Sledování nežádoucích účinků a bezpečnosti antidepresiv

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3,4}, PharmDr. Bc. Kateřina Horská, Ph.D.^{2,5,6}

¹CEITEC-MU, Brno

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KNP LF Univerzity Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

⁵Ústav humánní farmakologie a toxikologie FaF VFU Brno

⁶NL-UKF FN Brno

Primum non nocere je jednou z klasických zásad medicíny. Všechna farmaka mají kromě léčebného efektu i nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou u jednotlivých látek známy, jsou zakotveny v SPC (souhrnu údajů o přípravku) a je povinností lékaře s nimi pacienta seznámit. Nežádoucí účinky jsou, kromě subjektivního pocitu dyskomfortu, jednou z nejčastějších příčin vysazení léčby. Volba antidepresiva (AD) by tedy měla být založena hlavně na individuální náchylnosti k nežádoucím účinkům. Snášenlivost a bezpečnost by měla být kontinuálně monitorována a pro jejich stanovení a měření bychom měli preferovat strukturované dotazníky a škály. Při výskytu nežádoucích účinků můžeme manipulovat s dávkou, změnit léčbu či použít přídatnou terapii. Kromě běžných nežádoucích účinků AD se mohou vyskytnout i účinky závažné a neočekávané, které podléhají povinnosti hlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv Oddělení farmakovigilance. Počet hlášení je však nízký. K možným příčinám lze řadit nedostatek motivace, problematickou dostupnost výstupů z hlášení, neznalost a zřejmě i časté indikace léků off-label. Jak mezinárodní, tak národní doporučené postupy doporučují i léky off-label na základě nejnovějších vědeckých poznatků. Aktualizace doporučených postupů je nepochybně pružnější než aktualizace SPC. Znalost rizikových faktorů a snášenlivosti nežádoucích účinků jednotlivých pacientů je nezbytnou podmínkou individualizovaného přístupu k léčbě.

Klíčová slova: farmakovigilance, antidepresiva, nežádoucí účinky, doporučené postupy, individualizovaná léčba.

Monitoring of adverse events and safety of antidepressants

Primum non nocere is one of the fundamental principles in medicine. All psychopharmaceuticals, in addition to their therapeutic effects, also have adverse events. Adverse events of individual drugs are known and included in the SPC (Summary of Product Characteristics), and it is the psychiatrist's responsibility to inform patients about adverse events. Apart from subjective discomfort, adverse events are a major reason for treatment discontinuation. Therefore, the choice of antidepressant medication should be based particularly on individual vulnerability to adverse events. Furthermore, safety and tolerability should be monitored continuously; structured questionnaires and symptom scales should be preferred for their assessment and measurement. When an adverse reaction occurs, we can either reduce the dose, change or cease the treatment, or continue the treatment with adjunctive medication. Besides common adverse events, some serious and unexpected adverse events can occur which must be reported to the State Institute for Drug Control, the Department of Pharmacovigilance. However, the number of reports is low. The reasons may include lack of physicians' motivation, poor availability of report outcomes, ignorance, and frequent off-label indications. Both international and national guidelines for the treatment of depressive disorder recommend off-label drugs on the basis of more recent scientific findings. Guideline updates are undoubtedly more flexible than SPC updates. Knowledge of risk factors and tolerability of adverse events in individual patients is necessary for individualized approach to the treatment.

Key words: pharmacovigilance, antidepressants, adverse events, guidelines, individualized treatment.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eceskova@fnbrno.cz

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2019; 20(2): 77–81

Článek přijat redakcí: 27. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2019

Úvod

Antidepresiva byla 4. nejčastěji předepsanou skupinou farmak v zemích OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) v r. 2013 s nadále pokračujícím vzestupným trendem (1), který lze vidět i u nás (2). V této souvislosti je také zajímavý a překvapivý údaj, že 13 % dospělých Američanů bere AD, což je dvojnásobek počtu z přelomu století (3). Nepochybně k důvodům, proč je AD věnována velká pozornost, patří jejich rozšiřující se indikace a uvolnění jejich preskripce.

