

Vliv léčby antidepressivy na hmotnost

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Práce se zabývá přírůstkem hmotnosti při antidepressivní léčbě. Přírůstek hmotnosti může být projevem úzdravy i nežádoucí účinek léčby. Jednotlivá antidepressiva (AD) různě ovlivňují hmotnost. Dlouhodobá léčba vede obvykle ke zvýšení hmotnosti. Na základě retrospektivní analýzy chorobopisného materiálu bylo zjištěno, že některé v současné době používané léčebné strategie u hospitalizovaných nemocných se závažnější depresí mohou vést k výraznějšímu přírůstku hmotnosti. Nejrizikovější se jeví augmentace AD atypickými antipsychotiky. Dále jsou shrnuty poznatky o vzájemném vztahu deprese a metabolického syndromu. Krátce jsou zmíněny možnosti léčby obezity související s farmakoterapií deprese.

Klíčová slova: antidepressiva, zvýšení hmotnosti, atypická antipsychotika, metabolický syndrom, léčba obezity.

Influence of antidepressant on body weight

The paper deals with weight gain during antidepressant treatment. The weight gain can be a sign of recovery or an adverse event of the treatment. Changes in weight differ depending on which AD is used. A long-term treatment is usually associated with weight gain. On the base of retrospective charts analysis we found that some treatment strategies used in patients hospitalized with severe depression can lead to a more robust weight gain. The augmentation of ADs with atypical antipsychotics seems to be the most risky. Further the knowledge about the mutual relationship between depression and metabolic syndrome is reviewed. Shortly, treatment possibilities of obesity associated with antidepressant treatment are mentioned.

Key words: antidepressants, weight gain, atypical antipsychotics, metabolic syndrome, obesity treatment.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(4): 180–183

Obezita se stává celospolečenským problémem. Je skutečností, že mezi nemocnými se závažnými psychickými poruchami se vyskytuje obezita častěji než u zbytku populace. Přispívá k tomu jak onemocnění samotné, tak psychofarmakologická léčba. V popředí zájmu byla z tohoto hlediska hlavně antipsychotika, v poslední době se zájem přesouvá také na antidepressiva (AD). Důvodem je nepochybně skutečnost, že AD patří mezi nejvíce předepisované léky a jejich indikační spektrum se s dostupností generických látek stále rozšiřuje.

Přírůstek hmotnosti při léčbě AD může být známka zlepšení (úzdravy) nebo naopak reziduální příznak v případě, že přejídání bylo příznakem deprese. Pokud se po úpravě deprese přírůstek hmotnosti nadále zvyšuje, nebo k němu dochází až ve fázi remise, lze ho nejspíše považovat za nežádoucí účinek AD (1, 2). Nabízí se řada možných mechanismů: zvýšení chuti k jídlu, touha po sladkém, změna aktivity serotoninových 5-HT_{2C} receptorů, vliv autonomního nervového systému (energetický metabolismus) a neuromodulátorů hmotnosti (neuropeptide Y, leptin) (3).

Přírůstek hmotnosti a antidepressiva

Při relativním srovnání jednotlivých AD stojí nepochybně na jedné straně bupropion a fluoxetin, které mohou hmotnost snížit, na opačné straně

ně tricyklická antidepressiva (TCA) a mirtazapin. Ve vzestupném pořadí vede k přírůstku hmotnosti bupropion < fluoxetin < venlafaxin < sertralin < inhibitory monoaminoxidázy < paroxetin < mirtazapin < TCA (5, 15). Dle Masanda a Gupty (2) většina novějších AD (na základě publikovaných kontrolovaných studií s SSRI venlafaxinem, nefazodonem a bupropionem) vede k přírůstku hmotnosti 3–4 kg v průběhu 6–12 měsíců.

Nejrozšířenějšími AD jsou specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Zatímco v rámci akutní léčby byly SSRI považovány za váhově neutrální, při jejich dlouhodobém podávání byl přírůstek hmotnosti u řady nemocných pozorován. Dále jsou rozdíly mezi jednotlivými SSRI, nejrizikovější je paroxetin. V 6měsíční dvojité slepé studii srovnávající paroxetin, sertralin a fluoxetin byl signifikantní vzestup o 3,6 % pozorován na paroxetinu, mírné zvýšení o ≤ 7 % bazální hmotnosti bylo pozorováno u 25 % léčených paroxetinem, což bylo signifikantně více než na fluoxetinu (6,8 %) a sertralínu (4,2 %) (4).

