
Anticholinergní antidepresiva: návrat zavrženého syna?

Vinař O.

Anticholinergní účinky léků pokládáme zpravidla za nežádoucí. Jde o jejich nepříznivý účinek na činnost srdce a v psychiatrii jde především o jejich škodlivý účinek na kognitivní funkce. Jedna z hlavních předností SSRI, event. i dalších generací antidepresiv, je chybění anticholinergních nežádoucích účinků, které provázely terapii imipraminem a jiných TCA.

Za nečekané překvapení je proto možno pokládat závěry organizátorů jednoho ze symposií mezinárodního kongresu 11th Annual Meeting, Society for Research on Nicotine and Tobacco held jointly with the 7th Annual SRNT European Conference konaného ve dnech 20. až 23. března 2005 v Praze.

Předsedkyní tohoto symposia byla Martina R. Picciotto z Yalské univerzity v New Haven. Na základě velmi časté komorbidity závislosti na nikotin a depresivní poruchy se přiklání k hypotéze, že depresivní nemocní kouří, aby zmírnili své příznaky. Protože kouření postupně vede ke snížení senzitivity nikotinových receptorů, měla by podle mínění M. Picciotto farmakologicky navozená inaktivace nikotinového receptoru mít antidepresivní účinky. V pokusech na laboratorních zvířatech prokázala, že nikotinový antagonista mecamylamin má v modelu deprese (vynucené plavání a v testu zavěšení myši za ocas) podobné účinky jako tricyklická antidepresiva a že amitriptylin nemá tyto účinky u myši beta2KO, které byly genetickou manipulací zbaveny nikotinových acetylcholinových receptorů. Ukázalo se dokonce, že u beta2KO myši nedochází po amitriptylinu k neurogenezi v hipokampu, zatímco u normálních myši amitriptylin neurogenezi vyvolá.

Donald J. Lukas (Phoenix, Arizona) našel, že dopaminové antidepresivum bupropion (užívaný také pod názvem Zyban v léčbě závislosti na nikotin), podobně jako jiná antidepresiva, je nekompetitivní inhibitor lidského nikotinového subtypu acetylcholinového receptoru. Inhibiční účinek je zvýšen, je-li např. fluoxetin podáván chronicky. O mírném anticholinergním účinku fluoxetinu a jiných SSRI se samozřejmě dávno ví, Lukas však soudí, že tento anticholinergní účinek se podílí významnou mírou na antidepresivním účinku.

Rozhodující by měl být klinický pokus. R. Douglas Shytle z University of South Florida viděl snížení depresivní symptomatologie u adolescentů léčených anticholinergikem mecamylaminem, který byl dobře tolerován do dávky 7,5 mg/den. Tony P. George (Yale University) provedl u nevelké sku-

piny nemocných, nereagujících dostatečně na léčbu SSRI dvojitě slepý pokus, kde polovina nemocných pokračovala na SSRI a placebo a druhá polovina dostala k SSRI mecamylamin. Pacienti s kombinací SSRI a tohoto anticholinergika na tom byli po dalších dvou týdnech lépe než kontrolní skupina. Rozdíl se však jen blížil statistické významnosti.

Komentář

Američtí autoři ožívují starou Janowského teorii o cholinergní hyperfunkci u deprese a noradrenergí hyperfunkci při mánii. Do tohoto schématu zapadá i zkušenost s konvulzivní léčbou schizofrenních nemocných intravenózní injekcí acetylcholinu (bolus 0,5 g!) (Fiamberti 1937). Nemocní propadli na 5–7 sekund „smrtné úzkosti a hrůze“, než ztratili vědomí. Ve své více než padesátileté klinické zkušenosti jsem neviděl nemocné, kteří se více báli léčby než tito nemocní. Kontrastovalo to se zkušeností nemocných, kde k vyvolání konvulzí bylo užíváno sympatikotonikum metrazol podle Meduny. Metrazol podobné zážitky nevyvolával.

Důležitost anticholinergního mechanismu účinku antidepresiv vyzvedávala v šedesátých letech minulého století tzv. československá farmakologická škola (K. Náhunek, O. Benešová, Z. Votava a další). Prokazovala mimo jiné, že neuroleptika (antipsychotika I. generace) mají antidepresivní účinky, jestliže se zabrání extrapyramidovým nežádoucím účinkům kombinací s anticholinergikem.

Závěr

Pochybuji, že se budeme úmyslně vracet k antidepresivům s anticholinergními účinky, abychom jich využili k posílení terapeutického účinku. Vědecká evidence o výhodách chybění anticholinergního účinku je podpořena jak desítkami randomizovaných dvojitě slepých studií, tak klinickými zkušenostmi u statisíců, ne-li miliónů nemocných. Přesto bychom se mohli zamyslet nad významem zjištění, že amitriptylin nemá v modelovém experimentu u myši zbavených nikotinových receptorů antidepresivní účinky a že u nich nevede k neurogenezi v hipokampu.

Měli bychom o výsledcích práce skupiny psychofarmakologů z prestižních amerických univerzit vědět proto, že s jejich názory může být spojována

Praha, kde poprvé své nálezy zveřejnili. Napomoci takovým asociacím by mohl také světový úspěch

u nás vyvinutého dosulepinu, léku s nemalými anticholinergními účinky.

LITERATURA

1. **Benešova, O., Trinerová, I.:** The comparative study of three prothiadene derivatives III. Antiadrenergic and anticholinergic action in mice. *Activ. Nerv. Super. (Prague)*, 6, 1964, pp. 175–176.
2. **Benešová, O., Náhunek, K.:** Correlation between the experimental data from animal studies and therapeutic effects of antidepressant drugs. *Psychopharmacologia (Berlin)*, 20, 1971, pp. 337–347.
3. **Fiamberti, M. A.:** Proposta di un nuovo metodo (shock vascolare) di provocazione di accessi convulsivi a scopo terapeutico con l'impiego per via endovenosa di acetilcolina. *Atti del Convegno sulla terapia della schizofrenia. Soc. Lombard. Med. Milano*, 1937.
4. **Náhunek, K.:** Die Behandlung endogener Depressionen mit Perphenazin und Trihexyphenidyl. Beziehung zur extrapyramidalen Symptomatologie. *Acta Psychiatr. Scandinavica*, 38, 1962, pp. 108–116.
5. **Náhunek, K.:** On antidepressive effects of phenothiazines. *Activ. Nerv. Super. (Prague)*, 6, 1964, pp. 182–183.

Dodáno redakci: 12. 4. 2005

*Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.
K Ovčínu 10
182 00 Praha 8
e-mail: admed.vinar@ecn.cz*