Obecně byl vývoj nových, modernějších psychofarmak veden snahou o zlepšení snášenlivosti a bezpečnosti. Novější psychofarmaka, včetně AD, jsou nepochybně lépe snášena a jsou bezpečnější, protože nejsou zatížena některými nežádoucími účinky (NÚ) a jsou specifitější. Nežádoucím účinkem humánního léčivého přípravku se dle Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. § 3 odst. (4) a též pro účely farmakovigilanční rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. Nežádoucí účinky lze nejjednodušeji klasifikovat jako účinky na dávkce závislé, které obvykle souvisí se známým farmakologickým mechanismem, jenž nutně nemusí být podkladem terapeutického účinku, a dále jako nežádoucí účinky na dávkce nezávislé, tyto jsou nepredikovatelné, jedná se zpravidla o alergické, idiosynkratické reakce.

Klasickým příkladem lépe tolerovaných jsou AD ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), která byla i z tohoto důvodu uvolněna pro preskripci ostatním specialistům a praktickým lékařům. Vzácné a nečekané NÚ jsou obvykle zaznamenány až v postmarketingové fázi, kdy máme zkušenosti s podáváním u velkého počtu nemocných v běžné klinické praxi. Pochopitelně je vyvíjena snaha je zachytit, identifikovat a porozumět jim, abychom jim mohli předcházet nebo je účinně zvládat.

Farmakovigilance

Monitorování bezpečnosti léčivých přípravků je iniciováno regulačními a vládními orgány na národní a nadnárodní úrovni. Vzájemná mezinárodní spolupráce v této oblasti je nezbytná.

Příkladem aktivního, funkčního systému zaměřeného na monitorování bezpečnosti psychofarmak je AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie), který byl založen v 1993. Jeho cílem je detekce závažných, nových nebo vzácných NÚ psychofarmak u psychiatricky

hospitalizovaných pacientů v německy mluvících zemích. Počty sledovaných se s dobou trvání tohoto systému zvyšují. V r. 2004 byla publikována práce, zaměřená na výskyt závažných NÚ u 53 042 hospitalizovaných v období 1993–2000 a léčených AD. Celková incidence byla 1,4 %; pokud byli bráni v úvahu pouze nemocní, u kterých souvislost NÚ s podáváním AD byla pravděpodobná nebo zcela zřejmá, 0,9 %. Nejvyšší incidence byla zaznamenána na tricyklických antidepresivech (TCA), nejnižší na SSRI (4). Dalším příkladem publikovaných údajů o AD na bázi tohoto systému je výskyt kožních ($n > 122\,000$, 1993–2000; výskyt 0,10 %), kardiálních ($n > 200\,000$, 1993–2005; 0,03 %) a jaterních NÚ ($n > 184\,000$, 1993–2011; 0,08 %) s detailnější analýzou včetně rizikových faktorů (5, 6, 7). Nejnovější publikace na bázi AMSP se týkala suicidálních myšlenek, pokusů a dokonaných suicidií, které mohou být zřídka se vyskytujícími, ale klinicky relevantními NÚ AD ($n = 219\,635$, 1993–2014; 0,04 %) (8).

Farmakovigilance v ČR

Povinnost hlášení závažných a neočekávaných NÚ je zakotvena v Zákoně o léčivech 378/2007 Sb. § 93 b, který tyto NÚ také jasně definuje: závažné NÚ mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují nebo prodlužují hospitalizaci, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená vada u potomků, a dále neočekávané NÚ, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku (SPC) u registrovaného léčiva, resp. jsou v rozporu s dostupnými informacemi (např. se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčiva). Pro hlášení NÚ je k dispozici formulář v elektronické i tištěné podobě, který by měl být odeslán na Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), oddělení farmakovigilance (farmakovigilance@sukl.cz). Všechna hlášení jsou předávána do databází nežádoucích účinků Evropské unie a Světové zdravotnické organizace.

