

Usage of antidepressants in cancer patients

*Taras Matiiash
Andrii Bondarchuk*

Hospital of Israeli Oncology "LISOD"
Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical
Psychology, Shupyk National Medical Academy of
Postgraduate Education

Background: Approximately one million cancer patients live in Ukraine. These persons are at a high risk of manifestation of psychiatric disorders, especially depressive spectrum disorders and anxiety disorders, which may be treated with antidepressants if indications are present. Besides, oncological patients suffer from a number of miscellaneous somatic and psychosomatic conditions, that may also be totally or partly alleviated by using antidepressants. Thus, proper safe and evidence-based usage of these drugs is required. Unfortunately, there's a lack of Ukrainian scientific literature highlighting this issue. This review is published to fulfill the aforementioned gap.

Objectives: To survey the usage of antidepressants in the cohort of cancer patients, to evaluate a modern state of evidence base concerning this issue, and to study indications, contraindications, and other peculiarities in respect of prescribing these drugs to oncological patients.

Methods: We reviewed and analyzed literature (meta-analyses, RTCs, observational studies, case studies) published in the last 10 years by searching PubMed and Google Scholar. We used the following keywords: "antidepressants", "oncology", "cancer", "cancer symptoms", "depression" and "drug interaction". For our purposes, we also used NCCN, ASCO, ESMO, IPOS guidelines in case they were available and concerned our subject.

Results: The review focuses attention on the usage of antidepressants in oncological patients. Best-practice recommendations for choosing a drug are given, information on a drug-to-drug interaction with chemotherapy and other common in oncology drugs, issues with regard to comorbid somatic problems that define prescribing, and off-label indications (pain, hot flushes, pruritus, etc.) are discussed.

Conclusion: Despite the paucity of high-quality researches, a huge amount of evidences support the statement, that antidepressants significantly improve cancer patients' quality of life by ceasing both depressive/anxious symptoms and typical cancer-related symptoms. To provide best professional help with these drugs, implementation of guidelines recommendations as well as adherence to experience collected from prescribing antidepressants to non-cancer population, which supports the effectiveness of this class of drugs for the treatment of depression, anxiety and pain are essential.

Актуальність

Згідно з даними Національного Канцер Реєстру, у 2017 році в Україні було зареєстровано понад 135 тисяч нових випадків злоякісних новоутворень [1]. Загалом в Україні проживає понад 1 млн. людей з онкологічним діагнозом. ВООЗ повідомляє про зростання кількості випадків захворювання раком у майбутньому, чому, зокрема, сприяє старіння населення та вдосконалення скринінгових та діагностичних заходів. З іншого боку, ефективність лікування щороку покращується, що веде до подовження тривалості життя паліативних пацієнтів та зростання кількості пацієнтів у ремісії [2]. Через це все більше уваги приділяється психічному здоров'ю онкологічних пацієнтів, яке визначає як якість життя, так і результати лікування.

Низка досліджень вказує на вищу, у порівнянні із загальною популяцією, поширеність психічних розладів серед таких пацієнтів. Значну частину з них складають депресивні та тривожні розлади [3].

З огляду на подальше зростання захворюваності на рак, високу частоту розвитку психічних порушень у онкопацієнтів, вплив цих розладів на лікування, важливим для будь-якого психіатра є вміння працювати з такими пацієнтами. Зважаючи на те, що основну частку всіх розладів займають тривожні та депресивні порушення, антидепресанти є тими препаратами, які лікар у психоонкології використовуватиме доволі часто. Частота виписування антидепресантів онкологічним пацієнтам є вдвічі вищою в порівнянні зі здоровою популяцією [4]. Дана стаття написана у формі огляду доступної літератури, яка стосується ефективності антидепресантів у випадку лікування депресії та тривожних розладів у онкологічних пацієнтів, вибору препаратів, їхніх фармакологічних взаємодій, можливості використання «off-label».

Доказова база та настанови

Ефективність антидепресантів для лікування депресивних чи тривожних розладів у онкологічних пацієнтів із погляду доказової медицини залишається неоднозначною. Така ситуація пояснюється незначною кількістю рандомізованих клінічних досліджень, а також методологічними перешкодами у випадку їхнього проведення (гетерогенність досліджуваних груп щодо типу пухлини, її локалізації та стадії хвороби, труднощі в диференціюванні цілої низки симптомів, які можуть виникати як у випадку депресії, так і бути прямим наслідком раку, використання різних опитувальників та шкал тощо). Власне всі ці проблеми були висвітлені в нещодавньому мета-аналізі Ostuzzi та співавторів для Кокранівської співпраці, у якому акцент був зроблений на дефіциті якісних досліджень дії антидепресантів у когорті онкологічних пацієнтів [5]. Єдиним винятком став міансерин, який у невеликих рандомізованих дослідженнях довів свою ефективність. Автори не надають жодних чітких рекомендацій щодо вибору того чи іншого препарату, підкреслюючи, що необхідно використовувати індивідуальний підхід у кожному окремому випадку та спиратися на дані, які доступні для депресивних пацієнтів із загальної популяції та депресивних пацієнтів з іншими супутніми соматичними хворобами. Низка метааналізів надає аналогічні висновки [6, 7, 8], які ґрунтуються на майже ідентичних джерелах. Труднощі та скупість даних, з якими стикаються дослідники, чудово ілюструються таким прикладом: Toftegård та співавтори у своєму метааналізі [9], спираючись на зібрану ними інформацію, відносять до доказових ефективних препаратів міансерин, флуоксетин, пароксетин, амітриптилін, есциталопрам та ребоксетин, водночас Li зі співавторами у своєму метааналізі [10], використовуючи дуже подібний масив літератури, робить висновок, що ефективність флуоксетину та пароксетину, на відміну від міансерину, у наявних дослідженнях не вища, ніж у плацебо.

