

LÉČBA ANTIDEPRESIVY – INTERAKCE VĚKU A POHLAVÍ?

souborný článek

Eva Češková

Středoevropský technologický institut (CEITEC), MU Brno
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 10
625 00 Brno
e-mail: eceska@med.muni.cz

Finančně podporováno výzkumným záměrem MŠ – MSM0021622404

SOUHRN

Češková E. Léčba antidepresiv – interakce věku a pohlaví?

Sdělení se zabývá pohlavními rozdíly u depresivní poruchy a vztahem mezi účinností antidepresivní léčby a pohlavím a účinností léčby a věkem. Většinou nejsou nacházeny rozdíly v účinnosti jednotlivých skupin antidepresiv mezi muži a ženami a starší a mladší věkovou kategorií. Pokud vezmeme v úvahu interakci věku a pohlaví, nacházíme lepší efekt serotonergních antidepresiv u mladších žen a starších žen se substituční hormonální terapií ve srovnání s mužskou populací jakéhokoliv věku. Roli zde zřejmě hraje synergismus mezi estrogény a serotoninem. Předběžné výsledky naznačují, že tyto rozdíly se nebudou týkat duálních antidepresiv.

Klíčová slova: antidepresiva, účinnost, pohlaví, věk, hormonální substituční léčba.

SUMMARY

Češková E. Treatment with antidepressants – is there a sex-age interaction?

The paper deals with gender differences in depressive disorder, relations between the efficacy of antidepressants and gender and efficacy of antidepressants and age. Mostly no differences in efficacy of various groups of antidepressants between males and females and younger and older patients suffering from depressive disorder are found. However, considering an interaction between age and gender a better efficacy of serotonergic antidepressants in younger females and older females with hormonal replacement therapy was observed in comparison with males of any age. Obviously a synergism between estrogens and serotonin plays a role. Preliminary results suggest that these differences may not be found in the treatment with dual acting antidepressants.

Key words: antidepressants, efficacy, gender, age, hormonal replacement therapy.

POHLAVÍ A DEPRESE

Pohlavní rozdíly nejsou dány pouze vlivem pohlavních hormonů. Např. rozdílné utváření mužského a ženského mozku probíhá již za embryonálního vývoje před tvorbou a uvolňováním pohlavních hormonů. Dle zobrazovacích metod jsou některé části mozku relativně větší u žen (fron-

tální a limbická kůra), jiné (parietální kůra a amygdala) u mužů. Z funkčního hlediska se tyto rozdíly projevují lepší schopností verbální komunikace u žen a lepší prostorovou orientací u mužů. Žena je více závislá na dokonalé funkci serotonergní neurotransmise, zatímco muž

je spíše závislý na dopaminergní transmisi. S tím souvisí synergismus estrogeneru se serotoninem a dopaminu s testosteronem. V důsledku toho je zřejmě vyšší prevalence depresivních a úzkostných poruch u žen než u mužů.¹

Deprese je častější u žen, přibližně v poměru 2 : 1. Ženy tedy tvoří hlavní cílovou populaci pro antidepresivní léčbu. Dle epidemiologických studií 21 % žen a 13 % mužů prodělá ve svém životě epizodu depresivní poruchy. Popisovány jsou rozdíly v obrazu a průběhu, ženy mají specifické formy deprese (poporodní deprese). Zvláště premenopauzální ženy jsou nejčastější konzumenti antidepresiv.²

POHLAVÍ A ÚČINNOST ANTIDEPRESIV

Studie, které se zabývaly otázkou, zda pohlaví je důležitým faktorem v klinickém účinku antidepresiv, udávaly konfliktní výsledky. Již Davidson a Pelton se v r. 1986 zabývali touto problematikou a zjistili, že u atypických depresí muži lépe reagují na tricyklická antidepresiva (TCA) a ženy na inhibitory monoaminoxidázy.³