Na základě analýzy hlášení, dat peregistračních studií bezpečnosti a dalších dostupných informací může SÚKL sáhnout k určitým opatřením, o kterých informuje zdravotnickou veřejnost formou přímých dopisů, bezpečnostních upozornění (webové stránky SÚKL) nebo informačního zpravodaje. Regulační opatření mohou též spočívat v iniciaci zahájení bližšího sledování

rizika spojeného s léčivým přípravkem, resp. s účinnou látkou, a to i na nadnárodní úrovni. Následné přehodnocení bezpečnostního profilu léčiva může případně vést ke změnám v SPC, včetně omezení indikací, změnám v dávkování nebo délce terapie, k doplnění upozornění na nežádoucí účinky a případně na možnost jejich prevence, k aktualizaci frekvence výskytu NÚ, až k pozastavení výdeje nebo stažení z trhu.

Nežádoucí účinky antidepresiv

Problematika NÚ je obvykle ošetřena v doporučených postupech jak mezinárodních, tak národních. Nedávno byl publikován mezinárodní konsensus zaměřený na NÚ antidepresiv při léčbě depresivní poruchy. V obecných zásadách autoři uvádí stanovení rizika pro jejich rozvoj před počátkem léčby, individuální volbu AD, včasnou identifikaci a monitorování NÚ (1). Stanovení NÚ nejčastěji provádíme přímými dotazy, k dispozici máme dotazníky a strukturovaná interview zaměřená na jednotlivé oblasti NÚ. K nim patří např. škála UKU, zaměřená na mapování 5 oblastí, ve kterých se mohou NÚ psychofarmak včetně AD objevovat (9). Pro naši psychiatrii bychom měli vzpomenout na **škálu DVP Oldřicha Vinaře**, kterou jsme měli k dispozici kromě jeho škál pro hodnocení účinnosti antipsychotik a AD, které nepochybně přispěly k rozšíření originálních československých psychofarmak a významné pozici v oblasti rychle se rozvíjející psychofarmakoterapie (10). K mapování některých NÚ slouží specifické škály, např. pro **hodnocení sexuálních nežádoucích účinků** škálu ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) (11) nebo CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire) (12, 13). Nedávno byl vyvinut, standardizován a validizován test na **zhodnocení kognitivních funkcí u deprese** (14). Pokud se týká emočních NÚ, které se dostávají do popředí zájmu jednou z možností je SHAPS (Snaith–Hamilton Pleasure Scale), i když plně problematiku nevystihuje (15, 16).

V rámci uvedeného mezinárodního konsensu jsou NÚ antidepresiv rozděleny na **1. běžně se vyskytující**: bolesti hlavy, nauzea, agitovanost, sedace, sexuální dysfunkce, snížení bystrosti myšlení a paměti, váhový přírůstek, metabolické abnormality, hyponatremie (sodík v séru < 135 mmol/l), **2. málo časté**: kardiální, neurologické, hlavně zvýšení rizika záchvatů (TCA a bupropion > 450 mg/d), dále extrapyramidový syndrom a akatázie, jaterní poruchy,

riziko zvýšené suicidality hlavně u mladých jedinců a **3. vzácně se vyskytující, potenciálně život ohrožující:** agranulocytóza (mirtazapin), krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), serotoninový syndrom (komedikace se serotoniny zvyšujícími látkami) a úmyslné/náhodné předávkování. Index fatální toxicity (FTI, daný poměrem počtu úmrtí na milion předpisů je nejvyšší na TCA (desipramin FTI 208) a nejnižší na SSRI (fluoxetin FTI 0,33) (1).

