

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA DEPRESE VE SVĚTLE SOUČASNÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Práce se zabývá možnostmi individualizované léčby v rámci jednotlivých kroků dle současných doporučených českých algoritmů pro léčbu depresivní poruchy. Vzhledem k tomu, že na úrovni 1. kroku jsou uváděna všechna antidepresiva, je nutno k volbě přistupovat vysoce individualizovaně, se zohledněním klinického obrazu a individuální snášenlivosti. Na úrovni druhého kroku kromě změny antidepresiva je detailněji rozebírána možnost eskalace dávek a augmentace. Na úrovni dalších kroků pak přistupuje ještě možnost kombinace antidepresiv respektive dalších přístupů.

Klíčová slova: guidelines léčby, depresivní porucha, farmakoterapie, antidepresiva, individualizovaná léčba.

INDIVIDUALIZED TREATMENT IN THE LIGHT OF CURRENT GUIDELINES

The paper deals with possibilities of individualized treatment within individual steps of actual Czech guidelines for treatment of depressive disorder. Giving the first choice includes all available antidepressants (AD), it is necessary to tailor the choice to the clinical picture and individual tolerability. At the level of the second step the strategies of AD change, dose escalation and augmentation are discussed in more details. The further strategies include combinations of antidepressants and other less common treatment options.

Key words: guideline for treatment, depressive disorder, psychopharmacotherapy, antidepressants, individualized treatment.

Psychiatr. prax; 2008; 9 (5): 216–219

V současné době se diagnostika deprese dostává na úroveň lékařů prvního kontaktu a současně dochází k masovějšímu podávání antidepresiv (AD). Tento vývoj má pochopitelně svoje klady i zápory. K psychiatrům se dostávají většinou deprese, které

nereagují dostatečně na léčbu nebo jsou spojeny s komorbiditou a mají nepříznivý průběh. Dostupné je dnes široké spektrum AD. Zjednodušeně lze říci, že novější AD jsou specifitější, a tudíž i bezpečnější (graf 1).

Algoritmy farmakoterapie, garantované Českou psychiatrickou společností, byly vypracovány nedávno (17) a v dohledné době mají být aktualizovány.

1. krok (obrázek 1)

V soulase s ostatními algoritmy doporučují naše algoritmy farmakoterapie depresivní poruchy u dospělých na úrovni 1. kroku všechna AD vzhledem k tomu, že v průměru se účinnost AD významně neliší (18). Proto v této fázi již musí být volba vysoce individualizovaná. Lékař vychází ze svých znalostí o nemoci a léčebných možnostech a uplatňuje je u svého konkrétního nemocného.

Znalosti lékaře o nemoci a léčbě

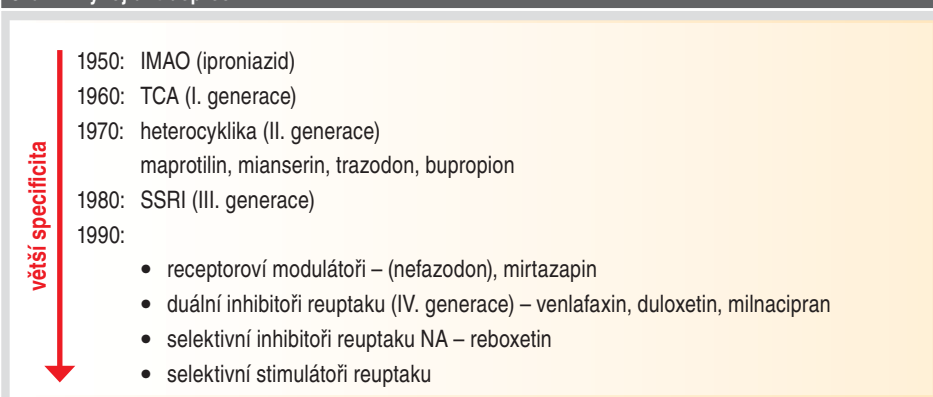
Průměrná účinnost

Průměrná účinnost AD je v podstatě stejná, určité rozdíly jsou u některých subpopulací nemocných. I když téměř chybí studie, které by prokazovaly rozdíly v účinnosti jednotlivých AD u dominující příznaky (útlum, úzkost), v klinické praxi se takto k volbě AD přistupuje. Jednou z hlavních výhod tohoto přístupu je relativně rychlé ovlivnění příznaku, který je pro nemocného nejvíce zatěžující. Další výhodou je, že se vyhneme přídatné medikaci (6).

