

MOŽNOSTI LÉČBY MODERNÍMI ANTIDEPRESIVY V UROLOGICKÉ PRAXI

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.

Psychiatrická klinika, LF UP v Olomouci

Autor popisuje strategii užití antidepresiv v běžné nepsychiatrické praxi, podává základní vodítka k orientaci v jednotlivých skupinách antidepresiv. Popisuje účinnost i nežádoucí účinky jednotlivých skupin antidepresiv, zdůrazňuje nutnost volby správného antidepresiva, jeho dávky i délky podávání. V závěru se zmiňuje o indikacích k odeslání nemocného ke specialistovi – psychiatrovi.

Klíčová slova: antidepresiva, deprese.

OPTIONS OF TREATMENT WITH MODERN ANTIDEPRESSANTS IN UROLOGICAL PRACTICE

Author describes a strategy of antidepressants use in common non-psychiatric practice, gives basic guides for orientation in individual groups of antidepressants. He describes effects and side effects of individual groups of antidepressants and emphasises the need of choosing the right antidepressant, its dose and length of treatment. In conclusion, he mentions indications for referral to specialist – psychiatrist.

Key words: antidepressant, depression.

Úvod

Deprese je častá, závažná a život ohrožující nemoc. Její léčba je možná a při užití moderních antidepresiv je i úspěšná (2, 9, 11).

Lze formulovat tři základní cíle léčby deprese:

- zmírnit a v čase i odstranit symptomy deprese
- vrátit nemocného k plnění jeho pracovních a sociálních rolí
- zabránit návratu další fáze deprese.

Stádia léčby deprese

Vlastní léčba deprese má tři etapy: akutní, která trvá nejčastěji šest, někdy až 12 týdnů, v ní zvládneme základní symptomy. Pokračovací fáze léčby (trvající 4–9 měsíců) je obdobím, kdy dochází k úpravě ad integrum a k plné rehabilitaci a resocializaci. Udržovací fáze léčby probíhá rok a více. Při léčbě je nesmírně důležité si uvědomit, že částečné nastolení remise nastává do 4 týdnů, s úplným nebo téměř úplným vymizením lze počítat do dvou měsíců po zvládnutí akutní symptomatiky, v té době také dochází k plnému funkčnímu návratu (4, 6, 9, 11).

Tři stadia léčby deprese:

- akutní fáze
- pokračovací fáze
- udržovací fáze.

Z uvedeného vyplývá, že léčba depresivní fáze by měla trvat nejméně 9 měsíců. Otázkou je indikace k udržovací, tedy dlouhodobé léčbě. I když existuje individuální variabilita, v zásadě bychom o ní neměli váhat, když nemocný prodělal tři fáze, nebo když prodělal dvě fáze během jednoho roku, nebo dvě závažné život ohrožující fáze v průběhu tří let. Samozřejmě není chybou, když se lékař s pacientem do-

mluví na dlouhodobé léčbě již po první fázi, pokud existují rizika opakování (např. rodinná anamnéza), nebo byla-li tato suicidální. Při udržovací léčbě jsou také v určitých případech indikovány stabilizátory nálady, které se kombinují s antidepresivy. Jde o klasické lithium, dále pak o antiepileptika – valproát, karbamazepin, lamotrigin. Jejich indikace na nastavení je již věcí psychiatra. Smyslem podání je mimo jiné posílení vlastního profylaktického efektu antidepresiva (3, 6).

Problémy spolupráce v léčbě deprese

Deprese sama o sobě ve většině případů znamená pasivitu, nedostatek motivace, jakousi izolaci od světa, se kterým pacient nemá potřebu komunikovat. Proto bývá spolupráce a objasnění situace, v níž se nemocný nachází obtížnější. K problému může vést i fakt, že antidepresivní účinek nenastává okamžitě, ale až ve druhém či třetím týdnu léčby. Velmi důležitá pokračovací popřípadě udržovací terapie je nesmírně náročná na dobrou spolupráci (15, 16). Právě zde se nejvíce negativně uplatňuje složité dávkovací schéma či přetrvávající výskyt nežádoucích účinků. Bohužel stále ještě hraje roli i jisté stigma, které může vést nemocného k rozhodnutí přestat psychiatra navštěvovat (4, 17).

Některé další problémy spolupráce:

- neinformovanost nemocného odpovídajícím způsobem
- nemoc sama o sobě vede k pasivitě
- relativně dlouhá doba mezi začátkem terapie a nástupem účinku prolongace
- vedlejší účinky léku
- délka terapie – zvláště po zvládnutí akutní fáze
- stigma psychiatrie.

