

MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE DEPRESE

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

Je shrnut význam antidepresivně působících látek pro další rozvoj oboru. Dále jsou detailněji probírány dvě skupiny novějších antidepresiv – specifická antidepresiva ovlivňující preferenčně serotonin nebo noradrenalin/dopamin a duální antidepresiva. Jsou uváděny indikační možnosti u depresivní poruchy – cílená léčba deprese dle převažujících symptomů, reziduální symptomatologie, prolomení farmakorezistence. Vzhledem k tomu, že specifická antidepresiva jsou dobře snášena a jsou bezpečná, rozšiřují se jejich indikace i mimo depresivní poruchu.

Klíčová slova: specifická antidepresiva, duální antidepresiva, cílové příznaky, reziduální symptomy, prolomení farmakorezistence, indikace.

PHARMACOTHERAPEUTIC OPTIONS IN DEPRESSION

The importance of antidepressants for the further development of psychiatry is summarized. In more details 2 groups of antidepressants, e.g. specific antidepressant influencing preferentially serotonin or norepinephrine/dopamine and dual antidepressants are discussed. New indication within depressive disorder – targeted treatment of depression according to prevalence of symptoms, residual symptoms and breakthrough of pharmacoresistance are discussed. Because the specific antidepressants are well tolerated and safe, the indications are widened also outside the range of depressive disorders.

Key words: specific antidepressants, dual acting antidepressants, target symptoms, residual symptoms, breakthrough of pharmacoresistance, indication.

Náhodný objev antidepresivně (a antipsychoticky) působících látek je hodnocen jako revoluce v psychiatrii z řady důvodů:

1. znamenal nesmírný pokrok v léčbě psychických chorob
2. byl stimulem pro výzkum duševních chorob – původně jednoduše definovaná monoaminová hypotéza deprese doznala řadu sofistikovaných změn a vedla i ke změnám promítajícím se do běžné klinické praxe
3. změnil obraz psychiatrie a postoj k psychiatrii jako oboru. Diagnostika a léčba deprese se vzhledem k dostupnosti nových a bezpečnějších antidepresiv (AD) přesunula do ambulantní péče a na úroveň lékařů prvního kontaktu a deprese se stala společensky akceptovatelnou chorobou.

Současné je však známo, že depresivní porucha je recidivující onemocnění s tendencí k chronicitě. Zhruba 2/3 pacientů se uzdraví během jednoho roku, během 5 let více než jedna polovina nemocných prodělá alespoň jednu další epizodu. I po 5 letech bez obtíží zůstává pravděpodobnost recidivy během následujících 10 let asi 50%, u 1/8 se rozvine chronická deprese. Dle nových epidemiologických údajů výskyt rekurence v průběhu 18 měsíců odvisí od závažnosti deprese a komorbidit – 27% u mírné deprese, 58% u závažné deprese, 31% u nemocných bez komorbidit a 54% u nemocných s komorbiditou (9, 16, 14).

Na základě kontrolovaných studií se ukazuje, že recidivy jsou 2–3× častější u neléčených než léčených AD po dobu 18–36 měsíců. Neefektivnější je dlouhodobé podávání dávek

účinné v akutní léčbě, nižší dávky jsou spojeny s vyšším výskytem recidiv i relapsů. Na druhé straně klinické zkušenosti ukazují, že je časté snižování dávek AD při dlouhodobé léčbě. Většina psychiatrů se shoduje v tom, že léčba každého pacienta s depresivní epizodou by měla trvat nejméně rok. Určité rozpaky jsou kolem delšího trvání léčby – obvykle se doporučuje podávat AD tak dlouho, pokud riziko nepřevyší zisk. Je skutečností, že dnes jsou zkušenosti s tisíce úspěšně léčených 10–30 let klasickými AD (7, 11, 6).

V dnešní době máme k dispozici téměř pět desítek AD. Klasická, tricyklická AD, také nazývaná AD první generace, kromě toho, že zvyšují dostupnost základních monoaminů spojených s depresí, působí také na dalších receptorech a od toho se odvíjí jejich nežádoucí vedlejší účinky. Další AD se postupně stávala specifitější a tedy i lépe snášena a bezpečnější.