Hamilton et al. hodnotili pohlavní rozdíly v léčbě imipraminem. Provedl metaanalýzu 180 studií publikovaných v letech 1957–1991. 35 studií udávalo odpověď na léčbu u různých pohlaví. U 53 % studií muži více profitovali z imipraminu než ženy, v 19 % studií tomu bylo naopak a v 28 % studií nebyl nalezen rozdíl. Dále zjistili, že ženy měly signifikantně vyšší plazmatické koncentrace TCA než muži. Je nutné vzít v úvahu, že muži mají vyšší hmotnost a větší distribuční objem. Ve třech studiích byla koncentrace vztažena k hmotnosti a rozdíly se minimalizovaly, resp. odstranily. Autoři také uvádějí, že antikoncepce a hormonální substituční terapie (HRT) mohou zvyšovat absolutní dostupnost TCA, a upozorňují, jak málo je známo o vlivu menstruačního cyklu a menopauzy na farmakokinetiku antidepresiv.⁴

Často je citována práce Kornsteinové, která zjistila, že při srovnání TCA a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) v léčbě chronické depresivní poruchy ženy lépe reagovaly na SSRI (sertralín), muži na TCA (imipramin).⁵ Naopak Quitkin, který srovnával TCA a fluoxetin, nezjistil žádné pohlavní rozdíly v účinku antidepresiv. Práce zahrnovala 9 studií a téměř 2000 subjektů (n = 1746). Ženy a muži vykazovali podobnou odpověď na TCA a SSRI.⁶

V roce 2002 byla publikována práce zabývající se hlavně farmakokinetickými aspekty. Dle autorů nám chybí pohlavně specifické informace o účinnosti, metabolismu a snášenlivosti psychofarmak obecně. Do určité míry je to dáno vyloučením žen v reprodukčním věku z registračních studií. Pomocí MEDLINE byly identifikovány práce publikované v letech 1966–2000 týkající se antidepresiv a pohlaví. Byl nalezen dostatek údajů podporujících pohlavní rozdíly v aktivitě enzymů metabolizujících antidepresiva a byly popsány vyšší plazmatické koncentrace terciárních aminů (imipraminu, amitriptylinu a klomipraminu) u žen. Nejvíce prací a nejvýraznější byly rozdíly u klomipraminu, který je hydroxylován i demetylován. Hydroxylace je méně aktivní u žen. Antikoncepce může

snížovat přeměnu látek metabolizovaných CYP 1A2. Genetický polymorfismus CYP 2D6 může být důležitější než vliv pohlaví. Řada prací také ukazuje, že ženy mají při léčbě antidepresivy více vedlejších účinků. Zatím chybějí studie, které by se zabývaly tím, jak se tyto rozdíly promítají do klinické praxe.⁷

Hildebrandt et al. analyzovali tři dvojité slepé kontrolované, randomizované studie, které srovnávaly klomipramin s citalopramem, paroxetinem a moklobemidem v léčbě středně těžké a těžké depresivní epizody. Celkem bylo zahrnuto 202 léčených, 96 mužů a 196 žen. U části nemocných (n = 110) byly měřeny plazmatické koncentrace klomipraminu. Plazmatická koncentrace klomipraminu byla signifikantně vyšší u žen než u mužů, nebyly nalezeny rozdíly v efektu léčby. Autoři upozorňují, že by to mohlo mít význam pro dávkování TCA.⁸

Při analýze 30 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií provedených s TCA, zahrnujících 3886 léčených (1555 mužů a 2331 žen), publikovaných mezi roky 1979 a 1991, nebyla účinnost TCA závislá na pohlaví.⁹

