

Zvýšení dávky antidepresiva při nedostatečné odpovědi na léčbu u pacientů s depresivní poruchou

MUDr. Martin Bareš, MUDr. Tomáš Novák

Psychiatrické centrum Praha

Katedra psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění v běžné populaci. Pouze 30–40 % pacientů léčených antidepresivou dosáhne remise. Zvýšení dávky antidepresiva je doporučováno v případech nedostatečné odpovědi na léčbu. Autoři komentují současné důkazy o účinnosti této léčebné strategie.

Klíčová slova: depresivní porucha, zvýšení dávky, léčba.

The dose escalation of antidepressant in nonresponders with depressive disorders

Depressive disorder is a relatively common disease in the population. Only 30–40% patients treated with antidepressants achieve remission. The dose escalation of antidepressants is recommended in cases of unsatisfactory response to treatment. The authors comment contemporary evidence about efficacy of this strategy.

Key words: depressive disorder, dose escalation, treatment.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (2–3): 60–62

Úvod

Depresivní porucha je častým a v mnoha případech chronickým onemocněním. Přes pokrok farmakoterapie a dostupnost nových antidepresiv v posledních dekáдах zůstává nedostatečná odpověď na léčbu (remise dosahuje kolem 30 % nerezistentních pacientů) výrazným problémem zdravotním a socioekonomickým.

K nejčastěji používaným způsobům překonání nedostatečné odpovědi na léčbu v psychiatrické praxi patří prodloužení léčby, změna antidepresiva (dále AD) na lék s odlišným či stejným mechanismem účinku, augmentace antidepresivní léčby (přidání atypického antipsychotika, lithia, hormonů štítné žlázy či buspironu k původní antidepresivní léčbě), kombinace 2 AD a zvýšení dávky AD (1).

Zvýšení dávky je využíváno v klinické praxi a implementováno do různých vodítek k léčbě (kupř. 2–4). Odpovídá „zdravému rozumu“ a přirozené logice klinické úvahy. V některých doporučeních k léčbě není zvýšení dávky uváděno jako separátní metoda, ale jako regulérní součást léčebného pokusu (5).

Recentní „guidelines“ však zároveň konstatují, že důkazy o účinnosti zvýšení AD k dosažení odpovědi jsou rozporné nebo mají nižší míru spolehlivosti (3, 6).

Při posuzování účinnosti této léčebné strategie by nemělo být zaměřeno zvýšení dávky AD po předchozím neúspěchu léčby či dosa-

žení parciální odpovědi (většinou definované jako 25–50 % redukce skóru v hodnotící škále) s použitím vysokých dávek AD od počátku léčby. Komplikujícími faktory pro jednoznačné hodnocení účinnosti jsou období, po které má být zvýšená dávka podávána, doba předchozí aplikace AD k posouzení dosažení stupně odpovědi a s tím související volba cílové populace pro tento způsob úpravy léčby (parciální respondéři, nonrespondéři, rezistentní).

Hodnocení účinnosti zvýšení dávky se zabývá relativně málo studií. Nejdůležitější z nich jsou rekapitulovány v následujících odstavcích.

Zvýšení dávky tricyklických antidepresiv (dále TCA)

TCA mají za sebou v léčbě depresivní poruchy padesátiletou historii. Jejich účinnost nezaostává za novějšími AD, pokud je nepředčí (7), a i z pohledu snášenlivosti nemusí být v případě novějších TCA (maprotilin, clomipramin) výrazný rozdíl oproti selektivním inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu (dále SSRI) (8). K jejich výhodám patří, že i v běžné klinické praxi lze stanovit jejich hladinu v plazmě. Oproti množství studií s TCA, které se zabývaly souvislostí hladiny TCA v plazmě s odpovědí na léčbu, pouze 1 studie hodnotila účinnost zvýšení dávky u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí léčbu (9). Byla porovnávána efektivita zvýšení paroxetinu ze 20 na 40 mg

a maprotilinu ze 100 na 150 mg se zachováním léčby oběma AD v původní dávce v 3týdenním sledování u pacientů (n = 544), kteří neodpověděli na předchozí 3 týdny léčby, a nebyl pozorován benefit ze zvýšení dávky ani pro jedno AD.