Poněkud zjednodušeně lze říci, pomíne-li inhibitory monoaminoxidázy, že AD zvyšují dostupnost základních monoaminů v podstatě dvěma způsoby – inhibicí jejich zpětného vychytávání a modifikací příslušných receptorů. Této představě se poněkud vymyká AD tianeptin, který naopak stimuluje vychytávání serotoninu (5-HT). Jedno z možných vysvětlení jeho antidepresivního účinku je ovlivnění osy hypothalamus – hypofýza – nadledvinky. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání a duální AD jsou nejnovějším přínosem v léčbě deprese (tabulka 1).

Specifická AD – působí preferenčně na 5-HT, noradrenalin (NA) a nebo dopamin (DA). Specifická AD mají kromě významu pro teorii

(možnost zkoumání vyhraněných typů deprese) význam pro praxi, protože umožňují cílenou léčbu deprese dle klinického obrazu a cílené ovlivnění reziduálních příznaků. Jednotlivým neurotransmiterům spojeným s depresí se přičítá poněkud rozdílná funkce. 5-HT je přičítána modulační funkce, jeho deficit je spojován s úzkostí, iritabilitou, hostilitou, impulzivitou, agitovaností, hypochondrií, suicidalitou. NA je spojován s aktivací, jeho nedostatek s únavou, apatií, anhedonií, nedostatkem iniciativy, nesoustředěností a nevykonností. DA je spojován se systémem odměny a pozornosti, s problémy v sexuální oblasti, poruchami chuti k jídlu, poklesem nálady, zájmu, motivace (21). V této souvislosti je vhodné připomenout, že metabolismus NA a DA spolu úzce souvisí. Již dříve se předpokládalo, že existují tzv. serotonergní a noradrenergí deprese. Byla vyvíjena snaha je identifikovat dle metabolitů příslušných neurotransmiterů v moči, s inkonzistentními výsledky. Představu, že někteří nemocní reagují více na serotonergní a někteří na noradrenergí (a/nebo dopaminergní) AD, potvrzují studie s deplecí 5-HT nebo NA u reaktorů na uvedené skupiny AD (3).

Cílená léčba deprese

Při volbě AD vycházíme nejčastěji z klinického obrazu deprese (vyhraněné formy: úzkostná – útlumová), snášenlivosti (co by vadilo konkrétnímu nemocnému při nutnosti dlouhodobého podávání?) a bezpečnosti (specifická AD relativně bezpečnější). I když v klinické praxi se setkáme nejčastěji s pacienty, u kterých je přítomna útlumová i úzkostná komponenta, máme část nemocných, u nichž

má deprese výrazně útlumový nebo naopak výrazně úzkostný charakter. Obraz deprese s převažujícím psychomotorickým útlumem a hypersomnií je častý u bipolární deprese, obraz apatie a hypobolie se může rozvinout při dlouhodobé léčbě specifickými inhibitory zpětného vychytávání 5-HT (SSRI). U útlumové formy máme možnost zvolit AD, které cíleně odbourává příznaky útlumové deprese spojené s deficitem NA a DA – aktuálně v našich podmínkách bupropion. Obraz deprese s převažující úzkostí a insomnií se často vyskytuje u unipolární deprese (až 40 %) (14). U výrazné úzkostné deprese je možno sáhnout k trazodonu, AD posilujícímu více mechanismy (inhibice zpětného vychytávání a modulace příslušných 5-HT receptorů) 5-HT, které má výrazné sedativní a anxiolytické působení. U obou uvedených preparátů, které je možné zvažovat jako lék první volby u dvou klinických protipólů deprese, se jedná o staronové preparáty, které se opět ocitají ve středu zájmu i díky dostupnosti nové galenické formy s pozvolným uvolňováním (Welbutrin SR a Triticco AC).

