

The effect of antidepressants on the cardiovascular system and the safety of cardiovascular drugs in depressive disorders

Vplyv antidepresív na kardiovaskulárny systém a bezpečnosť kardiovaskulárnych liečiv pri depresívnych poruchách

Beňová K¹, Horvátová Z²

¹Interná konziliárna ambulancia FNsP J. A. Reimana Prešov, Slovenská republika

Benova K, Horvatova Z. **The effect of antidepressants on the cardiovascular system and the safety of cardiovascular drugs in depressive disorders.** Cardiology Lett. 2020;29(3):160–165

Abstract. Standard risk factors (RFs) for cardiovascular diseases (CVD) are well known, and other RFs include depression. Patients with depressive disorders have an increased risk of developing CVD; on the other hand, the presence of CVD in patients may represent an increased incidence of depressive disorders. The pathophysiological mechanisms of this relationship are complex. The prevalence of metabolic syndrome is higher in patients with depressive disorders than in the general population. Some biological markers are common in patients with MS and depression. These include dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis, which leads to chronic increases in glucocorticoid levels, impaired insulin's ability to initiate glucose uptake, abdominal obesity, dyslipidemia, and insulin resistance. Patients with depression have elevated cortisol levels, associated with hypertension, fluid retention, and increased platelets in the blood, as well as increased platelet activation (and thus an increased risk of arterial thrombosis, which could explain the co-occurrence of depression and CVD). The correct choice of antidepressant with regard to CVD is important in patients with depressive disorders : to avoid antidepressants that have metabolic side effects (TCA, paroxetine, sertraline, venlafaxine, mirtazapine, MAOI), to prefer drugs that do not cause catecholaminergic hypertension and serotonin syndrome, to avoid antidepressants that potentiate the proarrhythmogenic effect of antiarrhythmics. In patients with CVD (due to depressive disorders), drugs where depressive effects are possible should be avoided. Tab. 2, Ref. 9, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: depression – antidepressants – metabolic syndrome – cardiovascular diseases

Beňová K, Horvátová Z. **Vplyv antidepresív na kardiovaskulárny systém a bezpečnosť kardiovaskulárnych liečiv pri depresívnych poruchách.** Cardiology Lett. 2020;29(3):160–165

Abstrakt. Štandardné rizikové faktory (RF) kardiovaskulárnych ochorení (KVO) sú všeobecne známe, medzi ďalšie RF patria aj depresie. U pacientov s depresívnymi poruchami je zvýšené riziko rozvoja KVO, na druhej strane prítomnosť KVO u pacientov môže predstavovať zvýšený výskyt depresívnych porúch. Patofyziologické mechanizmy tohto vzťahu sú komplexné. U pacientov s depresívnymi poruchami je prevalencia metabolického syndrómu vyššia ako v bežnej populácii. Niektoré biologické markery sú spoločné pre pacientov s MS a depresiou. Patrí sem dysfunkcia osi hypotalamus-hypofýza-kôra nadobličiek, ktorá vedie ku chronickému zvýšeniu hladín glukokortikoidov, narušenie schopnosti inzulínu iniciovať vychytávanie glukózy, vznik abdominálnej obezity, dyslipidémie a inzulínovej rezistencie. Pacienti s depresiou majú zvýšenú hladinu kortizolu, s tým súvisí aj výskyt hypertenzie, retencia tekutín a zvýšenie trombocytov v krvi, zároveň je zvýšená aktivácia trombocytov (a tým zvýšené riziko vzniku trombózy v artériovom riečisku, čo by mohlo vysvetľovať spoločný výskyt depresie a KVO). U pacientov s depresívnymi poruchami je dôležitá

Z ¹Internej konziliárnej ambulancie FNsP J. A. Reimana, Prešov a ²Psychiatrického oddelenia FNsP J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 17. februára 2020; prijaté dňa 29. mája 2020

