

Iatrogenně navozené deprese

Jana Hroudová

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

Oddělení klinické farmakologie, VFN v Praze

Farmakologicky navozené deprese představují komplikace stavu pacientů a zhoršují jejich prognózu. Řada léčiv má depresogenní potenciál: antiparkinsonika (levodopa, amantadin), antiepileptika (topiramát, fenobarbital), léky používané k léčbě roztroušené sklerózy (interferony α , glatiramer), léky v onkologii (interleukiny, prokarbazin, vinkristin), antihypertenziva (methyldopa), kortikoidy, benzodiazepiny, opioidní analgetika (pethidin), antibiotika (ciprofloxacin), antivirotika a další. V článku jsou shrnuty nejčastější příčiny iatrogenně navozených depresí a případné možnosti jejich řešení.

Klíčová slova: poléková deprese, nežádoucí účinky léčiv.

Iatrogenic, drug-induced depressions

Pharmacologically induced depressions represent complications of patients' health and worsen their prognoses. A big range of drugs has a depressogenic potential: antiparkinsonian drugs (L-dopa, amantadine), anticonvulsants (topiramate, phenobarbital), disease-modifying drugs used for multiple sclerosis (interferon- α , glatiramer acetate), drugs used in oncology (interleukins, procarbazine, vincristine), antihypertensive drugs (methyldopa), corticoids, benzodiazepines, opioid analgesics (pethidine), antibiotics (ciprofloxacin), antiviral drugs etc. This review summarizes the most common drug-induced depressions and possibilities of their solutions.

Key words: drug-induced depression, adverse drug effects.

Úvod

Depresivní porucha může mít řadu příčin a vzniknout primárně jako psychiatrické onemocnění, nebo sekundárně jako důsledek jiného onemocnění a/nebo jeho léčby. Některá somatická onemocnění (např. neurologická, autoimunitní, endokrinní, infekční a onkologická onemocnění) predisponují k rozvoji depresivního syndromu, viz tab. 1. Přítomnost neléčené deprese zhoršuje celkovou prognózu somatického onemocnění a zhoršuje kvalitu života nemocných.

Farmakologicky navozené deprese představují komplikace stavu pacientů, nejčastější léčiva s tímto potenciálem jsou uvedena v Tab. 2. Depresogenně působící léky obecně různými mechanismy ovlivňují přímo či nepřímo rovnováhu neuromediátorů v mozku. Projevy navozené deprese se mohou lišit a být vyjádřeny pokleslou forií, zvýšenou anxiétou až těžkou depresí s rizikem suicidálního chování. Potenciál vyvolávat deprese roste zpravidla s dávkou léčiva a s délkou jeho užívání.

Rizikovými faktory mohou být:

- polypragmazie
- lékové interakce
- farmakodynamická potenciace depresogenního potenciálu farmak
- zhoršená funkce eliminačních orgánů
- věk nad 65 let

Antihypertenziva

Řada antihypertenziv může působit zvýšenou únavu a sedaci, v souvislosti s nežádoucími účinky na CNS jsou nejčastěji zmiňovaná centrálně působící antihypertenziva a lipofilní beta-blokátory.

Methyldopa je inhibitorem DOPA-dekarboxylázy, enzymu odpovědného za tvorbu dopaminu. Její účinky tedy mohou navodit dysbalanci mezi neuromediátory a navozená deprese souvisí se snížením hladin noradrenalinu. Z tohoto důvodu je methyldopa relativně kontraindikována u pacientů s depresí. Podobné nežádoucí účinky jsou popisovány i u ostatních centrálně působících antihypertenziv, především agonistů imidazolinových receptorů (moxonidin, rilmenidin).

V případě beta-blokátorů je výskyt nežádoucích účinků dáván do souvislosti s lipofilitou a schopností procházet přes hematoencefalickou bariéru. Vyšší výskyt nespavosti a nočních můr byl

Cit. zkr: Prakt. Lékáren. 2018; 14(2): 63–66
Článek přijat redakcí: 16. 3. 2018
Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2018



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D.
hroudova.jana@gmail.com, Psychiatrická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze
Ke Karlovu 11, 121 08 Praha 2

pozorován u metoprololu v porovnání s atenolem (1). U geriatrických pacientů byly pozorovány poruchy spánku, noční můry, deprese a zvýšená anxieta i po malé dávce (25 mg/d) metoprololu (2). Metoprolol zhoršoval depresivní symptomatiku, ale mohl působit částečně anxiolyticky u pacientů s chronickým srdečním selháváním (3). Pokud se nežádoucí účinky projeví, lze doporučit výměnu za více hydrofilní beta-blokátor (betaxolol, atenolol).