Незважаючи на це, низка профільних організацій усе ж надають рекомендації щодо застосування психотропних препаратів у онкологічних пацієнтів із коморбідною депресією. Так, Cancer Care Ontario (CCO) — урядова організація провінції Онтаріо, яка була створена для надання доказової допомоги пацієнтам з онкологією — з-поміж іншого надає рекомендації щодо скринінгу, діагностики та лікування депресивного розладу [11], які були опубліковані в офіційному журналі Американської спілки клінічних онкологів (ASCO). У своїх клінічних настановах вони також звертають увагу на недостатність необхідних досліджень, та все ж дають настанови щодо вибору препарату та ситуацій, у разі виникнення яких вони мають бути застосовані. У протоколі наведений алгоритм вибору антидепресанта, який ґрунтується на потенційній взаємодії препаратів, впливі на додаткові соматичні симптоми, дози тощо. У стандартній ситуації початковим вибором, на думку авторів, мають бути селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), насамперед циталопрам або есциталопрам.

Дані з цього протоколу багато в чому використовувалися для створення всеканадського протоколу для лікування депресії та тривоги в онкологічних пацієнтів від Canadian Partnership

Against Cancer — неприбуткової організації, яка фінансується урядом Канади для контролю та покращення допомоги онкологічним пацієнтам — у співробітництві з Канадською асоціацією психосоціальної онкології (Canadian Association of Psychosocial Oncology). В усіх основних моментах рекомендації між двома протоколами збігаються [12].

На працю Li та співваторів посилається NCCN у своєму протоколі «Distress Management». Ці настанови також рекомендують використовувати СІЗЗС та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) як препарати першої лінії для лікування депресії, тривожних розладів, obsесивно-компульсивного розлад [13]. Аналогічні вказівки наявні і в протоколі Survivorship [14].

Вибір антидепресанта

Підбір антидепресанта для онкопацієнта часто є складною проблемою. Вибір того чи іншого препарату ґрунтується на індивідуальному підході: оцінці клінічної картини депресивного розладу та зважуванні потенційної користі та потенційних ризиків. Цей підхід застосовується як в онкологічній когорті депресивних пацієнтів, так і в когорті депресивних пацієнтів без коморбідного раку. Втім, якщо в загальній популяції не завжди взаємодія ліків є гострою проблемою, а соматичний стан пацієнта може бути задовільним, то в онкологічній ситуації часто протилежна. Критерії вибору антидепресанту [11, 15] наведені нижче у таблиці 1.

Психіатричний та сімейний анамнез	Наявність діагнованих депресивних розладів у минулому дозволяє розпитати пацієнта про препарати які він уже приймав, їхню дієвість
Фармакологічна взаємодія	Вживання антидепресантів, насамперед, не повинно нашкодити ефективності хіміотерапії
Покази	Рутинне використання у випадку легкої депресії не рекомендоване
Клінічна картина розладу	Орієнтація на симптоматику: якщо, наприклад, вкрай виражене безсоння, то варто призначати антидепресант із седативним ефектом
Вплив на інші симптоми	Якщо можливо в пливати на недепресивні симптоми (наприклад, дулоксетин у випадку нейропатичного болю), то слід використовувати саме такий препарат
Соматичний стан	Деякі соматичні стани є протипоказанням для використання певних антидепресантів (наприклад, бупропіон у разі метастатичного ураження головного мозку); в інших випадках необхідно пам'ятати про можливі ускладнення (наприклад, виникнення гіпонатріємії в літніх пацієнтів)

Таблиця 1. Критерії вибору антидепресанту

Покази та лінії препаратів

Чинні клінічні настанови чітко акцентують увагу на тому, що рутинне використання антидепресантів у пацієнтів, які страждають від легкої депресії чи субдепресії не рекомендоване [11]. У таких випадках лікування слід починати з психотерапії, особливо якщо депресивні симптоми пов'язані з деморалізацією, сімейними чи іншими соціальними проблемами [16]. Втім, якщо психотерапія не дає жодного результату, або через певні обставини доступ пацієнта до неї обмежений, то в такому випадку можна розглянути можливість використання психофармакологічних засобів.

Не рекомендовано використовувати антидепресанти для профілактики виникнення депресивного розладу. Хоча деякі дослідження показали зменшення кількості депресивних епізодів у когорті пацієнтів, що приймали антидепресанти з превентивною метою [17, 18].

Досліджень у цьому напрямі вкрай мало, тому в чинних клінічних настановах такий підхід не згадується.

Помірна й особливо тяжка депресія є показами до застосування антидепресантів. Як і в пацієнтів у загальній популяції, препаратами вибору за замовчуванням є СИЗЗС та СИЗЗСН, зважаючи на співвідношення їхньої ефективності, безпеки та переносимості [15, 16]. Однак, поняття «перша лінія» в психонкології досить умовна, оскільки серед усіх антидепресантів саме СИЗЗС та СИЗЗСН володіють найпотужнішим інгібувальним впливом на цитохром р450. Забігаючи дещо наперед, циталопрам та есциталопрам серед СИЗЗС і венлафаксин та дезвенлафаксин серед СИЗЗСН володіють найменшим впливом на ферменти печінки [11].

Інші антидепресанти (умовно «друга лінія») не так сильно зменшують активність цитохрому р450 та інших ферментів, але можуть провокувати небажані побічні ефекти, які сприятимуть перериванню пацієнтом лікування. Міртазапін завдяки своєму широкому клінічному профілю та мінімальному впливу на систему цитохромів часом розглядається як препарат першої лінії [11], а подібний до нього за структурою мінсерин володіє найвищою доказовістю серед усіх антидепресантів у контексті лікування депресії в онкологічних пацієнтів.

