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.

Psychiatr. prax; 2007; 8 (5): 240 – 244

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:

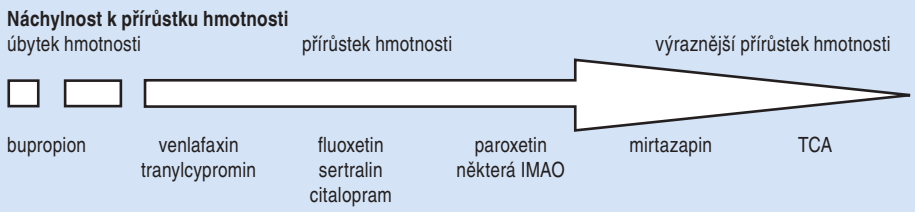
1. některá tricyklická AD (TCA), např. amitriptylin, klomipramin a venlafaxin, jsou účinnější než inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) u těžkých depresí u hospitalizovaných nemocných
2. ženy v premenopauze lépe reagují na SSRI a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (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 monoaminooxydázy (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, abychom 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 komplianci.

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).



Sexuální vedlejší účinky

Nejvíce je narušen aplikací AD orgazmus 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.

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/+

Bezpečnost

SSRI a riziko krvácení

- SSRI mají antidestičkový efekt a některá (včetně fluoxetinu, fluvoxaminu a sertralinu) mohou také inhibovat oxidativní metabolizmus warfarinu a nesteroidních protizánětlivých látek
- publikovány byly kazuistiky 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 metabolizmu léku inhibovat. Proto při jejich současném podávání s dalšími léky může docházet k interakcím. Potenciální dopad inhibice P450 AD a inhibice P450 2C9/19:

– zvýšení hladin warfarinu, nesteroidních protizánětlivých látek, diazepamu, inhibice P450 2D6

– zvýšení hladin TCA, betablokátorů, antiarytmik, fenotiazinů, kodeinu, inhibice P450 3A4

– zvýšení hladin karbamazepinu, cyklosporinů, alprazolamu, midazolamu, 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 (parestezie)

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.

serotonin noradrenalin

Velaxin® venlafaxin

Dvojaký účinok

Moderné antidepresívum s duálnym účinkom[1]

- nástup účinku už na 4. až 7. deň[2]
- účinný aj na somatickú zložku depresie[3]
- lineárna farmakokinetika[4]
- vysoká miera remisií[5]
- nízka miera relapsov[6]

Skrátená informácia o lieku Velaxin®:
Účinná látka: venlafaxin. **Indikácie:** Depresia spojená s úzkosťou alebo bez nej. **Dávkovanie:** Odporúčaná denná dávka je zvyčajne 75 mg rozdelená na dve dávky. Dennú dávku je možné zvyšovať o 75 mg každý druhý alebo tretí deň pokiaľ sa nedosiahne želaná odpoveď. Maximálna odporúčaná denná dávka je 375 mg. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na venlafaxinalebo na niektorú z pomocných látok. Súčasná liečba inhibítormi MAO, alebo nasledujúcich 14 dní po ich vysadení. Liečba inhibítormi MAO nesmie začať skôr ako 7 dní po úplnom ukončení liečby venlafaxinom. Venlafaxin sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pacientom s ochorením srdca. **Liekové a iné interakcie:** Inhibítory monoamin oxidázy. Serotoninergné lieky: je potrebná mimoriadna opatrnosť. Lieky metabolizované cez cytochróm P450: na rozdiel od mnohých iných antidepresív nie je potrebné prispôsobenie dávky. Cimetidin: nezdá sa nevyhnutné upravovanie dávky. Antihypertenzíva a antidiabetiká: nebola zistená žiadna klinicky významná interakcia. Lieky s vysokou väzbou na proteíny: interakcie sú nepravdepodobné. Warfarin: potenciácia antikoagulačného účinku. **Gravidita a laktácia:** Venlafaxin sa nemá podávať počas gravidity alebo dojčenia. **Nežiaduce účinky:** Nauzea, nespavosť, sucho v ústach, somnolencia, závraty, konstipácia, potenie, nervozita, asténia a abnormálna ejakulácia/orgazmus. Výskyt bol závislý od dávky a väčšina strácala časom na intenzite a frekvencii.Vo všeobecnosti neboli príčinou prerušenia liečby. **Balenie:** Tablety 30 x 50 mg, 60 x 50 mg, 56 x 75 mg. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** EGIS Pharmaceuticals Ltd.

Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku Velaxin®.

Literatúra: 1. Höschl C, Libiger J, Švestka J: Psychiatrie, Druhé doplnené vydanie. **2.** Guelfi JD, et al.: Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. J Clin Psychiatry 1995; 56 (10): 450-458. **3.** T Greco et al.: The Outcome of Physical Symptoms with Treatment of Depression, J Gen Intern Med. 2004; 19(8):813-818.. **4.** Rudolph R et al.: Early clinical response in depression to venlafaxine hydrochloride Biol Psychiatry 1991; 29: 630S. **5.** Mehtonen O-P, Behnke K, Koskinen T et al.: Randomized, double blind comparison of venlafaxine and sertraline for major depression. Poster presented at the 1998 meeting of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, France, November 1998. **6.** Mendlewicz J. Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine for depression.

VEL AD 0307 SK

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Klincová 24, 821 08 Bratislava,
tel.: 02 5070 0922, fax: 02 5070 0955, mail: sekretariat@egis.sk, web: www.egis.sk

EGIS

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

Přerušení 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 nelišil 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 fluxetinu, který se jeví bezpečný.

Vyšší věk

Zvaž:
anticholinergní účinky:
- periferní
- SSRI > TCA
- TCA anticholinergní účinky centrální a periferní
- větší riziko pádu
- 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 progrese 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 účinnost 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 depresi u pacientů po infarktu myokardu a s nestabilní anginou (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial – SADHART, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease – ENRICHED)
- 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 (noradrenergní TCA má opačný efekt!)
- neselektivní hydrazinová IMOA (fenelzin) spojována s hypoglykemií
- AD s duálním mechanizmem 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)
- anticholinergně působící AD (TCA) mohou zhoršit hepatální encefalopatii
- problematika dávkování (u akutní hepatitidy není třeba uzpůsobit dávku, u chronické redukovat dle závažnosti, u závažné cirhózy zvažovat parenterální formu – vyloučení metabolizmu 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 genotypizace 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 obyčejně 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 prenatal 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 infarcion: the Enhancing recovery in coronary heart disease patientes (ENRICHED) Randomized trial. JAMA 2003; 289: 3106–3116.
4. Češková E. Jak správně zvolit antidepresivum. Čes a slov Psychiat 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 Psychiat 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. Psychosomatice, 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´Conner 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 glukose 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 cytochtrome P450 2D6 phenotype and occurence of adverse effects. Gen Physiol Biophys 2003; 22: 103–113.