
SOUBORNÉ REFERÁTY

Koncept NDRI v léčbě deprese

Češková E.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,
přednosta prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Souhrn

Náhodný objev antidepresiv a antipsychotik významně změnil obraz psychiatrie. Rozvoj psychofarmakologie má nadále výrazný vliv na obor. Specifičtější a bezpečnější antidepresiva vedou k přesunu diagnostiky a léčby depresivních nemocných do ambulantní psychiatrické péče a k lékařům prvního kontaktu. Studium mechanismu jejich účinku přispívá k hledání společných etiopatogenetických faktorů psychických a somatických onemocnění. V současné době již máme antidepresiva, která specificky ovlivňují neurotransmitery, která hrají podstatnou roli u depresivní poruchy – noradrenalinu, respektive dopaminu a serotoninu. Deficitu jednotlivých neurotransmiterů jsou přiřazovány určité okruhy symptomů. U některých nemocných jde spíše o alteraci noradrenergického a/nebo dopaminergního systému, u některých serotoninového. Jednoduchá laboratorní diferenciace zatím není dostupná, proto vycházíme ze symptomatologie. Detailněji je rozebírán koncept inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI). Závěrem jsou shrnuty klinické zkušenosti s jediným dostupným NDRI – bupropionem.

Klíčová slova: nová antidepresiva, inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, bupropion.

Summary

Češková E.: NDRI Concept in the Treatment of Depression

Accidental discovery of antidepressants and antipsychotics has changed the image of psychiatry. The development of psychopharmacology is further influencing this speciality. More specific and safer antidepressants led to the shift of diagnostic and treatment of depression to outpatient departments and to primary care. The study of mechanism of their efficacy contributes to the search of common etiopathogenic factors of psychic and somatic disorders. Nowadays, we have antidepressants, which specifically influence neurotransmitters, playing a significant role in depression – noradrenaline, dopamine and serotonin. The deficit of individual neurotransmitters is associated with certain syndromes (symptoms). In some patient we assume a more pronounced alteration of noradrenergic and/or dopaminergic system, in others an alteration of serotonergic system. A simple laboratory differentiation is not available; that is why we base the diagnosis on present symptoms. Further the concept of noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors is discussed. Finally, clinical experience with the only available NDRI – bupropion is summarised.

Key words: new antidepressants, noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors, bupropion.

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 1, pp. 28–31.

Náhodný objev antipsychotiky a antidepresivně působících látek je hodnocen jako revoluce v psychiatrii. Důvodem je skutečnost, že lékaři dostali do rukou účinnou léčbu, která změnila podstatnou měrou atmosféru psychiatrických zařízení. Psychofarmaka současně poskytla bázi pro formulování teorií a hypotéz o etiogenezi duševních poruch. Vývoj vědomostí probíhá po spirále a možno konstatovat, že rozšiřující se paleta psychofarmak mění nadále obraz psychiatrie. Dostupnost bezpečnějších psychofarmak, hlavně antidepresiv (AD), vede k přesunu diagnostiky a léčby depresivních nemocných do ambulantní

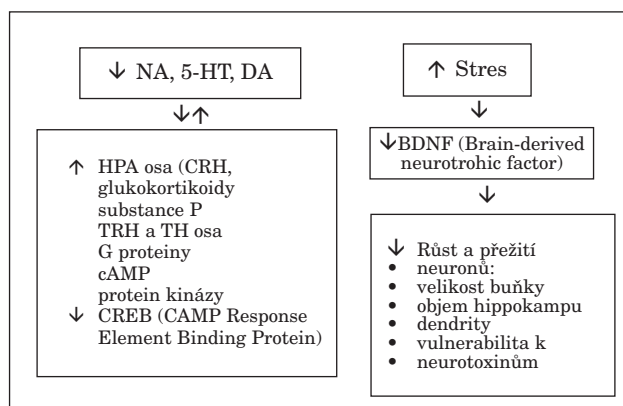
péče a postupně také k lékařům prvního kontaktu. S tímto souvisí změna postojů k psychiatrii jako oboru. Deprese se stává společensky akceptovatelnou chorobou. Ukazuje se, že deprese a somatické choroby, hlavně kardiovaskulární onemocnění, mají řadu společných etiopatogenetických faktorů.