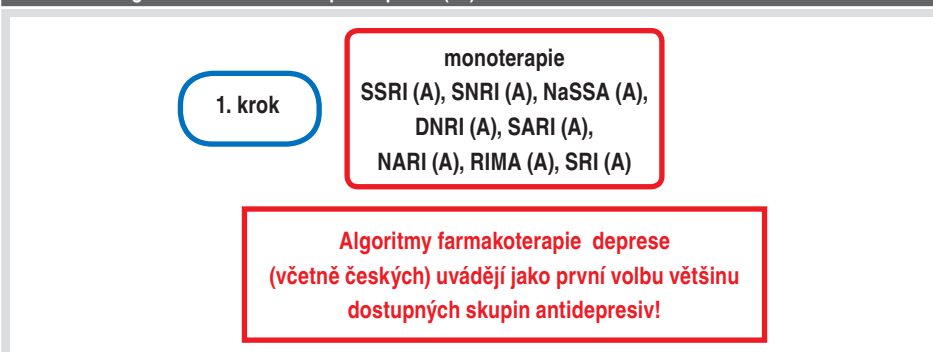
Snášenlivost a bezpečnost

Hlavní rozdíly mezi AD jsou ve snášenlivosti, kde je velký prostor pro zohlednění preferencí a přání nemocného. Z hlediska komorbidity se jeví relativně bezpečná AD reprezentující specifické inhibitory

Graf 1. Vývoj antidepresiv



Obrázek 1. Algoritmus farmakoterapie deprese (18)



zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), které jsou nejvíce předepisovanými AD. Volby mezi jednotlivými AD v rámci SSRI se řídí hlavně rozdíly ve farmakologickém profilu a farmakokinetice (6).

V souhlase s dobou podávání novějších AD v klinické praxi se ukazují problémy, které nebyly v rámci akutní léčby pozorovány nebo které nebyly v popředí zájmu. Patří k nim přírůstek hmotnosti při dlouhodobém podávání SSRI nebo možnost metabolických vedlejších účinků (10, 13). Také se ukazuje, že podávání AD, hlavně SSRI, těhotným ženám není zcela bezpečné a je např. spojeno s vyšším výskytem předčasných porodů (12).

Znalosti o nemocném

K faktorům týkajícím se konkrétního nemocného patří aktuální psychický stav (klinický obraz), tělesný stav a komorbidita, individuální snášenlivost a preference, předchozí zkušenost a adherence a individuální reaktivita na léčbu (6).

Klinický obraz

V realitě všedního dne je prvotním cílem co nejdříve zbavit nemocného příznaků, které ho nejvíce zatěžují. Proto již při první volbě dominující příznaky zohledňujeme. U jednotlivých klinických forem deprese volíme nejčastěji:

- úzkostná forma – SARI (serotoninoví antagonisté a inhibitoři zpětného vychytávání – trazodon) a NaSSA (noradrenergní a specificky serotonergní AD – mirtazapin)
- útlumová forma – DNRI (inhibitoři zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu – bupropion), NRI (inhibitoři zpětného vychytávání noradrenalinu – reboxetin, aktuálně nedostupný)
- nevyhraněná forma – SSRI, duální AD (venlafaxin, milnacipran)
- deprese s převažujícími somatickými příznaky a bolestí – duální AD (venlafaxin, milnacipran, mirtazapin).

Tělesný stav a komorbidita

Pokud je deprese u somatických onemocnění diagnostikována a léčena, jsou preferována SSRI, protože jejich preskripce je uvolněna pro řadu lékařských oborů, většinou nevyžadují titraci, jsou dobře snášena a jsou relativně bezpečná.