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Katarína Beňová, PhD., Interná konziliárna ambulancia, FNsP J. A. Reimana, Prešov, Hollého 14, 081 81 Prešov, Slovenská republika, e-mail: benova.katarina@seznam.cz

správna voľba antidepresíva vzhľadom na KVO: vyhnúť sa antidepresívam, ktoré majú metabolické nežiaduce účinky (TCA, paroxetín, sertralín, venlafaxín, mirtazapín, IMAO), preferovať liečivá, ktoré nevyvolávajú katecholaminergné hypertenzné pôsobenie a sérotonínový syndróm, vyhnúť sa antidepresívam, ktoré potencujú proarytmogénny účinok antiarytmík. U pacientov s prítomným KVO (vzhľadom na depresívne poruchy) je potrebné sa vyhnúť liekom, kde je možné depresogénne pôsobenie. Tab. 2, Lit. 9, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčová slová: depresia – antidepresíva – metabolický syndróm – kardiovaskulárne ochorenia

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) sú zodpovedné za zhruba polovicu úmrtí vo vyspelých krajinách. Štandardné rizikové faktory (RF) sú všeobecne známe, medzi ďalšie RF patria aj depresie. U pacientov s depresívnymi poruchami je zvýšené riziko rozvoja KVO, na druhej strane prítomnosť KVO u pacientov môže predstavovať zvýšený výskyt depresívnych porúch. Patofyziologické mechanizmy tohto vzťahu sú komplexné.

Cieľom antidepresívnej liečby je účinnosť, tolerabilita a bezpečnosť. Medzi jednotlivými antidepresívami jestvujú

rozdiely v mechanizme účinku, v ich účinnosti a znášanlivosti. Najčastejším a vzhľadom na klinické použitie najvhodnejším klasifikačným kritériom sú farmakodynamické vlastnosti, t. j. hlavný mechanizmus účinku antidepresíva (1). Rozdelenie antidepresív je uvedené v **tabuľke 1**.

Antidepresíva ovplyvňujú metabolizmus viacerých neurotransmiterov v centrálnom nervovom systéme (sérotonínu, noradrenalínu, dopamínu a ďalších). Podstatou antidepresívneho účinku je „normalizácia“ sérotonínergickej (noradrenergickej

Tabuľka 1 Rozdelenie antidepresív (upravené podľa 1)

Table 1 Distribution of antidepressants (according to 1)

Názov skupiny/hlavný mechanizmus účinku/skratka (Name of the group/ mechanism of the action/ abbreviation)	Generický názov (Generic name)
Tricyklické antidepresíva (neselektívne antidepresíva) – TCA (Tricyclic antidepressants (non-selective antidepressants) – TCA)	
Preferenčné inhibítory spätného vychytávania (Preferred reuptake inhibitors)	
– sérotonínu/noradrenalínu – SRI/NRI (serotonin/noradrenaline – SRI/NRI)	imipramín, dibenzepín, dosulepín, amitriptylín
– sérotonínu – SRI (serotonin – SRI)	klomipramín
– noradrenalínu – NRI (noradrenaline – NRI)	nortriptylín, desipramín, viloxazín, maprotilín
Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu – SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI)	citalopram, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín
Selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu – NARI (Selective noradrenaline reuptake inhibitors – NARI)	reboxetín
Selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu – NDRI (Selective noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors – NDRI)	bupropión
Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu – SNRI (Selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors – SNRI)	venlafaxín, milnacipran, duloxetín
Antagonisty sérotonínu (5-HT ₂ receptorov) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu – SARI (Serotonin antagonists (5-HT ₂ receptors) and serotonin reuptake inhibitors – SARI)	trazodón
Noradrenergické a špecificky sérotonínergické antidepresíva – NASSA (Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants – NASSA)	mirtazapín, mianserín
Selektívny stimulátor spätného vychytávania sérotonínu (Selective serotonin reuptake stimulator)	tianeptín
Agonista melatonínových receptorov (MT ₁ , MT ₂) a selektívny antagonist sérotonínových receptorov 5-HT _{2C} – MASSA (Melatoninergic receptor agonist (MT ₁ , MT ₂) and selective antagonist serotonergic receptors 5-HT _{2C} – MASSA)	agomelatin
Inhibitory monooxidázy – IMAO (Monooxidase inhibitors – IMAO)	fenelzín, tranlylcypromín
Selektívny reverzibilný inhibitor monoaminoxidázy A – RIMA (Selective reversible inhibitor of monoamine oxidase A – RIMA)	moklobemid, toloxaton

a čiastočnej dopamínergickej) transmisie v prefrontálnej mozgovej kôre (1).

