

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S UŽITÍM BLOKÁTORŮ ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ NORADRENALINU A DOPAMINU V LÉČBĚ DEPRESE

MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF Univerzity Palackého v Olomouci

Autor uvádí vlastní zkušenosti s bupropionem SR – prvním představitelem skupiny antidepresiv blokující selektivně zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI) v léčbě deprese. Vyjadřuje se k vlastnostem bupropionu SR a ukazuje na předpokládané indikační skupiny depresivních nemocných, pro které se jeví bupropion SR obzvláště vhodný. Svá zjištění konfrontuje s literárními údaji.

Úvod

Deprese je závažné onemocnění s vysokou celoživotní prevalencí, přitom bývá nedostatečně diagnostikována a následně pak nedostatečně léčena. Existuje mnoho příkladů nedostatečné léčby deprese. Jedním z nich je předčasné ukončení léčby, a to z důvodu nedocení stavu remise ze strany lékaře. Druhým z nich bývá špatná compliance pacienta (3, 8, 18). Důvodem pro špatnou spolupráci bývá výskyt obtěžujících nežádoucích účinků, kterými jsou zatížena více či méně všechna farmaka. Od nových antidepresiv proto očekáváme nejméně obdobnou účinnost, jako u klasických (tricyklických) antidepresiv a SSRI, lepší udržení plné remise, někdy rychlejší nástup účinku, dále pak větší účinnosti u některých subtypů onemocnění (3, 16, 18). Vyžadujeme rovněž menší výskyt nežádoucích účinků, tím i lepší snášenlivost a compliance, větší bezpečnost a minimální riziko lékových interakcí (3, 16).

Nová selektivní antidepresiva jsou cílenější (čistější) ve svém účinku na mozkové mediátory. Znamená to, že zasahují receptory (psychopatologický substrát onemocnění) s větší přesností (3). Lze pak očekávat cílenější klinický efekt a změnu ve spektru nežádoucích účinků a jejich nižší výskyt. Pokud vedlejší účinky vynikají, nejsou způsobeny ovlivněním nežádoucích mediátorů, ale vznikají v rámci daného aktivního systému, jako vedlejší produkt jeho ovlivnění (18).

Po selektivních antidepresivech s jediným hlavním účinkem, jako jsou SSRI a RNI (reuptake norepinephrine inhibitor), přicházejí antidepresiva s dualistickým účinkem. Ta ovlivňují jednak serotonin a noradrenalin, jde o SNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors) a NaSA (noradrenergic and specific serotonergic antideressant), nebo účinkují cestou noradrenalinu a dopaminu NDRI (norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor) (3, 16, 18).

Jediným zástupcem antidepresiv NDRI (blokátorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu) je bupropion, resp. bupropion SR. Všemi renomovanými autory je uváděn jako jediný představitel této skupiny antidepresiv i přesto, že jeho přesný mechanismus účinku není zcela znám (1, 4, 7, 10, 19). Faktem je, že ovlivňuje metabolismus dopaminu i noradrenalinu, a to do jisté míry i tím, že blokuje zpětné vychytávání těchto mediátorů. Nemůže však jít o jediné vysvětlení antidepresivního účinku bupropionu SR, protože výše uvedený efekt je významný pouze v dávkách, které významně převyšují dávky terapeutické (1). Uvažuje se o významnějším vlivu bupropionu na druhé

posly přenosu vzruchu, stejně tak o jeho stabilizačním mechanismu na obrat dopaminu i noradrenalinu – syntézu, přenos i katabolismus (1, 6, 11). Razantnější mediátorový účinek vykazuje aktivní metabolit bupropionu – hydroxybupropion (1, 13, 19). Z klinického hlediska je důležité, že mateřská látka ani její metabolity neovlivňují klinicky významně žádné ostatní receptorové a mediátorové systémy. Toto zjištění se týká i serotoninu (1, 13).

