

POUŽITÍ MOKLOBEMIDU V KARDIOLOGII

MUDr. Václav Bufka

III. Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Moklobemid je z pohledu kardiologa bezpečné antidepresivum, které nemá vedlejší účinky na kardiovaskulární aparát. Lze využít i jeho pozitivní vliv na erektilní dysfunkce.

Úvod

Deprese je považována za **nezávislý rizikový faktor** kardiovaskulárních chorob. Depresivní pacienti mají horší prognózu a vyšší mortalitu ve srovnání s pacienty bez deprese a také jejich compliance k léčbě je nižší. Vztahy mezi depresí a kardiovaskulárními chorobami jsou reciproční.

Deprese vede k **alteraci aktivity autonomního nervového systému**, a ovlivňuje tak převodní srdeční systém a srdeční automatii. Kardiovaskulární onemocnění vyvolávají (spouštějí) deprese a reaktivní úzkostně depresivní poruchy. Je častá koincidence kardiovaskulárního onemocnění a deprese, symptomy deprese bývají mylně interpretovány jako somatické.

Antidepresiva v kardiologii

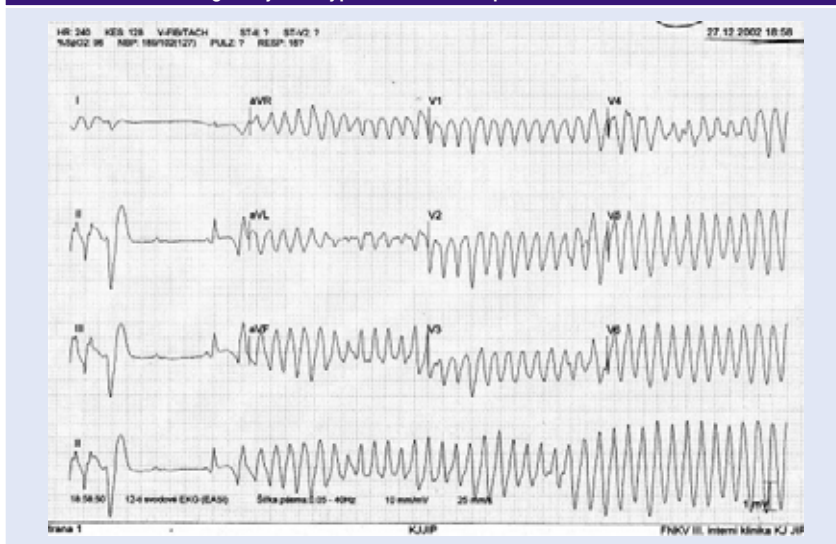
Antidepresiva I. generace (tricyklická antidepresiva, TCA) mají ve vyšších dávkách negativní účinky především arytmologické s možným vznikem maligních arytmií typu „torsades de pointes“ (obrázek 1), z důvodu prodloužení elektrokardiografického QT intervalu (obrázek 2). Klinicky se projevuje **maligní arytmií** synkopami nebo náhlou smrtí při fibrilaci komor (obrázky 3, 4). Tyto účinky jsou akcentovány proarytmogenním působením samotné deprese. Tricyklická antidepresiva mohou také vyvolávat ortostatickou hypotenzi – na podkladě blokady alfa receptorů především u pacientů s nízkou ejekční frakcí levé komory srdeční – či zhoršit městinavé srdeční selhávání.

Predikce kardiovaskulárních komplikací, především maligních arytmií, je možná jen částečně posuzováním převodních intervalů v ekg křivce. U rizikových pacientů je lépe se tricyklickým antidepresivum vyhnout, v případě nutnosti jejich podávání pak monitorovat plazmatické hladiny. Je nutné sledovat **interakce tricyklických antidepresiv** s ostatními léky, které se metabolizují přes cytochrom P 450. Až 10% populace je špatnými metabolizéry sloučenin degradovaných cytochromem P 450, a koncentrace TCA tak může dosáhnout toxických hladin.

