

JAK LÉČIT DEPRESI V ORDINACI PL?

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

V současné době se přesunula léčba depresivních stavů do ambulance praktického lékaře. Léčba představuje proces, který má svoji dynamiku. V akutní fázi je nejdůležitější co nejrychlejší odstranění příznaků, při léčbě dlouhodobé prevence opakovaných depresivních epizod. Dnes máme k dispozici několik desítek antidepresiv (AD). AD se mezi sebou liší mechanismem účinku, což se promítá do profilu jejich vedlejších účinků. Nejvíce předepisována jsou AD skupiny SSRI (inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu). Lékař při volbě musí vycházet z dostupných informací o léčbě a detailní znalosti nemocného. Individualizovaná léčba je dnes hlavní zásadou léčby.

Klíčová slova: deprese, antidepresiva, účinnost, snášenlivost, bezpečnost.

Med. Pro Praxi 2008; 5(11): 455–456

Současný stav

Dobrá snášenlivost a bezpečnost novějších antidepresiv (AD) vedla k přesunu diagnostiky a léčby deprese do ambulantní sféry a k lékařům prvního kontaktu. Deprese se stává společensky akceptovatelnou chorobou, dochází k masovějšímu podávání AD. K psychiatrům se dostávají většinou nemocní nereagující dostatečně na léčbu, s nepříznivým průběhem. V soulase s mezinárodními algoritmy doporučují algoritmy farmakoterapie depresivní poruchy garantované Českou psychiatrickou společností na úrovni první volby téměř všechna AD vzhledem k tomu, že v průměru se účinnost AD významně neliší. Analogické algoritmy pro praktické lékaře jsou limitovanější v hledisku možnosti preskripce AD.

Léčba

U mírných depresí je dostačující psychoterapie, další možností jsou AD. U těžší deprese jsou AD nezbytná. Léčba má jednotlivé fáze, které se liší v cílech a strategiích:

1. akutní léčba – odstranit co nejrychleji příznaky a obnovit normální fungování, tj. dosáhnout plné remise. Poskytujeme emoční podporu (nekritizujeme, nemoralizujeme ani nebagatelizujeme potíže) a vysvětlení (psychoedukace) nemocnému a jejich blízkým.
2. udržovací léčba – udržet remisi, trvání 4–6 měsíců po odeznění příznaků.
3. preventivní (profylaktická) léčba – zabránit návratu deprese. Zvažujeme ji u rizikových nemocných (hlavně vysoká frekvence a závažnost prodělaných epizod).

V rámci první pomoci (agitovanost, pohotovost k suicidálnímu jednání) AD nepodáváme pro latenci nástupu účinku, podáváme parenterálně benzodiazepiny nebo bazální antipsychotika.

Antidepresiva dělíme z různých aspektů:

1. dle chemické struktury (tricyklická, heterocyklická),
2. časové dostupnosti (klasická, novější),

3. dle generací (I.–IV. generace) – vyšší generace jsou specifitější a tedy bezpečnější,
4. mechanismu účinku.

Ve světové literatuře se pro označení jednotlivých skupin často užívají zkratky značící mechanismus jejich účinku (SSRI – „specific serotonin reuptake inhibitor“, specifický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu). Toto dělení má didaktické výhody (informuje o mechanismu jednotlivých skupin) a praktické a je běžně psychiatry užíváno.

AD I. generace (klasická, tricyklická)

Kromě zvýšení dostupnosti serotoninu a noradrenalinu inhibicí zpětného vychytávání blokují další receptorové systémy. Problematické jsou anticholinergní vedlejší účinky (poruchy paměti až delirium, suchost sliznic, zácpa, problémy s močením, poruchy akomodace), negativní vliv na kardiiovaskulární aparát (tachykardie, hypotenze, poruchy srdečního vedení, EKG změny). Potenciální kardiotoxicita se může projevit poruchami srdečního rytmu, prodloužením PR, QT a QRS intervalu na EKG. Při podávání těchto léků bychom se měli vyhnout současnému podávání dalších léků, o kterých je známo, že prodlouží QT interval. K nim patří z psychofarmak hlavně některá antipsychotika a řada běžně užívaných léků (některá antibiotika, blokátory kalciových kanálů a řada dalších). Nejznámějšími dodnes používanými zástupci je amitriptylin, jeho demetylovaný metabolit s převahou noradrenergního působení nortriptylin imipramin, klomipramin, dosulepin, dibenzepin a maprotilin. Praktičtí lékaři často využívají sedativní a analgetické vlastností amitriptylinu v nižších dávkách (25–75 mg). Hodně předepisovaným je dosulepin, originální československé neuroleptikum. Má široké spektrum dávkování, nižší dávky mají anxiolytických, vyšší dávky antidepresivní účinek. Dalším oblíbeným lékem je klomipramin, který je také jedním z nejúčinnějších léků u obsedantně-kompulzivní poruchy.

