

Blokáda histaminergních receptorů se odráží ve snížení pocitu sytosti a zvýšenému cravingu po sacharidové potravě, což se podobně jako snížená dopaminergní transmise promítne ve zvýšeném příjmu potravy a následně ve zvýšení tělesné hmotnosti (35). Dle podrobné analýzy antidepressiv s ohledem na vzestup hmotnosti z r. 2016 se jako nejpodstatnější jeví právě afinita k H1 receptorům, která je asociována se vzestupem hmotnosti nejsilněji (33). Část přírůstku hmotnosti může navíc odrážet zlepšení nálady v případě, že jedním ze známek deprese je úbytek hmotnosti před léčbou. Zvýšení tělesné hmotnosti se však může promítnout i do vyššího kardiovaskulárního rizika. V případě mirtazapinu se objevují kazuistiky, ale i prospektivní randomizované studie (n = 50) ukazující na zvýšení triglyceridů a celkového cholesterolu (36) a tedy celkového kardiovaskulárního rizika. Oproti tomu se minimálně v jedné studii nepotvrdilo zvýšení glykemie při terapii mirtazapinem, autoři nabízejí jako možné vysvětlení pokles kortizolu v průběhu terapie, ovšem pro svou hypotézu nepředstavili žádná podpůrná data (37). Mirtazapin tedy vede ke zvýšení tělesné hmotnosti, ovšem především na vrub tukové tkáně, nikoli svalové hmoty (38), která se jeví jako protektivní faktor z pohledu mortality i komplikací protinádorové léčby.

U ostatních antidepressiv se zmínky o vzestupu hmotnosti objevují spíše raritně (7, 35). Z pohledu celkového kardiovaskulárního rizika patří mezi rizikové spolu s mirtazapinem i paroxetin a citalopram, mezi středně rizikové pak escitalopram a sertralin. Multimodální antidepressiva jsou v tomto ohledu bezpečnější (trazodon, vortioxetin) (35).

Poruchy sexuálních funkcí

Poruchy sexuálních funkcí jsou u onkologických pacientů velmi časté. Některé studie uvádí jejich celkovou četnost mezi 50 a 60 % (39), přičemž přirozeně jsou u některých pacientů častější. Např. u mužů léčených pro karcinom prostaty (40), u premenopauzálních žen, u nichž došlo k amenoree po léčbě karcinomu prsu (41), nebo u žen léčených pro karcinom prsu inhibitory aromatázy nebo tamoxifenem (41, 42).

Sexuální dysfunkce jsou relativně častým nežádoucím účinkem SSRI nebo SNRI a řada

z nich se týká jak mužů, tak i žen (43). Mezi popisované účinky patří poruchy ejakulace (především ejakulační zpoždění), poruchy orgazmu, erektilní dysfunkce, snížené libido, v případě SSRI byly také hlášeny případy priapismu a snížená citlivost penisu. Tyto nežádoucí účinky jsou připisovány především neselektivnímu serotoninergnímu působení, které zahrnuje i aktivaci 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů. Zvýšení serotoninu tedy může ovlivnit další hormony a neurotransmitery podílející se na sexuálních funkcích – prostřednictvím ovlivnění dopaminergní signalizace a také nepřímo i zvýšením prolaktinu (44). K potvrzení této teorie přispívá i studie s flibanserinem, léčivem recentně registrovaným původně pro terapii sexuálních dysfunkcí, s mechanismem účinku na podkladu antagonismu 5HT_{2A,B,C} receptorů, D₄ receptorů a agonismem 5HT_{1A} receptorů. Teorie i klinické zkušenosti dokládají, že trazodon je v tomto ohledu selektivní a blokáda 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů těmito nežádoucími účinkům předchází, resp. jim dokáže bránit (45, 46), podobně byl s úspěchem zkoušen i mirtazapin (47). Přestože i u vortioxetinu se nežádoucí účinky tohoto typu při vyšším dávkování běžně uvádějí, existují i doklady o zlepšení oproti escitalopramu při posuzování pomocí dotazníku CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire) (48).

U trazodonu se nicméně v literatuře objevují zmínky o priapismu, jako možném nežádoucím účinku, s neznámou frekvencí výskytu. Mechanismem je pravděpodobně interference s penilní detumescencí řízená adrenergním systémem – tedy vlivem jeho alfyalytického účinku. Frekvence výskytu není známa; objevuje se však spíše při kombinaci s jinými léčivými s alfyalytickým působením nebo při předávkování (31–33). Mezi faktory predisponující k k priapismu patří např. srpkovitá anémie, mnohočetný myelom, leukemie, dysfunkce autonomního nervového systému a hyperkoagulační stavy nebo koagulopatie penisu (3).

Emoční oploštění

Od počátku 90. let se diskutuje o možném snížení nejen negativního vyjádření emocí, ale o celkovém emočním oploštění při terapii SSRI (49). Nyní víceméně panuje shoda, že nežá-

doucím důsledkem neselektivního působení SSRI je snížení pozitivních i negativních emocí a celková emoční oploštělost nebo apatie (50, 51). Emoční oploštění se uvádí poměrně překvapivě i u antidepressiv SNRI (duloxetin, venlafaxin, desvenlafaxin) (52). Mechanismy, které vedou k rozvoji těchto příznaků, nejsou do detailu objasněny, nicméně někteří autoři naznačují, že SSRI/SNRI oslabují aktivitu specifických oblastí zapojených do emočního procesování, jako je přední cingulární kůra a amygdala (53). Funkce předního cingula je oblastí modulovanou dopaminergním, noradrenergním a cholinergním systémem (54), přičemž vlivem podání SSRI, stimulací 5HT_{2C} a 5HT_{2A} receptorů je v této oblasti snížena dopaminergní a adrenergní signalizace. Serotonin totiž prostřednictvím svých 5HT_{2A/C} heteroreceptorů na GABA-ergních interneuronech a jejím tonickým inhibičním vlivem snižuje výdej dopaminu a noradrenalinu (8, 55–58). Inverzní agonisté 5HT_{2C} zvyšují výdej DA ve *striatu* a *nucleus accumbens* (59). Antagonismus 5HT_{2A/C} receptorů může být cenný u některých typů deprese, jak dokládá jeden z mechanismů účinků trazodonu i mirtazapinu, u kterých se neuvádí tento typ nežádoucích účinků, nebo pokusy o augmentaci např. quetiapinem nebo jinými antipsychotiky (59, 60). V tomto směru se ukazuje i vortioxetin jako výhodnější (61), ovšem o jeho příznivém účinku není tolik dokladů jako v případě trazodonu (a mirtazapinu). Emoční oploštění může souviset a promítnout se i do sexuálních funkcí a jejich poruch (54).

Ovlivnění spánku

Jako třída jsou SSRI spojeny se zvýšeným probouzením po nástupu spánku, sníženým časem a procentem spánkové fáze REM (Rapid Eye Movements), zvýšením spánkové latence a zvýšenou latencí nástupu fáze REM (62, 63). Podobné efekty vykazuje venlafaxin i vortioxetin (zvýšení latence REM fáze, zkrácení REM, prodloužení fáze pomalých vln, zhoršená kontinuita spánku) (62, 63). Trazodon a mirtazapin patří mezi sedativní antidepressiva, v některých zemích byl trazodon dokonce spíše používán jako hypnotikum a nikoli jako antidepressivum (64). Obě antidepressiva neovlivňují délku REM fáze (resp. u trazodonu jsou k nalezení i studie prokazující prodlou-