Antiepileptika

Deprese je nejčastější psychiatrickou komorbiditou epilepsie (prevalence 20–50 %). Nežádoucí účinky mohou být způsobeny samotným léčivem nebo jeho toxickými metabolity. Při léčbě antiepileptiky je vhodné myslet také na interakční potenciál, riziková jsou především antiepileptika I. generace. Antiepileptika, která se používají v psychiatrii jako stabilizátory nálady (valproát, karbamazepin, lamotrigin) nebo jako anxiolytika (pregabalin), jsou stran depresogenního potenciálu bezpečná. Deprese se vyskytovala často (15 %) u pacientů léčených topiramátem. Topiramátem navozené deprese byly lehkého až středně těžkého charakteru a vyskytovaly se nejčastěji třetí měsíc od začátku léčby (4). Fenobarbital velmi často způsobuje kognitivní poruchy a zmatenost, deprese je popisována jako méně častý nežádoucí účinek. Deprese, hostilita, agresivita a anxieta je uváděna také u dalších antiepileptik (levetiracetam, vigabatrin, tiagabin). V některých případech se studie rozcházejí s SPC. Příkladem je lakosamid, který v multicentrické studii účinkoval pozitivně na depresivní a úzkostnou symptomatologii (5), zatímco v SPC tohoto léku je uváděna deprese jako častý nežádoucí účinek.

Benzodiazepiny

Depresogenní potenciál a riziko suicidálního chování jsou popisovány u všech benzodiazepinů. Riziko je přímo úměrné dávce, snížení dávky benzodiazepinu nebo jeho vysazení vede k ústupu depresivních symptomů. Mnohem častěji popisovaný účinek je negativní vliv benzodiazepinů na kognici, u flumazenilu jako antagonisty benzodiazepinů byl popsán pozitivní vliv na kognitivní funkce.

Příčinou deprese navozené antiepileptiky a benzodiazepiny jsou pravděpodobně změny v GABAergním metabolismu, zpětnovazebných okruzích GABA a nízká specifita GABAergně působících anxiolytik.

Tab. 1. Nejčastější onemocnění provázená depresivním syndromem

Neurologická onemocnění	Stav po cévní mozkové příhodě Parkinsonova nemoc Roztroušená skleróza Huntingtonova nemoc Epilepsie Demence Stav po úrazu mozku, tumoru mozku
Systémová onemocnění	Lupus erythematoses Kolagenózy
Hormonální poruchy	Hypofunkce štítné žlázy Cushingův syndrom Addisonova nemoc
Kardiovaskulární onemocnění	Stav po infarktu myokardu
Ostatní	Maligní nádory, lymeská borrelióza, porfyrie

Tab. 2. Léčiva s depresogenním potenciálem

	Příklady léčiv
Kortikoidy	methylnprednisolon, prednison, hydrokortison, dexamethason
Antiparkinsonika	levodopa, amantadin, biperiden
Antiepileptika	topiramát, vigabatrin, fenobarbital
Léčba roztroušené sklerózy	interferony- β
Antihypertenziva	methyldopa, metoprolol
Hormonální léčba	depotní kontraceptiva, leuprolid, goserelin, klomifen
Onkologická léčba	interleukiny, vinkristin, prokarbazin, karmustin, busulfan
Opioidní analgetika	fentanyl, pethidin, tramadol
Antibiotika	vysoké dávky penicilinů, fluorochinolony
Antivirotika, antimalarika	interferony- α , efavirenz, ribavirin, meflochin
Benzodiazepiny	diazepam, klonazepam, midazolam, chlordiazepoxid, bromazepam, alprazolam
Ostatní	adalimumab, rituximab, ranitidin

Antiparkinsonika

Parkinsonova nemoc je příčinou abnormalit v dopaminergním systému a deprese se objevuje u 30–40 % nemocných. Léčba L-dopou, která trvá déle než 1 rok, zvyšuje prevalenci deprese. Mezi častými nežádoucími účinky se objevují deprese, halucinace, stavy zmatenosti, úzkosti, abnormální sny a nespavost.