Zvýšení suicidality včetně suicidálních myšlenek pokusů a dokončených suicidií se vyskytuje relativně zřídka, ale stalo se předmětem varování při podávání SSRI u mladých jedinců. Obvykle se vyskytují krátce po zahájení léčby nebo při zvýšení dávky. SSRI jsou spojeny s vyšší incidencí těchto NÚ než noradrenergická TCA a monoterapie ve srovnání s kombinacemi AD (8) podstatně snižuje riziko suicidálního jednání dlouhodobá léčba lithiem a je relativně účinnější než dlouhodobá léčba AD či stabilizátory nálady u bipolární poruchy (17).

K objektivnímu stanovení a sledování NÚ antidepresiv lze využít **laboratorní testy**. Diagnostickým účelům slouží testy k vyloučení somatické příčiny deprese: KO – vyloučení anémie (kterou může způsobit nedostatek vitamínu B12 nebo kyseliny listové, systémový zánět), stanovení hormonů štítné žlázy – jejich deficit má podobné příznaky jako deprese a je také spojován s farmakorezistencí, testy na abúzus/závislost – což je častá komorbidita s rizikem interakcí, testy na infekční onemocnění (HIV, hepatitis C, Epstein-Barr virus). Některé laboratorní testy jsou vhodné za určitých situací a při jejich dostupnosti: stanovení kortizolemie včetně dexametazonového supresivního testu, magnetická rezonance, resp. funkční magnetická rezonance, neuropsychologické vyšetření (nejčastěji ke stanovení kognitivního deficitu), terapeutické monitorování léku (TDM) u specifických populací nemocných (extrémní věkové kategorie), (fenotypizace a genotypizace CYP 450) (18). Doporučované jsou testy ke zhodnocení funkcí potenciálně ovlivnitelných AD: kardiální funkce (včetně sledování vitálních funkcí – TK, puls, dále EKG hlavně při léčbě TCA), jaterní funkce (povinné u agomelatinu), stanovení kostní denzity (při delším podávání serotonergní AD), hladiny natria (hyponatremie při aplikaci SSRI a SNRI) (8).

V posledních letech se poukazuje na souvislost SSRI se změnou emotivity ve smyslu oploštění; pacienti udávají, že se nedokáží radovat ani smutnit v pravém slova smyslu. Většina to vnímá

negativně, někteří spíše pozitivně. Nejčastěji se udáváno emoční otupělost a apatie, někteří autoři hovoří celkově SSRI navozené indifferenci (lhostejnosti) (19). O epidemiologii a etiologii zatím víme málo, lze předpokládat, že tento fenomén zatím uniká naší pozornosti. Pro klinickou praxi je důležitý poznatek, že nástup je pozvolný, závislý na dávce a po vysazení SSRI dochází k úpravě. Z toho vyplývají i doporučené léčebné strategie, konkrétně snížení dávky, augmentace (např. bupropionem) nebo přechod na jinou lékovou skupinu (19). Současné práce poukazují na skutečnost, že emoční NÚ se vyskytují i u novějších AD. V jednom z největších přehledů o NÚ uživatelů AD, který byl získán on-line aplikovaným dotazníkem (n = 1829) byl zaznamenán vysoký výskyt emočních a interpersonálních NÚ. Emoční otupělost udávalo 60 % (pro srovnání: nejčastěji byly udávány sexuální problémy, v 62 %), pocit necítím se jako já („feeling not like myself“) 52 %, redukce pozitivních pocitů 42 % a menší starost o druhé 38 % (20). Recentní práce se zabývá výskytem a hodnocením NÚ u dlouhodobých uživatelů (n = 3243) 2 starších (escitalopram, duloxetin) a 2 novějších (vilazodon, vortioxetin) AD. Seznam NÚ zahrnoval 60 položek včetně emočních a behaviorálních, kam byly zařazeny agitovanost, zvýšená agrese a zlost, zhoršení deprese, pláč, úzkost, suicidální myšlenky a pokusy, emoční otupělost, depersonalizace, nejasné a zamílené myšlení, bizarní sny a spánková paralýza. Emoční a behaviorální účinky byly udávány velmi často (41 %). U novějších AD byla udávána častěji agitovanost, agresivní chování, u starších emoční oploštění. Emoční NÚ podstatnou měrou souvisely se spokojeností uživatelů, zatímco gastrointestinální metabolické nebo sexuální minimálně. Při léčbě escitalopramem bylo spokojeno s lékem 55 % uživatelů, při léčbě duloxetinem, vortioxetinem a vilazodonom 25 % (21).

