Některé aspekty účinnosti a snášenlivosti antidepresiv podstatné pro běžnou klinickou praxi

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

¹CEITEC-MU

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KIO LF Univerzity Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Současné možnosti dostupných antidepresiv (AD) jsou omezené. Přes velkou heterogenitu depresivních poruch zůstávají monoaminy hlavním cílem léčby. Rozdíly v reakci na léčbu jsou spojeny s genetickou variabilitou. Rozvíjející se farmakogenetika se snaží individualizovat farmakoterapii, v běžné klinické praxi však stále volba konkrétního AD spočívá na individuální účinnosti a snášenlivosti a přiřazení symptomů k biochemické alteraci. Předpokladem účinnosti je nepochybně přítomnost dostatečného množství látky v cílové oblasti CNS. Toto evokuje problematiku adherence k AD. Nejčastějšími důvody nonadherence je nedostatečná účinnost včetně reziduálních příznaků. Dále to jsou nežádoucí účinky, hlavně sexuální dysfunkce a přírůstek hmotnosti. Významnou roli mohou hrát i postoje k léčbě.

Klíčová slova: antidepresiva, nežádoucí účinky, adherence, postoje k léčbě.

Some issues of antidepressant efficacy and tolerability relevant for routine clinical practice

Current possibilities of available antidepressants (AD) are limited. In spite of great heterogeneity of depressive disorders, monoamines remain the main target of psychopharmacotherapy. The differences in treatment response are associated with genetic variability. The developing field of pharmacogenetics strives for individualized treatment; however, in routine clinical practice the choice of antidepressant is based on individual efficacy, tolerability and alignment of symptoms to a biochemical alteration. The presence of an adequate quantity of the active substance in CNS targets is undoubtedly a precondition for efficacy. This raises the issue of adherence. The most frequent reasons for non-adherence are insufficient efficacy, including residual symptoms, as well as side effects, particularly sexual dysfunction, and weight gain. Attitudes to treatment may also play a significant role.

Key words: antidepressants, side effects, adherence, attitudes to treatment.

Úvod

Současné možnosti dostupných antidepresiv (AD) jsou omezené, a proto se snažíme najít nové látky, které by byly účinnější a lépe snášené. Jak ukázala STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) studie, většina pacientů nereaguje na iniciální léčbu. Asi jedna třetina pacientů, kteří nereagují na iniciální léčbu specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), může zareagovat na další AD (1). Až polovina léčených není dostatečně ad-

herentní, nejčastěji kvůli nežádoucím účinkům (2). Jednou z cest, jak nalézt účinnější farmaka, je znalost neurobiologie depresivních stavů. Jak důležitá je tato oblast, ukazuje i snaha o novou nomenklaturu psychotropních látek, která dostupné znalosti neurobiologie psychických poruch zahrnuje (3).

Neurobiologie deprese

Biologická báze poruch nálady obecně zahrnuje genetiku, epigenetiku, biochemické a psy-

chosociální faktory (4), avšak interakce těchto faktorů v průběhu času není známa. Možnost studia struktury a funkcí diskrétních mozkových oblastí nabízí příležitost poznat neuronální bázi deprese. Nacházíme změny oblastí centrální nervové soustavy (CNS), které hrají roli u emocí, kognitivních a paměťových funkcí (redukce objemu hippocampu, prefrontálního kortexu a limbického systému). Struktura a funkce těchto oblastí je modulována monoaminergní neurotransmisí. Jak inhibiční, tak excitační vzájemně propojené

neuronální sítě a jejich porucha se může projevit depresivními příznaky a přispět k progresi nemoci. Na molekulární úrovni je popisována snížená neurogenese a synaptická proliferace, dále redukce neuronů, glie a dendritů. K tomu mohou přispívat hormonální nebo zánětlivé změny, oxidativní stres a produkce neurotrofických faktorů (5).

Na současné úrovni znalostí nedokážeme u našeho konkrétního nemocného spolehlivě identifikovat, co uvedeného je pro rozvoj deprese nejdůležitější. Depresivní porucha zůstává velmi heterogenní skupinou onemocněných. Nicméně dostupná data ukazují na možnost individualizované farmakoterapie (4, 5, 6).