Zvýšení dávky SSRI

SSRI představují pro svoji dobrou snášenlivost a účinnost první volbu v léčbě depresivní poruchy. Zvýšení dávky fluoxetinu z 20 na 60 mg po předchozí neúspěšné 3týdenní léčbě na dobu dalších 5 týdnů ve velké multicentrické studii (n = 572) vedlo však pouze k vyššímu počtu vyřazení pro nežádoucí účinky a k nesignifikantnímu rozdílu v dosažení odpovědi ve skupině léčené zvýšenou dávkou oproti skupině, které byla ponechána původní léčba (10). Ke stejnému výsledku dospěla i další výzkumná skupina u menšího počtu pacientů (n = 77) při použití identického uspořádání studie (11).

Oproti tomu v malé otevřené studii (n = 15) zvýšení dávky fluoxetinu na 60–80 mg po dobu 4 týdnů vedlo k signifikantní redukci skóru v hodnotících škálách a vysoké dávkování bylo dobře tolerováno (12). Na základě této otevřené studie byly provedeny dvě následně dvojité slepé studie (n = 41,101) stejným týmem, kde bylo srovnáváno zvýšení fluoxetinu na 40–60 mg s augmentací lithiem a kombinací fluoxetinu s desimipraminem u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí 8týdenní léčbu

20 mg fluoxetinu (13, 14). Nebyl nalezen rozdíl v účinnosti mezi jednotlivými léčebnými skupinami, s výjimkou parciálních respondérů na nízkou dávku fluoxetinu v první ze studií, kde jeho zvýšení bylo efektivnější než zbylé dvě intervence.

Studie porovnávající zvýšení maprotilinu a paroxetinu byla komentována výše (9).

U sertralínu 5týdenní eskalace dávky (použito stejné uspořádání protokolu jako 10, 11) z 50 na 150 mg porovnávaná s pokračováním v původní dávce (celkové $n = 75$) nevedla k dosažení vyššího účinku oproti nezměněné léčbě (15). Velká, dvojité slepá studie, do které byli zařazeni pacienti, kteří neodpověděli na 6týdenní léčbu sertralínem ($n = 295$), poukázala dokonce na signifikantně nižší počet respondérů ve skupině následně léčené 5 týdnů zvýšenou dávkou sertralínu (200 mg) oproti skupinám léčeným původní dávkou (100 mg) či kombinací sertralínu s mianserinem (16). Pro další SSRI nebyly obdobné studie provedeny.

Systematický přehled použití zvýšení dávky SSRI k dosažení odpovědi na léčbu konstatoval, že důkazy pro účinnost tohoto postupu jsou podle výsledků randomizovaných, kontrolovaných studií nejednoznačné a nepotvrzují účinnost zvýšení SSRI v dosažení odpovědi před 4. týdnem léčby původní dávkou (17). Důvodem výsledku podle autorů mohou být i metodologické nedostatky studií.

Pro ostatní skupiny antidepresiv (ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu aj.) jsou k dispozici pouze velmi malé nereprezentativní studie.

Diskuze

Současná psychiatrická literatura neposkytuje dostatek důkazů o tom, že by zvýšení dávky původního AD, které bylo podáváno v adekvátních dávkách a nedosáhlo odpovědi, vedlo k dosažení pozitivního výsledku (odpověď, remise) v léčbě (v souhrnu 17, 18).