Tricyklické antidepresíva (neselektívne cyklické antidepresíva) (TCA)

Hlavným mechanizmom ich antidepresívneho účinku je inhibícia spätného vychytávania sérotonínu, noradrenalinu/dopamínu, zároveň majú afinitu k adrenergným alfa 1 receptorom, acetylcholíovým a histamínovým receptorom, ktoré blokujú. Tieto receptorové vplyvy sú príčinou nežiaducich účinkov TCA a zvyšujú množstvo liekových farmakodynamických interakcií. Pri anticholinergnom pôsobení môže pacient trpieť suchosťou slizníc, obštipáciou, retenciou moču, poruchami akomodácie. Kardiovaskulárne účinky TCA sú vyvolané anticholinergným aj katecholaminergným pôsobením a môžu viesť k tachykardii, zmenám vodivosti, hypertenzii, posturálnej hypotenzii, u starších pacientov k ortostatickej hypotenzii (nezávisle od dávky). Vo vyšších dávkach môžu vyvolať arytmiu, fibriláciu predsiení, atrioventrikulárne blokády. Antihistamínové pôsobenie v CNS sa prejavuje sedatívnym vplyvom a zvýšením telesnej hmotnosti. Polovica vedľajších účinkov po TCA sa viaže na antihistamínovú blokádu (1, 2, 3, SPC).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Hlavným mechanizmom antidepresívneho účinku je normalizácia transmisie sérotonínu. Nežiaduce účinky (NU) sú prejavom relatívneho nadbytku sérotonínu v úvode liečby a nepriamej stimulácie postsynaptických sérotonínových receptorov v rôznych oblastiach mozgu a v gastrointestinálnom trakte. SSRI vykazujú menej NU (vrátane anticholinergných). Najzávažnejším nežiaducim dôsledkom vystupňovaného sérotonínového vplyvu na postsynaptických receptoroch môže byť tzv. **sérotonínový syndróm**. Symptómy sú centrálné (zmätenosť, mánia, dysartria, tras, svalové záškľby, motorická inkoordinácia), ako aj prejavy na periférnych orgánových systémoch (abdominálne kŕče, meteorizmus, hnačka, hypertenzia, tachykardia, potenie, kardiovaskulárny kolaps, zvýšenie krvácanosti v dôsledku inhibície príjmu sérotonínu do trombocytov) (1, 3, SPC).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu (NARI)

Selektívne inhibujú spätné vychytávanie noradrenalinu, majú slabý vplyv na vychytávanie sérotonínu, blokujú receptory muskarínové, alfa 1 adrenergné a histamínové.

Medzi NU patrí nespavosť, suchosť v ústach, retencia moču, obštipácia, závrate, tachykardia, posturálna hypotenzia (1, 2, SPC).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu a dopamínu (NDRI)

Pôsobia duálne, hlavným mechanizmom účinku je selektívna inhibícia spätného vychytávania noradrenalinu a dopamínu, neovplyvňujú histamínové receptory, nemajú anaticholinergný účinok. Medzi NU patrí insomnie, psychomotorický nepokoj, závrate, tachykardia, zvýšenie tlaku krvi, bolesti hlavy (1, 2, SPC).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI)

Hlavným mechanizmom antidepresívneho účinku je selektívna inhibícia spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (duálne pôsobenie), zároveň slabá inhibícia spätného vychytávania dopamínu. Venlafaxín viac ovplyvňuje sérotonín, milnacipran viac ovplyvňuje noradrenalin, duloxetín inhibuje spätné vychytávanie sérotonínu i noradrenalinu, slabé dopamínu. Majú malú afinitu k histamínovým, adrenergným, dopamínovým a cholinergným receptorom. U starších pacientov je riziko ortostatickej hypotenzie, po vyšších dávkach venlafaxínu sa môže objaviť katecholaminergné hypertenzné pôsobenie, tachykardia a arytmie (1, 2, SPC).