Výběr léku

Zásada pro farmakogenní léčbu deprese zní velmi jednoduše. Je třeba splnit následující podmínky (trias). Podat správné antidepresivum ve správné dávce a podávat ho po správnou dobu (4, 24). Žel jde o zásadu, na kterou se velmi často zapomíná i mezi psychiatry.

Tři zásady farmakoterapie deprese:

- správné antidepresivum
- správná dávka antidepresiva
- správná délka podávání.

Požadavky kladené na antidepresivum

Antidepresivum musí být účinné, bezpečné, dobře snášené a tolerované, mělo by mít rovněž jednoduché dávkovací schéma.

Spektrum účinku otázku vedlejších a nežádoucích účinků toho kterého antidepresiva probíráme ne jiném místě. Zde uvádíme některé praktické úvahy, které bychom měli zhodnotit při výběru antidepresiva. Kupříkladu vliv léku na životní styl se opírá o výskyt vedlejších účinků (sedace?, sexuální?, kardiovaskulární?), ale je třeba zhodnotit i dávkovací schéma, neboť je otázkou, jak bude nemocného užívání obtěžovat (jedna tableta jednou denně?, x tablet x-krát denně?). Velmi důležité je zohlednit také komorbiditu, a to psychickou i tělesnou, a samozřejmě i věk nemocného. Pokud nemocný užíval s úspěchem antidepresivum již v minulosti, je správné podat stejný lék.

Praktická hlediska

výběru antidepresiva

- spektrum nežádoucích/vedlejších účinků z hlediska krátkodobého i dlouhodobého
- vliv léku na životní styl – agitace / útlum
- schéma dávkování
- komorbidita s jinými nemocemi psychiatrickými

- komorbidita s nemocemi tělesnými
- zkušenosti s antidepresivem z minulé fáze, byla-li
- věk nemocného
- riziko předávkování/intoxikace
- očekávání pacienta a lékaře.

Stručný přehled nejčastěji používaných antidepresiv

Následující řádky nepodávají kompletní přehled všech antidepresiv na našem trhu. Věnují se těm antidepresivům, která jsou v ordinaci nepsychiatra používána nebo s kterými se nejčastěji setkává. V krátkosti se zmiňujeme i o některých nových lécích, které jsou aktuálně uvolněny pouze pro specialisty.

Tricycklá a tetracycklá antidepresiva (TCA)

Jsou dnes považována za antidepresiva klasická

- např.: amitriptylin (Amitriptylin), dosulepin (Prothiaden), clomipramin (Anafranil, Hydiphen), maprotilin (Ludiomil), imipramin (Melipramin), nortriptylin (Nortrilen)

Selektivní blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

V ČR i ve světě je k dispozici pět antidepresiv SSRI (v závorce uveden název originálu a některé z dalších názvů od jiných výrobců):

- citalopram (Seropram, Citalec, a další), fluoxetin (Prozac, Deprex a další), fluvoxamin (Fevarin), paroxetin (Seroxat a další), sertralín (Zoloft a další).

Blokátory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI):

- venlafaxin (Efektin), milnacipran (Ixel).

Dopaminergní a noradrenergní antidepresiva (NDRI):

- bupropion SR (Wellbutrin SR).

Noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (NaSSA):

- mirtazapin (Remeron).

Reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy (RIMA):

- moclobemid (Aurorix)

(K dispozici jsou ještě další skupiny antidepresiv, jejichž citování zde přesáhlo určení tohoto článku.)

Správný lék

Správné antidepresivum musí být účinné, dobře tolerované, jednoduše dávkované, musí být bezpečné v případě předávkování, musí být bezpečné v případě koincidence s tělesnými nemocemi a s ostatními léky.

Porovnejme si nyní v kontextu těchto kritérií dvě nejpočetnější skupiny antidepresiv, které jsou běžně k dispozici.

TCA – poskytují dobrou účinnost (lze počítat s tím, že přibližně 70 % nemocných bude reagovat pozitivně na léčbu).