Individuální snášenlivost a preference

Uvedené skupiny se liší v profilu nežádoucích účinků. U SSRI mohou být problémem hlavně poruchy sexuálních funkcí a lékové interakce. Skupina SARI má jiný profil vedlejších účinků, na rozdíl od ostatních AD byl pozorován častější výskyt priapizmu. Udávaná incidence v posledních letech je nízká, což by mohlo souviset s tím, že trazodon je u nás do-

stupný pouze ve formě s pozvolným uvolňováním (4). U NDRI se může objevit agitovanost, nespavost, úzkost, třes. Tyto vedlejší účinky jsou závislé na dávce, většinou jsou mírné a přechodné. Riziko rozvoje epileptického záchvatu se jeví také nižší, což opět může souviset s dostupnou galenickou formou. Do popředí zájmu se dostávají duální AD, která jsou zajímavá i z hlediska srovnání nežádoucích účinků se staršími skupinami AD. Mají méně gastrointestinálních a sexuálních vedlejších účinků než SSRI a méně anticholinergních účinků než TCA. Milnacipran má více noradrenergických (sucho v ústech, bolest hlavy, pocení, dysurie) a méně serotonergních (nauzea, sexuální dysfunkce) vedlejších účinků než venlafaxin. Venlafaxin může vést zvláště ve vyšších dávkách ke zvýšení krevního tlaku a mirtazapin je spojován s přírůstkem hmotnosti a sedací (5).

Pokud bychom situaci zjednodušili, mladší ročníky preferují možnost kvalitního sexu a z toho vyplývá volba SARI, NaSSA nebo DNRI, starší věková kategorie kvalitní spánek, což ukazuje na volbu SARI a NASA.

Předchozí zkušenost a adherence, individuální reaktivita na léčbu

Předchozí zkušenost nemocného s lékem je velmi důležitá, nejen z hlediska účinnosti, ale také snášenlivosti a preference nemocného. Adherence k léčbě dosti významně souvisí se snášenlivostí. Individuální reaktivita na léčbu je více či méně geneticky podmíněna. Vzhledem k malé dostupnosti již existujících farmakogenetických testů spoléháme na pečlivou rodinnou anamnézu zaměřenou na výskyt psychických poruch u blízkých příbuzných a jejich reakci na léčbu.

Další kroky

Další kroky zahrnují zvýšení dávek, změnu AD, augmentaci, kombinaci AD. Zvýšení dávek je často v praxi užíváno (tj. užití maximálních dávek a dávek vyšších než doporučených). O SSRI, které jsou nejčastěji užívány jako léky první volby, je známo, že jsou dobře snášeny (minimální anticholinergní a kardiovaskulární vedlejší účinky), relativně bezpečné a mají jednoduché dávkování. Ukazuje se, že pro většinu nemocných jedna tableta denně představuje účinnou dávku. Na základě randomizovaných, kontrolovaných studií s fixním dávkováním byl pozorován oploštělý průběh křivky vyjadřující vztah mezi dávkou a odpovědí na léčbu u akutní deprese. Tento fenomén je možno považovat za charakteristický pro SSRI (1). Nedávno byla publikována (19) metaanalýza studií, zabývajících se účinností eskalace dávek SSRI. Bylo nalezeno 8 studií, ve kterých byla dávka zvyšována minimálně po 3 týdnech standardního dávkování. Trend k lepšímu

efektu vyšších dávek po 4 týdnech standardní léčby byl pozorován hlavně u částečných responderů. Autoři došli k závěru, že efekt vysokých dávek SSRI není jednoznačně podpořen randomizovanými kontrolovanými studiemi, i když se na tomto výsledku mohou podílet metodologické problémy (např. rozdílná definice léčebného účinku). Ve všech studiích byly vyšší dávky spojeny se zvýšeným výskytem dropoutů pro vedlejší účinky.

Řada psychiatrů má ve své péči nemocné, u kterých zvyšování dávek bylo úspěšné. Zatím však nedokážeme tuto skupinu blíže identifikovat. Nabízí se řada vysvětlení – např. zvýšený metabolismus na základě genetického polymorfizmu enzymatického systému CP 450 nebo genetický polymorfismus serotoninového transportéru. Také se ukazuje, že některá SSRI se ve vysokých dávkách stávají do určité míry duálními AD (22). Strategie zvýšení dávky může být relevantní u venlafaxinu. V osmítýdenní studii u nemocných, kteří nereagovali nebo nesnášeli SSRI, byly srovnávány vysoké a standardní dávky venlafaxinu ER. Vysoké dávky (300–375 mg die) vedly k rychlejší lékové odpovědi, ale byly hůře tolerovány než dávky standardní (průměrná denní dávka 148 mg) (24).