Antagonisty sérotonínu (5-HT₂ receptorov) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SARI)

Normalizujú sérotonínovú transmisu inhibíciou spätného vychytávania sérotonínu a blokadou postsynaptických 5HT₂ receptorov. Trazodón neinhibuje spätné vychytávanie noradrenalinu, má antihistamínové pôsobenie a alfa 1 blokujúci efekt, u kardiovaskulárne predisponovaných pacientov sa môžu objaviť atrioventrikulárne blokády, arytmie, fibrilácia predsiení (riziko stúpa s dávkou), u starších pacientov riziko výskytu ortostatickej hypotenzie. Trazodón môže zvyšovať koncentráciu digoxínu a znižovať hladiny warfarínu (1, 2, SPC).

Noradrenergické a špecificky sérotonínové antidepresíva (NASSA)

Zvyšujú uvoľňovanie noradrenalinu blokadou presynaptických alfa 2 adrenergných receptorov. Mianserin zvyšuje obrat noradrenalinu v mozgu, zároveň antagonizuje niektoré sérotonínové receptory, má značný sedatívny účinok, antimus-

karínové a kardiotoxické účinky sú miernejšie ako pri TCA. Mirtazapín pôsobí adrenomimeticky a 5-HT-mimeticky, zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu aj sérotonínu, je účinným antagonistom histamínových H1 receptorov, vzácne vyvoláva posturálnu hypotenziu. Má malú antimuskarínovú aktivitu, zvyšuje chuť do jedla (1, 2, 3, SPC).

Selektívny stimulátor spätného vychytávania sérotonínu

Zvyšuje spätné vychytávanie sérotonínu do nervových zakončení a teda znižuje dostupnosť transmittera na synapse. Predpokladá sa, že tianeptín normalizuje hyperaktivitu hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi. NU sú vzácne (tachykardia, extrasystoly, závraty) (1, 2, SPC).

Agonista melatonínerných receptorov (MT1, MT2) a selektívny antagonist sérotonínerných receptorov 5-HT2C (MASSA)

Zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu a dopamínu špecificky vo frontálnej kôre a nemá nijaký vplyv na extracelulárne hladiny sérotonínu, nemá účinok na vychytávanie monoamínov, nemá afinitu k histamínovým, adrenergným, dopamínerným a cholinergným receptorom. Agomelatin resynchronizuje cirkadiánne rytmy, navodzuje fázový posun spánku a uvoľňovanie melatonínu. Má neutrálny vplyv na srdcovú frekvenciu a tlak krvi (SPC).

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Monoaminoxidáza (MAO) je enzým, ktorý sa uplatňuje v bioinaktivácii nielen amínových neurotransmiterov, ale i ďalších endogénnych i exogénne potravou prijímaných amínov. **IMAO I. generácie** sú neselektívne, ireverzibilné inhibítory obidvoch známych izoenzýmov monoaminoxidázy MAO-A a MAO-B. Pri podávaní IMAO sa v dôsledku zvyšovania koncentrácie endogénnych i exogénnych amínov môžu prejavovať NU. Normálne vstupuje do systémovej cirkulácie po požití potravín bohatých na tyramín iba veľmi obmedzené množstvo tyramínu, pretože ho rozkladá MAO prítomná v mitochondriách buniek črevnej steny. Ak je aktivita MAO inhibovaná, zvyšuje sa biologická dostupnosť tyramínu a v organizme sa prejavujú jednak jeho vlastné sympatomimetické účinky a navyše aj účinky jeho metabolitov. Výsledkom môže byť akútne vzniknutá hypertenzná kríza s hrozbou intrakraniálneho krvácania, alebo srdcové arytmie či kardiovaskulárne zlyhanie. Pri podaní IMAO sú prísne kontraindikované všetky lieky s priamym či nepriamym sympatomimetickým účinkom vrátane TCA, kde inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu môže navyše sama vyvolať kardiovaskulárnu

stimuláciu. Pri nevhodnom kombinovaní IMAO napríklad s SSRI sa môže objaviť sérotonínový syndróm, pri súčasnom podávaní IMAO s tianeptínom hrozí riziko kolapsu, paroxysmálna hypertenzia, hypertermia, kŕče, úmrtie (1, 2, SPC). Pre antidepresívny účinok je dôležité inhibovanie izoenzýmu MAO-A. **IMAO II. generácie** (selektívne, reverzibilné inhibítory MAO-A) majú menej nežiaducich interakcií, k možným NU patrí pokles tlaku krvi (1, 3, 4, 9, SPC).

