

# Rychle působící antidepresiva – otázky a odpovědi

**Otázky: prof. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.**

**Odpovědi: MUDr. Eliška Bartečková, Ph.D.**

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

## Co patří mezi tzv. rychle působící antidepresiva?

Termín „rychle působící antidepresiva“ se v posledních letech objevuje jako označení skupiny látek, která je definovaná nikoliv na základě složení nebo mechanismu účinku, ale podle společných vlastností, zejména rychlejšího nástupu účinku ve srovnání s antidepresivy konvenčními (1). Takové ohraničení je nepřesné a je tak obtížné vyjmenovat všechny potenciální látky, které by mohly do této skupiny patřit. Rovněž nesmíme zapomenout, že v této oblasti v současnosti probíhá intenzivní výzkum. Nicméně, jako základní rychle působící antidepresiva lze uvést ketamin, skopolamin, psychedelika (např. psilocybin, dimethyltryptamin, LSD, Ayahuasca), a látky s podobným hlavním mechanismem účinku (1). Dále se jako potenciální rychle působící antidepresiva zkoumají například některé neurosteroidy, ale i další látky (1).

## Jaký je jejich mechanismus účinku?

Jak už bylo uvedeno, skupina rychle působících antidepresiv je definovaná na základě společných vlastností a tak zde najdeme látky s rozličným mechanismem účinku. Jako příklady neurotransmiterových systémů, na které působí lze uvést (1):

- glutamátový systém (NMDA antagonisté a modulatory, modulatory glycinového místa NMDA receptoru, AMPA potenciatory, antagonisté a negativní allosterické modulatory metabotropních mGlu2/3 receptorů)
- cholinergní systém (antagonisté muskarinových receptorů)
- serotonergní systém (agonisté 5-HT<sub>2A</sub> receptoru)
- GABA-ergní systém (pozitivní allosterické modulatory GABA<sub>A</sub> receptoru)

Jako další nadějný mechanismy účinku se uvádí například antagonismus orexinových receptorů, ovlivnění receptorů stopových aminů (angl. trace-amines associated receptors), antagonismus opioidních receptorů a další (2).

Řetězce kroků, jakými látky s tak rozdílnými mechanismy účinku ovlivňují depresivní symptomatologii, není v této chvíli zmapován. Jedna z hypotéz uvádí, že kaskáda kroků konverguje na signální dráze BDNF-mTOR (brain-derived neurotrophic factor – mammalian target of rapamycin) vedoucí v konečném důsledku k synaptogenezi (3). Nicméně, na příkladu psychedeliky asistované psychoterapie (4) je patrné, že s čistě „molekulárním“ přístupem si ve vysvětlení mechanismu účinku nevystačíme. V úvahu bude nutné vzít také systémy vyššího řádu od ovlivnění neuronálních sítí až po psychologické modely.

## Jaké jsou jejich výhody a jaké nevýhody, respektive nežádoucí účinky?

Výhody rychle působících antidepresiv vycházejí ze samotné definice této skupiny. Například podle Witkina a kol. (1) jsou společné vlastnosti:

- rychlý nástup účinku
- účinek i u pacientů s farmakorezistencí
- zmírnění také závažných nebo obtížněji ovlivnitelných příznaků (např. suicidalita, anhedonie)

To je ovšem ideální případ a generalizace. Výhody se budou v detailech lišit u jednotlivých podskupin. Například, proklamovaná rychlost nástupu účinku má rozsah od efektu po jednorázovém podání (ketamin (5), některá psychedelika (6)), přes efekt v řádu hodin, dní až týdnů (např. seltorexant (7)). U posledně jmenovaného časového údaje lze jen těžko hovořit o skutečně rychlém antidepresivním působení. Dle Úřadu

pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (U.S. Food and Drug Administration, FDA) by rychle působící antidepresivum mělo mít účinek do jednoho týdne (2).

Nevýhody se budou opět lišit mezi podskupinami. V dostupných studiích se uvádí obvykle dobrá snášenlivost. Například u esketaminu (nebo ketaminu) se jako nežádoucí účinky uvádí vertigo, disociativní příznaky, nauzea a zvracení nebo zvýšení krevního tlaku a diskutuje se riziko rozvoje závislosti (8). U psychedelik jsou popisovány mírné nežádoucí účinky, jako je zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence, nauzea, bolest hlavy, anxiety (9), nejvýznamnější pak byly disociace, paranoidita, dezorientace (10) a teoreticky je u nich přítomné riziko halucinogeny-indukované psychotické poruchy (11).

## Pro jaké subpopulace pacientů jsou vhodná, pro jaké naopak nikoli?

V odpovědi na tuto otázku se můžeme opřít o proběhlé nebo probíhající studie. Do nich se obvykle zařazují pacienti s depresivní poruchou a farmakorezistencí (obvykle definováno jako selhání dvou předchozích terapeutických režimů). Obdobně jsou indikace také u již registrovaného esketaminu (8). Nicméně to je pravděpodobně artefakt toho, že se jedná o nově zkoumanou třídu léčiv. Je možné, že by v některých případech bylo vhodnější jejich dřívější podávání. Z léčby by mohli profitovat také pacienti suicidální. Řada studií s psychedeliky zařazuje pacienty se závažnými tělesnými onemocněními (12). Problémem nemusí být ani psychiatrické komorbidity například úzkostné poruchy, posttraumatická stresová porucha nebo závislosti, tedy ty poruchy, u kterých mohou být tato léčiva také účinná.