Novější AD jsou z tohoto aspektu již zkoumána detailněji. Z duálních AD je nejčastěji spojován s přírůstkem hmotnosti mirtazapin. Po ukončení dvojité slepé akutní studie srovnávající mirtazapin, amitriptylin a placebo pokračovali respondéři v další léčbě. Po 20týdenní

pokračovací léčbě byl zaznamenán přírůstek hmotnosti u 22 % léčených amitriptylinem a u 13 % léčených mirtazapinem, což byl signifikantní rozdíl oproti placebo (5). Mirtazapin vede k přírůstku již v průběhu akutní léčby v průměru o 2–3 kg, což však nemusí být doprovázeno narušením glukózové tolerance (6). Autoři to vysvětlují snížením kortizolémie. Ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) kromě již zmíněného venlafaxinu milnacipran neovlivňuje hmotnost. Duloxetin v krátkodobé léčbě vedl v průměru ke snížení hmotnosti (–0,5 kg), v dlouhodobé léčbě byl přírůstek hmotnosti malý (+0,7 kg při 80 mg a +0,9 kg při 120 mg denně) (7).

Na brněnské psychiatrické klinice jsme orientačně zmapovali změny hmotnosti u hospitalizovaných nemocných s depresí. Vzhledem k tomu, že měření hmotnosti je prováděno na odděleních PK jedenkrát týdně a údaje jsou součástí chorobopisného materiálu, provedli jsme analýzu chorobopisů hospitalizovaných nemocných (leden 2005 – prosinec 2006) s diagnózou rekurentní deprese (F33). Zaměřili jsme se na údaje o hmotnosti při přijetí a při propuštění z hospitalizace a dále údaje o použité léčbě (tj. AD, antipsychotika, resp. stabilizátory nálady) a léčebné strategii (monoterapie, kombinace, augmentace). Pro zhodnocení průměrné změny hmotnosti jsme použili procentuální vyjádření, tj. hodnotu delta (delta =

konečná hmotnost v kg – počáteční hmotnost v kg × 100/počáteční hmotnost v kg). Údaje o hmotnosti a léčbě byly dostupné u 130/150 všech dostupných hospitalizací pro rekurentní depresivní poruchu v uvedeném období. 101 hospitalizací bylo realizováno u žen a 29 u mužů. Průměrné trvání hospitalizace bylo 36 dní a průměrný věk souboru 53 roků. Použité léčebné strategie zahrnovaly: 1. monoterapii AD u 42/130 hospitalizací (32,3%), 2. monoterapii atypickými antipsychotiky 16/130 (12,3%), 3. kombinace AD, resp. kombinace AD a lamotriginu 21/130 (16,15%) 4. augmentace AD atypickými antipsychotiky 51/130 (39,2%). Při monoterapii AD, kdy polovina nemocných byla léčena mirtazapinem a polovina SSRI, byl v průběhu hospitalizace pozorován nárůst i snížení hmotnosti, v průměru došlo u celé skupiny k nepatrnému snížení hmotnosti (-0375 %). Toto koresponduje s literárními údaji, že mirtazapin již v iniciační fázi léčby může vést k přírůstku na rozdíl od SSRI včetně escitalopramu (5). Tyto změny nebyly klinicky relevantní. Minimální změna hmotnosti (vzrůst o 0,16%) byla zaznamenána také u kombinace AD. Nejčastější kombinací byla kombinace SSRI/venlafaxinu a mirtazapinu. Při monoterapii atypickými antipsychotiky (hlavně olanzapinu) docházelo u většiny k nárůstu hmotnosti, který byl v průměru vyšší (nárůst hmotnosti o 1,9%) než při monoterapii nebo kombinaci AD. Také při augmentaci AD atypickými antipsychotiky došlo v průměru k nárůstu hmotnosti, který byl relativně největší (4,2%), i když dávky obou nejčastěji použitých atypických antipsychotik pro augmentaci, tj. opět olanzapinu a quetiapinu, byly v průměru nižší než při monoterapii. Toto nepochybně souvisí s profilem nežádoucích účinků použitých antipsychotik (8). Na změnách hmotnosti se zcela určitě podílela i další farmakoterapie (u části nemocných byla navíc prováděna augmentace stabilizátory nálad a většina nemocných brala současně hypnotika a anxiolytika a byla léčena pro somatickou komorbiditu). U většiny hospitalizovaných nemocných pro depresi se jedná o poruchu, která vyžaduje dlouhodobou léčbu. Po propuštění do ambulantní péče lékař obvykle v léčbě, se kterou nemocný odcházel z hospitalizace, pokračuje. Již při volbě v rámci akutní léčby bychom měli zvažovat individuální náchylnost nemocného k přírůstku hmotnosti, hmotnost při dlouhodobém užití augmentace AD atypickými antipsychotiky pečlivě monitorovat a eventuálně léčbu upravit. Pro klinickou praxi zůstává řada nezodpovězených otázek – například zda pro prevenci dalších epizod je nezbytné pokračovat v augmentaci atypickým antipsychotikem.

