

žení latence nástupu REM), mírně prodlužují fázi s pomalými vlnami a zlepšují kontinuitu spánku (63, 65).

Hypnotickému účinku obecně přispívá blokáda především H1 histaminergních receptorů a dále 5HT_{2A} receptorů. Ze sledovaných antidepresiv mají signifikantní hypnotické účinky trazodon a mirtazapin. V případě trazodonu se jedná zejména o blokádu 5HT_{2A} receptorů, ke které dochází již při dávkách okolo 10 mg, ovšem plný hypnotický účinek se rozvine až při blokadě α_1 a H₁ receptorů, tedy až při dávkách 25–100 mg. Dokladem toho, že 5HT_{2A} potencuje hypnotický účinek, je eplivanserin – jedná se o antagonistu 5HT_{2A} receptorů, léčivo, které bylo vyvíjeno jako nové hypnotikum, ovšem jeho vývoj byl v r. 2009 pozastaven. Antagonismus 5HT_{2A} a H₁ receptorů je s ohledem na hypnotický účinek posílen i antagonismem α_1 receptorů (9, 66). Vedle zmíněných mechanismů může trazodon interferovat se sekrecí melatoninu, jehož noční sekreci zvyšuje, během dne však nemění (67, 68). Podobný receptorový profil (H1 + 5HT_{2A} antagonismus) má i mirtazapin, ovšem se slabší alfa₁ blokádou. Hypnotický účinek je tedy u těchto antidepresiv dobře znám. V některých situacích je jistě sedace nežádoucí a zcela právem považována za nežádoucí účinek a může vést ke změně terapie, přesto je tento vedlejší účinek v určitých situacích spíše využíván jako zamýšlený terapeutický cíl, zejména u onkologicky nemocných. S výhodou je možné tento profil využít u anxiózních pacientů s obtížemi při usínání, kteří by jinak vyžadovali alespoň přechodnou medikaci hypnotiky a vyhnout se tak nasazení dalšího (zbytného) léčiva. Oproti tomu nespavost je jasným nežádoucím účinkem především SSRI a SNRI (14, 44).

Krvácení

Existují jak teoretické předpoklady, tak i řada sdělení popisující zvýšené riziko krvácení, petechií, resp. kazuistická sdělení popisující přímo případy krvácení po podávání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (69). Předpokládá se, že k tomuto účinku přispívá celá řada mechanismů: blokáda intracelulární mobilizace vápníku, inhibice syntázy oxidu dusnatého, vyčerpání intracelulárního serotoninu, snížená sekrece destičkových faktorů

v reakci na chemické podněty, vedoucí ke ztrátě agregčního potenciálu a snížení exprese mnoha membránových receptorů zapojených do aktivace krevních destiček (70). Poměr šancí (OR) pro krvácení v metaanalýzách observačních studií se pohybuje okolo 1,4 (v závislosti na modelu a typu zavzatých studií), přičemž panuje shoda mezi studiemi případů a kontrol a kohortovými studiemi (71).

Teoreticky lze antidepresiva rozřadit do rizikových skupin na základě jejich afinity k SERT: vysoká afinita – sertralin, paroxetin, fluoxetin, vortioxetin; střední afinita – citalopram, escitalopram, venlafaxin; a nízká afinita – trazodon, mirtazapin (30, 72). U látek s nižší afinitou k SERT lze předpokládat nižší riziko (72, 73), tedy především u mirtazapinu a trazodonu. Mirtazapin postrádá schopnost inhibice SERT, trazodon má v porovnání s SSRI jen velmi nízkou afinitu (74). Data ohledně vlivu vortioxetinu na riziko krvácení jsou nejisté – teoreticky by vortioxetin měl spadat mezi antidepresiva s vyšším rizikem, kvůli relativně vyšší afinitě k SERT ($K_i = 2,6$ nM) (74). Recentně publikovaná kazuistika by to mohla potvrzovat (75), nicméně stále se jedná pouze o kazuistiku.

Obecně platí, že zvýšené riziko krvácení přinášejí kombinace s nesteroidními antiflogistiky a samozřejmě a antiagregační farmakoterapií (acetylsalicylová kyselina, klopido-grel, prasugrel, tikagrelor, tiklopidin) i s antikoagulační terapií (nízkomolekulární hepariny, warfarin, dabigatran, rivaroxaban). Přestože samotné nádorové onemocnění představuje spíše trombofilní stav (vlivem samotného nádoru, chemoterapie nebo vlivem přidružené komedikace typů glukokortikoidů nebo hematopetických růstových faktorů) (76, 77), u onkologických pacientů u krvácivých příhod nemusí jít o exacerbaci podáním antidepresiv. Ke krvácení může dojít v důsledku lokální nádorové invaze, abnormální nádorovou vaskulaturou nebo regrese nádoru v důsledku nežádoucích účinků protinádorové léčby (např. anti-VEGF monoklonální protilátky), nebo v důsledku předchozí radioterapie (78, 79).

Serotoninový syndrom

Serotoninový syndrom je dobře známý, na dávce závislý nežádoucí účinek. Má obvykle rychlý nástup, který se vyskytuje při součas-

ném podávání více serotonergních léčiv, ale byl popsán i případ serotoninového syndromu při monoterapii SSRI, a to i při normální dávce (80, 81). Diagnóza serotoninového syndromu je stanovena na základě Hunterových kritérií (Hunter Serotonin Toxicity Criteria) a může mít celou řadu příznaků, jako je úzkost, neklid, zmatenost, delirium, hyperreflexie, svalová rigidita, myoklonus, tachykardie, tachypnoe a třes. U závažnějšího průběhu může dojít k hypertermii, která sama o sobě může zvýšit riziko pro rozvoj epileptických záchvatů, disseminované intravaskulární koagulace nebo metabolické acidózy. Těžké případy jsou charakterizované i rychlými a závažnými změnami krevního tlaku a pulzu nebo mohou vyústit v kóma (82). Obecně se soudí, že serotoninový syndrom je spouštěn stimulací postsynaptických 5-HT_{2A} receptorů (83). V tomto ohledu jsou tedy méně riziková antidepresiva vykazující 5HT_{2A} antagonistickou aktivitu, jak dokládají případy mirtazapinu. U něj sice byly hlášeny případy serotoninového syndromu (84), nicméně častěji jsou u něj serotonergní mechanismy v rozvoji nežádoucích účinků rozporovány (85, 86).

Podobná situace je u trazodonu – inhibice serotoninového transportéru je v porovnání s SSRI slabá, navíc antagonizuje 5HT_{2A} receptory (jejichž stimulace serotoninový syndrom spouští). Existují i doklady, že kombinace trazodonu s některými SSRI (citalopram, fluoxetin) je z pohledu serotoninového syndromu bezpečná (87).

Prodloužení QTc intervalu

Prodloužení QT intervalu je bohužel běžný nežádoucí účinek většiny antidepresiv i mnohých protinádorových léčiv – lze zmínit antracykliny, tamoxifen, trastuzumab, rituximab, 5-fluorouracil a celou řadu tyrosinkinázových inhibitorů (88). Poruchy elektrolytové rovnováhy (zejména hypokalemie, hypomagnezémie, hypokalcémie) jsou u některých typů nádorových onemocnění výrazně častější navíc zvyšují riziko maligních arytmií. Častější poruchy elektrolytové rovnováhy u onkologických pacientů vidíme z důvodu podvýživy v důsledku anorexie, nádorové kachexie nebo ileu, infiltrace střev nádorem nebo předchozí střevní operace, abnormální funkce jater v důsledku jaterních metastáz.