VĚK A DEPRESE

Depresivní porucha je nejčastější psychická porucha u starší generace. Středně těžké a těžké depresivní epizody se mohou vyskytnout u 10–20 % starších hospitalizovaných jedinců, 10–35 % starších osob ve společnosti může trpět depresivními symptomy (pokud zvažujeme i mírné formy). Depresivní epizoda je u starších osob obtížně rozpoznatelná, často je maskovaná tělesnými nebo kognitivními příznaky, epidemiologické studie jsou zatíženy řadou metodologických problémů. Použijeme-li jakékoliv metody, prevalence depresivních příznaků a středně těžkých a těžkých epizod je u starších lidí ve společnosti nižší než u mladých. Nacházíme rozdílný klinický obraz ve srovnání s mladšími nemocnými (např. starší lidé neuvádějí často snížení nálady). Riziko suicidia vzrůstá s věkem a je až třikrát vyšší u starších mužů než u běžné populace. Věkem způsobené rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice mohou vést k vyššímu výskytu nežádoucích účinků.^{10,11}

VĚK A ÚČINNOST ANTIDEPRESIV

Nejsou nalézány rozdíly v účinnosti mezi mladšími a staršími léčenými, ale ve snášenlivosti a bezpečnosti.^{10,11} Nedávno publikovaná práce se zabývala pohlavními a věkovými rozdíly v účinnosti bupropionu a SSRI v léčbě depresivních epizod. Celkem bylo analyzováno 10 dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií, srovnávajících bupropion a SSRI a nebyly nalezeny rozdíly v účinnosti související s věkem nebo pohlavím.¹²

INTERAKCE POHLAVÍ A VĚKU V ÚČINNOSTI ANTIDEPRESIV

Výsledky jsou více konzistentní, pokud vezmeme v potaz interakci pohlaví a věku. Již ve výše zmíněných studi-

ích^{3,4,6} byly naznačeny na věku závislé rozdíly v odpovědi žen na různé typy AD, resp. mladé ženy měly tendenci lépe reagovat na podávání inhibitorů monoaminoxidázy a SSRI, zatímco muži a starší ženy na TCA.

Detailněji se touto otázkou zabývali Thase et al.¹³ Analyzovali osm kontrolovaných, dvojité slepých akutních studií léčby depresivní poruchy, které srovnávaly relativní účinnost venlafaxinu (inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) a SSRI (tj. fluoxetinu, paroxetinu a fluvoxaminu). Použitá dávka přípravku v této studii (150 mg/den) má již duální efekt na rozdíl od nižších dávek, které působí hlavně serotonergně. Léčení byli rozděleni dle pohlaví a věku (< 50 roků a ≥ 50 roků). Pacienti léčení venlafaxinem dosáhli statisticky signifikantně častěji remise než pacienti léčení SSRI (45 % vs. 33 %). Remise bylo dosaženo napříč věkovými skupinami a rozdíly dle pohlaví byly minimální. Naproti tomu při léčbě SSRI byla zjištěna významná interakce mezi léčbou a pohlavím. Pouze 28 % starších žen dosáhlo remise při léčbě SSRI, u mladších žen a mužů obou věkových kategorií byl zaznamenán statisticky signifikantně vyšší výskyt remisí (36 %, 36 % a 35 %). Celkem 80 starších žen (22 %) užívalo HRT. Výskyt remisí u žen s aplikací HRT a léčených SSRI byl statisticky signifikantně vyšší než u žen bez aplikované HRT (35 % vs. 27 %), u léčených venlafaxinem nebyl tento rozdíl shledán statisticky signifikantním (44 % vs. 50 %). Z výsledků vyplývá, že věk a reprodukční stav ženy ovlivňuje reakci na různé skupiny antidepresiv na rozdíl od mužů. U starších žen s nižší mírou reaktivity na podávání SSRI lze účinnost zvýšit podáváním HRT. Při volbě antidepresiva by lékaři tedy měli u žen brát v úvahu věk, reprodukční stav a užití HRT.