Фармакокінетична взаємодія

Поліфармакія для онкопацієнтів здебільшого є звичним явищем, оскільки, окрім власне хіміотерапії, пацієнтам необхідно приймати премедикацію, різноманітні препарати для усунення побічних ефектів лікування (антиемічні препарати, інгібітори протонної помпи) чи для полегшення симптомів, спричинених хворобою безпосередньо (наприклад, біль). Така кількість медикаментів підвищує ризики виникнення небажаних взаємодій, як на рівні фармакокінетики,

так і на рівні фармакодинаміки. Антидепресанти належать до тієї групи препаратів, через використання яких найбільш ймовірно виникатимуть такі явища [19].

Серед фармакокінетичних механізмів, у контексті взаємодії ліків, найважливіші події відбуваються під час метаболізму препаратів у печінці, якому піддається значна частина антидепресантів та антинеопластичних препаратів і який реалізується ізоферментами цитохрому р450. Їхня взаємодія на цьому рівні складна та взаємозалежна.

По-перше, як для першої групи препаратів, так і для другої найважливішими ізоферментами є СYP2D6 та СYP3A4, у дещо меншій мірі СYP1A2, СYP2B6, СYP2C9 та СYP2C19 [20]. По-друге, деякі антидепресивні засоби здатні інгібувати певні ізоферменти цитохрому, у такий спосіб впливаючи на концентрації антинеопластичних засобів, здебільшого в бік підвищення, що веде до збільшення токсичності препарату, виникнення загрозливих побічних явищ та переривань у хіміотерапії. Менша частка хіміотерапевтичних препаратів є проліками й у такому випадку їхня концентрація знижуватиметься, що зумовить прогресію онкологічного захворювання. По-третє, деякі хіміотерапевтичні ліки також можуть інгібувати певні ізоферменти цитохрому, що вже впливатиме на ефективність та токсичність антидепресантів. Ускладнює ситуацію ще й те, що антинеопластичні препарати володіють доволі вузьким терапевтичним діапазоном: найменші зміни в концентрації донизу ведуть до втрати ефективності, у той час, як її підвищення провокує різноманітні побічні ефекти [21].

З іншого боку, слід пам'ятати, що питання фармакокінетичної взаємодії між антидепресантами та антинеопластичними препаратами залишається недостатньо вивченим. Більшість досліджень проводились *in vitro*, тому їхні дані не завжди можливо імплемувати в клінічну практику [20], а низка ретроспективних досліджень не знайшла ніякої залежності між прийомом антидепресантів та підвищенням смертності від раку [22]. Потенційно важливу роль у «значимості» чи «незначимості» взаємодії цих препаратів грає ступінь експресії генів,

які кодують ізоферменти цитохрому р450 [15]. Розвиток фармакогенетики може додати ясності цій ситуації в майбутньому.

Однак, до того часу слід керуватися певними принципами, які дозволяють мінімізувати можливі ризики. Передусім, у психоонкології рекомендовано використовувати антидепресанти з мінімальним впливом на вже згадані ізоферменти. До таких препаратів належать циталопрам, есциталопрам, венлафаксин, дезвенлафаксин та міртазапін. Навпаки, антидепресантів із потужними інгібувальними ефектами краще уникати або завжди перевіряти їхню сумісність із тим чи іншим антинеопластичним препаратом. До «потужних інгібіторів» належать флуоксетин, пароксетин, флувоксамін, у меншій мірі сертралін, бупропіон та дулоксетин [21, 23]. Даних щодо антидепресантів не з групи СІЗЗС чи СІЗЗСН значно менше, але вони можуть інгібувати СYP2D6 та СYP2C19 [20].

Найбільший наявний масив літератури стосується взаємодії антидепресантів та тамоксифену. Тамоксифен — це селективний модулятор естрогенових рецепторів, який використовується для лікування раку молочної залози та попередження його рецидиву. Для того, щоби проявляти ефективність, тамоксифен за посередництва СYP2D6 повинен перетворитися в ендоксифен. Препарати, які інгібують вищезгаданий ізофермент, мають нівелюючий вплив на його дію. Хоча ця взаємодія є дискусійною та контроверсійною [24], а деякі дослідження взагалі ставлять під сумнів клінічну важливість впливу антидепресантів на метаболізм тамоксифену [22, 25], сучасні настанови та інструкції не рекомендують використовувати разом із цим препаратом флуоксетин, пароксетин, бупропіон та сертралін у високих дозах (>100 мг/добу) [11]. Наявні також дані, щодо негативної взаємодії дулоксетину та тамоксифену [26]. Циталопрам, есциталопрам, венлафаксин, дезвенлафаксин, міртазапін та сертралін у низьких дозах є безпечними альтернативами в такому випадку.

Інші препарати, що часто використовуються в онкології, теж можуть взаємодіяти з антидепресантами небажаним чином. Наприклад, необхідно обережно використовувати комбінацію циталопрама чи есциталопрама з такими ІПП, як омепразол чи езомепразол. Останні інгібують СYP2C19, який відповідає за метаболізм згаданих антидепресантів. Його інгібування веде до майже подвійного підвищення концентрації циталопрама та есциталопрама, які в такій ситуації можуть провокувати виникнення порушень серцевої провідності чи серотонінового синдрому [27]. У випадку, коли без антидепресанта не обійтись, за можливості варто:

- використовувати антидепресанти, які не впливають на серцеву провідність;
- використовувати ІПП із меншим впливом на цитохром Р450 (наприклад, пантопразол);
- рутинно не використовувати дози, більші за максимально рекомендовані, які для таких пацієнтів становлять половину від максимально рекомендованої дози в загальній популяції (20 мг/добу для циталопраму, 10 мг/добу — для есциталопраму).