Metabolický syndróm

U pacientov s depresívnymi poruchami je zvýšené riziko rozvoja diabetes mellitus 2. typu (DM2) a kardiovaskulárnych ochorení (KVO) (5, 6, 7). Depresia zvyčajne predchádza vzniku DM2 o niekoľko rokov (6). Predpokladá sa, že jednou z príčin vzťahu depresie k DM a KVO je prítomnosť metabolického syndrómu (MS). Prevalencia metabolického syndrómu je u pacientov s depresívnymi poruchami asi 2 – 3-krát vyššia ako v bežnej populácii. Medzinárodná diabetologická federácia (IDF z roku 2005) definuje MS ako prítomnosť centrálnej obezity (obvod pásu ≥ 94 cm u mužov, respektíve ≥ 80 cm u žien) a ďalších dvoch z nasledujúcich faktorov: triacylglyceroly (TAG) $\geq 1,70$ mmol/l, HDL cholesterol $< 1,00$ mmol/l u mužov, respektíve $< 1,30$ mmol/l u žien, tlak krvi $\geq 130/85$ mmHg alebo antihypertenzná liečba a porucha glykémie nalačno (glykémia $\geq 5,6$ mmol/l alebo prítomnosť DM2). Mnohé z týchto odchýlok typických pre MS sa vyskytujú aj u pacientov s depresiou (5). Vyvrcholením MS sú DM2 a inzulínová rezistencia. Niektoré biologické markery sú spoločné pre pacientov s MS, DM2 a depresiou. Patrí sem dysfunkcia osi hypotalamus-hypofýza-kôra nadobličiek, ktorá vedie ku chronickému zvýšeniu hladín glukokortikoidov, narušeniu schopnosti inzulínu iniciovať vychytávanie glukózy, vzniku abdominálnej obezity, dyslipidémie a inzulínovej rezistencie (5, 7). Pacienti s depresiou majú zvýšenú hladinu kortizolu, s tým súvisí aj výskyt hypertenzie, retencia tekutín a zvýšenie trombocytov v krvi, zároveň sa zvyšuje aktivácia trombocytov (a tým sa zvyšuje riziko vzniku trombóz v artériovom riečisku, čo by mohlo vysvetľovať spoločný výskyt depresie a KVO) (7). Pri poškodení cievnej steny sa adhezivita trombocytov k cievnej stene zvyšuje, tieto zmeny sa normalizujú pri podávaní antidepresív typu SSRI (3). U pacientov s depresiou bola dokázaná endotelová dysfunkcia a tiež dysregulácia autonómneho nervového systému (ANS) (7). Ukazovatele dysfunkcie ANS (zvýšená hladina katecholamínov, tachykardia, znížená variabilita srdcovej frekvencie, prehnaná odpoveď srdcovej frekvencie na fyzikálnu záťaž) sú zároveň rizikovými faktormi KVO (7). Na zvýšenej morbidite a mortalite depresívnych pacientov a na zvýšenom riziku KVO pri depresii sa okrem odchýlok typických pre MS podieľajú aj iné faktory (fajčenie, nedostatok fyzickej aktivity, nesprávne stravovacie návyky, obezita) (5).

K nárastu telesnej hmotnosti vedú aj niektoré antidepresíva (TCA, paroxetín, sertralín, venlafaxín, mirtazapín, IMAO), ktoré majú dokázané metabolické nežiaduce účinky (2, SPC). Vzhľadom na klinickú prax je dôležité redukovať metabolické riziká, používať metabolicky neutrálnejšiu liečbu, zavádzať návyky v súvislosti so zdravším životným štýlom a pravidelne monitorovať relevantné metabolické parametre (8).