Společným vedoucím mechanismem účinku SSRI je inhibice zpětného vychytávání 5-HT. Jednotlivé látky se vzájemně mezi sebou liší určitými rozdíly ve farmakologickém profilu (např. zbytkové vychytávání NA a DA), což se odráží i v jemných klinických rozdílech. Na jednom pólu stojí relativně nejvíce aktivující fluoxetin, na druhém anxiolyticky výrazně působící fluvoxamin. Jako skupina jsou však považována za AD, která ovlivňují jak úzkostnou, tak útlumovou komponentu. SSRI patří k nejvíce předepisovaným AD. Je to dáno několika důvody:

1. jednoduché dávkování (iniciální dávka je současně nejvyšší účinnou dávkou)
2. dobrá snášenlivost (minimální anticholinergní a kardiovaskulární vedlejší účinky)
3. bezpečnost
4. uvolněná preskripce pro jiné odborníky
5. nástup generických preparátů
6. další indikace psychiatrické i jiné (signifikantně snižují aktivitu krevních destiček, v souvislosti s dávkou lze tedy i spekulovat o prevenci deprese a kardiovaskulárních příhod u kardiovaskulárního onemocnění).

Cílené ovlivnění reziduálních příznaků

Některé práce naznačují, že i přes kvalitní remisi mohou přetrvávat některé reziduální příznaky, které mohou nemocnému vadit. Například letargie a únava jsou běžné příznaky deprese a také časté reziduální příznaky deprese, které mohou souviset s dopaminergní dysfunkcí. Dle Nierenberga se v rámci reziduálních příznaků deprese setkáváme s poruchami spánku (44 % sledovaných), únavou (38 %), snížením

zájmu a prožitku radosti (27 %). Rozlišení, zda se jedná o reziduální příznaky nebo vedlejší účinky, nemusí být snadné, nicméně terapeutický přístup je stejný, tj. aplikace AD preferenčně pozitivně tyto příznaky ovlivňujícího (19).

Duální antidepressiva

Lze sem řadit AD, která zvyšují současně dostupnost 5-HT a NA/DA. Tohoto účinku opět dosahují dvěma způsoby – inhibicí zpětného vychytávání (inhibitory zpětného vychytávání 5-HT a NA, SNRI) a/nebo modulací příslušných receptorů (noradrenergní a specificky serotonergní antidepressiva, NaSSA). Duální AD jsou v některých aspektech lepší než AD ovlivňující jeden neurotransmiterový systém díky komplementaritě 5-HT a NA systému. Některé práce naznačují, že jejich profil účinnosti je srovnatelný s TCA a lepší než SSRI, zvláště u závažné deprese a vedou k lepší lékové odpovědi a signifikantně vyššímu výskytu remisí – a tím i ke snížení rizika relapsů. Nepřítomnost afinity k muskarinovým, histaminovým a $\alpha 1$ adrenergním receptorům limituje jejich vedlejší účinky a vede k lepší snášenlivosti než TCA srovnatelně s SSRI. Mají méně gastrointestinálních a sexuálních vedlejších účinků než SSRI a méně anticholinergních účinků než TCA.

S poznatkem, že léčba AD by měla být dlouhodobá, se dostává do popředí zájmu podávání AD u žen v reprodukčním věku. Dostupné údaje ukazují, že AD jako skupina nejsou teratogenní, tj. nevedou k vyššímu výskytu velkých malformací u dětí, které se narodily matkám, jež braly AD. Metaanalýza prospektivních komparativních studií s novými AD (studie od r. 1996 – expozice citalopramu, escitalopramu, fluoxetinu, fluvoxaminu, paroxetinu, sertralínu, reboxetinu, venlafaxinu, nefazodonu, trazodonu, mirtazapinu a bupropionu v prvním trimestru vs neléčené gravidní ženy) ukázala, že nová AD nejsou spojena se zvýšeným rizikem velkých malformací ve srovnání s normální populací (4). Ukazuje se však, že u dětí matek léčených SSRI může vzniknout syndrom z vysazení nebo projevy intoxikace. Spojení mezi aplikací paroxetinu těhotné matce a konvulzemi u novorozence bylo popsáno

v r. 1991, do konce r. 2003 bylo identifikováno 93 případů SSRI navozeného syndromu z vysazení (20).