Monoaminová hypotéza deprese bývá označována jako první nosný model hypotézy v psychiatrii. Byla formulována v roce 1965 [17] a byla založena na mnoha nepřímých důkazech. I v současné době jsou nová AD vyvíjena na základě monoaminové hypotézy. Je však skutečností, že monoaminová hypotéza se stala v průběhu let sofistikovanější

Předneseno na celostátní psychiatrické konferenci ve Špindlerově Mlýně, červen 2004.

a přibyla řada nových aspektů. Došlo k přesunu zájmu na oblasti monoaminy řízené (frontální kortex, hipokampus/amygdala a bazální ganglia), protože nové, mozek zobrazující techniky, umožnily studovat jejich vzájemné anatomické a funkční propojení neinvazivně in vivo. Začal být intenzivně studován postsynaptický přenos signálu až na úroveň ovlivnění genové exprese a dlouhodobé adaptační změny.

U depresivní poruchy je nacházena alterace na úrovni synaptické štěrby, převážně ve smyslu nedostatku tří základních neurotransmiterů – serotoninu (5-HT), noradrenalinu (NA) a dopaminu (DA), respektive jejich transportérů. Postupně byly identifikovány změny v denzitě a senzitivitě příslušných receptorů, změny na úrovni sekundárních posílů (messengerů) a posléze transkripčních faktorů, které se promítají ve snížené produkci neurotrofního faktoru (BDNF) s důsledkem sníženého růstu a přežití neuronů (redukce velikosti buňky, objemu hipokampu, dendritů, zvýšení vulnerability k neurotoxinům) [4]. K tomu přistupují změny na úrovni osy hypotalamus – hypofýza – nadledvinky (HPA) a zřejmě také změny na úrovni tyreoidální (TH) osy. Zvýšená aktivita HPA osy je spojována se zvýšením stresových faktorů. Účinná antidepressivní léčba působí proti těmto změnám (obr. 1).



Obr. 1. Neurobiologické změny spojované s depresivní poruchou.

CRH kortikotropin releasing hormon, TRH thyrotropin realising hormon cAMP cyklický adenosin monofosfát

Paralelně s důrazem na adaptační změny začala být v klinické praxi věnována větší pozornost dlouhodobému průběhu. Deprese je nyní považována za rekurentní a v řadě případů za chronické onemocnění. S tímto zákonitě souvisí i zájem o dlouhodobou udržovací a profylaktickou léčbu deprese. Dlouhodobá prospektivní studie NIMH ukázala, že dvě třetiny nemocných se uzdraví během jednoho roku, avšak během pěti let více než polovina prodělá alespoň jednu další epizodu a zhruba jedna osmina nemocných přejde do chronické deprese. Průměrný počet epizod za deset let

byl 2,5, průměrná délka trvání epizody 20 týdnů. I po pěti letech bez obtíží byla pravděpodobnost recidivy během následujících deseti let asi 50% [8, 12]. Na základě kontrolovaných studií bylo zjištěno, že recidivy byly 2–3krát častější u neléčených než při antidepressivní terapii trvající 18–36 měsíců. Podle dostupných údajů je neefektivnější dlouhodobé podávání dávky účinné v akutní léčbě, i když v realitě klinické praxi se tak často neděje [6]. Profylaxe může trvat neomezeně dlouho, obecně pokud riziko léčby nepřevyší zisk [11, 7]. Při dlouhodobé léčbě, zvláště pokud se jedná o léčbu profylaktickou a nemocný je bez obtíží, je problémem nonkomplikace. Významnou roli mohou hrát některé nežádoucí vedlejší účinky.

Dnes jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) AD první volby. Jsou nejvíce předepisovány hlavně ambulantními psychiatry a lékaři prvního kontaktu. Na rozdíl od gastrointestinálních a CNS vedlejších účinků SSRI, sexuální dysfunkce a přírůstek hmotnosti mohou přetrvávat nebo se objevit po určité době trvání léčby. U nemocných, kteří udávají změnu sexuální funkce mezi 8.–12. týdnem po zahájení léčby, se zřejmě jedná spíše o vedlejší účinky medicace než symptom deprese. Incidence sexuální dysfunkce je dvakrát vyšší u depresivních než u zdravých a třikrát vyšší u léčených AD. AD nejvíce narušují u obou pohlaví orgasmus, u mužů ejakulaci [1]. Sexuální dysfunkce nebývá obvykle problém při akutní léčbě deprese, ale může být problémem, který vede k nonkomplianci při dlouhodobé léčbě. Přehled publikovaných studií v období od roku 1986 do roku 2000 uvádí, že 30%–60% léčených SSRI má AD navozenou sexuální dysfunkci a údaje některých studií uvádí incidenci až 70%, pokud jsou nemocní přímo dotazováni [9]. Dnes je již obecně akceptováno, že AD navozená sexuální dysfunkce může mít negativní vliv na kvalitu života a může vést k nonadherenci [16].