Monoaminy jako cíle léčby

Monoaminy zůstávají hlavním cílem léčby, konkrétně u deprese je to hlavně serotonin, dále noradrenalin a dopamin, roli hraje nepochybně i glutamát. AD zvyšují synaptickou koncentraci monoaminů a ovlivňují aktivitu vzájemně propojených neurotransmiterových systémů. Dostupná data podporují vývoj multimodálních AD, která cílí na více genových produktů (na neurotransmiterový transportér a na membrány vázané receptory) a zvyšují pravděpodobnost lékové odpovědi. Využívají tak rozdílné způsoby neuronální signalizace, což může zlepšit příznaky a redukovat NÚ. Příkladem je vilazodon a vortioxetin, poslední jmenovaný již dostupný i u nás. Prohlubující porozumění mechanismům účinku léku ukazuje, že některá starší AD lze řadit k multimodálním látkám, například trazodon (7).

Volba farmakoterapie

Rozdíly v reakci na léčbu jsou spojeny s genetickou variabilitou. Rozvíjející se farmakogenetika se snaží individualizovat farmakoterapii právě na této bázi. V běžné klinické praxi však stále volba konkrétního AD spočívá na individuální účinnosti a snášenlivosti, tj. přiřazení symptomů k biochemické alteraci. Mezi jednotlivými AD jsou subtilní, nicméně klinicky relevantní farmakologické rozdíly. Předpokladem účinnosti je nepochybně přítomnost dostatečného množství látky v cílové oblasti CNS po dosta-

tečnou dobu, což nás přivádí k problematice adherence k AD.

Problematická adherence k AD

Výskyt problematické adherence k AD se ve světové literatuře udává kolem 50 % (8, 2), česká data založená na stanovování plazmatických hladin AD ukazuje, že 49 % léčených depresivních nemocných nemá hladiny v optimálním terapeutickém prostředí. I když tato skutečnost může souviset s individuálním metabolismem a interakcemi, nejčastějším vysvětlením je nedostatečná adherence (9). Tyto údaje naznačují, že výskyt je podobný jako u onemocněných schizofrenního okruhu. Problematika nonadherence je u depresivní poruchy odlišná a je jí věnována menší pozornost. Nejčastějšími důvody nonadherence k AD je neúčinnost a nežádoucí účinky (NÚ), hlavně sexuální dysfunkce a přírůstek hmotnosti (6), avšak roli hrají i postoje k AD.

Nedostatečná účinnost – kognitivní dysfunkce

Cílem léčby je plný ústup příznaků s kvalitním fungováním a uspokojující kvalitou života. Remise je definována nízkým skórem příznaků, což není ekvivalentní s asymptomatickým stavem. Ve STAR *D 67 % ambulantních pacientů po 4 krocích léčby dosáhlo remise (1). Pocit pohody a návrat na premorbidní úroveň fungování často zaostávají za úpravou nálady, což je přičítáno přetrvávajícím příznakům – únavě, poruchám spánku a kognitivní dysfunkci. Tyto příznaky můžeme dnes cíleně ovlivnit. Jejich vysoká prevalence a vliv na progresi onemocnění ukazuje na důležitost volby a změny léčebné strategie u nedostačující reakci (10, 11). Zvláště pacientem udávané problémy s koncentrací, pamětí a rozhodováním ovlivňují negativně pracovní fungování (12). Tyto reziduální příznaky mohou také prezentovat NÚ nebo souviset s nepoznanou komorbiditou. Pro rozlišení je velmi důležitá farmakologická anamnéza a pečlivá analýza dynamiky onemocnění (6).

Kognitivní dysfunkce u deprese se v současné době dostává do popředí zájmu, svoji roli v tom hraje nepochybně i příchod nových AD. Ve vel-

kém přehledu byl v 9 z 11 studií nalezen snížený kognitivní výkon u depresivních pacientů v remisi ve srovnání s kontrolami (13). Kognitivní dysfunkce se může vyskytovat před, v průběhu epizod a mezi epizodami. Nepochybně má důsledky pro sebehodnocení, interpersonální vztahy, práci a sociální sítě, podobně jako u jiných poruch. Recentní meta-analýza prokázala u depresivních nemocných signifikantně výraznější poruchu exekutivních funkcí, pozornosti a paměťových funkcí než u kontrol a po dosažení remise signifikantně výraznější postižení exekutivních funkcí a pozornosti (14).