Nové indikace

Duální AD pro dobrou snášenlivost mohou být používána pro dlouhodobou léčbu, ve vyšších dávkách u refrakterních depresí a jejich indikační oblast se rozšiřuje.

Zajímavou indikací je bolest. Je známo, že pro analgetický efekt je důležitý 5-HT i NA. Další indikací jsou somatické příznaky včetně bolesti spojené s depresí. Tyto příznaky se stávají aktuální zvláště v souvislosti s uvedenou skutečností, že diagnostika a léčba se přesouvá do ambulantní praxe a k lékařům prvního kontaktu. Nemocní s depresivní poruchou tvoří dle některých studií až 10 % a prezentují se hlavně vážnými somatickými potížemi. Pokud na možnost deprese lékař nemyslí, zůstává deprese nediagnostikována a nemocní podnikají zdoluhavou a ekonomicky náročnou cestu na řadu somatických vyšetření, než se začne pomýšlet na psychickou záležitost (10, 8). Nejvíce studií v nových indikacích je s venlafaxinem, který máme ze skupiny duálních AD v rukou nejdéle. Metaanalýza 31 dvojité slepých studií venlafaxinu s aktivním komparátorem: v léčbě somatických příznaků u 7603 pacientů bylo vyhodnoceno zmírnění somatických příznaků a bylo zjištěno, že venlafaxin ovlivnil tyto specifickou symptomatologií významněji než SSRI. Analogicky jako u SSRI lze u duálních AD očekávat, že pro dobrou snášenlivost a bezpečnost se budou indikace rozšiřovat i na úzkostné poruchy. Venlafaxin ER byl úspěšný v kontrolovaných studiích u generalizované úzkostné poruchy a sociální úzkostné poruchy (1, 13).

Prolomení farmakorezistence

Fava a Davis (5) provedli analýzu kontrolovaných studií s AD z hlediska dosažení odpovědi na léčbu a zjistili, že částečná a/nebo žádná odpověď byla pozorována u 34 % léčených, pokud byli vzati pouze nemocní, kteří skutečně studie dokončili (respektive 46 %, pokud byla použita „intention to treat“ – ITT analýza). Žádná odpověď nebyla pozorována u 19 % (respektive 38 %) léčených. Pro

Tabulka 1. Specifická antidepressiva

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors)
SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitors): trazodon, nefazodon
NR1 (noradrenalin reuptake inhibitors): reboxetin, atomoxetin
NDRI (noradrenalin dopamin reuptake inhibitor): bupropion
D2/D3 autoreceptorový antagonisté: amisulprid (50–100 mg)
Dualistická antidepressiva
SNRI (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors): venlafaxin, milnacipran, duloxetin
NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressant): mirtazapin

definici lékové odpovědi a remise používáme míru redukce celkového skóre dvou nejčastěji používaných škál, tj. Hamiltonovy škály pro depresi – HAMD a škály Montgomeryho-Asbergovy – MADRS (odpověď $\geq 50\%$, částečná odpověď 25–49% a žádná odpověď $\geq 25\%$ redukce celkového skóre, remise ≤ 10 MADRS, respektive ≤ 7 HAMD) (18, 15).

Za farmakorezistentního považujeme nemocného, který se nezlepšil po léčbě 2 AD s různým mechanismem účinku v dostačující dávce po dostačující dobu (TCA 150–300 mg, trvání 4–8 týdnů). Farmakorezistenci je možné ještě detailněji dělit podle toho, na kolik léčebných kúr nemocných nereaguje:

1. stupeň (neúspěch 1 AD)
2. stupeň (neúspěch 2 AD)
3. stupeň (neúspěch kombinace a augmentace).