Změna AD

Častou léčebnou alternativou je změna AD. SSRI jsou často použita jako první volba. Odpověď se pohybuje mezi 50 % a 60 %. Nedávno uveřejněná práce se zabývala důkazy pro změnu AD z neúspěšného SSRI. Na základě systematického přehledu literatury bylo identifikováno 8 randomizovaných kontrolovaných a 23 otevřených studií zkoumajících úspěšnost změny AD, zahrnujících nemocné s různými stupni rezistence. Definice odpovědi a remise nebyly jednotné. Odpověď po změně na jakémkoliv AD se pohybovala od 12 % do 86 %, remise v rozmezí 7 %–82 %. Počet předchozích léčebných kúr negativně koreloval s prognózou léčby. Množství dropoutů pro vedlejší účinky se mezi jednotlivými látkami lišilo (5 %–39 %). Změna na venlafaxin vykazovala trend ve prospěch nad změnou na další SSRI (NNT, „number needed to treat“ = 13) (20). Nejnovější analýza již konkrétně srovnávala efekt změny po 1. neúspěšném SSRI na jinou skupinu AD. Autoři uvádějí, že výsledky ukazují na mírnou, nicméně statisticky signifikantní výhodu v dosažení remise při změně na jinou skupinu než na další SSRI (15).

Změna na AD se širším spektrem účinku je častější u farmakorezistentních depresí. Změna na SNRI je úspěšná u 30–60 % léčených (23). V této indikaci nám bohužel chybí kontrolované studie. V často citované studii STAR-D bylo zjištěno, že po neúspěchu SSRI při otevřené randomizované aplikaci bupropionu SR, sertralínu nebo venlafaxinu XR

přibližně jeden ze čtyř léčených dosáhl remise. Mezi jednotlivými AD nebyl zjištěn podstatný rozdíl (21).

Kdy změnit AD?

Nástup účinku AD byl předmětem metaanalýzy 47 placebem kontrolovaných studií, kdy efekt léčby byl hodnocen každý týden. Bylo zahrnuto více než 5 000 pacientů na aktivní medikaci a téměř 3 500 nemocných na placebo. Maximální redukce psychopatologie byla pozorována během 1. a 2. týdne (16).

Augmentace

Účinnost augmentace lithiem a tyreoidálními hormony byla prokázána v řadě kontrolovaných studií, avšak v praxi se používá minimálně. Nedávno byly publikovány dvě metaanalýzy randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studií s lithiem a AD, které byly provedeny za účelem augmentace nebo urychlení AD účinku. Tyto studie zahrnovaly nemocné s unipolární a bipolární depresí. Celkem 5 akceleračních studií (lithium + TCA/tetracyklická AD) zahrnovalo 231 léčených a 10 augmentačních studií (lithium + různá AD včetně SSRI), zahrnujících 269 nemocných. U akceleračních byl pozorován pozitivní trend, u augmentačních signifikantní efekt ve prospěch aktivní medikace (7).

Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii byl signifikantní efekt přidání liothyroninu k sertralínu u velké deprese. Remise na aktivní léčbě byla pozorována u 58 % léčených, na placebo 38 %. U pacientů s remisí na aktivní kombinaci došlo k signifikantnímu snížení sérového thyrotropinu (11).

Stále více se u farmakorezistentních depresí dostávají do popředí zájmu atypická antipsychotika (AP), a to jak v monoterapii, tak v kombinaci. Konvenční AP byla dlouhodobě užívána u psychotické deprese, atypická AP s jejich lepším profilem vedlejších účinků začínají být užívána jako přídatná léčba u rezistentní, nepsychotické deprese. Zda je toto optimální řešení, ukáže budoucnost. Při augmentaci atypickými AP je nutné myslet na rozvoj vedlejších účinků, hlavně metabolických, které se mohou při dlouhodobém podávání objevit. Papakostas (14) zkoumal účinnost augmentace atypickými AP ve dvojité slepých, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích. Celkem bylo zahrnuto 10 studií s 1 500 ambulantními nemocnými (5 studií s augmentací fluoxetinu olanzapinem, 2 studie s augmentací risperidonem a 3 studie zahrnující augmentaci SSRI nebo SNRI quetiapinem). Nebyly zahrnuty studie s augmentací ziprasidonem a aripiprazolem. Na aktivní medikaci byly pozorovány častější remise (47,4 % vs 22,3 %) a léková odpověď (57,2 % vs 35,4 %). Nebyl zjištěn rozdíl ve vysazení medikace pro neúčinnost, ale vysazení pro vedlejší účinky bylo signifikantně nižší na placebo. U atypických AP lze

usuzovat na jejich antidepresivní aktivity na základě jejich komplexního receptorového vazebného profilu, účinku na neurotransmitery, regionální aktivity a neuroplastickým vlastnostem.