AD II. generace

(převážně s heterocyklickou strukturou)

Dnes jsou užívána málo, na rozdíl od I. generace nemají anticholinergní účinky. Za zástupce lze považovat viloxazin.

AD III. generace

Specificky ovlivňují dostupnost jednotlivých neurotransmiterů v CNS. Deficit jednotlivých neurotransmiterů u deprese se promítá do psychopatologie (deficit serotoninu spojován s úzkostí, iritabilitou, hostilitou, impulzivitou, suicidalitou, deficit noradrenalinu s únavou, apatií, anhedonií, nesoustředivostí a nevykonností, dopamin je nazýván systémem odměny a deficit se manifestuje problémy v sexuální oblasti, chuti k jídlu, poklesem zájmů a motivace). Specifická AD umožňují cílenou léčbu deprese dle klinického obrazu a ovlivnění přetrvávajících příznaků. Hlavními zástupci jsou SSRI. K nim řadíme k nim fluoxetin, fluvoxamin, sertralin, paroxetin, citalopram. Jsou vyráběny řadou farmaceutických firem pod různými názvy a patří k nejvíce předepisovaným AD, což je dáno několika důvody:

1. jednoduché dávkování (iniciální dávka bývá nejnižší účinnou dávkou),
2. dobrá snášenlivost a bezpečnost (minimální anticholinergní a kardiiovaskulární vedlejší účinky),
3. uvolněná preskripce pro lékaře prvního kontaktu a jiné specializace,
4. další indikace (úzkostné poruchy, poruchy příjmu potravy, bolestivé syndromy).

Nejčastější vedlejší účinky jsou z oblasti GIT (zvracení, průjem), jsou obvykle přechodné a závislé na dávce. Problematictější je sexuální dysfunkce a farmakokinetické interakce. Dostupnost serotoninu dále zvyšuje trazodon, avšak jiným mechanismem. Je jediným zástupcem skupiny, která zvyšuje dostupnost serotoninu dvěma mechanismy, tj. blokadou serotoninových receptorů typu 5-HT₂ a blokadou zpětného vychytávání (SARI, serotoninový antagonist a inhibitor reuptaku). Toto další

serotonergní AD má vzhledem k jinému mechanismu kromě antidepresivních i anxiolytické vlastnosti a pozitivně ovlivňuje poruchy spánku. Dostupnost dopaminu a/nebo noradrenalinu (DNRI – inhibitor reuptaku dopaminu a noradrenalinu) zvyšuje bupropion. Je výhodný zvláště u útlumových forem deprese.

AD IV. generace (duální AD, nová AD)

Specificky zvyšují dostupnost serotoninu a noradrenalinu inhibicí zpětného vychytávání (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SNRI) a/nebo modulací příslušných receptorů (noradrenergní a specifické serotonergní antidepresivum, NaSSA). Patří k nim venlafaxin, milnacipran a mirtazapin. Vedou častěji k remisi než SSRI, i když snášenlivostí se jim blíží. Vyšší dávky venlafaxinu zvyšují krevní tlak, mirtazapin způsobuje sedaci a přírůstek hmotnosti.

IMAO

Společnou vlastností je inhibice enzymu (monoaminoxydázy), který odbourává noradrenalin, dopamin, serotonin, tyramin a další látky. Dělíme na I. a II. generaci (selektivní inhibitory MAO A – moklobemid, aktuálně jsou preferovány).

K dalším patří např. tianeptin zvyšuje a řada alternativních metod, z nichž za prokázanně účinné patří např. cvičení. Cvičení je užitečnou additivní léčbou bez vedlejších účinků s řadou sekundárních zisků – snížení hmotnosti.