Pokud jde o snášenlivost, pak jsou TCA antidepresiva zatížena řadou problémů, které vyplývají z jejich polymorfního receptorového působení. Z hlediska interní medicíny jde především o nežádoucí kardiovaskulární působení. TCA vedou v terapeutických dávkách k prodloužení srdečního vedení, z čehož pak vyplývá (zvláště u rizikových nemocných) nebezpečí prodloužení intervalu QR, QT, QRS a možnost vzniku tachykardií, jsou zatížena rizikem rozvoje hypotenze, někdy paradoxně i hypertenze (1, 14, 21, 26). Kromě kardiálních nežádoucích účinků způsobují celkovou sedaci, která vede ke zhoršení spolupráce, dále stojí za rozvojem obstrukce, xerostomie, poruch mikce, poruch akomodace. Vedou k přírůstku na váze, u starších nemocných mohou dokonce svým anticholinergním působením vyprovokovat rozvoj demence. Jsou-li přítomny suicidální myšlenky, pak je potřeba říci, že užití TCA je nepotlačí. Nežádoucí a vedlejší účinky TCA jsou časté – setkáme se s nimi prakticky u každého nemocného, kterému je podávána antidepresivní dávka (2, 3, 5). Je třeba zopakovat, že nežádoucí účinky nebudou obtěžovat nemocného při této dávce dny, ale nejspíše týdny nebo měsíce.

SSRI – jejich účinnost je srovnatelná s TCA, na rozdíl od nich mají však širší spektrum účinku (nejsou jen antidepresiva, ale ovlivňují příznivě i celou řadu dalších afektivních symptomů, například úzkost) (19, 23). Díky své serotoninové selektivě a tedy receptorové čistotě (prakticky neovlivňují jiné mediátorové systémy) jsou léky bezpečnými, pokud jde o nežádoucí ovlivnění řady tělesných funkcí. Můžeme jmenovat například kardiovaskulární systém (nevykazují ovlivnění akce srdeční, tlaku krevního), nezpůsobují nechtěnou sedaci, obstrukci, poruchy mikce, ani poruchy akomodace. SSRI nevedou k přírůstku na váze, naopak v některých případech zabraňují epizodickému přejídání se, neprovokují příznaky demence (14, 15, 27). Nežádoucí a vedlejší účinky u SSRI se nevyskytují zdaleka tak často, jak je tomu u TCA. Objevují se hlavně v prvních dnech podávání (souvisí s aktivací serotoninového metabolismu). Jde především o možnou nauzeu, cefaleu, někdy přechodný nárůst úzkosti či tremoru, může se vyskytnout neklid. SSRI mohou způsobit poruchy ejakulace u mužů, mohou vést k poklesu sexuální apetyte u mužů i žen.

U nemocných se suicidálními rozvahami mají SSRI kromě antidepresivního působení nejméně dvě podstatné výhody. Svým serotoni-

nergním efektem působí antisuicidálně (snižují impulzivitu), pokud by se nemocný rozhodl pro sebevraždu cestou předávkování SSRI, pak samotným SSRI (neužitým v kombinaci s jiným lékem) to není možné (12, 18, 25).

Dávkování SSRI je podstatně jednodušší než je tomu u TCA, vesměs stačí jedna až dvě tablety v jedné denní dávce. Pro své vlastnosti jsou dnes SSRI považována za antidepresiva první volby, a to nejen v psychiatrii, ale i při léčbě deprese v dalších oborech medicíny (27, 28).

SSRI se navzájem v podstatě neliší svou antidepresivní účinností. Rozdíly najdeme v účinnosti na některé další emoční symptomy (například úzkost), ve výskytu některých vedlejších účinků (toto rozlišení je však věcí psychiatra, rozbor by překročil rámec těchto kapitol), z hlediska farmakokinetického pak především cestou metabolismu systémem CYP 450 (7, 13). Inhibicí tohoto systému vzrůstá riziko interakcí s ostatními léky, které jsou metabolizovány toutéž cestou. Z tohoto hlediska jsou relativně nejvyšším rizikem zatíženy fluoxetin a paroxetin (metabolismus cestou CYP 2D6, navíc jsou i jeho inhibitory). Nejmenší riziko interakcí s dalšími léky naopak vykazují citalopram a sertralín, protože nejsou prakticky metabolizovány cestou CYP 2D6. Schématicky vliv jednotlivých SSRI na nejdůležitější enzymy systému P 450 ukazuje tabulka 1. Je dobře o uvedených rizicích vědět, na druhé straně je potřeba si uvědomit, že i přes tyto vlastnosti jsou SSRI podstatně bezpečnější než antidepresiva TCA.