Клінічну значущість має одночасний прийом абіратерону, антагоніста тестостерону, який використовується при лікуванні раку простати, та антидепресантів. Цей антигормональний препарат є потужним інгібітором ізоферментів СYP2D6 [28], який метаболізує значну частину психотропних препаратів, що може призвести до надмірної концентрації антидепресанта в крові [29]. У таких випадках слід безпечно починати терапію антидепресантом із невеликої, субтерапевтичної дози та поступово її піднімати, контролюючи стан пацієнта.

Фармакодинамічна взаємодія

Дві основні проблеми, з якими може зіткнутися лікар у контексті фармакодинамічної взаємодії антидепресантів та інших препаратів, які часто використовуються в онкології — це серотоніновий синдром та подовження QT-інтервалу.

Серотоніновий синдром виникає у випадку надлишку серотоніну в ЦНС і є здебільшого наслідком синергетичного ефекту декількох фармпрепаратів, хоча в окремих випадках його симптоматика може розвинутися й у випадку вживання лише одного препарату.

Велика кількість препаратів із різних груп та етапів терапії, які приймають онкологічні пацієнти, володіють також серотонінергічним ефектом. Зокрема, антипухлинний препарат прокарбазин, окрім антинеопластичного впливу, демонструє ще й потужне інгібування моноаміноксидази. Комбінація цього засобу з антидепресантами, що інгібують захоплення серотоніну теоретично може спричинити серотоніновий синдром або гіпертензивний криз [30], хоча в невеликому дослідженні Kraft та її колег такі явища у випадку використання вищеназваної комбінації не виникали [31].

Велика кількість онкологічних пацієнтів, як радикальних, так і паліативних, стикаються з болем і, відповідно, приймають анальгетики. Часто ненаркотичних анальгетиків недостатньо аби ефективно контролювати біль, і пацієнта необхідно переводити на опіюідні анальгетики (трамадол, фентаніл, морфін та інші), які також сприяють зростанню рівня серотоніну в організмі [32, 33]. Це необхідно пам'ятати в тих випадках, коли не призначати пацієнтові антидепресант неможливо. Поступове титрування дози та вчасне розпізнавання симптомів серотонінового синдрому дозволяє уникнути трагічних ситуацій.

Досі вважається, що деякі антидепресанти здатні знижувати поріг судомної активності, хоча таке твердження насправді стосується лише бупропіону та певних трициклічних антидепресантів [34]. Аналогічно знижує цей поріг і трамадол. У разі виникнення судомних нападів та відсутності ознак метастазування в головний мозок, слід пам'ятати про такий ефект від комбінації опіюіда та антидепресанта [35].

Часто онкологічні пацієнти страждають від нудоти та блювання і, відповідно, використовують антиемічні засоби, такі, наприклад, як ондасетрон, антагоніст 5HT₃-рецепторів. FDA та низка інших наглядових організацій попереджають про потенційну загрозу виникнення серотонінового синдрому у випадку комбінації цих препаратів з антидепресантами, однак ці рекомендації ґрунтуються насамперед на окремих випадках і тому піддаються критиці [36]. Таке фармакологічне поєднання доцільно використовувати, звичайно, якщо потенційна користь переважає потенційну шкоду.

Соматичний стан

Значна частка онкологічних пацієнтів за замовчуванням належить до групи пацієнтів із поганим соматичним станом. Проблеми зі здоров'ям спричиняються як безпосередньо основною хворобою, так і наслідками її лікування. Ще одним важливим чинником, про який слід пам'ятати, є те, що ризик виникнення раку зростає з віком, тому серед онкологічних пацієнтів присутня велика кількість геронтологічних пацієнтів, у яких використання психотропних засобів має свої особливості.

Дуже часто хімотерапевтичні препарати впливають на показники крові, провокуючи анемію, лейкопенію чи тромбоцитопенію. Те чи інше порушення впливає на вибір лікарем препарату. Так, усі антидепресанти, які інгібують захоплення серотоніну (СИЗС, СИЗСН, тразодон, деякі ТЦА, вортіоксетин) у ЦНС, роблять те ж саме і в тромбоцитах [37]. У випадку неможливості захопити серотонін порушується агрегація тромбоцитів. Цей вплив не надто відчутний у соматично здорового пацієнта з нормальними показниками загального аналізу крові, однак у випадку сильної тромбоцитопенії він здатен серйозно підвищувати ризик кровотечі. Зокрема СИЗС удвічі підвищують ризик шлункової кровотечі, що має важливе значення в пацієнтів із раком шлунку [38]. Інші дослідження надають змішані дані: деякі з них підтверджують зв'язок між кровотечею та вживанням антидепресантів [39], інші ж заперечують його, однак самі автори цих робіт наголошують, що це може бути пов'язано з недостатнім повідомленням про

такі випадки чи зв'язком випадків кровотечі з іншими причинами [40, 41]. Також слід пам'ятати, що міртазапін дуже рідко здатен викликати агранулоцитоз [42, 43], що вимагає регулярного проведення аналізу крові з лейкоцитарною формулою. Втім, у пацієнтів, які приймають хіміотерапію, насамперед слід пов'язувати цей стан з основним лікуванням.

Бупропіон може провокувати виникнення судомних нападів [34, 44], і тому його не рекомендовано приймати в пацієнтів із первинним чи вторинним (метастатичним) ураженням головного мозку [45].

Гепатотоксичність, яка може виникати під час хіміотерапії деякими антинеопластичними препаратами, а також функціональні та структурні порушення, які виникають через безпосереднє онкологічне ураження цих органів, слід брати до уваги, виписуючи такі антидепресанти, як агомелатин чи дулоксетин, які самі собою володіють токсичним впливом на печінку [46].