Nedávno byla publikována úspěšná dvojité slepá studie zabývající se augmentací AD aripiprazolem (2). Z vedlejších účinků, které se vyskytly u více než 10 % léčených, byla pozorována akatázie (4,5 % na placebo vs 23,1 % na aktivní kombinaci), bolesti hlavy (10,8 % vs 6 %) a neklid (3,4 % vs 14,3 %). Aripiprazol není jen parciální D2/D3 agonista, ale také antagonist 5-HT₂ receptorů, což může přispívat k jeho antidepresivnímu účinku. V randomizované, otevřené pilotní studii u nonresponderů na sertralín byla augmentace ziprasidonem numericky (nesignifikantně) spěšnější než u placebo (8).

Kombinace AD

Přehled o účinnosti léčby kombinací AD byl i v naší odborné literatuře opakovaně publikován (3). Přes relativně malý počet úspěšných kontrolovaných studií používáme kombinaci AD v klinické praxi často. Teoreticky i prakticky se jeví vhodné kombinace AD, které jsou komplementární ve svém účinku. Hanan (9) uveřejnil výsledky o účinné léčbě farmakorezistentních depresivních nemocných kombinací mirtazapinu a venlafaxinu. Teoreticky by

tato kombinace měla vést k významnému zvýšení serotonergní a noradrenergí aktivity kombinací dvou mechanismů, tj. inhibice zpětného vychytávání a blokádu alfa 2 adrenergických receptorů. Dobrá odpověď na léčbu byla pozorována u 50 % léčených po 8 týdnech a po 6 měsících se na kombinaci zlepšilo 75 % léčených. Z vedlejších účinků byla nejčastěji udávána sedace (19 %) a přírůstek hmotnosti (19 %), 5 léčených vysadilo medikaci pro tyto vedlejší účinky.

Závěr

Dostupnost různých skupin léků má svoje teoretické i praktické zdůvodnění. Jedinec není průměr, a proto je nezbytné léčbu individualizovat. Při volbě AD pro konkrétního nemocného bychom měli zohlednit všechny dostupné znalosti o nemoci a léčbě a vzít v úvahu klinický obraz (psychický i tělesný), předchozí zkušenosti a preference nemocného. Doporučuje se léčit agresivně, do dosažení remise.

*Finanční podpora Výzkumným záměrem
MSM0021622404.*

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 623 00 Brno
e-mail: eceskova@fnbrno.cz

Literatura

- Berney P. Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. *Dialogue Clin Neurosci* 2006; 1: 249–262.
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 843–853.
- Češková E. Kombinace antidepresiv. *Remedia* 2005; 15: 520–524.
- Češková E. Trazodon v neurologické praxi. *Neurol. pro praxi* 2006; 7: 114–116.
- Češková E. Duálně působící antidepresiva. *Remedia* 2006; 16: 594–597.
- Češková E. Jak správně zvolit antidepresivum. *Psychiatr. pro Praxi* 2007; 8: 229–231.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 935–940.
- Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC et al. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1071–1077.
- Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol* 2007; 21:161–164.
- Hirschfeld RMA. Long-term side effects of SSRIs: sexual dysfunction and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 18): 20–24.
- Kazaz RC, Apter JT, Cohen R et al. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 679–688.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 898–906.
- Papakostas GI. Limitations of contemporary antidepressants: tolerability. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68(suppl. 10): 11–17.
- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 826–831.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 699–704.
- Posternak MA, Zimmermann M. Is there a delay in the antidepressant effect? *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 148–158.
- Raboch J, Anders M, Praško J, Kellerová P (Eds.) *Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče II*, Noctis Studio, 2006; 204 s.
- Raboch J, Anders M, Kryl M. Depresivní poruchy u dospělých. V: Raboch J, Anders M, Praško J, Kellerová P. (Eds.) *Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče II*, Noctis Studio, 2006; 64–87.
- Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 309–316.
- Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1836–1855.
- Rush JA, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231–1242.
- Shelton TC, Haman KL, Rapaport MH et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1674–1681.
- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl 6): 16–22.
- Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended after SSRI nonresponse or intolerance. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 250–258.