Kardiovaskulárne liečivá s možným depresogénnym pôsobením

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami je vyššia prevalencia depresívnych porúch. Ľahká depresívna porucha sa vyskytuje u 27 % pacientov v prvých desiatich dňoch po infarkte myokardu, prevalencia výskytu stredne ťažkej alebo ťažkej depresívnej poruchy dosahuje 18 %. Po troch mesiacoch po infarkte myokardu má depresívnu poruchu 33 % pacientov, po cievnej mozgovej príhode má depresívnu poruchu polovica pacientov (9). Z kardiovaskulárnych liečiv **možné depresogénne pôsobenie** predstavujú antihypertenzíva pôsobiace na CNS (rezerpín, alfametyldopa, klonidín, moxonidín, rilmenidín, urapidil, lipofilné betablokátory), ktoré rôznymi mechanizmami ovplyvňujú priamo aj nepriamo rovnováhu neurotransmiterov v mozgu a môžu vyvolať depresie. Možný vplyv na vyvolanie depresie sa vysvetľuje depléciou katecholamínov v CNS (3, 4, SPC).

Rezerpín spôsobuje depléciu katecholamínov a sérotonínu v CNS (tým sa vysvetľuje jeho vplyv na vyvolanie depresie), depléciou noradrenalinu na úrovni periférneho sympatického zakončenia sa vysvetľuje jeho antihypertenzný účinok a bradykardia (4).

Alfametyldopa, klonidín pôsobia na centrálnu alfa 2 adrenergne receptory v mozgu a na imidazolové receptory v mozgu, znižujú periférnu rezistenciu na úrovni rezis-

tentných arteriál, znižujú plazmatickú renínovú aktivitu (3, 4, SPC).

Urapidil periférnym účinkom blokuje postsynaptické alfa 1 receptory (inhibícia vazokonstrikčných účinkov katecholamínov a vazodilatácia periférnych ciev, zníženie periférnej cievnej rezistencie, zníženie systolického a diastolického TK), centrálnym účinkom moduluje aktivitu regulačných centier cirkulácie, stimuluje 5-HT receptory v predĺženej mieche (zabraňuje zvýšeniu tonusu sympatika, respektíve zvýšený tonus sympatika znižuje) (3, 4, SPC).

Moxonidín, rilmenidín pôsobia prevažne na imidazolové receptory, znižujú periférnu rezistenciu, nevyvolávajú významnejšiu posturálnu hypotenziiu, mierne znižujú pulzovú frekvenciu v súvislosti so znížením sympatikovej aktivity, sú metabolicky neutrálne, znižujú inzulínovú rezistenciu (3, 4, SPC).

Betablokátory (BB) priamo znižujú sympatoadrenálnu aktivitu (od mozgu až po betaadrenergne receptory), čiastočne pôsobia nepriamo prostredníctvom zníženia aktivity renínového-angiotenzínového-alosterónového mechanizmu (3, 4). Niektoré majú vlastnú (vnútornú) sympatomimetickú aktivitu, t. j. schopnosť stimulovať do určitej miery beta adrenergne receptory (ISA), niektoré majú vazodilatačné vlastnosti. Na základe schopnosti rozpustiť sa v lipidoch alebo vo vode sa rozdeľujú na lipofilné, hydrofilné a amfifilné betablokátory. Lipofilné BB prechádzajú mozgovomiechovou bariérou, môžu spôsobiť únavu, poruchy spánku (nespavosť), bolesti hlavy, depresiu (3, SPC). Prehľadné rozdelenie betablokátorov je uvedené v **tabuľke 2**.

Interakčný potenciál liečiv

Z pohľadu rizika potencionovania proarytmogenného účinku antiarytmík je najvýznamnejšia farmakologická interakcia antiarytmík s TCA a s fluoxetínom. Najnebezpečnejším

Tabuľka 2 Rozdelenie betablokátorov (BB)