Додаткові труднощі виникають у випадку лікування літніх пацієнтів. Вони гірше переносять АД, частіше скаржаться на виникнення побічних ефектів, а також часто несуть тягар супутніх соматичних та психіатричних розладів (серцеві аритмії та блокади, цукровий діабет, безсоння, деменції), що має бути врахованим у момент виписування препарату. Такі пацієнти формують групу, у якій поліфармакія найяскравіше виражена, а отже, і ризик небажаних взаємодій найвищий [47].

У контексті вживання антидепресантів рідкісним, але грізним ускладненням може бути гіпонатріємія ($\text{Na}^+ < 135$ мМоль/л). У разі падіння натрію менше 125 мМоль/л виникає початкова психіатрична симптоматика (втома, поганий настрій, дратівливість, поганий сон, втрата апетиту). У випадку падіння до 115 мМоль/л можлива поява неврологічної симптоматики (судом, м'язової слабкості). Подальша прогресія гіпотанатріємії підвищує ризик смерті через набряк головного мозку. Абсолютно всі антидепресанти пов'язані з виникненням гіпонатріємії, але частіше вона виникає у випадках використання СИЗС та СИЗСН, рідше, якщо використовується міртазапін або бупропіон [48]. У групі ризику знаходяться літні худорляві жінки, які приймають інші препарати, що здатні знижувати натрій, та мають супутні соматичні проблеми [49]. Практично кожен антинеопластичний препарат здатний провокувати гіпонатріємію [50], тому всім пацієнтам, які проходять хіміотерапію й одночасно приймають антидепресант, необхідно контролювати рівень натрію в плазмі крові.

Вплив на інші симптоми

Багато антидепресантів мають складну будову та володіють здатністю блокувати чи стимулювати велику кількість рецепторів не тільки в ЦНС, а й на периферії. Саме так пояснюється виникнення побічних ефектів у разі їхнього використання. У більшості випадків побічні ефекти розглядаються як небажані явища, однак деякі з них можуть бути корисними для покращення якості життя онкологічного пацієнта. Окрім того, деякі «канонічні» впливи АД можуть також використовуватися для полегшення страждань пацієнта.

Біль

Найяскравішим прикладом може послужити усунення болю. Нелікований біль здатний суттєво зменшувати дотримання пацієнтом плану лікування, спричиняти депресію, підвищувати ризик суїциду. Біль в онкопацієнтів може бути наслідком, як безпосереднього пухлинного ураження, так і небажаним результатом радіо- чи хіміотерапії. Він може бути, як пов'язаним із тканинним пошкодженням (ноцицептивним), так і бути нейропатичним. Антидепресанти ефективні насамперед у випадку нейропатичного болю, втім, слід пам'ятати, що хронічний біль, навіть якщо він ноцицептивного генезу, впливає на нейропластичність, а отже має нейропатичний компонент [51].

Відповідно до рекомендацій Європейської спілки медичних онкологів (ESMO) щодо усунення болю в дорослих, ТЦА в субтерапевтичних дозах та дулоксетин на однаковому рівні з габапентиноїдами усувають нейропатичний біль [52]. Окрім дулоксетину, наявний великий масив даних щодо ефективності лікування нейропатичного болю та деяких інших больових станів іншими СІЗЗСН. Зокрема NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain, окрім вище перелічених препаратів, вказує й на можливе ад'ювантне використання венлафаксину в дозах від 37,5 до 225 мг [53]. Ефект антидепресантів пов'язують зі збільшенням кількості серотоніну та норадреналіну в низхідних модулюючих шляхах, які виходять із середнього мозку й ускладнюють пропагацію ноцицептивних імпульсів шляхами в ЦНС [51]. Саме АД із дуалістичною дією (СІЗЗСН та ТЦА) володіють значним анальгетичним ефектом, причому чим сильніше АД інгібує зворотне захоплення норадреналіну, тим сильніший цей ефект [54].

Сон

Безсоння є частою скаргою онкологічних пацієнтів. Зазвичай комплексного походження, воно має тенденцію до тривалого перебігу та сильного погіршення якості життя. Бензодіазепіни та небензодіазепінові препарати ефективні та безпечні, якщо планується короткотривале лікування, але у випадку довготривалого лікування вони пов'язані з ризиком виникнення залежності, хоча це питання залишається дискусійним. Саме тому багато лікарів використовують антидепресанти із седативним ефектом.

Найчастіше серед таких виписується тразодон. У дозах до 150 мг він володіє мінімальною афінністю до серотонінового транспортера й майже не проявляє своїх властивостей антидепресанта, втім проявляє гіпнотичні властивості, завдяки високій афінності до Н1-рецепторів. В основному препарат вивчався серед неонкологічних пацієнтів і в ряді рандомізованих досліджень не показав свою ефективність [55]. Невелике обсерваційне дослідження проведене Tamirukai et al продемонструвало ефективність тразодону в дозах 12,5–50 мг у лікуванні безсоння та нічних жахів у паліативних пацієнтів [56].

Ще одним «седативним» антидепресантом є міртазапін, чий механізм дії (блокада Н1-рецептора) подібний до такого в тразодону. Міансерин, який за структурою та рецепторним профілем подібний до міртазапіну, проявляє свої гіпнотичні властивості аналогічним чином. Як у випадку з тразодоном, його доказова база в контексті онкопацієнтів невелика [55]. Основні рандомізовані дослідження проводились серед соматично здорових депресивних пацієнтів та здорових волонтерів та показали певну ефективність у дозах від 7,5 до 30 мг.

Обидва антидепресанти можна використовувати для полегшення безсоння в паліативних пацієнтів відповідно до NCCN Guidelines for Palliative Care: міртазапін використовується в дозуванні від 7,5 до 30 мг, тразодон — від 25 до 100 мг [57].