Dlouhodobé účinky jako přírůstek hmotnosti a sexuální dysfunkce rozlišují jednotlivá AD. Některá mají na rozdíl od SSRI minimální výskyt sexuální dysfunkce (do 10% léčených) – bupropion, moklobemid, mirtazapin. Zajímavým a dosud

Tab. 1. Specifická antidepressiva.

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)
SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitor): trazodon, nefazodon
NRI (noradrenaline reuptake inhibitor): reboxetin, atomoxetin
NDRI (noradrenaline dopamin reuptake inhibitor): bupropion
D2/D3 autoreceptorový antagonist: amisulprid (50–100 mg)
Dualistická antidepressiva
SNRI (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor): venlafaxin, milnacipran, duloxetin
NaSSA (noradrenaline and specific serotonergic antidepressant): mirtazapin

V závorce jsou uvedeny plné anglické názvy vysvětlující jednotlivé zkratky.

nevysvětlitelným fenoménem je skutečnost, že krátkodobé podávání SSRI může vést ke ztrátě hmotnosti, dlouhodobé podávání k následnému přírůstk. Nízký výskyt (do 10 %) přírůstk. hmotnosti je spojován s bupropionem a moklobemidem [21].

V současné době máme k dispozici širokou paletu AD, včetně specifických (tab. 1). V anglosaské literatuře jsou AD, hlavně novější, označovány zkratkami, která přímo označují jejich mechanismus účinku, o němž se domníváme, že je relevantní pro ovlivnění deprese. Tato vyznačení jsou výhodná pro rychlou orientaci, zda zvýšení dostupnosti jednotlivých neurotransmiterů je dosaženo inhibicí zpětného vychytávání nebo modulací příslušných receptorů.

V tomto kontextu se může nabízet otázka, zda potřebujeme tak velký počet preparátů a zda potřebujeme specifická AD. Specifická AD mají nepochybně význam pro teorii, klinický výzkum i denní praxi. Již opakovaně byla vyvíjena snaha po identifikaci převážně serotoninergně a převážně noradrenergně podmíněné deprese pomocí sledování metabolitů těchto neurotransmiterů v moči. Také depleční studie [3] a realita klinické praxe ukazují, že jsou depresivní nemocní reagující výrazněji buď na serotoninergní AD nebo na noradrenergní a dopaminergní AD, a řada nemocných reaguje nejlépe na duálně působící. Koncepce noradrenergní/dopaminergní a serotoninergní deprese opět nabyla na důležitosti právě s dostupností specifických AD, která dávají možnost individuální volby. Myšlenku cílené léčby deprese prosazoval v české psychiatrii již před lety profesor Náhuněk [13]. Všechna tehdy dostupná AD seřadil podle antidepresivního indexu, jehož hodnota ukazovala, zda je konkrétní AD účinnější u útlumové, úzkostné, resp. atypické deprese (v tehdejší pojetí byly deprese s psychotickými rysy). V současné době s rozšiřující se paletou specifických AD a ve snaze o individualizaci léčby, je klade důraz na cílené ovlivnění symptomatologie (a to i reziduální symptomatologie). Stále se řídíme v klinické praxi při volbě AD příznaky, protože relevantní laboratorní test pro přesnější diferenciaci depresí stále chybí.