Dosavadní nálezy o nedostatečné účinnosti zvýšení dávky AD neznamenaají, že všechny dávky antidepresiv jsou stejně účinné, pokud jsou podávány od počátku léčby. Na rozdíl od studií se zvýšením dávky je k dispozici velké množství dat hodnotících různé dávky antidepresiv ve fixním režimu podávání ať již s kontrolou hladin v séru či bez ní. Ve výše zmíněném přehledu Adli, et al. konstatují, že existuje pravděpodobný vztah mezi dávkou a odpovědí na léčbu pro venlafaxin, TCA, nefazodon a fenelzin, ale nikoliv pro SSRI (18). Dávkování kolem 150 mg imipra-

Tabulka 1. Průměrná denní dávka některých antidepresiv a konverzní faktor k přepočtu na ekvivalentní dávku imipraminu (upraveno dle 19)

Antidepresivum	Průměrná denní dávka (mg)	Konverzní faktor k přepočtu dávky antidepresiva na imipraminový ekvivalent
Imipramin	150	–
Klomipramin	150	1
Maprotilin	125	1,2
Fluoxetin	30	5
Citalopram	45	3,33
Fluvoxamin	150	1
Milnacipran	150	1
Sertralin	125	1,2
Paroxetin	30	5
Venlafaxin	150	1
Moclobemide	225	0,66
Bupropion	250	0,6

minového ekvivalentu je považováno za optimální z pohledu poměru rizika a zisku z léčby AD – tabulka 1 (19). Výsledky studií s různým dávkováním AD nyní představují základ úvahy o účinnosti zvýšení dávky, ale tento předpoklad nebyl bohužel zatím jednoznačně potvrzen výsledky klinických studií.

Příčiny nedostatečně prokázaného efektu zvýšení dávky AD a relativně nízkého počtu studií mohou být různé. Výzkum v této oblasti s sebou nese výrazné nároky (17, 18, 20). Je nutno zařadit relativně velký počet pacientů, kteří jsou ve studii sledováni de facto po dvojnásobek doby běžné studie (adekvátní léčebný pokus střední dávkou + adekvátní léčebný pokus zvýšenou dávkou). Pacientská populace by měla být striktně definována z pohledu dosaženého stupně odpovědi na léčbu, rezistence, původní i zvýšené dávky AD, délky původní i nové léčby atd. Protože v metaanalýze Bakera, et al. (21) byla zjištěna souvislost dávky a odpovědi, pokud byli analyzováni pouze pacienti, kteří léčbu zvýšenou dávkou tolerovali a nikoliv všichni pacienti zamýšlení k léčbě (ITT – intended to treat), je těmito autory v následné metodologicky orientované práci doporučováno provádět i vyhodnocení podskupiny pacientů tolerujících léčbu (20). Na tomto místě je však nutno poznamenat, že častější a standardně užívanou metodou vyhodnocení účinnosti léčby je analýza všech zamýšlených k léčbě, dokumentující efekt léčby v celém souboru, tj. i u pacientů, kteří ji nedokončili ať již z jakýchkoliv důvodů (22).

Další problematickou oblastí ve výzkumu zvýšení dávky jsou faktory související přímo s metabolismem, farmakokinetikou a farmakodynamikou AD. Jednou z limitací studií hodnotících asociaci hladiny AD v séru s odpovědí na léčbu je skutečnost, že u pacientů na stejné dávce AD

(tricyklická AD) se objevuje více než 10násobný rozdíl v plazmatických hladinách (23). Výrazný vliv na hladinu AD v plazmě mají genetické faktory, kde např. přítomnost polymorfismu u cytochromu P450 (CYP2D6, CYP2D19) ovlivňuje farmakokinetiku i farmakodynamiku tricyklických, ale i mnohých dalších antidepresiv (24).

Na základě současných poznatků o účinnosti zvýšení dávky AD a z výsledků studií hodnotících souvislost výše dávky, hladiny AD v plazmě a odpovědi na léčbu lze předpokládat, že zvýšení dávky AD by mohlo být účinné u pacientů léčených TCA a venlafaxinem, ale není pravděpodobně účinné u pacientů léčených SSRI.

Definitivní odpověď na otázku, zda zvýšení dávky AD, které i autoři článku používají ve své každodenní praxi, je relevantní metodou pro překonání nedostatečné odpovědi na léčbu, mohou dát pouze adekvátně metodologicky uspořádané studie komplexně hodnotící změnu stavu po zvýšení AD spolu s jejich plazmatickými hladinami, hodnocením a identifikací přítomnosti genetických determinant metabolismu a farmakokinetiky AD, či dokonce stupně obsazení jednotlivých receptorových systémů při různém dávkování AD.