Хіміотерапевтична нудота та стимуляція апетиту

Міртазапін також володіє певними стимулюючими щодо апетиту властивостями, які пояснюються його інгібуванням 5HT_{2C}-рецепторів. Блокуючи 5HT₃-рецептори гіпотетично він може проявляти й антиемічні властивості. Однак досліджень та протоколів щодо такого використання препарату вкрай мало. NCCN Guidelines for Palliative Care припускає використання препарату як стимулятора апетиту тільки для онкологічних пацієнтів із депресією, а також припускає його використання у випадку нудоти чи блювання, які не усуваються більш звичною терапією, наприклад допамінергічними засобами [57]. Riechelmann у 2010 опублікував дані відкритого невеликого дослідження, у якому міртазапін продемонстрував позитивні результати щодо стимуляції апетиту в паліативних онкопацієнтів [58]. Однак від того часу вплив міртазапіну вивчався тільки експериментально на мишах [59]. Зважаючи на нечисленність та відносну давність таких досліджень, рутинне використання

міртазапіну для усунення цих явищ не рекомендоване, він може використовуватися лише у випадку неефективності більш вивченої та звичної терапії.

Втома

Втома, пов'язана з раком, є мультиетіологічним симптомом, який важко піддається лікуванню. Нефармакологічні втручання залишаються першою лінією, а серед фармакологічних препаратів надають перевагу психостимуляторам. Потенційним розширенням арсеналу може бути бупропіон, який продемонстрував зниження втоми у двох open-label дослідженнях, а також мав успіх у нещодавно проведеному рандомізованому дослідженні [60]. Необхідним є проведення подальших досліджень, які б дозволили використовувати цей антидепресант рутинно в лікуванні цієї проблеми. Чинні протоколи NCCN (рубрика Survivorship [14] та рубрика Cancer-Related Fatigue [61]) не містять жодних рекомендацій щодо бупропіону.

Вазомоторні явища

Антигормональна терапія, яка, наприклад, використовується в жінок під час лікування раку молочної залози, а в чоловіків — у випадку раку простати, часто провокує неприємні «напади» жару, насамперед у верхній частині тіла, почервоніння шкіри, потовиділення, часте серцебиття, відчуття втрати свідомості. Такі явища спричиняють як фізичний, так і психологічний дискомфорт. Єдиний ефективний спосіб боротьби з ними — гормонотерапія — неможливий у цієї когорти осіб. З аналогічною симптоматикою стикаються пацієнти, у яких статеві залози були видалені хірургічним шляхом і які теж часто по показах не можуть приймати замісну гормонотерапію. Тому покращити якість життя можна за допомогою негормональних препаратів, серед яких чільне місце займають антидепресанти. Однак варто пам'ятати, що вони не такі ефективні в усуненні вазомоторних явищ як гормональні препарати, і пацієнтів необхідно про це інформувати [62].

Практично всі СИЗС та СИЗСН ефективні в боротьбі з вазомоторними явищами: наявні дані щодо високої ефективності пароксетину, есциталопраму, циталопраму, венлафаксину та дезвенлафаксину [63]. Пароксетину месилат («Brisdelle») є єдиним схваленим FDA для цих показів негормональним препаратом [64]. Ефект наявний як у когорті онкологічних пацієнтів (рак грудей, простати, оварієктомія внаслідок раку яєчників), так і в жінок, які вступають у природний менопаузальний період. Меншу ефективність демонструють флуоксетин та сертралін [65]. Дані щодо флувоксаміну та дулоксетину є недостатніми аби рекомендувати їхнє використання в практиці.

Слід пам'ятати, що пароксетин є потужним інгібітором CYP450D6 і не сумісний із тамоксифеном та деякими іншими хіміотерапевтичними препаратами. Аналогічні причини унеможливають використання флуоксетину та до певної міри й сертраліну. Клінічні настанови NCCN в рубриці Survivorship припускають можливість використання циталопраму (до 20 мг/добу), есциталопраму (до 20 мг/добу), сертраліну (до 50 мг/добу), дезвенлафаксину (звично 100 мг/добу), пароксетину (7,5 мг/добу для пароксетину месилату, до 20 мг/добу для стандартної форми) та флуоксетину (до 20 мг/добу) для боротьби з цими явищами, однак підкреслюють, що найбільш бажано в такому випадку починати терапію з венлафаксину в дозі 37,5—75 мг [14]. Північноамериканська спілка менопаузи (North American Menopause Society) надає практично ідентичні рекомендації, але не рекомендує використання флуоксетину та сертраліну [66]. У спільному консенсусі Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської школи ендокринології (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology) також рекомендовано уникати сертраліну та флуоксетину, оскільки вони не показали належної ефективності; пароксетин слід уникати через небажану фармакокінетичну взаємодію жінкам, які вживаються тамоксифен [67].

Свербіж

Свербіж часто поєднується з онкологією, наприклад, у випадку алергічної реакції на введення хіміотерапії, або як небажаний місцевий ефект променевої терапії. Для низки онкогематологічних захворювань, насамперед для шкірних лімфом, свербіж є одним з основних симптомів. Крім того, такі стани, як холестаза та ниркова недостатність, які часто виникають у паліативних онкологічних пацієнтів, також можуть супроводжуватися цим неприємним станом. Основою лікування свербежа залишається топічне лікування та використання *per os* антигістамінних препаратів. Однак, у резистентних випадках, чи якщо неможливо використовувати більш звичну терапію, може бути доцільним використання антидепресантів.