Základním neurotransmiterům, které hrají roli v etiopatogenezi deprese, jsou přiřítány poněkud rozdílné funkce. 5-HT je přiřítána převážně modulační funkce a narušení (deficit) je spojován s úzkostí, iritabilitou, hostilitou, impulzivitou, agitovaností, suicidalitou. NA je přisuzována obecně aktivační funkce a narušení (snížení) je spojováno s únavou, apatií, anhedonií, nedostatkem iniciativy, nesoustředivostí, nevykonností. DA je neurotransmiterem systému odměny a alterace souvisí s problémy v sexuální oblasti, poruchami chuti k jídlu, poklesem zájmu, motivace a pozornosti. Na základě těchto znalostí byl formulován i koncept inhibitorů zpětného vychytávání NA

a DA – NDRI. Tato AD předpokládají převážně alteraci příslušných neurotransmiterů a příznivé ovlivnění příznaků, respektive syndromů s jejich deficitem spojených [19]. V rámci tohoto konceptu se ukazuje, že je možno identifikovat cílové poruchy převážně pro SSRI, resp. SNRI, ke kterým patří: deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy, panická porucha, posttraumatická stresová porucha, generalizovaná úzkostná porucha, premenstruální syndrom. Cílová porucha pro NDRI (event. NRI) je opět deprese, dále ADHD (attention – deficit/hyperactivity disorder), ale také zřejmě kouření, obezita a závislosti. Depresivní poruchy reagují v průměru na oba typy AD, i když to pochopitelně nemusí platit pro jednotlivého pacienta.

Ze skupiny NDRI je u nás dostupný jediný preparát – bupropion. Vede ke zvýšení koncentrace DA a NA v CNS. Bupropion aktivuje DA mesolimbický systém (systém odměny) převážně inhibicí zpětného vychytávání (event. zvyšováním syntézy DA). Tento systém se projikuje z ventrální tegmentální oblasti do nukleus akumbens a ostatních limbických oblastí. Reaguje na odměnu generováním libých pocitů a nabízí se jako vhodný cíl pro AD, protože anhedonie je považována za jádrový příznak deprese [15]. V této souvislosti je dobré si připomenout i biosyntézu DA a NA, která vzniká biodegradací DA působením dopaminu beta hydroxylázy.

Bupropion je staronový preparát. Byl uveden na trh v USA v roce 1986. V roce 1996 byla registrována jeho nová forma s pozvolným uvolňováním („sustained release“, f.o. Welbutrin SR). V roce 1997 došlo k rozšíření indikace o odvykací léčbu kouření, v roce 2001 byla registrována SR forma v ČR. Tato forma má obecně řadu výhod: prodloužené trvání účinku vede ke snížení frekvence dávek, což může vést ke zvýšení compliance, dále snížení maximálních hladin může vést ve svých důsledcích ke snížení vedlejších účinků. Tím se zlepší snášenlivost a opět zlepší compliance [20]. Z AD máme k dispozici v této formě venlafaxin (f.o. Effectin ER) a trazodon (Trittico AC).

Podobně jako s bupropionem byla ověřena antidepresivní účinnost a dobrá snášenlivost Wellbutrinu SR v krátkodobých i dlouhodobých studiích oproti placebo a ve srovnání s aktivními komparátory [18, 22, 23]. V klinické praxi se ukazuje, že bupropion může být účinný u nonresponderů na SSRI. Změna na bupropion, eventuálně přidání bupropionu, může být úspěšné. Chybí dosud kontrolované studie, nicméně to odpovídá výše uvedenému konceptu [5, 10]. Nežádoucí účinky bupropionu, tj. agitovanost, nespavost, úzkost, tremor, suchost v ústech, závratě, nauzea, zvracení, jsou závislé na denní dávce, většinou mírné intenzity a přechodné [18]. Bupropion, jako zástupce NDRI, se liší od SSRI jiným profilem vedlejších účinků, které pro řadu nemocných mohou mít výhody. Nevede k přírůstk. hmotnosti, ale naopak ke sní-

žení hmotnosti, pozitivně ovlivňuje sexuální dysfunkci navozenou SSRI, dokonce byl popsán prosexuální efekt a je zvažována indikace léčba obezity [2]. Obecně se ve zvládnání sexuální dysfunkce vyvolané AD nabízí několik možností: snížení dávky, přídatná léčba (efekt prokázán u bupropionu a sildenafilu), záměna AD. Nejvíce pozitivních zkušeností máme s bupropionem [10, 14].