Kognitivní dysfunkce u deprese, přes význam, který je jí přičítán, nebývá cíleně v podmínkách klinické praxe hodnocena. V zajímavé dotazníkové studii se psychiatři, kteří provádí v klinické praxi hodnocení kognice u deprese, neshodli v nejvhodnější metodice. Většina spoléhala na anamnézu a klinický pohovor, další využívali MMSE (Mini Mental State Examination), psychologické vyšetření nebo sebehodnotící škály na kognici (Perceived Deficits Questionnaire) (15).

Zobrazovací studie zabývající se kognitivní dysfunkcí u deprese často uvádí hypoaktivní frontální a prefrontální kortex a poruchy konektivity mezi řadou oblastí CNS, např. hipokampu a amygdal. Hipokampus je důležitý pro paměť a učení, amygdala pro emoce a paměť. Na přenosu signálu v neuronálních sítích se podílí řada neurotransmiterů, hlavně monoaminů (serotoninu, noradrenalinu a dopaminu). Některé práce poukazují na důležitost glutamatergní transmise (5, 14, 16). Problematice kognitivní dysfunkce u depresivní poruchy včetně léčby byla u nás věnována zcela recentně přehledová práce P. Mohra (17).

Léčba kognitivní dysfunkce u deprese

Obecné strategie zlepšující kognici zahrnují behaviorální intervence, aplikaci exogenních látek a neuromodulaci. Cílem uvedených strategií je posílit učení a neuroplastické změny. 21. století bylo, s určitou mírou nadsázky, nazváno stoletím kognice (18).

Na psychiatrické klinice v Brně jsme provedli malou pilotní studii zaměřenou na ovlivnění kognitivní dysfunkce léčbou u hospitali-

zovaných nemocných s depresivní poruchou. Neuropsychologické vyšetření bylo provedeno před a po 3týdenní léčbě. Celkem bylo zařazeno 15 nemocných, na konci akutní léčby bylo 11 respondérů a 4 nonrespondéři. Nemocní byli léčeni SSRI a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Při retrospektivním hodnocení nebyl na počátku léčby nalezen signifikantní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry, na konci léčby byla u respondérů kognitivní dysfunkce ovlivněna signifikantně více (19).

V léčbě kognitivní dysfunkce u deprese jsou v poslední době doporučována duální a hlavně multimodální AD (vilazodon, vortioxetin). Vilazodon u nás není registrován; velká naděje je vkládána do vortioxetinu, který jako jediný AD měl přímý efekt na kognitivní funkce u deprese v placebem kontrolované studii (20). Budoucnost potvrdí, jak významný je tento efekt v reálném životě. Nedávno publikovaný přehled zahrnuje přídatnou léčbu novějšími psychostimulancii (modafinil, armodafinil, atomoxetin) a kognitivu, ovlivnění glutamatergní transmise (ketamin, memantin) a některé další látky, např. erythropoetin, oxytocin, omega 3, s-adenyl-methionin (21).

Nežádoucí účinky AD

K frekventovaným NÚ, které vedou k problematické adherenci, patří nepochybně sexuální dysfunkce. Citované a známé jsou výsledky dotazníkové prospektivní studie u 1 022 ambulantních pacientů s normální sexuální funkcí před léčbou, které udávají jejich vysoký výskyt (22). Stejná skupina autorů se zabývala touto problematikou i nedávno a došla k závěrům, že v klinické praxi je tento NÚ relevantní hlavně u pacientů na dlouhodobé profylaktické léčbě, kteří před zahájením léčby vedli uspokojivý sexuální život. Nejvíce jsou s rozvojem sexuální dysfunkce spojována SSRI a nejčastěji dochází ke snížení libida a opoždění orgazmu (> 60 % léčených) (23).

Dále je to přírůstek hmotnosti, který u nejčastěji podávaných SSRI není v popředí zájmu. Nicméně v této souvislosti je dobré si uvědomit, že deprese a obezita vzájemně souvisí. Obojí zvyšuje riziko hypertenze, diabetu typu 2 a kardiovaskulárního onemocnění. Obezita je spojena u depresivních pacientů s chronicitou a horší prognózou (24).