Низка антидепресантів довела свою ефективність у лікуванні паранеопластичного свербежу та свербежу у випадку онкогематологічних хвороб, що також відобразилося в рекомендаціях NCCN: у протоколі Primary Cutaneous Lymphomas для лікування свербежу при шкірних лімфомах другою лінією наведено міртазапін та СІЗЗС [68]. Відповідно до спільного протоколу Європейського дерматологічного форуму (European Dermatology Forum) та Європейської академії дерматології та венерології (European Academy of Dermatology and Venerology), серед СІЗЗС найбільшою доказовою базою в лікуванні свербежу, асоційованого з онкологією, у тому числі паранеопластичного свербежу асоційованого із солідними пухлинами, володіє пароксетин, а серед препаратів інших груп — міртазапін [69]. Флувоксамін в одному *open-label* дослідженні показав таку ж ефективність в усуненні тих же показів, що й пароксетин [70].

Сертралін у дозуванні 25—100 мг/добу показав свою ефективність при холестатичному свербежі [69] [70]. Такі ж дані наявні щодо пароксетину [71].

Для лікування уремічного свербежа високою ефективністю володіє сертралін та ТЦА [69] [72]. Варто зауважити, що докsepін, трициклічний АД, володіє вищою в порівнянні навіть з антигістамінними препаратами афінністю до гістамінових рецепторів, а тому, окрім капсул, випускається й у вигляді мазі для місцевого застосування та є препаратом першої лінії в лікуванні свербежу, пов'язаного з багатьма дерматологічними та іншими станами.

Підсумок

У наведеному огляді показана значущість використання сучасних психотропних засобів групи антидепресантів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Розглянуто сучасні рекомендації щодо вибору препаратів залежно від їхньої взаємодії з хіміотерапією та іншими ліками, що часто використовуються в онкології, від особливостей соматичного стану, а також принципи використання «*off-label*» з ціллю корекції окремих симптомів та синдромів, які часто виникають у процесі лікування онкопатології: болю, вазомоторних явищ, свербежу тощо.

Масив доказів, що стосується ефективності психотропних засобів при широкому спектрі хворобливих станів, дозволяє стверджувати, що адекватне та своєчасне використання антидепресантів може суттєво покращувати якість життя онкологічних пацієнтів, шляхом впливу на депресивні, тривожні, інші психопатологічні та загальні симптоми, та симптоми які пов'язані з раком.

Дотримання сучасних клінічних настанов, використання даних із загальної популяції, для якої ефективність антидепресантів у боротьбі з депресивними, тривожними, больовими та деякими іншими розладами давно доведена, дає можливість достатньо ефективно та безпечно використовувати препарати цієї групи в процесі лікування пацієнтів з онкопатологією.

References

1. Fedorenko Z, Michailovich Y, Goulak L et al. Cancer in Ukraine 2016 to 2017, Incidence, mortality, activities of oncological service. Kyiv: National Cancer Institute of Ukraine; 2018.
2. Bluethmann S, Mariotto A, Rowland J. Anticipating the "Silver Tsunami": Prevalence Trajectories and Comorbidity Burden among Older Cancer Survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(7):1029-36.
3. Kuhnt S, Brähler E, Faller H, et al. Twelve-Month and Lifetime Prevalence of Mental Disorders in Cancer Patients. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):289-96.
4. Pearson S, Abrahamowicz M, Srasuebku P, Buckley N. Antidepressant therapy in cancer patients: initiation and factors associated with treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(6):600-9.
5. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4.
6. Callari A, Mauri M, Miniati M, et al. Treatment of depression in patients with breast cancer: a critical review. *Tumori.* 2013;99(5):623-33.
7. Laoutidis Z. G. , Mathiak K Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis *BMC Psychiatry.* 2013;13.
8. Riblet N, Larson R, Watts B, Holtzheimer P. Reevaluating the role of antidepressants in cancer-related depression: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(5):466-73.
9. Toftegård AL, Voigt HM, Rosenberg J, Gögenur I. Pharmacological treatment of depression in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):325-30.
10. Li M, Kennedy E, Byrne N, et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. *Psychooncology.* 2017;26(5):573-87.
11. Li M, Kennedy E, Byrne N, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract.* 2016;12(8):747-56.
12. Howell D, Keshavarz H, Esplen M et al. Pan-Canadian Practice Guideline: Screening, Assessment and Management of Psychosocial Distress, Depression and Anxiety in Adults with Cancer. Toronto: Canadian Association of Psychosocial Oncology; 2015.
13. Holland J, Deshields T, Andersen B, et al. Distress Management. Plymouth Meeting: NCCN; 2018.
14. Denlinger C, Sanft T, Baker K, et al. Survivorship. Plymouth Meeting: NCCN; 2017.
15. Grassi L, Nanni M, Rodin G, Li M, Caruso R. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. *Ann Oncol.* 2018;29(1):101-11.
16. Thekdi S, Trinidad A, Roth A. Psychopharmacology in cancer. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(1).
17. Sarkar S, Schaefer M. Antidepressant pretreatment for the prevention of interferon alfa-associated depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatics.* 2014;55(3):221-34.
18. Lydiatt W, Bessette D, Schmid K, Sayles H, Burke W. Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(7):678-86.
19. Lopez-Martin C, Garrido SM, Alcaide-Garcia J, Faus FV. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1251-9.
20. Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in psycho-oncology: antidepressants and antineoplastics. *Pharmacology.* 2011;88(5-6):333-9.
21. Caraci F, Crupi R, Drago F, Spina E. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract. *Curr Drug Metab.* 2011;12(6):570-7.
22. Haque R, Shi J, Schottinger J, et al. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16,887 Breast Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(3).
23. Reinert C, Ribas M, Zimmermann P. Drug interactions between antineoplastic and