Antidepresivní efekt byl naopak popisován u ropinirolu a pramipexolu (6).

Léčba roztroušené sklerózy

Psychické komplikace vyplývají ze samotného organického poškození nervové soustavy a přispívají k nim také nežádoucí účinky léčby. Deprese se objevují u více než 50 % pacientů, také suicidalita je častější než u ostatní populace. Vysoký výskyt deprese je podmíněn imunologickými procesy a změnami v serotoninovém systému. K dalšímu rozvoji deprese přispívá aktivizace osy hypothalamus – hypofýza – kůra nadledvin (HPA). U interferonu β jsou deprese a úzkost uvádě-

ny jako velmi časté nežádoucí účinky. Přesto, deprese, pokud je adekvátně залеченá, není kontraindikací pro léčbu interferony β nebo kortikoidy. V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích nebyl prokázán vyšší výskyt deprese u fingolimodu a natalizumabu (7, 8). U obou látek však SPC uvádějí depresi mezi nežádoucími účinky.

V případě glatirameru acetátu je jako velmi častý NÚ popisována úzkost a deprese. Jako častý NÚ potom nervozita. U alemtuzumabu je deprese zmíněna jako méně častý NÚ.

Kortikoidy

Všechny systémově podávané kortikoidy (prednison, methylnprednisolon, hydrokortison a dexamethason) mají depresogenní potenciál. Kortikoidy indukované změny psychiky zahrnují široké spektrum psychiatrických reakcí a velmi se různí, charakteristické jsou pocity euforie až mánie (zpravidla zpočátku terapie), psychotické stavy, halucinace, anxiety a deprese (při dlouhodobějším podávání). Také byly popisovány kog-

nitivní dysfunkce u 60 % pacientů dlouhodobě užívajících kortikoidy. Riziko výskytu deprese roste typicky s dávkou a s délkou léčby. S ekvivalentem prednisonu v dávce 60 mg se objevuje deprese u 20 % pacientů. Kortikosteroidy působí na glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptory především v oblastech hypothalamu, hypofýzy a hippocampu. Byly popsány neurotoxické účinky na hippocampální neurony. Kortikoidy regulují také raphe-hippocampální serotonergní systém a indukované změny v serotonergním systému vedou k anxiety a depresi (9).

Pacienti léčení systémovými kortikoidy by měli být upozorněni, že se mohou vyskytnout potenciálně závažné psychiatrické nežádoucí účinky a příznaky se mohou objevit během několika dnů nebo týdnů po zahájení léčby (SPC Medrolu). Pokud není možné snížení dávky kortikoidů, měla by deprese být léčena adekvátně podáváním antidepressiv, v případě rozvoje steroidní psychózy je nezbytné podávání antipsychotik. Charakteristická bývá také setrvačnost deprese, která může přetrvávat až měsíce po vysazení. Z tohoto důvodu je důležitá pomalá detrakce.

Hormonální léčba

Vysokohormonální antikoncepce a léčba depotním medroxyprogesteronem může vyvolávat dysforické potíže a velmi často nervozitu. Podobně může působit také hormonální substituční léčba určená pro ženy v postmenopauze (10). U nízkohormonální antikoncepce je riziko změn nálad výrazně menší.

Zvýšené procento deprese bylo popisováno při léčbě infertility, u analog gonadoliberinů (GnRH agonisté) leuprolidu a goserelinu. Výskyt deprese byl popsán u 22 % žen léčených leuprolidem a u 45 % žen léčených goserelinem (data udávající výrobci). Profylaktické podávání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) předešlo vzniku deprese. Také léčba klomifenem je spojená s rozvojem depresivní symptomatiky, v retrospektivní studii byly výkyvy nálad popisovány asi u 45 % žen (8, 11).

Léčiva používaná v onkologii

Deprese se rozvine u 10–25 % pacientů s onkologickou diagnózou (8). Pro depresi u onkologických pacientů je typická vysoká variabilita příznaků, různý stupeň závažnosti a rozdílný časový průběh.