Kromě antidepresivního účinku má bupropion SR ještě některé další specifické indikace (6, 11, 19). Jde zvláště o jeho užití při odvykání kouření. Bupropion totiž díky svému noradrenergickému a dopaminergickému působení snižuje výskyt abstinenčních příznaků a cravingu, což představuje významnou biologickou pomoc při léčbě nikotinizmu (a teoreticky i dalších závislostí). Dále je indikován u hyperkinetických poruch (dětské hyperkinetické syndromy), dobré zkušenosti jsou s léčbou snížené sexuální apetence, předepisován je při léčbě obezity. Zprávy jsou o jeho užití v léčbě chronické bolesti a premenstruálního syndromu, resp. premenstruální dysforické poruchy. Tato sledování jsme však v nynější fázi neprováděli, soustředili jsme se na depresivní onemocnění.

Považujeme za vhodné zmínit se v krátkosti i o historii bupropionu. Bupropion byl syntetizován v roce 1966, v roce 1985 byl uveden na trh v USA, o rok později byl z prodeje stažen. Důvodem byl výskyt epileptických záchvatů u nemocných léčených pro bulimii. Tato komplikace se týkala 7,5 % případů (1, 14, 19). O tři roky později byl na trh opět uveden s tím, že byla stanovena základní kontraindikace – nemocní s rizikem epileptických paroxysmů a bulimií nemocní. Tím bylo omezeno riziko epileptogenního působení bupropionu. Roku 1996 byla na trh uvedena SR forma (sustained release – prodloužené vylučování léku). Tato změna má přinejmenším dvojnásobný význam: jednak je možné podávat lék ve dvou denních dávkách, na rozdíl od dřívějších tří. Za druhé se tím snížily maximální plazmatické hladiny léku na přibližně 85 % hodnoty původní formy, navíc tím došlo k menšímu kolísání denní hladiny. Uvedené změny dále přispěly ke snížení rizika vzniku epileptických záchvatů u nerizikové populace na úroveň zcela srovnatelnou s ostatními moderními antidepresivy (při dávce do 300 mg pro die, která je dnes doporučována jako maximální, je riziko 0,1 %) (1, 9, 10, 14).

Bupropion SR se podává v denní dávce od 150 mg do 300 mg, kterou je třeba titrovat. První čtyři dny je správně podat 150 mg jednou denně, při dobré snášenlivosti se zvýší dávka od pátého dne na 2× 150 mg v intervalu minimál-

ně 8 hodin. Poločas vylučování se pohybuje mezi 18 až 21 hodinami. Vzhledem k aktivujícímu účinku je vhodné večerní podání před 17. hodinou (11).

Nemocní nevhodní pro léčbu bupropionem SR

Bupropion SR není určen pro úzkostné/agitované deprese, stejně tak není vhodný pro nemocné trpící insomnií. Je kontraindikován u nemocných se záchvatovitým onemocněním (a to i v anamnéze) či rizikem rozvoje záchvatu, stejně je tomu u bulimických nemocných. Není správné ho podávat, a to vzhledem k jeho vlivu na obrat dopaminu, u nemocných psychotických a nemocných užívajících anti-psychotika (13, 15, 16).