- antidepressant agents: analysis of patients seen at an oncology clinic at a general hospital. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015;37(2):87-93.
24. Province M, Goetz M, Brauch H, et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(2):216-27.
 25. Donneyong M, Bykov K, Bosco-Levy P, Dong Y, Levin R, Gagne J. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. *BMJ.* 2016;354.
 26. Rogala B, Charpentier M, Nguyen M et al. Oral Anticancer Therapy: Management of Drug Interactions. *J Oncol Pract.* 2019;15(2):81-90.
 27. Gjestad C, Westin A, Skogvoll E, Spigset O. Effect of Proton Pump Inhibitors on the Serum Concentrations of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Citalopram, Escitalopram, and Sertraline. *Ther Drug Monit.* 2015;37(1):90-7.
 28. Benoist G, Hendriks R, Mulders P, et al. Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(11):1369-80.
 29. Del RM, Fogli S, Derosa L, et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev.* 2017;55:71-82.
 30. Wang R, Vashistha V, Kaur S, Houchens N. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(11):810-7.
 31. Kraft S, Baker N, Carpenter J, Bostwick J. Procarbazine and antidepressants: a retrospective review of the risk of serotonin toxicity. *Psychooncology.* 2014;23(1):108-13.
 32. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines, requires label changes. White Oak: FDA; 2016.
 33. Baldo B. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol.* 2018;92(8):2457-73.
 34. Kanner A. M. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence *Epilepsy Behav.* 2016;61:282-6.
 35. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med.* 2018;131(11).
 36. Foong A, Grindrod K, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Physician.* 2018;64(10).
 37. Hoirisch-Clapauch S, Nardi A, Gris J, Brenner B. Are the antiplatelet and profibrinolytic properties of selective serotonin-reuptake inhibitors relevant to their brain effects. *Thromb Res.* 2014;134(1):11-6.
 38. Jiang H, Chen H, Hu X, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1).
 39. Laporte S, Chapelle C, Caillet P et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res.* 2017;118:19-32.
 40. Gahr M, Zeiss R, Lang D, et al. Risk of bleeding related to selective and non-selective serotonergic antidepressants: a case/non-case approach using data from two pharmacovigilance databases. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(1):19-24.
 41. Schäfer C, O'Meara A, Tsakiris D, Medinger M, Passweg J, Stern M. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on bleeding risk in patients with severe thrombocytopenia after chemotherapy: a retrospective study. *Acta Haematol.* 2015;133(3):317-20.
 42. Remeron (mirtazapine) tablets. Oss: FDA; 2010.
 43. Selami T, Erdogan E, Azap O. Mirtazapine-induced thrombocytopenia and neutropenia. *Turk J Hematol.* 2012;29(3):297-8.
 44. Stall N, Godwin J, Juurlink D. Bupropion abuse and overdose. *CMAJ.* 2014;186(13).
 45. Armstrong T. , Grant R, Gilbert MR, Lee JW, Norden AD. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy *Neuro Oncol.* 2016;18(6):779-89.
 46. Carvalho A, Sharma M, Brunoni A, Vieta E, Fava G. The Safety, Tolerability and Risks

- Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):270-88.
47. Alkan A, Yaşar A, Karcı E, et al. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):229-36.
 48. Viramontes T, Truong H, Linnebur S. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm.* 2016;31(3):139-50.
 49. Grover S, Shouan A, Mehra A, Chakrabarti S, Avasthi A. Antidepressant-associated hyponatremia among the elderly: A retrospective study. *J Geriatr Ment Health.* 2018;5(2):115-20.
 50. Peri A, Thompson C, Verbalis J. Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism Focus on Hyponatremia. *Karger.* 2019;52:167-77.
 51. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast.* 2017;2017.
 52. Fallon M, Giusti R, Aielli F et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(4):166-91.
 53. Swarm R, Anghelescu D, Benedetti C, et al. Adult Cancer Pain. Plymouth Meeting: NCCN; 2016.
 54. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Science.* 2017;18(11).
 55. Pachman D, Barton D, Swetz K, Loprinzi C. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3687-96.
 56. Tanimukai H, Murai T, Okazaki N et al. An Observational Study of Insomnia and Nightmare Treated With Trazodone in Patients With Advanced Cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30(4):359-62.
 57. Dans M, Smith T, Back A, et al. Palliative Care. Plymouth Meeting: NCCN; 2017.
 58. Riechelmann R, Burman D, Tannock I, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care.* 2010;27(2):106-10.
 59. Jiang S, Wu J, Jia L. Intervention of mirtazapine on gemcitabine-induced mild cachexia in nude mice with pancreatic carcinoma xenografts. *World J Gastroenterol.* 2012;18(22):2867-71.
 60. Ashrafi F, Mousavi S, Karimi M. Potential Role of Bupropion Sustained Release for Cancer-Related Fatigue: a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(6):1547-51.
 61. Berger A, Mooney K, Banerjee C, et al. Cancer-Related Fatigue. Plymouth Meeting: NCCN; 2018.
 62. Woyka J. Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms. *Post Reprod Health.* 2017;23(2):71-5.
 63. Leon-Ferre R, Majithia N, Loprinzi C. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev.* 2017;52:82-90.
 64. Orleans R, Li L, Kim M et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1777-9.
 65. Faubion S, Loprinzi C, Ruddy K. Management of Hormone Deprivation Symptoms After Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(8):1133-46.
 66. The North American MS. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155-72.
 67. Cobin R, Goodman N. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract.* 2018;23(7):869-80.
 68. Horwitz S, Ansell S, Ai W, et al. Primary Cutaneous Lymphomas. Plymouth Meeting: NCCN; 2019.
 69. Weisshaar E, Szepietowski J, Dalgard F et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(5):469-506.
 70. Kouwenhoven T, van de KP, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with



- chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1068-73.
71. Kaur R. , Sinha VR. Antidepressants as antipruritic agents: A review *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(3):341-52.
 72. Pongcharoen P, Fleischer A. Itch Management: Systemic Agents. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:46-53.