Pro klinickou praxi je nezbytné připomenout, že AD mají být podávány v prokazatelně účinném dávkovacím rozmezí (Souhrn údajů o přípravku, www.sukl.cz).

Závěr

Zvýšení dávky AD zůstává nadále možným nástrojem pro zvládnutí nedostatečné odpovědi na léčbu, ačkoli současné důkazy pro jeho účinnost jsou sporné. Jejich spornost však může vyplývat z metodologických obtíží výzkumu v této oblasti.

Vznik práce byl podpořen grantem IGA MZ ČR NS 10368-3.

Literatúra

1. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007; Suppl. 8(68): 17–25.

2. American Psychiatric Association. Guideline watch and Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, second edition. In: American Psychiatric Associations. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium, 2006. American Psychiatric Association 2006: 747–840.

3. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8(2): 67–104.

4. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(3): 142–156.

5. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; Suppl. 1(117): S26–43.

6. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008; 22(4): 343–396.

7. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. STAR*D Study Team. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(7): 1161–1172.

8. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and hetero-

cyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3): CD002791.

9. Benkert O, Szegedi A, Wetzel H, et al. Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(4): 288–296.

10. Dornseif BE, Dunlop SR, Potvin JH, Wernicke JF. Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(1): 71–79.

11. Schweizer E, Rickels K, Amsterdam JD, et al. What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *J Clin Psychiatry* 1990; 51(1): 8–11.

12. Fava M, Rosenbaum JF, Cohen L, et al. High-dose fluoxetine in the treatment of depressed patients not responsive to a standard dose of fluoxetine. *J Affect Disord* 1992; 25(4): 229–234.

13. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(4): 379–387.

14. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151(9): 1372–1374.

15. Schweizer E, Rynn M, Mandos LA, et al. The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(3): 137–143.

16. Licht RW, Quitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)*; 161(2): 143–151.

17. 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.

18. Adli M, Baethge C, Heinz A, et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255(6): 387–400.

19. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, et al. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 297–303.

20. Baker CB, Woods SW. Is there a SSRI dose response in treating major depression? The case for re-analysis of current data and for enhancing future study design. *Depress Anxiety* 2003; 17(1): 10–18.

21. Baker CB, Tweedie R, Duval S, Woods SW. Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2003; 17(1): 1–9.

22. Everitt BS, Wessely S. *Clinical trials in psychiatry*. Oxford: Oxford University Press 2004: 189.

23. Preskorn SH, Dorey RC, Jerkovich GS. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clin Chem* 1988; 34(5): 822–828.

24. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5): 442–473.

MUDr. Martin Bareš

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 02 Praha 8-Bohnice
bares@pcp.f3.cuni.cz



VYHODNOTENIE SÚŤAŽE o najlepšiu pôvodnú prácu za rok 2009 uverejnenú v časopise *Psychiatria* PRE PRAX

Na základe hlasovania redakčnej rady časopisu **Psychiatria** PRE PRAX zvíťazili v súťaži o najlepšiu pôvodnú prácu za rok 2009 dve pôvodné práce, ktoré boli v hlasovaní ohodnotené rovnakým počtom bodov ako najlepšie. Odmenu 1 000 € od spoločnosti SERVIER rozdelíme medzi tieto 2 víťazné práce:

- Suicidalita u hospitalizovaných pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (10-ročné sledovanie)

(Psychiatr. prax; 2009; 10 (1): 29–31) od kolektívu autorov: MUDr. Dagmar Breznoščáková, MUDr. Eva Pálová, PhD., MUDr. Boris Bodnár, MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MUDr. Anna Čorbová, MUDr. Klára Lošonciová

- Ochranné liečby

(Psychiatr. prax; 2009; 10 (2): 88–91) od autora MUDr. Dalibora Janošku

V mene redakčnej rady a redakcie srdečne gratulujeme!