Indikační oblasti bupropionu SR u depresivních nemocných

Bupropion SR vyžaduje dobře spolupracujícího nemocného. Pokud je podáváno 300 mg pro die, je potřeba dvou denních dávek. Je jednoznačně indikován u depresí, kde jsou problémem případně nežádoucí sexuální účinky způsobené jinými antidepresivy. Tato vlastnost by měla být výhodou zvláště v udržovací a dlouhodobé léčbě deprese, kde právě sexuální poruchy mohou vést k předčasnému přerušení léčby ze strany pacienta. Bupropion SR je rovněž určen hypobulickým depresivním nemocným, kteří nejsou úzkostní a netrpí nespavostí, neboť díky svému mediátorovému profilu není antidepresivem sedujícím, ale aktivujícím. Jelikož po jeho užívání nedochází k přírůstku na váze, je vhodný u těch depresivních pacientů, kde hrozí vzrůst hmotnosti, stejně tak u již obézních nemocných (6, 7). O podání bupropionu SR je správné uvažovat v situaci, kdy nemocní netolerují dosavadní léčbu tricyklickými antidepresivy či SSRI, nebo pokud odpověď na dosavadní léčbu je nedostatečná (17). V obou případech můžeme uvažovat jak o převedení na bupropion SR, tak o jeho přidání k dosavadní terapii (2, 4). U depresivních kuřáků, kteří jsou motivováni k odvykání kouření, je podání bupropionu SR jako antidepresiva zároveň podporou v odvykání. Bupropion SR má svůj význam u depresivních nemocných s Parkinsonovou chorobou, když vzhledem ke svému účinku na dopamin nezhoršuje parkinsonský tremor. Forma SR při zachování výše uvedených kontraindikací nevykazuje vyšší riziko epileptických záchvatů než ostatní moderní antidepresiva (1, 11, 16).

Vlastní sledování

K popisu prvních vlastních zkušeností s bupropionem SR jsme zvolili jednoduché naturalistické schéma sledování.

Bupropion SR byl podáván:

1. nemocným v akutní depresi bez úzkosti (skóre HAMD (Hamiltonova škála pro deprese) (5): 18–22)
2. nemocným v remisi, která nebyla úplná (skóre HAMD (5) 12–17), nebo přetrvávaly některé nežádoucí účinky (útlum, přibývání na váze, sexuální inhibice).

Bupropion SR byl podáván za otevřených podmínek: v monoterapii 300 mg pro die. Pokud byl použit jako adjuvans, pak 150 mg v ranní dávce. Přídavná medikace nebyla nijak omezena, řídila se klinickou potřebou. Minimální doba sledování byla stanovena na 6 týdnů.

ad 1. Léčba akutní deprese

Do této skupiny bylo zařazeno 7 nemocných (5 mužů, 2 ženy, věkové rozmezí 24–64 let). U žádného z nich nešlo o první fázi deprese, současná fáze trvala od jednoho do 3 týdnů.

Minimálně šestitýdenní úspěšnou léčbu absolvovalo 5 nemocných. Dva byli vyřazeni na počátku léčby (2. a 7. den) pro výskyt neklidu, nespavosti a úzkosti.

Z nemocných, kteří užívali bupropion SR alespoň 6 týdnů se projevila nespavost v jednom případě, nárůst úzkosti rovněž v jednom případě. Tyto problémy odezněly během prvního týdne při užití přídavné medikace (alprazolam, midazolam). Zbylí tři pacienti (žena a dva muži 60 a 64 let) byli zcela bez vedlejších účinků a bez přídavné medikace. U jednoho z nich, který měl kardiální anamnézu, nebyly zachyceny žádné změny EKG, a to ani zvýšení frekvence srdečního rytmu.

Poklesu skóre škály HAMD o 50 % bylo dosaženo mezi 12. a 18. dnem léčby. Zlepšování dále pokračovalo do 6. týdne – na 25–40 % výchozí hodnoty HAMD.

ad 2. Nemocní s nedostatečnou odpovědí na léčbu či s reziduálními příznaky

V této skupině bylo 5 nemocných (3 muži, 2 ženy, věk 31–43 let). Rovněž v tomto případě nešlo u žádného o první fázi onemocnění. Minimálně šestitýdenní úspěšnou léčbu absolvovali 3 nemocní. U jednoho bylo k původně 100 mg sertralinu denně přidáno 150 mg bupropionu SR v ranní dávce, u druhého tatáž dávka ke 20 mg citalopramu, ve třetím případě k večerní dávce 45 mg mirtazapinu byl bupropion SR přidán ráno (150 mg). Nedošlo u nich k rozvoji nežádoucích účinků, ve všech případech se zvýšila denní pracovní aktivita. U nemocných, jejichž remise byla částečná, došlo mezi 21. a 28. dnem kombinované léčby k poklesu skóre HAMD o 20 %, resp. 25 %. U pacienta, kde byla indikací k adjuvantní medikaci sexuální inhibice, popisoval zlepšení od 7. dne po provedené úpravě.