Depresogenní účinky byly popisovány u alkylačních cytostatik (prokarbazin, karmustin, busulfan), antimetabolitů (pemetrexed, fludarabin) a inhibitorů mitózy (paklitaxel, docetaxel) (8). Vinca alkaloidy inhibují dopamin- β -hydroxylázu a ovlivňují konverzi dopaminu na noradrenalin. Tento biochemický proces je spojován s rozvojem zvýšené iritability a deprese u pacientů léčených vinkristinem a vinblastinem (12).

Cytokiny interferon α (IFN- α) a interleukin 2 (IL-2) používané v onkologické léčbě mají také potenciál vyvolávat neuropsychiatrické změny, zvyšovaly skóre na škálách deprese v závislosti na dávce (13).

Antibiotika

Projevy neurotoxicity jsou velmi variabilní, častěji než přímo deprese se vyskytují křeče, epileptické záchvaty, zmatenost, agitovanost, deliria a psychózy, v některých případech dokonce aseptická meningitida a s antibiotiky asociovaná encefalopatie. Ve vyšším riziku jsou pacienti léčení vysokými dávkami, s poškozenou hematoencefalickou bariérou a se zhoršenými funkcemi eliminačních orgánů, především ledvin (14).

Neurotoxicita byla popisována u řady antibiotik: beta-laktamů (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy), fluorochinolonů, makrolidů, metronidazolu, aminoglykosidů, kolistinu, linezolidu, sulfamethoxazol-trimetoprimu. Během léčby ciprofloxacinem byly popsány deprese, ale také mánie (15).

Antituberkulotika, antimalarika a antivirotika

Spojitosť s navozením deprese byla popsána v řadě kazuistik u pacientů užívajících antituberkulotika (isoniazid, ethionamid, cykloserin). Nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy efavirenz, který je používán v kombinované léčbě HIV/AIDS, často vyvolává neuropsychiatrické projevy (živé sny, anxieta, deprese). Tyto nežádoucí účinky efavirenu jsou na dávce závislé a dávány do souvislosti s jeho metabolismem a genetickým polymorfismem CYP 2D6 (8).

Studie porovnávala depresivní syndrom při profylaktickém podávání antimalarik. U pacientů léčených meflochinem byl vyšší výskyt deprese než u pacientů léčených atovachon-proguanilem, chlorochinem (16). Predispozicí pro rozvoj deprese po meflochinu je pravděpodobně genetický polymorfismus izoformy p-glykoproteinu, kte-

rý je odpovědný za eflux meflochinu z buněk. V randomizované studii nebylo riziko deprese v porovnání s ostatními antimalariky používanými profylakticky potvrzeno (17).

Léčba chronické hepatitidy C (interferony α + ribavirin) byla provázena psychiatrickými potížemi, depresí, anxiétou a nespavostí. Psychiatrické onemocnění, případně jeho dekompenzace může vést k přerušení léčby (18). V současné době se zavádí přímo působící antivirové léky, které jsou účinné a s minimem nežádoucích účinků a umožňují „interferon-free“ nebo dokonce „ribavirin-free“ režimy léčby.

Analgetika a anodyna

V případech silných anodyn je riziko navození halucinací, zmatenosti, insomnie, agitovanosti nebo delirantního stavu. Depresivní projevy nejsou časté, ale jsou zmiňovány u fentanylu, oxykodonu a hydromorfonu. Neurotoxicita byla popisována u pethidinu. Velmi variabilní projevy se mohou vyskytnout u pacientů léčených tramadolem. Zde je možným rizikem účinek tramadolu na serotoninové receptory a jeho serotonergní potenciál.

Deprese jako častý nežádoucí účinek je popisována u některých nesteroidních antiflogistik (indometacin), jako vzácný pak u diklofenaku a ibuprofenu (19).

Další léčiva s depresogenním potenciálem

Organická afektivní porucha byla popsána při léčbě ranitidinem, podle SPC jsou stavy zmatenosti reverzibilní, deprese a halucinace po ranitidinu jsou popisovány jako velmi vzácné. U monoklonálních protilátek (adalimumabu, rituximabu) byly popsány poruchy nálady, deprese a úzkost.