Zjednodušený přehled vztahu SSRI a enzymů CYP 450 udává tabulka 1 (7, 13).

Správná dávka antidepresiva

Chybou, které se dopouští i řada psychiatrů, je poddávkování léku. Proto bychom se měli vždy snažit využít plnou terapeutickou dávku. Teprve poté, když ani tato nevede k úspěchu, můžeme hovořit o tom, že dané antidepresivum je neúčinné.

SSRI

Obvyklé denní dávkování antidepresiv SSRI uvádí následující přehled (23, 24). Nejběžnější dávka citalopramu, fluoxetinu a paroxetinu je 20 mg. Ta ve většině případů, které léčí nepsychiatra, postačuje. Dávku 40 mg lze v rukou nepsychiatra považovat za maximální, indikována by měla být po dvou až třech týdnech léčby, pokud se původní jeví jako nedostatečná (8, 12, 14).

Fluvoxamin a sertralín mají širší dávkovací rozmezí, u nich prakticky vždy začínáme dávkou nižší a po několika dnech ji zvyšujeme. Fluvoxamin jako jediné SSRI je mírně tlumivé, je proto vhodné ho podávat večer.

Opakujeme: u všech SSRI platí, že je možné celou dávku podat jednou denně.

Tabulka 1. SSRI antidepressiva a cytochromoxidázový systém P450

Lék	hlavní metabolická cesta přes CYP P450	prakticky nevýznamné metabolické cesty přes CYP 450
citalopram	---	2D6, 2C19
fluoxetin	2D6*	2C19, 3A4
fluvoxamin	---	2C19, 3A4
paroxetin	2D6*	
sertralin	---	2D6, 1A2

* navíc způsobuje inhibici P450

Běžné dávkování SSRI:

citalopram 20–40 mg
 fluoxetin 20–40 mg
 fluvoxamin 50–300 mg
 paroxetin 20–40 mg
 sertralin 50–200 mg

TCA

TCA je třeba pozvolna titrovat, měla by být rozdělena do dvou denních dávek. Je třeba zdůraznit, že antidepressivní dávka TCA je podstatně vyšší, než ta, kterou jsou zvyklí podávat lékaři například při vegetativní dysbalanci nebo insomni. Zde se podává většinou 50 mg amitriptylinu, nebo 75 mg dosulepinu, zatímco antidepressivní dávka amitriptylinu až šestkrát vyšší, u dosulepinu třikrát až čtyřikrát. Tato podstatně vyšší antidepressivní dávka sebou nese také daleko vyšší intenzitu, ale i trvání, nežádoucích účinků. Jsou nepříjemné, někdy i nebezpečné, a to zvláště v akutní fázi léčby. Mohou se ale vyskytovat řadu týdnů, což vede zcela pochopitelně k výraznému zhoršení compliance (1, 4, 20, 22, 27).

Běžné antidepressivní dávkování TCA:

amitriptylin 200–300 mg
 clomipramin 200–300 mg
 dosulepin 150–300 mg
 imipramin 200–300 mg
 maprotilin 150–250 mg

Některá další antidepressiva

Tato antidepressiva nejsou běžně k dispozici nepsychiatřům, proto se o nich zmiňujeme jen orientačně. Jsou mimo jiné důkazem neustálého pokroku a vývoje v psychiatrii. Jde o léky s odlišným mechanismem účinku, o léky jejichž hladina vedlejších a nežádoucích účinků je rovněž podstatně nižší, než je tomu u TCA. To že jejich účinek je založen na odlišném mechanismu skýtá mimo jiné také nádeji těm nemocným, u nichž dosavadní léčba dřívějším antidepressivem nebyla dostatečně účinná (19, 23, 24).

Běžné antidepressivní dávkování některých ostatních antidepressiv:

Bupropion SR 300 mg
 Venlafaxin 75–225 mg
 Moclobemid 300–600 mg
 Milnacipran 100 mg
 Mirtazapin 15–60 mg
 Tianeptin 37,5 mg

Správná délka podávání antidepressiva

Antidepressivní efekt SSRI nastupuje během druhého týdne podávání, k výrazné redukci depresivní symptomatologie dochází do čtvrtého až šestého týdne, plnou úzdravu lze očekávat do osmi týdnů. U TCA je nástup léčebného efektu pozvolnější, lze ho čekat do třetího týdne. Je nutné, aby i po vyléčení deprese bylo pokračováno v léčbě, a to nejméně půl roku poté, co došlo k vymizení příznaků. O ukončení léčby je správně domluvit se nejen s pacientem, ale vhodné je i konzultovat psychiatra.