ROZDÍLNÉ PŮSOBNÍ SEROTONERGNÍCH A NORADRENERGNÍCH ANTIDEPRESIV

Rozdíl v účinnosti mezi uvedenými skupinami antidepresiv (vyšší míra response mladých žen při aplikaci inhibitorů monoaminoxidázy a SSRI, mužů a starších žen na TCA) spočívá s nejvyšší pravděpodobností v tom, že inhibitory monoaminoxidázy a SSRI jsou silně serotonergní, zatímco TCA (s výjimkou klomipraminu) převážně noradrenergí. Je známo, že cirkulující estrogény mohou modulovat serotonergní systém.¹⁴ Pro agonistickou interakci estrogenu se serotoninem a chybění takové interakce s noradrenalinem svědčí studie srovnávající účinnost SSRI a převážně noradrenergně působících antidepresiv. V naší odborné literatuře na tuto problematiku upozornil Vinař.¹⁵

U mladších depresivních žen byl paroxetin¹⁶ a fluoxetin¹⁷ úspěšnější než maprotilin. Dále fluoxetin vedl k vyšší míře pozitivní terapeutické odpovědi u mladších depresivních žen než noradrenalinově působící antidepresivum reboxetin.¹⁸ Také efekt SSRI v ovlivnění příznaků premenstruálního syndromu byl významnější při podávání sertralínu než noradrenergně působícího desipraminu.¹⁹

Nedávno jsme publikovali výsledky retrospektivní analýzy chorobopisů pacientů konsekutivně hospitalizovaných mezi lednem 2005 a prosincem 2006 trpících rekurentní depresivní poruchou (F33.x) zaměřené na způsob farmakoterapie. Během sledovaných dvou let bylo hospitalizováno 115 nemocných, 87 žen a 28 mužů.²⁰ Při detailnějším rozboru léčby dle pohlaví a věku jsme zjistili, že při monoterapii antidepresivy byla u mladších žen preferována SSRI, u starších duální antidepresiva. Pokud se týká kombinace antidepresiv, u více než poloviny starších žen byla léčba zahájena monoterapií SSRI a pro neúspěch bylo nutné kombinovat s dalším antidepresivem. Tyto údaje podporují zjištění, že na SSRI reagují lépe mladší ženy, starší ženy pak spíše na noradrenergí, resp. duálně působící antidepresiva.

HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ LÉČBA

Ve prospěch agonistického účinku serotoninu a estrogenu hovoří také práce týkající se HRT. HRT sama o sobě není účinná v léčbě depresivní poruchy, avšak zmírňuje příznaky menopauzy včetně doprovodných depresivních příznaků. HRT byla použita jako úspěšná augmentace k imipraminu.²¹ V naturalistické studii u starších žen byla aplikace kombinace fluoxetinu a estrogenu účinnější než pouhá monoterapie fluoxetinem.²² Vinař v retrospektivní studii našel vyšší účinnost léčby SSRI u postmenopauzálních depresivních žen léčených také HRT. Tyto ženy vyžadovaly méně často kombinaci s jinými psychofarmaky a měly nižší výskyt nežádoucích účinků.¹⁵ Dále byly publikovány úspěšné kazuistiky a otevřené studie s kombinací SSRI a estradiolu.²³ Také otevřená studie u vyššího počtu žen trpících depresivní poruchou v menopauze potvrdila efekt kombinace fluoxetinu a HRT.²⁴

SOUČASNÝ POHLED NA HRT

Po více než 65 letech trvání a přechodném kritickém přístupu (aplikace spojována se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu endometria a prsu a kardiovaskulárních nemocí) byl význam HRT přehodnocen.²⁵

Mezinárodní společnost pro menopauzu (International Menopause Society) uvádí, že aplikace HRT při symptomatice peri/postmenopauze zdravých žen mladších 60 let je účelná a bezpečná. Indikace k HRT představují poruchy menstruačního cyklu v perimenopauze, menopauzální symptomy (pocení, nespavost, palpitace), předčasná menopauza (prevence vzniku osteoporózy a ischemické choroby srdeční), postmenopauzální osteoporóza, urogenitální atrofie a ischemická choroba srdeční. Kontraindikace jsou jasně definovány (karcinom prsu, estrogen dependentní malignita, trombembolie, aktivní jaterní onemocnění, nemocné bez dělohy, stávající hormonální terapie). Zatím chybějí údaje o dlouhodobém podávání postmenopauzálním ženám. Obecně jsou indikovány nízké dávky (0,5–1 mg estradiolu p. o.). Tyto dávky vedou k zachování účinnosti a snížení nežádoucích účinků (napětí v prsou, retence tekutin, nepravidelné krvácení) a rizik (tromboembolie, cévní mozková příhoda).²⁶