Z druhé strany 12týdenní léčba AD u pacientů rozdělených dle BMI nevedla k rozdílům v lékové odpovědi/remisích (25). Z toho lze vyvodit, že změny (nejčastěji nárůst hmotnosti) jsou u akutní deprese minimální, problémem je však dlouhodobá léčba a chronifikovaná deprese. Literatura o změnách hmotnosti u deprese je inkonzistentní. K příčinám patří heterogenní soubory, metodika, ovlivňující faktory, jako je pohlaví, premorbidní hmotnost, individuální predispozice (24).

Na brněnské psychiatrické klinice jsme provedli retrospektivní analýzu chorobopisů nemocných hospitalizovaných v období 2005–2006 s depresivní poruchou zaměřenou na změnu hmotnosti. Měřili jsme hmotnost při přijetí a propuštění a průměrné změny hmotnosti v %. Celkem jsme hodnotili chorobopisný materiál u 130 hospitalizovaných (101 žen, 29 mužů). Průměrná délka hospitalizace byla 36 dní, průměrný věk 53 roků. 70 % mělo somatické komorbidní onemocnění. Monoterapie AD vedla v průměru k minimální změně, monoterapie antipsychotikem byla spojena s průměrným vzrůstem hmotnosti 1,9 kg a kombinace antipsychotik a AD 4,2 kg. Hospitalizováni jsou většinou pacienti s farmakorezistentní depresí a augmentace atypickými antipsychotiky se stává relativně častým terapeutickým přístupem (26). Zůstává však nezodpovězena otázka, jak dlouho bychom měli tuto strategii používat a jak minimalizovat přírůstek hmotnosti při dlouhodobé léčbě.

Přírůstek hmotnosti u deprese může být samozřejmě také známkou zlepšení, vzácněji reziduální příznak (přejídání v rámci deprese), ale nejčastěji, hlavně v dlouhodobém horizontu, se jedná o NÚ. Mezi jednotlivými AD jsou v tomto ohledu malé rozdíly, rozdíly mezi jedinci velké. Genetické faktory hrají roli z 60–80 %. Přírůstek hmotnosti při léčbě AD není spojen s dyslipidemií, i když se spíše může jednat o nedostatek údajů. Pokud se týká poruch glukózového metabolismu, jsou dostupná data inkonzistentní. Některá AD jsou považována za neutrální vzhledem k ovlivnění hmotnosti, některá mohou vést i ke snížení (bupropion), některá však mohou v průměru i při akutní léčbě hmotnost zvyšovat. Konkrétně se to týká mirtazapinu, amitriptylinu a paroxetinu (průměrné zvýšení hmotnosti při akutní léčbě 2–3 kg) (27). K rizikovým faktorům přírůstku hmotnosti při léčbě AD patří dle nedávno publikované německé studie BMI (body mass index) ≥ 25 , závažná a/nebo psychotická

respective atypická deprese. Autoři doporučují vzít v úvahu při zahájení léčby rizikové faktory, somatickou komorbiditu a životní styl, informovat o možném přírůstku hmotnosti a monitorovat hmotnost (28). K terapeutickým přístupům patří behaviorální intervence (tj. snížení příjmu a zvýšení výdaje kalorií), správná volba AD, změna AD, přídatná terapie, eventuálně i chirurgický zákrok (26). Zdravý životní styl zahrnující pravidelně tělesnou aktivitu a zdravé stravování je dnes absolutním hitem. Souvisí to zřejmě také s určitou stagnací ve vývoji CNS látek a snahou využít všech možností, které dokážou ovlivnit duševní zdraví. Je to terapeutický přístup, který snad jako jediný nemá klinicky relevantní NÚ.