Emočním problémům při léčbě AD byla zatím v rámci klinických behaviorálních studií věnována minimální pozornost. Post-marketingové studie a systémy zaměřené na farmakovigilanci poskytují příležitost zjistit více o efektu léku u uživatelů v reálném světě.

Výskyt, rozvoj, intenzita a trvání nežádoucích účinků při léčbě AD

NÚ při léčbě AD mohou být přechodné nebo trvalé, a dále se mohou vyskytnout v časně fázi nebo v pozdější fázi léčby. K perzistujícím

a/nebo objevujícím se později v průběhu léčby lze řadit sexuální dysfunkci, emoční oploštělost, zapomnětlivost (ve smyslu zhoršené výbavnosti) a váhový přírůstek. Důležité je odlišit NÚ od reziduální příznaků depresivních poruchy (22).

Na PK v Brně při retrospektivní analýze chorobopisů (2005–2006) hospitalizovaných s diagnózou depresivní poruchy (F33) jsme se zaměřili na hodnocení hmotnosti při přijetí a propuštění a průměrné změny hmotnosti v %. Údaje byly získány u 130 hospitalizovaných (101 žen, 29 mužů), s průměrnou délkou hospitalizace 36 dní a průměrným věkem 53 roků. Při monoterapii AD byla zaznamenána minimální změna hmotnosti, na monoterapii antipsychotiky (AP), která jsou doporučovaná u farmakorezistentní deprese, průměrné zvýšení o 1,9 kg a při augmentaci atypickými AP průměrné zvýšení o 4,2 kg. Naše výsledky potvrzují, že akutní léčba AD v monoterapii nevede obvykle k váhovému přírůstku (23).

V rámci recentně publikované studie zaměřené na účinnost, snášenlivost a bezpečnost jednou denně podávaného trazodonu jsme sledovali NÚ této látky po prvním týdnu léčby, kdy probíhala titrace, a pátý týden, tj. po 4 týdnech plné dávky. Byl hodnocen výskyt, intenzita a vysazení léčby pro NÚ. Seznam monitorovaných NÚ byl založen na základě SPC, intenzita byla hodnocena pacienty v rozmezí 1–3. NÚ byly nejčastější po prvním týdnu léčby (udávány 50 % léčených), nejvíce léčených udávalo únavu (27 %) a ospalost (22 %); po dalších 4 týdnech, tj. na konci akutní léčby, se incidence významně snížila. Únava (7,5 %) a somnolence (5 %) byly nadále nejčastěji se vyskytující NÚ, 75 % léčených neudávalo žádné NÚ. Intenzita byla hodnocena pacienty převážně jako mírná, pouze 1 pacient z 85 zařazených po prvním týdnu vysadil medikaci pro závažné bolesti hlavy (24). Tyto výsledky potvrzují, že běžně se vyskytující NÚ antidepresiv jsou většinou přechodné, mírné až střední intenzity.