Z vyšší pravděpodobnosti suicidality byl „podezříván“ vareniklin, používaný k odvykání kouření. SPC přípravku Champix uvádí ve velmi častých NÚ neobvyklé sny, nespavost, méně časté sebevražedné myšlenky, agrese, panické reakce, poruchy myšlení, neklid, změny nálad, deprese, úzkost a halucinace. Studie Eagles provedená v roce 2016 ověřovala bezpečnost a účinnost vareniklinu, porovnávala vareniklin s nikotinovými náplastmi, bupropionem a placebem (20). Studie neprokázala nárůst psychiatrických nežádoucích účinků ve srovnání s ostatními přípravky a potvrdila bezpečnost vareniklinu u pacientů s psychiatrickou poruchou (20).

Závěrem

Nejvýraznější depresogenní potenciál mají léčiva používaná v neurologii (antiparkinsonika, antiepileptika, léky používané k léčbě RS), dále kortikoidy a centrálně působící antihypertenziva.

Zaléčená deprese ve většině případů není kontraindikací léčby s možným depresogenním potenciálem. Je však třeba myslet na individualitu pacientů, a pokud to situace umožňuje, použít alternativní léčbu.

*Podpořeno programovými projekty
Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-28616 A
a reg. č. 15-28967 A a grantovými projekty
Grantové agentury ČR s reg. č. 17-07585Y a reg.
č. 17-05292S.*

LITERATURA

1. Cove-Smith JR, Kirk CA. CNS-related side-effects with metoprolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985. 28 Suppl: p. 69–72.
2. Ahmed AI, van Mierlo P, Jansen P. Sleep disorders, nightmares, depression and anxiety in an elderly patient treated with low-dose metoprolol. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010. 32(6): p. 646.e5-7.
3. Liu X, et al. Impact of metoprolol treatment on mental status of chronic heart failure patients with neuropsychiatric disorders. *Drug Des Devel Ther*, 2017. 11: p. 305–312.
4. Tyrliková I, Brázdil M. Nežádoucí účinky nových antiepileptik. *Neurologie pro praxi*, 2007. 2: p. 76–78.
5. Rocamora R, et al. Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: A prospective multicenter study. *Epilepsy Behav*, 2017. 79: p. 87–92.
6. Ossowska K, Lorenc-Koci E. Depression in Parkinson's disease. *Pharmacol Rep*, 2013. 65(6): p. 1545–1557.
7. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354(9): p. 899–910.
8. Celano CM, et al. Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues Clin Neurosci*, 2011. 13(1): p. 109–125.
9. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 2005. 20 Suppl 3: p. S302–306.
10. Young, EA, et al. Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2007. 32(7): p. 843–853.
11. Choi SH, et al. Psychological side-effects of clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2005. 26(2): p. 93–100.
12. Thoa NB, et al. Inhibition of release of dopamine- α -hydroxylase and norepinephrine from sympathetic nerves by colchicine, vinblastine, or cytochalasin-B (hypogastric nerve stimulation-exocytosis-microtubules-microfilaments-guinea pig). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1972. 69(2): p. 520–522.
13. Capuron L, et al. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 2001. 26(8): p. 797–808.
14. Manian FA, Stone WJ, Alford RH. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. *Rev Infect Dis*, 1990. 12(2): p. 236–249.
15. Ilgin S, et al. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods*, 2015. 25(5): p. 374–381.
16. van Riemsdijk MM, et al. Atovaquone plus chloroguanide versus mefloquine for malaria prophylaxis: a focus on neuropsychiatric adverse events. *Clin Pharmacol Ther*, 2002. 72(3): p. 294–301.
17. Meier CR, Wilcock K, Jick SS. The risk of severe depression, psychosis or panic attacks with prophylactic antimalarials. *Drug Saf*, 2004. 27(3): p. 203–213.
18. Beste LA, et al. Predictors of early treatment discontinuation among patients with genotype 1 hepatitis C and implications for viral eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. 8(11): p. 972–978.
19. De La Garza R, Asnis GM. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates IFN- α induced alterations to monoamine turnover in prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res*, 2003. 977(1): p. 70–79.
20. Anthenelli RM, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2016. 387(10037): p. 2507–2520.