Postoje k léčbě AD

V našich podmínkách se příliš nehovoří o tom, že mylný pohled na depresi a AD ovlivňuje adherenci. V tomto směru předpokládáme určitou míru vzdělanosti naší laické veřejnosti. V zahraniční literatuře se na toto téma objevují zajímavé údaje. Byla zjištěna signifikantní negativní korelace mezi mylným pohledem na depresi a její léčbu počtem dnů bez medikace (29) a a mylné názory na léčbu měly větší vliv na adherenci než NÚ (30). Nedávno byla publikována studie, která se zaměřila na ambulantní pacienty léčené AD v Malajsi. Postoje k AD byly hodnoceny dotazníkem ACQ (Antidepressants Compliance Questionnaire), obsahující 33 otázek. Bylo zjištěno, že skóre ACQ nekorelovalo se závažností, pohlavím a věkem. Nejčastější mylné názory zahrnovaly následující: deprese dána pouze zevními faktory, AD jsou návyková a mění osobnost. Řada respondentů také nepovažovala za nutné dodržovat dávkovací schéma a měla obavy o bezpečnost AD (31).

Shrnutí a závěr

Léčba a její efekt je výsledek interakce specifických faktorů souvisejících s pacientem a s léčbou. Naší snahou je optimalizace léčebného efektu a minimalizace NÚ. Využití farmakogenetiky pro volbu nejvhodnějšího léku pro naše nemocné není v běžné praxi dostupné, a proto se řídíme klinickým obrazem a individuální snášenlivostí a bezpečností. Do hry vstupují také názory a postoje širší odborné a zdravotnické veřejnosti.

Podpora projektem CEITEC
(CZ.1.05/1. 1. 00/02.0068)

z Evropského fondu regionálního rozvoje

LITERATURA

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
2. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther* 2003; 25: 2289–2304.
3. Zohar J, Stahl S, Möller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 2318–2325.
4. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 454–456.
5. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 61–71.
6. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 875–888.
7. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536–546.
8. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci* 2012; 9: 41–46.
9. Šilhán P, Uřinová R, Hýža M. Monitoring sérových hladin antidepresiv v klinické praxi – pro a proti. *Psychiatrie* 2013; 17 (Suppl. 1): s 35.
10. Romera I, Pérez V, Ciudad A, et al. Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 51–58.
11. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms. *Depress Anxiety* 2012; 29: 638–645.
12. Lam RW, Michalak EE, Bond DJ, Tam EM, Axler A, Yatham LN. Which depressive symptoms and medication side effects are perceived by patients as interfering most with occupational functioning? *Depress Res Treat* 2012; 2012: ID 630206.
13. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2011; 134: 20–31.
14. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44: 2029–2040.
15. El Hammi E, Samp J, Rémuzat C, et al. Difference of perceptions and evaluation of cognitive dysfunction in major depressive disorder patients across psychiatrists internationally. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4: 22–29.
16. Papakostas GI, Culpepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 418–425.
17. Mohr P, Bravermanová A, Kratochvílová Z, Melicher T, Knytl P. Kognitivní poruchy u deprese. Čes. a slov. Psychiatrie 2015; 111: 283–289.
18. Keshavan MS, Vinogradov S, Rumsey J, Sherrill J, Wagner A. Cognitive training in mental disorders: update and future directions. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 510–522.
19. Navrátilová P, Češková E, Přikryl R, Kučerová H. Profil a dynamika kognitivního výkonu při léčbě antidepresivy (pilotní studie). Čes a slov Psychiatrie 2007; 103: 168–174.
20. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 43–57.
21. Solé B, Jiménez E, Martínez-Arán A, Vieta E. Cognition as a target in major depression: new developments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 231–247.
22. Montejó AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicentre study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 3): 10–21.
23. Montejó AL, Montejó L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 418–423.
24. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 321–326.
25. Touns MS, Myers AK, Wisniewski SR, et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication. *Psychosom Med* 2013; 75: 863–872.
26. Češková E. Deprese, antidepresivní léčba a přírůstek hmotnosti. *Psychiatrie* 2009; 13(Suppl. 2): 46–47.
27. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, de Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015; 14: 119–136.
28. Kloiber S, Domschke K, Ising M, et al. Clinical risk factors for weight gain during psychopharmacologic treatment of depression: results from 2 large German observational studies. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e802–808.
29. Holma IA, Holma KM, Melartin TK, Isometsä ET. Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: a five-year prospective study. *J Affect Disord* 2010; 127: 102–112.
30. Julius RJ, Novitsky MA Jr, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 34–44.
31. Jacob SA, Ab Rahman AF, Hasalli MAA. Attitudes and beliefs of patients with chronic depression toward antidepressants and depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1339–1347.