SHRNUTÍ A ZÁVĚR

Medicína, která nepřihlíží k pohlavním rozdílům, neodpovídá realitě klinické praxe. Premenopauzální ženy jsou nejčastějšími konzumentkami antidepresivní léčby. Většina studií ukazuje, že nejsou rozdíly v účinnosti při porov-

nání dle pohlaví a dle věku, avšak když vezmeme v úvahu interakci věku a pohlaví, nacházíme rozdíly v účinnosti jednotlivých skupin antidepresiv. Tyto údaje zatím nebyly zahrnuty do standardů léčby. Údajů o této problematice je zatím málo a také není rutinně prováděna u klinických studií analýza z hlediska věku a pohlaví.

LITERATURA

- Vinař O. Ženský a mužský mozek. *Psychiatrie* 2006; 10 (Suppl. 2): 58–62.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8–19.
- Davidson J, Pelton S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res* 1986; 17: 87–95.
- Hamilton JA, Jenvold ME. Sex and treatment of depressions. In: Jenvold ME, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women*. Washington DC, London, England: American Psychiatric Press Inc; 1996.
- Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1848–1854.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1445–1452.
- Yonkers KA, Brawman-Mintzer O. The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 610–615.
- Hildebrandt MG, Steyerberg WE, Stage KB et al. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1643.
- Wohlfarth T, Storosum JG, Elferink AJ et al. Response to tricyclic antidepressants: independent of gender. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 370–372.
- Gareri P, Falconi U, DeFazio P, De Sarro G. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Progress in Neurobiology* 2000; 61: 353–396.
- Barkin RL, Schwer WA, Barkin SJ. Recognition and management of depression in primary care. A focus on the elderly. A pharmacotherapeutic overview of the selection process among the traditional and new antidepressants. *Am J Ther* 2000; 7: 205–226.
- Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. Gender-age interactions. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 226–229.
- Thase ME, Entsuah R, Carillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs. Sex-age interactions. *J Women's Health* 2005; 14: 609–616.
- Archer JS. Relationship between estrogens, serotonin, and depression. *Menopause* 1999; 6: 71.
- Vinař O. Estrogenová substituce v menopauze a účinek SSRI – exkurz do psychoendokrinologie. *Čes a slov Psychiat*, 2001; 97: 111–115.
- Szegedi A, Wetzel D, Angersbach D. et al. A double-blind study comparing paroxetine and maprotiline in depressed outpatients. *Pharmacopsychiat* 1997; 30: 97–105.
- Martényi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 227–232.
- Massna J, Moller HJ, Borrows, GD, Montenegro, RM. Reboxetine. A double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1999; 14: 73–80.
- Freeman EW, Rockels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 932–939.
- Češková E. Léčba hospitalizovaných nemocných s depresí – stačí nám antidepresiva? *Čes a slov Psychiat* 2009; 105: 196–201.
- Prange AJ, Wilson IC, Altop LB. Estrogen may well affect response to antidepressant. *J Am Med Assoc* 1972; 219: 143–144.
- Schneider LS, Small GW, Hamilton SH et al. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 97–106.
- Westlund TL, Parry BL. Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? *J Affect Disord* 2003; 77: 87–92.
- Liu P, He FF, Bai WP et al. Menopausal depression: comparison of hormone replacement therapy and hormone replacement therapy plus fluoxetine. *Chin Med J* 2004; 117: 189–194.
- Donat J. Cesta k optimální hormonální terapii u žen po menopauze Klimakterická medicína (časopis pro menopauzu a andropauzu) 2009; 14: 1–9.
- Fait T. Doporučení pro hormonální substituční terapii v peri- a postmenopauze. Klimakterická medicína (časopis pro menopauzu a andropauzu) 2009; 14: 5–6.