

Farmakologicky navozené deprese

doc. MUDr. Dana Končelíková, Ph.D.

Klinika psychiatrie FN a UP, Olomouc

Užívání farmak hraje klíčovou roli v současné medicíně. Jejich užívání je spojeno s řadou benefitů, ale nelze opomenout ani fakt, že může pacienta i poškodovat. Spektrum nežádoucích účinků je široké stejně jako spektrum indikací. Mezi možná úskalí podávání farmak patří i riziko navození duševních obtíží, např. poruchy nálady. Depresivní symptomy nebo deprese samotná jsou popisovány např. při podávání kortikoidů, antiparkinsonik, antivirotik, ale i běžněji užívaných léčiv, jakými jsou betablokátory, statiny nebo opioidní analgetika. Nutno dodat, že rozvoj depresivní symptomatiky nepatří mezi typické nežádoucí účinky farmak, a tedy že s farmakogenně navozenou depresí se setkáváme poměrně vzácně. Kompletní výčet všech potencionálně rizikových farmak není možný a článek si klade za cíl popsat ty běžně užívané a nejlépe popsané.

Klíčová slova: deprese, depresivní symptomy, kortikoidy, beta-blokátory, statiny, opioidní analgetika, antiparkinsonika, antiepileptika, interferony.

Drug-induced depression

Drug treatment plays a key role in modern medicine. Each use is associated with a number of benefits, but the fact that the patient may be harmed by the treatment cannot be overlooked. The spectrum of effects is as wide as the indication. Among the possible pitfalls of pharmacology include the risk of inducing mental difficulties, eg. a mood disorder. Depressive symptoms or depression itself are described, for example, with the administration of corticoids, antiparkinsonians, antivirals but also commonly used drugs such as beta-blockers, statins or opioid analgesics. It should be added that the development of depressive symptoms is not one of the various side effects of pharmacology and therefore that pharmacogenic induced depression is rare. Listing all potentially hazardous drugs is not possible and the article aims to describe those commonly used and best described.

Key words: depression, depressive symptoms, corticoids, beta-blockers, statins, opioid analgesics, antiparkinsonian agents, anticonvulsants, interferons.

Úvod

Obecně lze říct, že v současné době používané léky lze považovat za bezpečné. Proces schvalování nového léčiva je náročný a je v něm kladen důraz jak na účinnost, tak na bezpečnost. Přesto není možné říct, že by léčba pomocí farmak byla absolutně bezpečná. Podle informací Francouzské databáze farmakovigilance tvořila z udaných nežádoucích účinků deprese 0,4 %. Přičemž u většiny pacientů (56 %) byly příznaky považovány za nezávažné a další vývoj byl příznivý (64 %) (Lafay-Chebassier et al., 2015).

Navzdory tomu, že je otázce souvislosti mezi farmaky a rozvojem duševních obtíží věnována pozornost, stále není možno říct, že bychom této otázce dostatečně rozuměli. Jedním z úskalí výzkumu této oblasti je to, že na tento nežádoucí účinek je možno uvažovat mnoho způsobů. Je totiž zásadním rozdílem, jestli jsou zkoumány pouze pacienti, kteří by splňovali diagnostická kritéria depresivní poruchy, nebo jestli jsou zařazeni i pacienti, kteří udávali pouze některé z depresivních symptomů. Tyto symptomy je možné škálovat pomocí různých, ať už subjektivních, tak objektivních dotazníků.

Dalším faktorem je i skutečnost, že doposud nebyl objasněn mechanismus, který k rozvoji depresivní symptomatiky vede. Deprese může být spojena s užíváním různých látek se zcela odlišnými vlastnostmi a indikačními skupinami. Za zmínku stojí také skutečnost, že udávané procento výskytu deprese při užívání daného léku může být také způsobeno tím, že k rozvoji deprese nevede podávání léku, ale nemoc jako taková. Podezření na vliv farmak zvyšuje stav, kdy k rozvoji nebo zhoršení depresivních příznaků došlo po nasazení medikace (Kotlyar,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

doc. MUDr. Dana Končelíková, Ph.D., dana.koncelikova@fnol.cz

Klinika psychiatrie FN a UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 303–307

Článek přijat redakcí: 18. 4. 2021

Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2021

2005). Za rizikové faktory rozvoje deprese při podávání farmak lze obecně označit rychlost titrace (Celano et al., 2011), vysoké dávkování a v případě kortikoidů systémovou terapii (Gift et al., 1989).