Ve zbylých dvou případech byla adjuvantní léčba bupropionem SR přerušena (2. a 6. den) pro výskyt neklidu, poruch soustředění a nespavost. Bupropion SR (150 mg) byl v daných případech kombinován s citalopramem (20 mg), resp. se sertralinem (100 mg).

Diskuze

Antidepresivní účinnost bupropionu a následně bupropionu SR byla prokázána za dvojité slepých podmínek v porovnání s placebem (jak bupropion, tak bupropion SR), s tricyklickými antidepresivy (bupropion) i s antidepresivy skupiny SSRI (bupropion i bupropion SR) (8, 11, 13, 14, 15, 19). Jde o čtyřtýdenní až šestnáctitýdenní studie. K dispozici je i studie dlouhodobá, trvající jeden rok (Weihs et

al., 2001). V ní po osmitýdenní léčbě depresivní fáze byli respondéři následně sledováni 44 týdnů za dvojitě slepých podmínek (bupropion SR proti placebo). Tato práce prokázala statisticky významný rozdíl mezi placebem a bupropionem SR v udržovací léčbě deprese. Během ní došlo k relapsu nebo rekurenci u 52 % nemocných léčených placebem, ale jen 32 % léčených aktivní látkou. Medián „přežití“ byl u aktivní léčby více než 44 týdnů, u placeba 24 týdnů.

V kontrolovaných studiích byla prokázána dobrá snášenlivost bupropionu SR (8, 13, 15). K vyřazení docházelo vesměs v počátcích léčby, hlavním důvodem byl výskyt nežádoucích účinků. Mezi nejčastější patřily bolest hlavy, suchost v ústech, nauzea, nespavost s nárůstem aktivity, zácpa, tremor, úzkost. Podíváme-li se, které z nich se svou četností statisticky významně lišily od placeba, pak to jsou nejčastěji tyto: nauzea, suchost v ústech, insomnie. Zvýšení hladiny úzkosti se nelišilo od jejího výskytu po placebo. Ve srovnání s SSRI (nejvíce srovnávacích studií je se sertralinem) byl obdobně účinný, vykazoval evidentně méně nežádoucích sexuálních účinků, nevedl k sedaci (7, 9, 13, 15). Lze říci, že pokud se neobjeví vedlejší účinky v prvních dnech léčby (zvláště během titrace), dále již bupropion SR vykazuje celkově nízkou hladinu vedlejších účinků. Studie prokázaly, že prakticky nezpůsobuje sexuální dysfunkce, nemocného neseďuje, ale naopak aktivuje. Bupropion SR nevede k nárůstu hmotnosti, dokonce lze při jeho užívání očekávat i její snížení (1, 6, 15). Bupropion rovněž nezpůsobuje syndrom z vysazení (1).

Naše prvotní sledování ukázalo, že pokud nemocní tolerují bupropion první dny (úvodní dávku 150 mg, od 5. dne 300 mg), snášenlivost v další léčbě je již bez problémů. To se ukázalo jak v případě, kdy byl bupropion podáván jako samostatné antidepresivum, tak pokud byl indikován jako adjuvans. Antidepresivní účinnost bupropionu SR odpovídala literárním předpokladům, stejně tak její profil: došlo ke snížení množství i intenzity reziduálních symptomů, jeho podání vedlo ke zvýšení aktivity a zájmu, ke zlepšení sexuálních funkcí. Bupropion byl dobře snášen i nemocnými s kardiální anamnézou.