Volba AD

Při volbě AD hraje roli:

1. **lékař a jeho znalosti o léčbě**, tj. o účinnosti (žádná třída AD není úspěšnější s výjimkou

účinku u některých specifických subpopulací), snášenlivosti, bezpečnosti, ceně a dostupnosti AD. Při profylaxi mohou být problematické sexuální vedlejší účinky a přírůstek hmotnosti. Málo ovlivňuje sexuální funkce bupropion, moklobemid, trazodon a mirtazapin, naproti tomu u venlafaxinu je výskyt 10–30 %, u SSRI 30–50 %. Z hlediska bezpečnosti jsou důležité lékové interakce. AD jsou metabolizována jaterním enzymatickým systémem CYP 450, některá SSRI ho současně inhibují. Relativně bezpečný je citalopram a sertralín. I když AD nejsou teratogenní, SSRI v graviditě mohou vést k nižšímu gestačnímu věku a nižší hmotnosti novorozence, je zvýšené riziko předčasných porodů, spontánních abortů a porodních komplikací (respirační distres a pulmonální hypertenze). SSRI zvyšují riziko krvácení při kombinaci s warfarinem, heparinem, nesteroidními protizánětlivými látkami a acylpyrinem. Syndrom z vysazení byl popsán hlavně po SSRI a venlafaxinu. Je charakterizován hlavně parestéziemi, GIT a chřipkovými příznaky. Pro psychiatry je nezbytná i znalost mechanismu účinku jednotlivých skupin. Z teoretického hlediska je pochopitelné a v praxi osvědčené při neúspěchu jednoho AD zaměřit (či přidat) AD s jiným mechanismem účinku ať již v rámci skupiny nebo mezi jednotlivými skupinami. Z mechanismu účinku lze také odvodit spektrum vedlejších účinků.

2. **faktory související s nemocným** (klinický obraz, individuální snášenlivost a náchylnost k jednotlivým vedlejším účinkům, předchozí zkušenost a preference, komorbidita, adherence k léčbě). Pro klinickou praxi je důležitá komorbidita. Deprese je 2–3x častější u chronických somatických chorob

(u 15–50 %) a má negativní vliv na jejich průběh a prognózu. V léčbě preferujeme SSRI. Nemocní často vysazují AD předčasně, protože se cítí lépe a mají obavy z rozvoje závislosti. Přitom je známo, že je nutné brát AD ještě 4–6 měsíců po odeznění příznaků. Důraz je kladen na komunikaci s nemocným, spoluúčast nemocného a jeho blízkých při rozhodování o léčbě. V budoucnosti bude hrát nepochybně roli farmakogenetika. Byl schválen první farmakogenetický test (AmpliChip450 Test), který provádí genotypizaci cytochromu P450 2D6 a 2C19, které jsou důležité pro metabolismus psychofarmak.

Shrnutí léčebných zásad AD

1. léčbu individualizovat – tj. využít všech znalostí o AD a o nemocném,
2. léčit do dosažení remise, dostatečnou dávkou po dostačující dobu,
3. nezbytné je monitorování léčebné odpovědi a snášenlivosti, nestačí klást všeobecné otázky, dotazy je nutné cílit na depresivní příznaky a zvládání problémů všedního dne.

Finanční podpora

Výzkumným záměrem MSM0021622404.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice
e-mail: eceska@med.muni.cz

Literatura

1. Češková E. Jak správně zvolit antidepresivum. Psychiatr. pro praxi 2007; 8: 229–231.
2. Češková E. Duálně působící antidepresiva. Remedia 2006; 16: 594–597.
3. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. Psychosomatics 2006; 47: 75–85.
4. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting. I. Beyond lack of efficacy and adverse events. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 22): 30–33.
5. Einarson A. The safety of psychotropic drug use during pregnancy: a review. Med Gen Med 2005; 7: 3.
6. Fava M. Weight gain and antidepressants. J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 11): 37–41.
7. Raboch J, Laňková J. Deprese. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2008. CDP-PL, Praha.
8. Merino MJ, Gonzalez P, Muñoz J, Bobes J. Sexual dysfunction in depressed patients undergoing treatment with antidepressants. Int J Psychiatr Clin Practice 2000; 4: 311–317.

9. 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.
10. Raboch J, Anders M, Kryl M. Depresivní poruchy u dospělých. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Kellerová P (Eds.) Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče II, Noctis Studio, 2006; 64–87.
11. 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.
12. Stahl MS, Grady MM. Differences in mechanism of action between current and future antidepressants. J Clin Psychiatry 2003; 64(Suppl 13): 13–17.
13. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Lewis JD. Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 337–344.