S výhodou je tedy možné použít antidepresiva z vyšších skupin, která tyto vedlejší účinky nevyvolávají. K těmto antidepresivům se řadí i reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy

A (RIMA) moclobemid. Dalším přínosem léčby dysfunkcí, která se často u pacientů s kardiovaskulárními chorobami vyskytuje z důvodu moclobemidem je jeho pozitivní vliv na erektilní

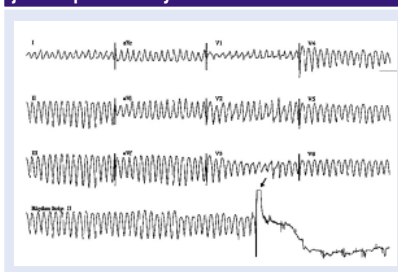
Obrázek 1. Vznik maligní arytmiie typu „torsades de pointes“



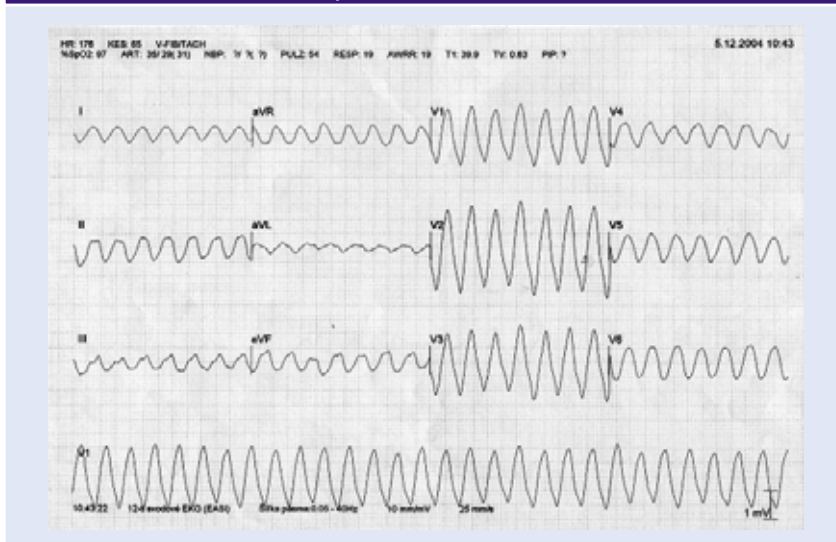
Obrázek 2. Prodloužený QT interval, Bazettova rovnice k výpočtu QTc intervalu – korekce QT dle frekvence



Obrázek 3. Ukončení komorové tachykardie typu „torsade de pointes“ elektrickým výbojem implantovaným defibrilátorem



Obrázek 4. Setrvalá komorová tachykardie



základního patologického procesu – aterosklerózy, postihující fakultativně všechna tepenná řečiště, včetně pánevního, a také jako vedlejší účinek četných lékových skupin, hojně u kardiovaskulárních chorob používaných (např. diuretika, betablokátory).

Studie SADHART (Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial) jako první prokazuje bezpečnost podávání SSRI antidepressiva (sertralinu) u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním bez vedlejších účinků na převodní srdeční systém, hodnoty krevního tlaku a ejekční frakci levé komory srdeční. Proto část pacientů, kteří přicházejí s akutním koronárním syndromem, je léčena antidepressivy už na koronární jednotce.

Vlastní sledování

V souladu s těmito fakty, která ještě před několika lety nebyla známa, přistupujeme i na našem pracovišti k léčbě pacientů s kardiovaskulárními nemocemi. Mezi tzv. velké **rizikové faktory** ICHS nepatří již jen hypertenze, kouření, diabetes mellitus, dyslipoproteinémie a obezita, ale blíží se k nim i **depressivní onemocnění**. Problémem je ale včasné rozpoznání pacienta s depresí, neboť nelze zahájit antidepressivní terapii u každého. Jen na našem pracovišti, tj. koronární jednotce o 20 lůžcích, je ročně léčeno přes 2000 pacientů.

Optimální, ale nereálné by bylo mít možnost nechat vyšetřit každého pacienta psychiatrickým konsiliářem. U pacienta, který jeví zvýšenou úzkost, je přecitlivělý, plačtivý, skleslý, zvýšeně se orientuje na průběh léčby, sleduje bedlivě veškeré parametry z monitorování, neustále se ujišťuje a dotazuje, je velmi pravděpodobné, že se rozvíjí depresivní symptomatologie v souvislosti se základním onemocněním. U takovýchto pacientů je zkušený lékař i bez konsiliárního psychiatrického vyšetření oprávněn k zahájení antidepressivní terapie. Samozřejmě, že u těžších forem se bez psychiatrického vyšetření a nastavení terapie neobejdeme.

Metodika

Vzhledem k bezpečnosti moklobemidu (Aurorix) a jeho pozitivnímu vlivu na erektilní dysfunkci jsme se rozhodli využít ho v terapii depresivní symptomatologie u části pacientů.

