psychofarmaka v interních a některých dalších oborech medicíny. In: Bouček J, Pidrman V, eds. *Psychofarmaka v medicíně*. Praha, Grada 2005, 139–261.
19. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482–487.
20. Thase M, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health* 2005; 14: 609–616.
21. Žourková A, Hadašová E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22: 103–113.