

tohoto článku jsou sumarizovány výhody a nevýhody především z pohledu snášenlivosti, aditivních a pleiotropních efektů nejčastěji používaných antidepresiv v České republice s ohledem na onkologické pacienty, jejich zdravotelnost a specifické potřeby. Do porovnání bylo zahrnuto 8 nejčastěji předepisovaných antidepresiv, s počtem definovaných denních dávek nad 5 mil/rok dle (Automatizovaného Informačního Systému Léčivých Přípravků (AISLP, Infopharm ČR) za r. 2021. Jedná se tedy o sertralin, escitalopram, citalopram, venlafaxin, mirtazapin, trazodon, paroxetin a vortioxetin.

Mezi nejčastěji používanými antidepresivy jsou hned 4 zástupci skupiny SSRI (sertralin – 70,5 mil DDD, escitalopram – 66,8 mil DDD, citalopram 32,9 mil DDD, paroxetin 9 mil DDD), dále pak venlafaxin (SNRI) s 30,5 mil DDD, mirtazapin (NaSSA) s 19,7 mil DDD, trazodon (SARI) s 16,1 mil DDD, a vortioxetin s 7,2 mil DDD. Dle spotřeby pak následuje fluoxetin, agomelatin a další (7). Zařazení právě těchto antidepresiv dle kritéria spotřeby není překvapením a je odrazem aktuálních klinických doporučení.

Receptorové profily vybraných léčiv se mezi skupinami v zásadě dosti liší, základní charakteristika a receptorové profily jsou shrnuty přehledně v tabulce č. 1. Z tohoto pohledu je nutné odlišit antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) od ostatních, která jsou svým účinkem v mnohých ohledech specifická; přesto ani SSRI nejsou ho-

mogenní skupina a mezi jejich zástupci se vyskytuje řada rozdílů. Jako zcela zásadní se jeví jejich receptorový profil, tedy afinita k jednotlivým typům a podtypům receptorů pro neurotransmitery a transportéry (Tab. 1). Je nutno brát v potaz, že dávková (resp. koncentrační) selektivita se uplatňuje u řady z nich. Jednotlivé receptorové aktivity se zapojují v závislosti na dávce, resp. koncentraci. Tuto závislost účinku na dávce je možno snad nejlépe ilustrovat na případě trazodonu. Nejnižší dávky (cca 75 mg) jsou schopné ze 100 % antagonistovat 5HT_{2A} receptory (koncentrace cca 10× K_d) a z více než 50 % antagonistují α₁ a H₁ receptory – což se projevuje pouze hypnotickým účinkem. V dávkách okolo 150 mg pak trazodon antagonistuje i 5HT_{1A} a alfa 2 receptory, čímž je dosaženo anxiolytického účinku. I tyto dávky ovšem inhibují serotoninový transportér (SERT) jen asi z 50 %, přičemž pro plný antidepresivní účinek je třeba téměř kompletní blokáda SERT. Tu vyvolá až dávka okolo 300 mg, a při této dávce jsou antagonistovány i receptory 5HT_{2C} (8). Na rozdíl od poměrně neselektivního zvýšení serotoninu, ke kterému dochází po silnější blokáde SERT při podání SSRI, ale nejsou stimulovány všechny serotoninergní receptory (tedy i 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₇). Naopak při vyšších dávkách jsou tyto receptory již blokovány a tak se neprojevují ani typické nežádoucí účinky neselektivního zvýšení serotoninu na synapsích (níže detailněji popisované nežádoucí účinky) (8–11).

Multifunkčnost a multimodalita

Multifunkční antidepresiva popisuje Stahl jako léčiva s vícero mechanismy působení (12) (myšleno na vícero neurotransmitterových systémů) – tedy např. inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a inhibice zpětného vychytávání serotoninu. Vedle toho se používá i pojem multimodalita – ve smyslu vícero způsobů ovlivnění konkrétního neurotransmiteru (např. inhibice zpětného vychytávání a zároveň receptorový antagonismus). V praxi tedy máme jak léčiva multifunkční s 1 „módem“ působení (např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI, dále agomelatin, mirtazapin) i multifunkční a zároveň multimodální (např. vortioxetin nebo trazodon – inhibice SERT + antagonismus na α₁, α₂, H₁, 5HT_{2A} a 5HT_{2C} + agonismus/parciální agonismus na 5HT_{1A} receptorech v případě trazodonu a inhibice SERT + antagonismus 5HT₇, 5HT₃ + parc. agonismus 5HT_{1A}+5HT_{1B} v případě vortioxetinu). Logicky se můžeme ptát, jestli vlastně většina antidepresiv není multimodálních nebo „alespoň“ multifunkčních – zvláště při vyšších dávkách. Více mechanismů účinku, které ovšem vedou spíše k nežádoucím projevům (např. inhibice dopaminového transportéru (DAT) a SERT + antagonismus na M receptorech), ale stěží označíme jako „multifunkční“, spíše bývají označovány jako „dirty drugs“. Multifunkční mechanismy jsou spíše ty, které se projeví při běžných terapeutických dávkách žádoucím (antidepresivním, anxiolytickým, antipsychotickým, prokognitivním) účinkem – např.

Tab. 1. Receptorové profily vybraných antidepresiv (7, 14–17)

	sertralin	escitalopram	citalopram	venlafaxin	mirtazapin	trazodon	paroxetin	vortioxetin
SERT	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙
NET	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙	⊙	⊙	⊙
DAT	⊙	⊙	⊙	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙/⊙	⊙
5HT _{1A}	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	●●/○○	⊙	●●/○○
5HT _{1B}	?	?	?	?	?	?	?	○○
5HT _{1D}	?	?	?	?	?	⊙⊙	?	⊙⊙
5HT _{2A}	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙	?
5HT _{2B}	⊙	⊙	⊙	⊙	?	⊙⊙	⊙	?
5HT _{2C}	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙⊙	⊙	⊙	?
5HT ₃	?	?	?	?	⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙
5HT ₇	?	?	?	?	?	⊙	⊙	⊙
H ₁	⊙	⊙	⊙/⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙	?
M-AChR	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	?
α ₁	⊙/⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙⊙⊙	⊙	?
α ₂	⊙*	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	?

⊙ antagonist/inhibitor, ○ parc. agonista, ● agonista, ⊙ bez afinity, ? není známo, * K_i = 480 nM, SERT – serotoninový transportér, NET – noradrenalinový transportér, DAT – dopaminový transportér, M-AChR – muskarinový cholinergní receptor