Důsledky nežádoucích účinků

U některých léčených mohou i běžně se vyskytující NÚ vést k subjektivnímu diskomfortu, problematické adherenci nebo vysazení léčby, zvláště pokud není nemocný před zahájením léčby patřičně informován (22, 25, 1). Problematická adherence k léčbě AD je překvapivě vysoká. V nedávno publikované studii zaměřené na adherenci a perzistenci k léčbě AD léčených pro velkou depresi v USA byli léčení sledováni od začátku léčby SSRI, SNRI (specifickými inhibitory zpětného

vychytávání serotoninu a noradrenalinu), TCA, inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) a ostatní AD v době 2003–2014. Byla hodnocena adherence a perzistence na léčbě (< 30 dní mezera v léčbě) po 3, 6, 9 a 12 měsících po 1. preskripci (n 527 907) antidepresiva. Ve sledovaném období docházelo ke snižování adherence (41, 31, 24, a 21 %) i perzistence na léčbě. SNRI měla signifikantně vyšší (o 20–27 %) adherenci než SSRI (26). Dle práce ostravských autorů na základě sledování krevních hladin AD téměř 40 % ambulantně léčených depresivních nemocných nebylo adherentních (18).

Zvládání nežádoucích účinků

Pokud se NÚ vyskytnou a jsou pro nemocného obtěžující, máme několik možností. Nepochybně na prvním místě se nabízí manipulace s AD, které k rozvoji NÚ vedlo. Pokud není úspěšně snížení dávky, lze sáhnout k vysazení léčby. Pokud jsou NÚ mírné a pro nemocného akceptovatelné, nebo pokud lze očekávat, že se postupně nadále zmírní, resp. ustoupí, lze pokračovat v léčbě beze změny. Další možnosti je přidat medikace (např. u sexuální dysfunkce u mužů sildenafil, u žen bupropion) (1).

Doporučené postupy léčby depresivní poruchy

Hodnocení účinnosti a snášenlivosti je zabudováno v mezinárodních a národních doporučených postupech léčby depresivní poruchy. Je snaha tyto parametry jasně definovat, aby bylo možno získaná data porovnávat. Mezinárodní doporučené postupy WFSB (World Federation of Societies for Biological Psychiatry) např. jasně definují sílu důkazů účinnosti na 5 úrovních (A–F) dle počtu metaanalýz a počtu a designu pozitivních studií. Snášenlivost je zakotvena v 5 stupních doporučení, která zohledňují také poměr riziko/benefit NÚ při udržovací léčbě. Obecně lze konstatovat, že nová AD mají méně dlouhodobých NÚ (27).

Doporučené postupy psychiatrické péče PS ČLS

Naše doporučené postupy byly aktualizovány s platností od 10. 6. 2018 (www.psychiatrie.cz). Kapitola nazvaná Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami, tj. psychóza, bipolární a depresivní porucha, se relativně podrobně zabývá sledováním tělesných aspektů při léčbě psychofarmaky.

Rodinná a osobní anamnéza by měla být kromě jiného cílena na zjištění individuální náchylnosti (která je nepochybně výrazně geneticky podmíněna) k některým NÚ (jako např. kardiovaskulárnímu onemocnění, hypertenzi, diabetu, dyslipidemii, náhlé srdeční smrti). Dále bychom měli získat informace o lécích, kouření, abúzu, pohybu a stravovacích návycích. Aktualizace údajů osobní anamnézy byla se měla dít 1× ročně. Somatické vyšetření včetně hmotnosti, obvodu pasu, stanovení BMI a laboratorní testy (glykemie, lipidy, TK, puls) by měly být prováděny před nasazením antipsychotik a sedativních AD, po 6 a 12 týdnech a dále 1× ročně; KO a EKG před nasazením a 1× ročně, případně dle frekvence uvedené v SPC. Další laboratorní vyšetření se odvíjí od zvoleného psychofarmaku; např. stanovení funkce ledvin u psychofarmak vylučovaných ledvinami, jaterní testy u psychofarmak metabolizovaných játry, by měla být prováděna před jejich nasazením a dále 1× ročně, funkce štítné žlázy pak před léčbou u afektivních poruch (28).