Samostatnou kapitolou je pak skupina depresí navozená pomocí podávání jiných psychofarmak, popř. jejich vysazením – hypnotika, anxiolytika, psychostimulancia.

Deprese

Deprese patří do skupiny závažných duševních poruch. Je pro ni typický soubor jak duševních, tak psychických příznaků. Mezi nejzřetelnější psychické příznaky patří pokles nálady, ztráta radosti, snížení motivace a koncentrace. Ze somatických příznaků se pak nejčastěji setkáme s poklesem hmotnosti, nedostatkem apetitu, libida a psychomotorickým zpomalením (MKN-10 1994).

Kortikoidy

Nejvíce informací o dopadu medikace na psychický stav pacientů se týká kortikoidů. Kortikoidy jsou látky, které svou strukturou odpovídají hormonům kůry nadledvin. Tyto léky ovlivňují imunitní systém a jejich hlavní indikací je léčba zánětlivých stavů. Řada pacientů je odkázána na dlouhodobé užívání těchto preparátů. Mechanismus, který vede k rozvoji depresivní symptomatiky u pacientů léčených kortikoidy, je doposud neznámý. Vztah mezi HPA osou (hypothalamo-hypofyzo-adrenální) a serotoninergním systémem, které hrají zásadní roli v etiopatogenezi deprese, byl intenzivně zkoumán. Doposud však můžeme pouze říct, že se tyto dva systémy vzájemně komplexně ovlivňují a mají vliv u vulnerabilních pacientů (Porter et al., 2004). Rozvoj psychických problémů se zdá být závislý na dávce, vyšší dávka je spojena s vyšším rizikem (Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1972). Jako rizikové se jeví zejména systémové podávání kortikoidů. Podle studie Nabera a kolektivu z roku 1996 došlo k rozvoji depresivní symptomatiky u 10 % pacientů, kteří užívali kortikoidy ve vysokých dávkách po dobu osmi dní k léčbě očních obtíží (retinitida, uveitida apod.). K rozvoji nežádoucího účinku došlo v průběhu prvních tří dnů užívání kortikoidů. Zvýšený výskyt deprese u pacientů s chronickou obstrukční plicní cho-

robou léčených pomocí systémově podávaných kortikoidů potvrdila také starší práce Gifto a kolektivu (1989). Častěji než s depresí je ale léčba kortikoidy spojena s rozvojem mánie (Khan a kol., 1999) nebo psychózy (Perantie et Brown, 2002). Studie ukazují, že snížení dávky případně ukončení podávání kortikoidů vede k úpravě psychické kondice pacientů (Khan et al., 1999; Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1972). Další možností je podávání antipsychotik, kyseliny valproové, gabapentinu, lamotriginu nebo lithia (Perantie et Brown, 2002).

Beta-blokátory

Beta-blokátory jsou látky s rozsáhlou indikací, nejčastěji jsou užívány k léčbě hypertenze, ale mají využití i v léčbě stabilizované ischemické choroby srdeční, anginy pectoris, poruch rytmů a dalších kardiovaskulárních chorob. Jejich pozitivní vliv na kardiovaskulární systém je nesporný, stejně tak ovšem značný počet nežádoucích účinků. Jsou široce užívanými preparáty. Jsou považovány za tzv. základní antihypertenziva a jsou doporučovány jako jedny ze zahajovacích léčiv (Karen et Filipovský, 2014). Beta-blokátory jsou heterogenní skupinou, liší se mj. lipofilitou. Lipofilní (např. metoprolol, betaxolol a nebivolol) lépe prostupují hematoencefalickou bariérou a mohou mít dopad na fungování CNS. Z psychiatrického pohledu mezi nejčastější nežádoucí účinky beta-blokátorů patří únava, poruchy spánku, indukce nočních můr, rozvoj halucinací a bludů a depresivní symptomatiky (Cojocariu et al., 2021). Doposud nebyl jednoznačně ozřejmen mechanismus, který by vysvětloval rozvoj deprese při užívání beta-blokátoru. Zvažován je negativní vliv na cirkadiální rytmus, spánek nebo vliv sympatického nervového systému (Agustini et al., 2020). Výsledky zkoumající riziko rozvoje deprese při užívání beta-blokátorů jsou nejednoznačné. Některé na souvislost poukazují (Jin et al. 2020), jiné ji vyvrací (Fellenius et al., 1983). Jako lék s největším potenciálem rozvoje deprese je udáván propranolol (Thiessen et al., 1990), i když existuje i studie, která tento názor vyvrací (Pérez-Stable et al., 2000). Propranolol je v České republice užíván k terapii infantilních hemangiomů (Čapková et al., 2013).