Dle dotazníkové akce bylo zjištěno, že tento přírůstek hmotnosti patří mezi nejvíce obtěžu-

jící příznaky při dlouhodobé léčbě SSRI a může přispívat k nonkomplianci (9).

Metabolický syndrom (MetS), deprese a antidepresiva

MetS je klustr rizikových faktorů pro kardio-
vaskulární onemocnění a diabetu (DM) typu 2. Zahnuje intraabdominální akumulaci tuku, dyslipidemii, hypertenzi, inzulinovou rezistenci (porucha glukózové homeostázy až DM 2), nověji chronický subklinický zánět a protrombotický stav. Obezita, konkrétně abdominální obezita, je hlavní komponentou MetS. Jednoduchou mírou abdominální obezity je obvod pasu a nemusí být vždy spojen s obezitou vyjádřenou hmotností a BMI (10).

MetS je spojen s vyšší prevalencí deprese, ne úzkosti. Tento vztah byl pozorován u obou pohlaví, bez ohledu na BMI a nezávisle na věku, kouření, sociálních faktorech a životním stylu. Počet komponent MetS stoupal s hladinou deprese. Primární komponenta spojená s depresí byla abdominální obezita (11).

Metabolický syndrom může být predispozičním faktorem pro rozvoj deprese. Na základě prospektivní 7leté finské studie bylo zjištěno, že jedinci s metabolickým syndromem měli 2x větší riziko rozvoje deprese v průběhu sledování než jedinci bez metabolických abnormit (12).

Vztah mezi depresí a alterací glukózového metabolismu je znám dlouho. U nemocných s DM se častěji vyskytuje deprese a deprese je rizikovým faktorem pro rozvoj DM typu 2 a zvyšuje mortalitu diabetiků. Dle většiny autorů je deprese u DM1 spíše jeho důsledkem (13).

U DM2 deprese většinou předchází jeho manifestaci a mívá rekurentní průběh (14). Některé biologické markery jsou společné pro MetS, DM 2 a depresi (dysfunkce osy HPA se vzestupem kortizolémie, rezistence periferních tkání na působení inzulinu). Podobně je tomu u MetS, kardiovaskulárního onemocnění a deprese (dysfunkce krevních destiček s jejich zvýšenou agregabilitou, subklinický zánětlivý stav).

Zánětlivý stav je dnes považován za klíčovou komponentu a spočívá ve vysokých hladinách C-reaktivního proteinu a prozánětlivých cytokinů (IL-6, TNF-alfa). Tuková tkáň je významný endokrinní orgán produkující zánětlivé působky. Ve studii s dvojčaty bylo zjištěno, že jedinci s MetS měli signifikantně více depresivních příznaků (dle Beckova dotazníku) včetně únavy a vyšší hladiny C-reaktivního proteinu a interleukinu 6 než jejich sourozenci bez MetS (15).

Další komponentou MetS je dyslipidémie, která je charakterizována třemi hlavními složkami – hypertriglyceridemií, sníženou koncentrací HDL-cholesterolu a přítomností malých denzních částic LDL, které jsou vysoce aterogenní. I když hladina celkového plazmatického cholesterolu není definujícím kritériem pro klasifikace MetS, velmi zajímavý je vztah cholesterolémie a deprese. Ukazuje se, že depresivní nemocní s nízkými hladinami cholesterolu (< 160 mg/dl) mají vyšší riziko suicidia. U depresivních nemocných s vyššími hladinami cholesterolu (> 200 mg/dl) je vyšší riziko farmakorezistence, komorbidit s úzkostnými poruchami a zvýšená iritabilita. Zvýšení i snížení cholesterolu může být spojeno se serotoninergní

Tabulka 1. Trendy ve změně hmotnosti při antidepresivní léčbě – monoterapie

Monoterapie AD (mirtazapin, SSRI)			
Hmotnost	↑	↓	Beze změny
Počet hospitalizací: 42	23 (55 %)	17 (40%)	2
Průměrná změna hmotnosti	-0,37		
Monoterapie AAP (olanzapin, quetiapin)			
Počet hospitalizací: 16	13 (81 %)	2 (12%)	1
Průměrná změna hmotnosti	+ 1,9%		
AD – antidepresiva, AAP – atypická antipsychotika			

Tabulka 2. Trendy ve změně hmotnosti při antidepresivní léčbě – augmentace a kombinace

AD + AAP			
Hmotnost	↑	↓	Beze změny
Počet hospitalizací: 51	32 (63 %)	13 (25 %)	6
Průměrná změna hmotnosti	+4,2 %		
AD + AD (event. AD + lamotrigin)			
Počet hospitalizací: 21	10 (48 %)	9 (43 %)	2
Průměrná změna hmotnosti	+0,16		
AD – antidepresiva, AAP – atypická antipsychotika			

dysfunkcí. Rezistence na léčbu by mohla být dána tím, že zvýšená cholesterolemie může vést k inhibici neurogenese, podpoře tvorby beta-amyloidu nebo být markerem komorbidního vaskulárního onemocnění (16).