V literatuře byla při použití moklobemidu popisována akcelerace hypertenze, na tento možný vedlejší účinek jsme se proto, kromě sledování dalších možných vedlejších účinků, vždy soustředili. Léčbu jsme zahajovali dávkou 300 mg/den (150-150-0) a tuto jsme ponechali i v ambulantní léčbě.

Výsledky

Naše sledování nemělo charakter studie, přesto u 30 pacientů – mužů, kteří se vraceli

na ambulantní kontroly, jsme měli možnost posoudit efekt terapie a vedlejší účinky. **Nezaznamenali jsme žádné vedlejší účinky léčby, které bychom dávali do souvislosti s užíváním moklobemidu. Nedošlo ke změnám převodních intervalů, závažným poruchám rytmu, akceleraci hypertenze ani poklesu ejekční frakce**, pokud tyto zcela jednoznačně nesouvisely s rozsahem myokardiální léze. Pokud byla léčba přerušena, tak vesměs proto, že se pacient cítil dobře a nabyl přesvědčení, že antidepressivní léčbu již nepotřebuje. Průměrná doba léčby moklobemidem po dobu našeho sledování byla 6 měsíců.

U 14 mužů, kteří uváděli před léčbou problémy s erektilní dysfunkcí, jsme nezaznamenali subjektivně posuzované zhoršení erektilní dysfunkce, u 6 mužů došlo ke subjektivnímu zlepšení oproti stavu před vznikem koronární příhody a v léčbě moklobemidem pokračují. Jistě je otázkou, do jaké míry byla erektilní porucha u těchto pacientů organická či funkční.

Závěr

Cílem tohoto sdělení bylo upozornit na **depresi jako na významný rizikový faktor kardiovaskulárních nemocí** a zdůraznit význam použití antidepressiv (SSRI) jako léků první volby. Naše praktické zkušenosti nám však potvrzují, že i **antidepressiva ze skupiny RIMA jsou bezpečná a výhodná** u části pacientů, kde antidepressiva typu SSRI mohou mít na erektilní dysfunkci negativní efekt.

Kazuistiky

Kazuistika 1. Použití moklobemidu při kombinované léčbě antihypertenzivy

Jedenatřicetiletý muž, úspěšný manažer ve zdravotnictví, sportovec, s lékařskou a farmaceutickou erudicí, mimořádně pracovně exponován. Doporučen přítelkyní k vyšetření pro trvale vysoký TK nereagující na běžnou terapii. Dosud se léčil sám či po konzultacích se známými lékaři. TK se pohyboval v systole od 145 do 160 mm Hg, diastola 95–100 mm Hg.

Samotné inhibitory ACE byly bez dostatečného efektu, vysoké dávky betablokátoru (metoprolol 200 mg) měly vedlejší účinky ve smyslu erektilní dysfunkce. Zvyklými vyšetřeními byl zjištěn normální nálezh echokardiografický, ekg i rtg, laboratorně bez patologických změn. Absolvoval vyšetření k vyloučení endokrinních příčin a sekundární hypertenze včetně vyšetření ledvin. Zahájili jsme kombinovanou antihypertenzní terapii, konkrétně postupně 10 mg quinaprilu, 12,5 mg hydrochlorothiazidu, 10 mg amlodipinu, 50 mg metoprololu a 1 mg rilmetidinu. Dosaženo snížení TK k normálním

až k optimálním hodnotám, přetrvávaly však pocity nevykonnosti, rozlady a erektilní dysfunkce. Nasazen proto moklobemid (Aurorix®) v dávce 300 mg/den (150 mg, 1-1-0). Po 2 týdnech došlo ke zlepšení nálady, výkonnosti, mizí erektilní dysfunkce i při ponechané antihypertenzní terapii.

Kombinovaná terapie antihypertenzivy a moklobemidu je u pacienta s depresí, pracovní exhauscí a erektilní dysfunkcí výhodná pro známý příznivý vliv moklobemidu na erektilní dysfunkci. Terapii zatím po dohodě s pacientem ponecháváme, protože ji velmi dobře toleruje. Je možné, že s úpravou životního stylu, kterou si sám předsevzal, může dojít k možnosti redukce antihypertenzní terapie a při ústupu deprese i k vysazení antidepressiva.