Statiny

Statiny jsou kompetitivní inhibitory HMG-CoA reduktázy. Jejich podávání se spojuje s častějším rozvojem nežádoucích účinků, které mohou být i závažné (např. myopatie, rhabdomyolýza, neuropatie). Souvislost mezi psychickým stavem a hladinou cholesterolu je dlouhodobě zkoumanou otázkou. Lipidy hrají klíčovou roli při tvorbě membrán neuronů. Jedním z možných mechanismů je, že sérový pokles hladiny lipidů vede k poklesu membránového cholesterolu, což má za důsledek pokles serotoninergní aktivity. Zajímavá je studie Muldoona et al., která ukázala, že pacienti užívající statiny mají sice nižší pravděpodobnost úmrtí na koronární problémy, ale zato mají vyšší pravděpodobnost úmrtí násilnou smrtí či sebevraždou (1990). To, že užívání statinů je spojeno s rozvojem deprese, zmiňuje např. souhrnný článek You et al. (2013). Tato práce shrnuje výsledky prací prováděných v období od roku 1972 do roku 2012. Pozdější literatura však ukazuje odlišné výsledky. Existují práce, které mluví o tom, že užívání statinů snižuje pravděpodobnost rozvoje deprese. Dle práce Parsaika et al., která shrnuje výsledky sedmi prací (celkově 9 187 pacientů), je naopak depresivní symptomatika méně často zastoupena u pacientů léčených statiny (2014). Souvislost mezi užíváním statinů a depresivní symptomatikou neprokázal ani souhrnný článek z roku 2021 (Lee et al., 2021). Jedním z důvodů různorodosti výsledků může být nesourodost zkoumaných studií. Autoři australské studie nabízejí, že přítomnost depresivní symptomatiky je závislá na dávce. Rozvoj deprese je spojen zejména s užíváním vysokých dávek statinů (Leutner et al., 2021).

Opioidní analgetika

Další skupinou farmak, jejíž podávání může být spojeno s rozvojem deprese, jsou opioidní analgetika. Jedná se o preparáty, které jsou používány ke zvládnutí zejména chronické bolesti. Bolest sama může vést k rozvoji psychické nepohody, včetně rozvoje deprese (Howe et Sullivan, 2014). Zároveň také platí, že pacienti, kteří trpí jak depresí, tak bolestí, mají horší prognózu, než pacienti, kteří trpí pouze jednou z těchto poruch (Sullivan, 2016). Riziko rozvoje deprese je zejména u pacientů, kteří opioidní analgetika používají dlouhodobě, po dobu delší než 30 dní (Scherrer et al., 2016).

INZERCE

Biologická souvislost mezi bolestí a depresí je součástí širokého zkoumání. Zvažován je vliv opioidních receptorů kappa. Dlouhodobé podávání opioidních analgetik vede k postupné desenzitizaci těchto receptorů. Mí a delta opioidní receptory jsou spojovány z excitací, kdežto v případě kappa receptorů mluvíme o inhibici neuronální aktivity a neurotransmise. Což ukazuje kappa opioidní receptory jako bezpečnější pro vliv případné závislosti, na druhou stranu je spojuje s rozvojem depresivní symptomatiky (Yang et al., 2021).

Opioidní analgetika by měla být podávána pacientům uvážlivě. Lékaři často zapominají, že kromě rozvoje závislosti hrozí i riziko rozvoje poruchy afektivity. Pokles nálady spojuje s celkovou neutěšenou situací pacienta a neuvědomují si riziko iatrogenního vyvolání depresivních příznaků.