Literatura

- Ascher JA, Cole JO et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiat*; 56, 1995; 395-401.
- Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI, Pinkerton RC. Substitution of an SSRI with bupropion SR following SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiat*; 62, 2001; 3: 185-190.
- Češková E. Nový pohled na léčbu deprese. *Čes a Slov Psychiat*; 97, 2001; 3: 116-119.
- Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiat*; 62, 2001; suppl. 18: 4-11.
- Filip V, Sikora J, Maršálek M, Jiráček R, Paclt I. Praktický manuál psychiatrických posuzovacích škál. 1. vydání. Praha: Psychiatrické centrum Praha; 1997; 214.
- Fredman JS, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum MD. Partial response, nonresponse and relapse with SSRIs in major depression: a survey of current „next-step“ practices. *J Clin Psychiat*; 61, 2000; 6: 403-408.
- Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiat*; 62, 2001; suppl. 18: 12-17.
- Montgomery SA, Schatzberg AF et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *Journ Aff Disorders*; 59, 2000; suppl., 39-56.
- Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Caddo, Professional Communications, Inc: 1996; 256 pp.

Limity sdělení

Naše dosavadní zkušenosti jsou omezeny především množstvím nemocných kteří byli sledováni. Bupropion byl podáván za otevřených a naturalistických podmínek při zachování všech uvedených podmínek. Jde o první a čerstvé klinické zkušenosti s novým antidepresivem. Naše prvotní zjištění korespondují s popsány literárními údaji. Ukazuje se, že nejen převedení, ale i kombinace s dosavadním antidepresivem přináší užitek. Za nejrizikovější, s ohledem na výskyt vedlejších příznaků, považujeme první dny podávání – období titrace. Pokud nemocný snese zvýšení na 300 mg bez výskyt nežádoucích efektů, lze předpokládat dále již bezproblémovou toleranci.

Závěry

Bupropion SR je svým účinkem odlišným antidepresivem, které má své místo v moderní léčbě deprese.

Bupropion SR je antidepresivum, které je navíc vhodné i v některých specifických případech, jako je deprese hypobulická / inhibovaná, dále deprese spojená s obezitou či přibýváním na váze, Parkinsonovou chorobou, kouřením. Jeho podání má smysl i v těch situacích, kdy případná dosavadní léčba je neúčinná či nedostatečná. V těchto případech je možná jak kombinace s dosavadní terapií, tak úplné převedení na bupropion SR. Bupropion SR nezpůsobuje sedaci, je antidepresivem aktivujícím, pokud se nevyskytnou ve vyšší míře vedlejší účinky v období titrace a v prvních dnech po ní, pak je dlouhodobě dobře snášen.

Naše dosavadní zkušenosti jsou limitovány především malým množstvím nemocných které jsme zatím léčili, studie má otevřený naturalistický design. Jde o první klinické zkušenosti, které dobře korespondují se zahraničními literárními údaji. Naznačují, že máme k dispozici antidepresivum, které má své místo v léčbě deprese, a to i u symptomů, kde byly dosud naše terapeutické možnosti z části omezeny. Další rozsáhlejší sledování bupropionu SR bude následovat.

- Preskorn SH. Outpatient management of depression. Caddo, Professional Communications, Inc: 1999; 256 pp.
- Product monograph bupropion hydrochloride sustained release tablets. Mississauga, Glaxo Wellcome Inc: 1998; 35 pp.
- Schatzberg AF, DeBattista Ch, Overman GP, Ereshevsy L. The 1998 black book of psychotropic dosing and monitoring. New York, MBL Communications, Inc: 1998; 40 pp.
- Settle EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J. Clin. Psychiat.*; 59, 1998; suppl. 4: 32-36.
- Settle EC, Stahl SM et al. Safety profile of sustained release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Therap*; 21, 1999; 3: 454-464.
- Spier SA. Use of bupropion with SRIs and venlafaxine. *Depress Anxiety*; 7, 1998; 73-75.
- Stahl SM. Psychopharmacology of antidepressants. London, Martin Dunitz, Ltd: 1998; 114.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology, neuroscientific basis and practical applications. New York, Cambridge university press: 1996; 148.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. New York, Cambridge university press: 2000; 176.
- Švestka J. Bupropion – dopaminergní a noradrenergí antidepresivum. *Psychiatrie*; 5, 2001; 3: 196-209.