Léčba AD

Dnes víme, že depresivní příznaky jsou spojeny s alterací dostupnosti monoaminů a dysfunkcí mozkových oblastí klíčových pro emoční procesy. S patofyziologií deprese a léčebným efektem AD jsou spojovány 3 hlavní monoaminové systémy, tj. serotonin (5-HT), noradrenalin (NE) a dopamin (DA). Vzájemné působení 5-HT, NE a DA je zprostředkováno jejich příslušnými transportéry a receptory. K dispozici máme téměř 5 desítek AD s individuální farmakodynamickými a farmakokinetickými parametry. Dělit AD lze z řady různých aspektů: dle generací, časové dostupnosti, chemické struktury, dle mechanismu účinku a jejich počtu, nová nomenklatura dle neurovědných poznatků (29).

Individuální volba AD

V běžné klinické praxi volíme AD pro konkrétního jedince převážně na základě převažujících příznaků, individuální náchylnosti nemocného k některým NÚ, jeho zkušeností s předchozí léčbou a preferencí. Lze stanovit a zohlednit metabolismus nemocného. Enzymatický systém cytochromu (CYP) P450 hraje primární roli v metabolismu AD a aktivita metabolizujících enzymů může výrazně ovlivňovat hladiny AD (30).

Na brněnské psychiatrické klinice jsme se ve spolupráci s farmakologickým ústavem intenzivně zabývali fenotypizací i genotypizací enzy-

matického systému CYP 450 i v souvislosti s NÚ antidepresiv. A. Žourková srovnávala účinnost a výskyt sexuálních dysfunkce dle škály Asex u pacientů léčených delší dobu paroxetinem (17 mužů a 38 žen), u kterých byla provedena genotypizace a stanovení fenotypu CYP2D6. Nebyl zjištěn rozdíl v účinnosti mezi muži a ženami klasifikovanými jako pomalí nebo extenzivní metabolizátoři, avšak u žen s fenotypem pomalých metabolizátorů byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt sexuální dysfunkce (31).

Volba AD v běžné klinické praxi dnes spočívá na převažujících příznacích, individuální snášenlivosti NÚ, předchozí zkušenosti a preferencích nemocného. Jednotlivci se liší v odpovědi na medikaci, v dávce, která je pro ně účinná a dobře tolerovaná. K této variabilitě přispívá řada faktorů včetně pohlaví, věku, diety, expozici zevních vlivů. Poznání, že část těchto rozdílů je geneticky podmíněná, a tedy je potenciálně předvídatelná, vedla k vývoji farmakogenetických testů.

Již dnes jsou v zahraničí dostupné komerčně vyráběné farmakogenomické testy (např. GeneSight Psychotropic test), pomocí kterých lze na základě screeningu známých genových polymorfismů genů se vztahem k farmakodynamice (např. serotoninového transportu) a farmakokinetice (izoenzymů CYP 450) AD přispět ke stanovení z dostupných možností pravděpodobně nejefektivnější a nejlépe tolerované léčby pro konkrétního pacienta (32). V současné době probíhají studie, které by měly prokázat, že léčba dle výsledků testů je spojena s lepší prognózou a finančními úsporami ve srovnání s běžně používanou.

Shrnutí a závěry

Základní lékařská zásada je *Primum non nocere*. Abychom se této zásady mohli držet, musíme soustavně doplňovat naše znalosti z farmakoterapie a mít informace o našich nemocných. I mírné NÚ mohou vést ke snížení adherence se všemi důsledky. Proto bychom se měli snažit o jejich minimalizaci. U konkrétního nemocného je nutné zhodnotit individuální náchylnost k NÚ a správně zvolit AD, pravidelně monitorovat efekt a NÚ. Při optimální volbě léčby pro jedince dnes vycházíme převážně z klinických parametrů, v budoucnosti by zřejmě mohla hrát roli také farmakogenetika.

CEITEC (CZ.1.05/1. 1. 00/02.0068), projekt MŠMT ČR (0021622404)

LITERATURA

1. Dodd S, Mitchell PB, Bauer M. et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: An international consensus statement. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19: 330–348.