Pokud bychom chtěli vyvodit určité závěry z koncepce NDRI pro klinickou praxi, měli bychom se pokusit o charakteristiku nemocného, vhodného pro bupropion. Z hlediska symptomatologie to je nemocný s psychomotorickým útlumem a hypersomnií, z hlediska specifických typů

deprese bipolární deprese, která bývá často útlumová, deprese u Parkinsonovy nemoci a přetrvávající deprese u nonresponderů a nebo parciálních nonresponderů na SSRI. Z hlediska snášenlivosti je vhodný nemocný sexuálně aktivní, u kterého je sexualita vysoko na žebříčku hodnot, dále obézní s přírůstkem hmotnosti a netolerující SSRI.

I když je skutečností, že průměrná účinnost mezi jednotlivými dostupnými AD se významně neliší, široká paleta AD nám již na základě současných znalostí dovoluje přistupovat k léčbě individuálně a zvažovat nejpříznivější poměr výhody/riziko pro jednotlivce.

LITERATURA

1. **Angst, J.:** Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 13, 1998, Suppl. 6, pp. 1–4.
2. **Clayton, A. H., McGarvey, E. L., Abouesh, A. I., Pinkerton, R. C.:** Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry*, 62, 2001, pp. 185–190.
3. **Delgado, P. L., Miller, H. L., Salomon, R. M. et al.:** Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol. Psychiatry*, 46, 1999, pp. 212–220.
4. **Duman, R. S., Heninger, G. R., Nestler, E. J.:** A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54, 1997, pp. 597–606.
5. **Fredman, S. J., Fava, M., Kienke, A. S. et al.:** Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current „next-step“ practices. *J. Clin. Psychiatry*, 61, 2000, pp. 403–408.
6. **Frank, E., Kupfer, D. J., Perel, J. M. et al.:** Comparison of full dose versus half dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J. Affect. Disord.*, 27, 1993, pp. 139–145.
7. **Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C. H. et al.:** Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *The Lancet*, 361, 2003, pp. 653–661.
8. **Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I. et al.:** Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 49, 1992, pp. 809–816.
9. **Kennedy, S. H., Eisfeld, B. S., Dickens, S. E. et al.:** Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J. Clin. Psychiatry*, 61, 2000, pp. 276–281.
10. **Kennedy, S. H., McCann, S. M., Masellis, M. et al.:** Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effect. *J. Clin. Psychiatry*, 63, 2002, pp. 181–186.
11. **Kupfer, D. J., Frank, E., Perel, J. M. et al.:** Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 1992, pp. 769–773.
12. **Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B. et al.:** Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1999, 7, pp. 1000–1006.
13. **Náhunek, K.:** Antidepressants: Their classification and efficacy in endogenous depression. *J. E. Purkyne University Brno, Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis*; 1973.
14. **Nurnberg, H. G., Hensley, P. L., Gelenberg, A. J. et al.:** Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289, 2003, pp. 56–64.
15. **Rampello, L., Nicoletti, F.:** Dopamine and depression. Therapeutic implication. *CNS Drugs*, 13, 2000, pp. 35–45.
16. **Roose, S. P.:** Compliance: the impact of adverse events and tolerability on the physicians treatment decisions. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 2003, pp. 85–92.
17. **Schildkraut, J. J.:** The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *J. Am. Psychiatry*, 122, 1965, pp. 509–514.
18. **Settle, E. C., Stahl, S. M., Batey, S. R. et al.:** Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin. Therapeutics*, 211, 1999, pp. 454–463.
19. **Stahl, S. M.:** Essential psychopharmacology. Cambridge University Press, Cambridge, 1996, 379 p.
20. **Stahl, S. M.:** At long last, long-lasting psychiatric medications: an overview of controlled-release technologies. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, pp. 355–356.
21. **Sussman, N., Ginsberg, D. L.:** Weight effects of nefazodone, bupropione, mirtazapine, and venlafaxine. A review of available evidence. *Primary Psychiatry*, 7, 2000, pp. 33–48.
22. **Thase, M. E., Wang, Y., Richaard, N. et al.:** Remission rates following therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors (abstract). *European Neuropsychopharmacology*, 13, 2003, suppl. 4, S259.
23. **Weihls, K. L., Houser, T. L., Batey, S. R. et al.:** Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol. Psychiatry*, 51, 2002, pp. 753–761.

Dodáno redakci: 25. 8. 2004

Po skončení recenzního řízení: 6. 9. 2004

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
639 00 Brno–Bohunice