Závěr

Deprese je nemoc častá, závažná a život ohrožující. S depresí se setkává nejen psychiatr, ale – dokonce častěji – ostatní lékaři – nepsychiat-

ři, a to včetně urologů. Jak jsme se snažili ukázat, deprese je nemoc léčitelná moderními a bezpečnými farmaky. Správný výběr antidepressiva je jedním ze základních faktorů úspěšné léčby. Vodítko k výběru se pokusily ukázat předcházející řádky.

Na úplný závěr si dovoluujeme prezentovat indikace pro odeslání depresivního nemocného psychiatrovi:

1. diagnostická nejistota.
2. zásadní změna v chování, náladě a projevech nemocného; výrazná psychomotorická inhibice spolu s depresivní náladou nebo naopak agitovanost nemocného
3. sebevražedné myšlenky, tendence, úvahy, sebevražedný pokus
4. masivní úzkost, zvláště záchvatovitě vznikající
5. jsou-li přítomny symptomy více duševních poruch
6. zhoršování stavu / nedostatečný pokrok i přes probíhající terapii
7. v anamnéze závažné fáze deprese, které již léčil psychiatr
8. tělesné onemocnění / léčba tělesné choroby, kde mohou vzniknout interakce při podávání antidepressiva
9. přání nemocného, aby byl léčen psychiatrem.

Literatura

1. Basire S. Psychotropic drug directory 2003/04. Fivepin Publishing, Ltd., Salisbury, 2003: 416 s.
2. Bennett JC, Plumm F. Cecil textbook of medicine. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1996: 2234 s.
3. Blazer DG, Steffens CD, Busse EW. Textbook of geriatric psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2004: 568 s.
4. Bouček J, Pidman V. Psychofarmaka v medicíně. Grada publ. Praha, 2005: 286 s.
5. Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Book Comp., New York, 1998: 2918 s.
6. Clinical Practice Guideline. Depression. American Medical direction, Columbia, 1996.
7. Cozza KL, Armstrong SC. The cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2001: 262 s.
8. Jacobson SA, Preis RW, Greenblatt DJ. Handbook of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002: 445 s.
9. Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. Contemporary psychiatry. Springer, Berlin, 2001: 2258 s.
10. Malhi GS, Bridges PK. Management of depression. Martin Dunitz, London, 1998: 130 s.
11. Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Anreassen NC. New Oxford textbook of psychiatry. Oxford University Press, New York, 2003: 2432 s.
12. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute IM or unstable angina. JAMA, 2002; 288, 6: 701–709.
13. Pidman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Maxdorf, Praha, 2002: 48 s.
14. Pidman V. Deprese v perimenopauze. Galén, Praha, 2001: 32 s.
15. Preskorn SH. Clinical pharmacology of SSRI. Professional Communication, Inc. 1996: Caddo, 226 s.
16. Preskorn SH. Outpatient management of depression. Professional Communication, Inc., Caddo, 1999: 256 s.
17. Raboch J, Zvolský P, a kol. Psychiatrie. Praha, Galén a Univerzita Karlova, Karolinum, 2001: 622 p.
18. Roose SP, Spatz BS. Depression and heart disease. Depression and anxiety, 1998; 7: 158–165.
19. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. Circulation, 2001; 104: 1894–1898.
20. Serebruany VL, O'Connor CM, Gurbel PA. Effect of SSRIs on platelets in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiology, 2001; 87: 1398–1400.
21. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of psychotropic pharmacotherapy. Martin Dunitz, London, 2000: 235 s.
22. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of psychopharmacology. 3rd edition. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, 2004: 1248 p.
23. Schallberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2003: 700p.
24. Stahl MS. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, Cambridge, 2002: 602 s.
25. Spar EJ, La Rue A. Concise guide to geriatric psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002: 372 s.
26. Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP, Kennedy SH, et al. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. Canadian Journal of Psychiatry, June, 2001; 46, suppl. 1: 63S–76S.
27. Weiner MF, Lipton AM. Dementias. Diagnosis, treatment and research. 3rd Edition., American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, 2003: 574 p.
28. Yonkers K, Steiner M. Depression in women. Martin Dunitz, London, 1999: 102 s.
29. Yudofsky SC, Hales RE. Essentials of neuropsychiatry and clinical neurosciences. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, 2004: 754 p.