Table 2 Distribution of beta-blockers (BB)

neselektívne BB bez ISA (<i>non-selective BB without ISA</i>)	metipranolol, propranolol, sotalol, timolol
neselektívne BB s ISA (<i>non-selective BB with ISA</i>)	bopindolol, pindolol, oxprenolol
kardioselektívne BB bez ISA (<i>cardioselective BB without ISA</i>)	atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol
kardioselektívne BB s ISA (<i>cardioselective BB with ISA</i>)	acebutol
BB s vazodilatačnými vlastnosťami (<i>BB with vasodilatory properties</i>)	
– blokádou alfa adrenergických receptorov (<i>by blocking alpha adrenergic receptors</i>)	karvedilol (neselektívny), labetalol (neselektívny)
– stimuláciou beta 2 receptorov (<i>by stimulation of beta 2 receptor</i>)	celiprolol (kardioselektívny)
– nezávisle od receptorovej blokády priamym pôsobením na cievnu stenu (<i>independent of receptor blockade by direct action on the vessel wall</i>)	nebivolol (kardioselektívny)
lipofilné BB (rozpuštné v tukoch, metabolizujú sa viac pečeniou) (<i>lipophilic BB (fat soluble, more metabolised by the liver)</i>)	propranolol, oxprenolol, metoprolol, karvedilol, labetalol
hydrofilné BB (rozpuštné vo vode, metabolizujú sa predovšetkým v obličkách) (<i>hydrophilic BB (soluble in water, metabolized mainly in the kidneys)</i>)	sotalol, atenolol
amfifilné BB (metabolizujú sa približne v rovnakej miere obličkou aj pečeniou) (<i>amphiphilic BB (metabolized to approximately the same extent by the kidney and liver)</i>)	bopindolol, pindolol, betaxolol, bisoprolol, acebutol, celiprolol, nebivolol

dôsledkom je vznik tachyarytmie typu torsades de pointes (môže mať fatálne následky najmä u starších žien s organickým kardiovaskulárnym ochorením pri súčasnom výskyte bradykardie, polypragmázie a kongenitálneho syndrómu dlhého QT intervalu) (9). Farmakokinetické interakcie medzi antidepresívami a kardiovaskulárnymi liekmi nastávajú na úrovni izoenzýmu CYP2D6. Fluoxetín a paroxetín silno inhibujú izoenzým CYP2D6, slabšiu inhibíciu spôsobuje citalopram, escitalopram a duloxetín. Interakcia fluoxetínu s betablokátormi môže mať toxické dôsledky (bradykardie alebo átrioventrikulárne blokády) (9).

Záver

U pacientov s depresívnymi poruchami je dôležitá správna voľba antidepresíva vzhľadom na kardiovaskulárne ochorenia. Vyhnúť sa antidepresívam, ktoré majú metabolické nežiaduce účinky (TCA, paroxetín, sertralín, venlafaxín, mirtazapín, IMAO), preferovať liečivá, ktoré nevyvolávajú katecholaminergné hypertenzné pôsobenie a sérotonínový syndróm, vyhnúť sa antidepresívam, ktoré potencujú proarytmogénny účinok antiarytmík. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (vzhľadom na depresívne poruchy) vyhnúť sa liekom, kde je možné depresogénne pôsobenie. Rizikovým faktorom pre

rozvoj farmakologicky navodenej depresie je polypragmázia a interakčný potenciál liečiv. Závažnosť problematiky vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu.

Literatúra

1. Kriška M et al. Memorix klinickej farmakológie. Bratislava: Slovak Academic Press; 1. vydanie; 2002:879.
2. Paclt I. Novější antidepresiva v léčbe depresivních poruch v ambulanci praxi. Remedica 2002;6:466-474.
3. Marek J et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Vydání třetí; Grada 2006:773.
4. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. Grada 2004; Vydání 2. české:725.
5. Zeman M, Jiráček R. Deprese a metabolický syndrom. Medicína po promoci 2010:71-75.
6. Podlipný J, Hess Z. Deprese, metabolický syndróm a diabetes mellitus. Psychiatr. Prax 2006:69-72.
7. Hudáková N, Kala P, Šebo M, et al. Psychické poruchy a kardiovaskulární onemocnění. Česk Slov Neurol 2016;79/112:25-30.
8. Dragašek J. Metabolický syndróm v kontexte psychiatrických porúch a psychotropnej liečby. Psychiatr. Prax 2014;15:12-16.
9. Vinař O. Co by měl kardiolog vědět o léčbe psychofarmaky. Remedica 2013;2:132-136.