Antiparkinsonika

Účinek většiny užívaných antiparkinsonik spočívá v modulaci dopaminergního systému, pouze u části z nich (biperiden a procykolidin) je využíváno anticholinergního působení. Nejčastěji se užívají prekursor dopaminu, agonisté dopaminergních receptorů nebo inhibitory odbourávání dopaminu. Deprese patří mezi časté non-motorické komorbidity Parkinsonovy choroby, zároveň se častěji vyskytuje v předchorobí těchto pacientů (Wirdefeldt et al., 2011). Důvodem může být pokles serotoninergní aktivity v oblastech rapheálních jader a limbických oblastech (Politis et Niccolini, 2015). Neurobiologický mechanismus nebyl doposud jednoznačně objasněn.

LITERATURA

1. Agustini B, Mohebbi M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC, Murray AM, Ernst ME, Reid CM, Tonkin A. The association of antihypertensive use and depressive symptoms in a large older population with hypertension living in Australia and the United States: A cross-sectional study. *J. Hum. Hypertens.* 2020; 34: 787–794.
2. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1972; 13(5part1): 694–698.
3. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol. Psychiatry* 2004; 56: 819–824.
4. Celano CM, Freudenreich O, Fernandez-Robles C, Stern TA, Caro MA, Huffman JC. Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues in clinical neuroscience* 2011; 13(1): 109.

Ačkoliv doposud není jednoznačně objasněn neurobiologický mechanismus, ukazuje se, že podávání L-dopy dále negativně ovlivňuje již tak narušený serotoninergní systém. Jednou z možných příčin je kompetice L-dopy a serotoninergních prekurzorů o dekarboxylázu aromatických L-aminokyselin. Druhým možným mechanismem je inhibice tryptofan hydroxylázy (enzym podílející se na syntéze serotoninu) (Jaunarajs et al., 2011).

Antiepileptika

Jak již název napovídá, tato skupina léčiv je primárně určena k terapii epilepsie. Jejich využití je však širší, lze je použít i např. v léčbě migrenózních a bolestivých stavů. V psychiatrii jsou využívány jako stabilizátory nálady. V riziku rozvoje deprese jsou zejména pacienti užívající starší typy antiepileptik, např. topiramát. Dle studie Mula et al. (2009), která zkoumala data 423 pacientů trpících epilepsií léčených pomocí topiramátu, se deprese objevila u 10,4 % pacientů. Riziko zvyšovala rychlá titrace. Obecně se za riziková antiepileptika považují topiramát, vigabatrin a barbituráty. V případě rozvoje deprese se doporučuje převod na antiepiletikum s menším depresogenním potenciálem (Celano et al., 2011).

Interferony-α

Interferony jsou skupina cytokinů hrající důležitou roli v regulaci imunitní odpovědi. V klinické praxi se nejčastěji můžeme potkat s interferony-α, které se užívají v léčbě virových hepatitid typu B a C, v léčbě některých nádorových onemocnění, a interferony-β, které lze použít v terapii roztroušené sklerózy. Podávání interferonu-α vedlo až u 40 %

pacientů k rozvoji depresivní symptomatiky (Capuron et Miller, 2004). Za rizikové jsou považováni zejména pacienti, kteří již dříve vykazovali depresivní příznaky (Raison et al., 2005). Podle výsledku meta-analýzy Houa a kolektivu (2013) pacienti léčení interferonem-α profitují z profylaktického podávání látek z skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Obdobně bylo zvýšené riziko rozvoje deprese (21,4 %) prokázáno u pacientů léčených interferonem-β pro relaps-remitentní formu roztroušené sklerózy. Jako rizikový faktor se opět ukázala přítomnost duševní nemoci v předchorobí (Feinstein, 2002).