2. Suchopár J, Prokeš M. Spotřeba antidepressiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi *Remedia* 2016; 26: 560–566.

3. Kantor E, Rehm C, Haas J, Chan A, Giannucci E. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012. *JAMA* 2015; 314: 1818–1831.

4. Degner D, Grohmann R, Kropp S et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicentre drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 1: S39–45.

5. Schmid C, Grohmann R, Engel RR, Rüther E, Kropp S. Cardiac adverse effects associated with psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 1: S65–69.

6. Lange-Asschenfeldt C, Grohmann R, Lange-Asschenfeldt B, Engel RR, Rüther E, Cordes J. Cutaneous adverse reactions to psychotropic drugs: Data from a multicentre surveillance program. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1258–1265.

7. Fridrich ME, Akimova E, Huf W et al. Drug-induced liver injury during antidepressant treatment: results of AMSP, a drug surveillance program. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: pii: pyv126.

8. Stübner S, Grohmann R, Greil W, Zhang X, Müller-Oerlinghausen B, Bleich S et al. Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication:

current report from the AMSP multicentre drug safety surveillance project. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 814–821.

9. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; Suppl. 334: 1–100.

10. Vinar O. Scale for rating treatment emergent symptoms in psychiatry DVP. *Act Nerv Super (Praha)* 1971; 13: 238–240.

11. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): Reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 25–40.

12. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): Development, reliability and validity. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 731–745.

13. Keller A, McGarvey EL, Clayton AH. Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). *J Sex Marital Ther* 2006; 32: 43–52.

14. McIntyre RS, Best MW, Bowie CR et al. The THINC-Integrated Tool (THINC-it) screening assessment for cognitive dysfunction: Validation in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 873–881.

15. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith–Hamilton Pleasure Scale. *British Journal of Psychiatry*. 1995;167: 99–103.

16. Nakonezny PA, Carmody TJ, Morris DW Kurian, BT Trivedi MH. Psychometric evaluation of the Snaith–Hamilton Pleasure

Scale (SHAPS) in adult outpatients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 328–333.

17. Tondo L, Baldessarini RJ. Antisuicidal effects in mood disorders: Are they unique to lithium? *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 177–188.

18. Silhan P, Urinovska R, Kaciřova I, Hyza M, Grundmann M, Ceskova E. What does antidepressant drug level monitoring reveal about outpatient treatment and patient adherence? *Pharmacopsychiatry* 2018 doi: 10.1055/s-0044-101838.

19. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-induced indifference. *Psychiatry* 2010; 7: 14–18.

20. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1289 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res* 2014; 30: 216: 67–73.

21. Hughes S, Lacasse J, Fuller RR, Spaulding-Givens J. Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. *Psychiatry Res* 2017; 255: 78–86.

22. Zajecka JM. Augmentation strategies to increase antidepressant tolerability. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 10: 23–27.

23. Čeřková E. Některé aspekty účinnosti a snášenlivosti antidepressiv podstatné pro běžnou klinickou praxi. *Psychiatr praxi* 2016; 17: 48–52.

24. Čeřková E, Šedová M, Kellnerová R, Starobová O. Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology* 2018; 102: 206–212.

Další literatura u autorky
a na www.psychiatriepropraxi.cz

E-SHOP SOLEN MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi

Vydáváme knihy
oceňované odbornými
lékařskými společnostmi

Prohlédněte si ukázky publikací
dostupných v našem e-shopu
na www.solen.cz

Cena děkana LF UP
za významnou publikační
činnost za rok 2013
v kategorii monografie
a 2. místo v literární soutěži
České internistické
společnosti.

Cena České onkologické společnosti
za nejlepší knižní publikaci 2017
a také 1. místo v soutěži České
urologické společnosti o nejlepší
vědeckou publikaci za rok 2017
v kategorii „Monografie nebo
postgraduální učební text“.

Aktuální NOVINKA: