

inhibice SERT + antagonismus 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₇ (12, 13). Díky svému receptorovému profilu mohou být multifunkční antidepressiva svým způsobem flexibilní (např. mirtazapin u komorbidní deprese a nespavosti, popř. sex. dysfunkcí, podobně i trazodon může být použit s výhodou při různém dávkování u několika situací: deprese – insomnie, agitovanost/úzkost, obavy ze vzestupu hmotnosti).

Rychlost nástupu účinku

Rychlost nástupu účinku je zejména u onkologicky nemocných zcela zásadní. Jako obvyklá latence nástupu antidepressivního efektu se udává doba 4–6 týdnů, velkou výjimkou v tomto ohledu je esketamin, ovšem jeho použití u onkologicky nemocných je limitováno z principu jeho indikací (v případě akutního psychiatrického stavu u rezistentní deprese v kombinaci se SSRI nebo SNRI, u pacientů, kteří neodpovídali na nejméně dvě různé terapie antidepressivy) (7, 18).

Zpoždění v nástupu účinku je pravděpodobně dáno receptorovými změnami, konkrétně desenzitizací 5HT_{1A} receptorů (19). Opožděný nástup účinku je u onkologicky nemocných velkým problémem, má negativní důsledky zejména v úvodu léčby, kdy se současně mohou projevit některé akutní nežádoucí účinky, jako je agitovanost a neklid spojený především se skupinou SSRI. Jistě jsou ale i vážnější negativní dopady, jako například zvýšené riziko pokusů o sebevraždu, psychosociální dysfunkce a špatná kvalita života, což je zejména u onkologických pacientů klíčové.

Již téměř 10 let se nicméně objevují zprávy o rychlejšímu nástupu účinku u některých antidepressiv, navíc alespoň částečné odpovědi je dosaženo někdy již po 2 týdnech, rozhodnutí o pokračování nebo změně terapie je možno učinit již dříve než po 6 týdnech. Např. u escitalopramu se uvádí, že jeho účinek nastupuje v porovnání s jinými SSRI o něco rychleji, patrně v důsledku alosterické inhibice SERT (20). Rychlý nástup účinku souvisí jednak s eliminačním poločasem (zásadní parametr určující rychlost ustanovování steady state hladin) a jednak se schopností antagonistovat 5HT_{2C} receptory (21). To ostatně potvrzují i recentně publikované práce ukazující, že antidepressivní účinek může v případě správně

nastavené dávky trazodonu nastoupit již po 1 týdnu (17). Na rychlejšímu nástupu účinku má pravděpodobně podíl i antagonismus 5HT₇ receptorů (trazodon, vortioxetin), který vyvolává i změny v glutamatergní transmisii (prostřednictvím ovlivnění GABA-ergních interneuronů), ke kterým dochází až po dlouhodobém podávání antidepressiv (22, 23). Přesto se v praxi kliničtí onkologové nevyhnou alespoň dočasné souběžné medikaci benzodiazepiny, zejména u pacientů s masivní komorbidní úzkostí, která je zpočátku onemocnění u onkologicky nemocných častější než u jiných skupin (24).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (NÚ) jsou mnohdy limitací farmakoterapie. Zejména jejich náhlý nástup zpočátku terapie, zvláště pokud na ně nebyl pacient dostatečně upozorněn a nebyly mu vysvětleny podrobnosti (např. že některé z nich postupem času alespoň zčásti odezní), mohou pacienta odradit od dalšího užívání a obecně snižovat compliance. Vedle toho mohou být samozřejmě NÚ přímo nebezpečné a ohrozit pacienta, a tak limitují u rizikových skupin možnost použití (např. predispozice k srdečním arytmiím, těžká obezita s vysokým kardiometabolickým rizikem apod.). Proto jsou níže uvedeny nejčastější/nejvíce problematické NÚ antidepressiv se zaměřením na jejich farmakodynamiku.

Úzkost, agitovanost

Agitovanost, nervozita a úzkost může být patrná zejména při zahájení terapie tricyklickými antidepressivy a SSRI/SNRI. Tento nežádoucí účinek může narušit pacientovu důvěru v úspěšnou terapii a obdobně jako sexuální dysfunkce tak může výrazně zhoršit adherence. Prevalence tohoto typu nežádoucích účinků se uvádí v širokém rozmezí 4–65 %, přičemž do tohoto klastru nežádoucích účinků bývá řazena široká paleta projevů – nervozita, neklid, úzkost, panické ataky i nespavost (25). Z dosavadních zkušeností se ukazuje, že syndrom nervozity/úzkosti má časný nástup, avšak jestli příznaky přetrvávají, je nejasné. V jedné prospektivní kontrolované studii na 308 pacientech se ukázala nejvyšší incidence nervozity/úzkosti u paroxetinu, sertralinu a fluvoxaminu (26).

Oproti tomu mirtazapin, vortioxetin i trazodon tyto nežádoucí účinky typicky nepřílišují (7) a naopak se u nich prokázal anxiolytický účinek (27, 28).

Přestože trazodon není indikován k léčbě úzkostných poruch, vykazuje anxiolytické působení, které je dané především jeho 5HT_{1A} agonistickým a snad i α_2 antagonistickým působením (8, 29). Aktivaci 5HT_{1A} a anxiolytickému účinku odpovídá dávka okolo 150 mg denně. Pokud je dávka ještě vyšší (okolo 300 mg denně), dostaví se i blokáda 5HT_{2A} a 2C receptorů, což může anxiolytický účinek ještě posílit, ve vyšším dávkování se pak přidává i antagonismus 5HT₇ receptorů. Podobným dokladem podporujícím tyto teorie je i receptorový profil vortioxetinu, zejména antagonismus 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1D}, parciální agonismus 5-HT_{1B} a agonismus 5HT_{1A} (30).

Vzestup hmotnosti

Jedním z nežádoucích účinků antidepressiv je zvýšení hmotnosti interakcí s centrálními mechanismy regulujícími příjem potravy a chuť k jídlu. V případě onkologicky nemocných je ovšem na tento nežádoucí účinek nahlíženo jinak než u obecné populace. Podstatné ovšem je, zda se případné zvýšení tělesné hmotnosti promítne pozitivně i do dalšího průběhu onkologického onemocnění, nebo podobně jako u obecné populace roste i kardiovaskulární riziko. Jinými slovy – je otázkou, zda se jedná o zvýšení hmotnosti pouze na vrub tukové tkáně nebo i tzv. lean body mass. Navíc je známo, že nízká svalová hmota je spojena s vyšším rizikem recidivy, celkové mortality i mortality související s onkologickým onemocněním, chirurgickými komplikacemi a toxicitou související s protinádorovou léčbou (31, 32).

Rozdíly v přírůstku hmotnosti mezi antidepressivy se připisují rozdílným účinkům na serotonergní, dopaminergní, noradrenergní, histaminergní a cholinergní systémy. Zvýšení hmotnosti po mirtazapinu (z vybraných antidepressiv jednoznačně nejvyšší potenciál) je přičítáno jeho antagonismu vůči alfa-2 adrenoceptorům, především jeho vysoké afinitě k H₁ histaminergním receptorům. Částečně se vzestup hmotnosti vysvětluje také antagonismem 5-HT_{2C}, jakož i jeho nízké afinitě k dopaminergním receptorům D₁ a D₂ (33, 34)