Kazuistika 2. Použití moklobemidu u pacienta s reaktivní úzkostně depresivní poruchou při nově se objevivší koronární insuficienci s indikací k chirurgické revaskularizaci

Pěťasedmdesátiletý muž, dosud v dobré kondici, biologicky mladší cca o 10 let, pouze přechodně omezen poruchou hybnosti po náhradě kyčelního kloubu. Podruhé ženatý s mladší ženou, se kterou má malé dítě. Se srdcem se dosud neléčil, cítil se schopen spolehlivě zabezpečit novou rodinu. Přichází pro nově vzniklou anginu pectoris (AP), odpovídající II.-III. st. CCS (tj. AP již při malé zátěži).

Zahájili jsme komplexní vyšetřovací program ukončený selektivní koronarografií, která prokázala nemoc 3 tepen s jasnou indikací k chirurgické revaskularizaci myokardu (CABG – aortokoronární bypass). Již od začátku vyšetřování se objevují úzkostně depresivní nálady s obavou o osud a zajištění rodiny, s pocitem, že je „odepsán“. Po ukončení vyšetřovacího programu a sdělení závěru s indikací k CABG se depresivní symptomatologie zvýraznila s převahou úzkosti. Předpokládaná doba nástupu k operaci byla 3–6 týdnů.

Ke zvyklé kardiologické medikaci (iACE, betablokátor, acetylsalicylová kyselina, statiny) byl proto přidán moklobemid v dávce 2×150 mg/den (1-1-0), v úvodu v kombinaci s alprazolamem. Efekt se dostavuje od 2. týdne, depresivní symptomatologie ustupuje a pacient si operaci přeje co nejdříve – vidí v tom vyřešení problému. Užívání moklobemidu bylo přerušeno jen perioperačně po dobu 5 dnů a dále se v něm pokračovalo až do úplné pooperační rehabilitace a rekonvalescence. Po absolvování lázeňského doléčení byl již bez projevů koronární insuficience, necítil se limitován, vidí opět dobrou perspektivu. Terapii moklobemidem bylo možno po 6 měsících po CABG ukončit.

Kazuistika 3. Použití moklobemidu u pacienta s poruchou srdečního rytmu

Jedenasedmdesátiletá žena, dlouhodobě léčená na psychiatrické ambulanci pro bipolární afektivní poruchu s převažující depresivní fází, z psychiatrické indikace užívala tricyklické antidepresivum (amitriptylin) a lithium. Na koronární jednotku byla přijata pro recentní záchyt fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí, kterou špatně tolerovala. Z těchto důvodů byla indikována k antiarytmické léčbě zaměřené na zklidnění srdeční frekvence, resp. na verzi fibrilace síní na sinusový rytmus.

V předchozí terapii však betablokátory ani v kombinaci s antiarytmiky skupiny I (propafenon) sinusový rytmus neudržely, proto byl nyní nasazen amiodaron. Toto velmi účinné antia-

rytmikum s vysokým obsahem jodu, ovlivňující především přesun kalia přes membrány, má však řadu vedlejších závažných účinků. Může vyvolat závažnou tyreopatii a často vede k prodloužení ekg intervalu QT a tím až ke vzniku maligních arytmií typu „torsades de pointes“. Při současné medikaci s tricyklickými antidepresivy, které samy mají podobný vedlejší nežádoucí účinek, tj. prodlužování QT intervalu, je pak pravděpodobnost vzniku maligních arytmií vysoká.

Literatura

1. Češková E, et al. Snášenlivost a bezpečnost antipsychotik druhé a třetí generace. Čes. a slov. psychiat., 101, 2005; 2: 92–97.
2. Kautzner J. Atypická antipsychotika a interval QT z pohledu kardiologa. Čes. a slov. psychiat., 98, 2002; 6: 323–328.
3. Paclt I, Et al. Deprese, kardiovaskulární choroby a nežádoucí účinky antidepresiv. Psych. pro praxi, 2000; 3, 1: 86–95
4. Pidrman VI. Deprese a kardiovaskulární onemocnění, 3. vydání, 2004, Maxdorf.

Proto po konzultaci s psychiatrem byl u pacientky amitriptylin vysazen. Pacientka byla převedena na kombinaci moklobemid (600 mg/den) + lamotrigin (2x100 mg), při které nedošlo ke zhoršení psychických potíží. Po nasycení amiodaronem v kombinaci s betablokátozem se u pacientky vertovala fibrilace síní na sinusový rytmus, 6 měsíců po příhodě nedošlo k recidivě fibrilace síní a je stabilizována i z hlediska psychiatrického.