Závěr

Tento souborný článek poukazuje na možnou souvislost mezi rozvojem depresivní symptomatiky a podáváním některých farmak. Článek je zaměřen zejména na farmaka, se kterými je možné se setkat v každodenní praxi ambulantního lékaře. Jeho cílem je upozornit, že za rozvojem duševních poruch nemusí vždy stát jen psychosociální stresor, ale mohou souviset i s léčbou jiných onemocnění. Informace o rizicích rozvoje se objevují u řady léků, obvykle však vycházejí z pozorování prováděných na malých skupinách pacientů a pro přesnější informace by bylo nezbytné provedení kvalitních randomizovaných studií. Obecně se za zejména rizikové považují některá antihypertenziva, kortikoidy, interferony a některá antiepileptika. V případě rozvoje deprese následkem podávání medikace se, pokud je to možné, doporučuje úprava dávkování, převod na méně depresogenní medikaci nebo podávání psychofarmak.

- randomized, double-blind, placebo-controlled trials? *PLoS One* 2013; 8: e76799
11. Howe CQ, Sullivan, MD. The missing 'P' in pain management: how the current opioid epidemic highlights the need for psychiatric services in chronic pain care. *General hospital psychiatry* 2014; 36(1): 99–104.
12. Jaunarajs KLE, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of L-DOPA treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2011 35(3): 556–564.
13. Ji MJ, Yang J, Gao ZQ, Zhang L, Liu C. The Role of the Kappa Opioid System in Comorbid Pain and Psychiatric Disorders: Function and Implications. *Frontiers in Neuroscience* 2021; 15: 130.
14. Jin S, Kostka K, Posada JD, Kim Y, Seo SI, Lee DY, Shah NH, Roh S, Lim YH, Chae SG. Prediction of Major Depressive Di-

sorder Following Beta-Blocker Therapy in Patients with Cardiovascular Diseases. *J. Pers. Med.* 2020; 10: 288.

15. Khan DA, Brown ES, Suppes P, Carmody TJ. Mood changes during prednisone bursts for asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 159(3): 919.

16. Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 2005; 3(4): 288–300.

17. Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favrelière S, Pizzoglio V, Pérault-Pochat MC. French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. *The rapie* 2015; 70(5): 425–32.

18. Lee MC, Peng TR, Lee CH, Wang JY, Lee JA, Chen SM, Shiang, JC. Statin Use and Depression Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2021; 282: 308–315.

19. Leutner M, Matzhold C, Kautzky A, Kaleta M, Thurner S, Klimek P, Kautzky-Willer A. Major depressive disorder (MDD) and antidepressant medication are overrepresented in high-dose statin treatment. *Frontiers in medicine* 2021; 8: 56.

20. Mula M, Hesdorffer DC, Trimble M, Sander JW. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(5):

1072–1076.

21. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *British Medical Journal* 1990; 301(6747): 309–314.

22. Naber D, Sand P, Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21(1): 25–31.

23. Parsaik AK, Singh, B, Hassan MM, Singh K, Mascarenhas SS, Williams MD, Rummans TA. Statins use and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders* 2014; 160: 62–67.

24. Perantie DC, Brown ES. Corticosteroids, immune suppression, and psychosis. *Current psychiatry reports* 2002; 4(3): 171–176.

25. Pérez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, Baron RB, Hauck WW, Acree M, Coates TJ. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: A randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am. J. Med.* 2000; 108: 359–365.

26. Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. *Behavioural brain research* 2015; 277: 136–145.

27. Porter RJ, Gallagher P, Watson S, Young AH. Corticosteroid-serotonin interactions in depression: a review of the

human evidence. *Psychopharmacology* 2004; 173(1): 1–17.

28. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 41–48.

29. Scherrer JF, Salas J, Copeland LA, Stock EM, Ahmedani, BK, Sullivan MD, Lustman PJ. Prescription opioid duration, dose, and increased risk of depression in 3 large patient populations. *The Annals of Family Medicine*, 2016; 14(1): 54–62.

30. Sullivan MD. Why does depression promote long-term opioid use? *Pain* 2016; 157(11): 2395–2396.

31. Thiessen BQ, Wallace SM, Blackburn JL, Wilson TW, Bergman U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 2286–2290.

32. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology* 2011; 26(1): 1.

33. World Health Organization. MKN-10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize. Aktualizovaná druhá verze k 1. 4. 2014.

34. You H, Lu W, Zhao S, Hu Z, Zhang, J. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2013; 14(11): 1467–1476.