Řada farmak používaných v léčbě deprese vede k přírůstku hmotnosti a může tak zvyšovat riziko manifestace MetS.

Z těchto souvislostí vyplývá, že důsledkem neléčené deprese může být také rozvoj MetS (a souvisejících onemocnění, např. kardiovaskulární onemocnění, DM2, hypertenze a dyslipidémie), dysregulace imunity a neurodegenerativní efekt. Tento je zřejmě reverzibilní a týká se hlavně hippokampu, prefrontálního kortexu a amygdalu (17).

Léčba přírůstku hmotnosti

Optimální je prevence, která spočívá ve správné první volbě. Léčba přírůstku hmotnosti se stává aktuální při dlouhodobém, preventivním podávání AD. Na rozdíl od léčby přírůstku hmotnosti u schizofrenních poruch by mohla být behaviorální intervence (snížení příjmu kalorií a zvýšení výdaje kalorií) respektive kognitivně behaviorální terapie úspěšnější. Pokud je přírůstek hmotnosti nadále problémem, lze zvažovat změnu AD nebo přidatnou farmakoterapie. Je zde relativně široká paleta možností, avšak žádná z těchto strategií nebyla systematicky v této indikaci zkoumána. Chirurgický zákrok zůstává poslední alternativou. Zajímavý v této indikaci může být rimonabant, inhibitor typu jedna kanabinoidních receptorů, u kterého však byl popsán rozvoj depresivních příznaků. Centrální i periferní stimulace endokanabinoidního systému podporuje metabolické procesy vedoucí ke zvýšení hmotnosti, lipogenezi, inzulinové

rezistenci, dyslipidemii a narušení glukózové tolerance (18). Nadějným preventivním přípravkem by také mohly být nenasycené mastné kyseliny, které ovlivňují řadu komponent MetS a jejichž deficit je nalézán u depresivních osob (15).

Závěry

Nadváha a obezita zůstávají výzvou pro kliniku při léčbě nemocných s psychickými poruchami. Medikace nepochybně toto riziko zvyšuje, proto je nutné volbu individualizovat. Strategie minimalizující přírůstek hmotnosti by měly být nedílnou komponentou komplexní péče. Depresivní nemocní, zvláště s rekurentní formou deprese, vyžadující dlouhodobou antidepressivní léčbu, nesou vysoké riziko přírůstku hmotnosti, rozvoje metabolického syndromu a s tím spojeného rizika kardiovaskulárního onemocnění, diabetu a předčasné mortality.

Finanční podpora VZ MSM0021622404.

Literatura

1. Benazzi F. Weight gain in depression remitted with antidepressants: Pharmacological or recovery effect? *Psychother Psychosom* 1998; 67: 271–274.
2. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIs, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 175–182.
3. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 11): 37–41.
4. Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 863–867.
5. Montgomery SA, Reimetz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 63–73.
6. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, et al. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care* 2006; 29: 170–171.

7. Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, et al. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analysis of 10 clinical studies. *Prim. Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8: 269–278.
8. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2009; 8: 15–22.
9. Hu XH, Bull SA, Hunkeler, et al. Incidence and duration of adverse events and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 959–965.
10. Zeman M, Jiráček R, Žák A, et al. Metabolický syndrom a deprese – klinické vztahy. *Čas. Lék. Čes.* 2008; 147: 75–80.
11. Shelton MR, Moulin P, Terra JL, Bonet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1251–1257.
12. Koponen H, Jakelainen J, Keinanen-Kiukkaanniemi S, et al. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms. A population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 178–182.
13. Eaton WW. Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J Psychosom Res* 2002; 53: 903–906.
14. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 2000; 23: 1556–1562.
15. Capuron L, Su S, Miller AH, et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome. Is inflammation the underlying link? *Biol Psychiatry* 2008; 64: 896–900.
16. Papakostas GI, Ongur D, Iosifescu DV, et al. Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypothesis. *Europ Neuropsychopharmacology* 2004; 14: 135–142.
17. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 9–19.
18. Kvasnička T. Metabolické účinky endokanabinoidního systému. *Čas. Lék. Čes.* 2008; 147: 81–84.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceskova@fnbrno.cz