Snahy o predikci nonreaktivity zatím nebyly natolik přesvědčivé, aby byly aplikovány v klinické praxi. Ke zkoumaným potenciálním prediktorům patří biologické parametry (metabolity centrálních neurotransmiterů, aktivita enzymů zodpovědných za jejich metabolismus), neuroendokrinní parametry (dexametazonový test, provokační neuroendokrinní testy), neurofyzilogické parametry (kvantifikované EEG). Perspektivní bude zřejmě využití farmakogenetiky. Vždy je nutno zvážit, zdali se nejedná o pseudorezistenci na léčbu, což znamená přehodnocení diagnostiky (typ deprese, psychická a somatická komorbidita), léčby (nedostatečné dávky, trvání, nonkompliance) a s nemocným souvisejících aspektů (dynamika onemocnění, předchozí reakce na léčbu, nepříznivé psychosociální podmínky).

Vzhledem k tomu, že SSRI jsou léky první volby a jsou nejvíce předepisovanými AD, nejčastěji se setkáváme s nemocnými, kteří byli neúspěšně léčeni SSRI, se nabízí následující možnosti:

1. změna na další SSRI: dosavadní údaje svědčí pro úspěšnost hlavně u nemocných netolerujících první SSRI
2. změna na jiný mechanismus účinku – NRI, NDRI: máme pouze údaje z otevřených studií s reboxetinem a bupropionem
3. změna na AD s širším mechanismem účinku: je možno sáhnout ke klasickým

TCA nebo spíše k duálním AD, se kterými máme k dispozici zatím také pouze otevřené studie s venlafaxinem a mirtazapinem, klinicky relevantní odpověď se pohybuje mezi 33–58%

4. kombinace: smysluplná je kombinace komplementárně a synergisticky působících AD, např. SSRI + desipramin, SSRI + reboxetin, SSRI + bupropion. Perspektivní se jeví kombinace s mirtazapinem (2). Úspěšná a relativně méně bezpečná je klasická kombinace TCA + IMAO, kdy se doporučuje začít TCA a vyhnout se klomipraminu. Tuto kombinaci provádíme u hospitalizovaných pacientů.
5. augmentace: u parciálních nonresponderů řada guidelineů doporučuje augmentaci, ta však nebývá často používána. V placebem kontrolovaných studiích byla proká-

zána cca 50% účinnost lithia a T3 (dávka 25–37,5 mcg.), prostor dostávají atypická AP (12).

Uvedené léčebné možnosti u farmakorezistentních depresí byly opakovaně detailně shrnuty (18, 17, 15).

Závěr

Máme k dispozici širokou paletu AD. Určité rozdíly v mechanismu účinku umožňují najít optimální léčbu pro konkrétního nemocného. V poslední době se nám dostala do rukou specifická AD, která preferenčně ovlivňují jeden neurotransmiterový systém, a duální AD, která zvyšují dostupnost dvou neurotransmiterů. Tato AD jsou bezpečnější a jejich indikace se budou zřejmě rozšiřovat.

Literatura

1. Allgulander CH, Hacıett D, Salina E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 15–22.
2. Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM et al.: Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 45–49.
3. Delgado P, Moreno F. Antidepressants and the brain. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: suppl.1, S9–S16.
4. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 1, 2005 – v tisku
5. Fava M, Davison KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 179–200.
6. Franchini L, Zanardi R, Gasperini M, Smeraldi E. Two-year maintenance treatment with citalopram, 20mg, in unipolar subjects with high recurrence rate. *J Clin Psychiat* 1999; 60: 861–865.
7. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al. Comparison of full dose versus half dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993; 27: 139–145.
8. Heretik A et al. EPID Epidemiológia depresie na Slovensku. Nové Zámky: Psychoprof 2003; 200s.
9. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Arch Gen Psychiatr* 1992; 49: 809–816.
10. Lepine JP, Gaspar M, Mendlewicz J et al. Depression in the community the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 19–29.
11. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatr* 1992; 49: 769–773.
12. Ithak WW, Rapaport MH, Gotto JG. The effectiveness of atypical antipsychotic medications in depressive disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6: 422–424.
13. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D.: Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 2005; 190–198.
14. Melartin TK, Rytala HJ, Leskela US et al. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 810–819.
15. Moller H.-J. Therapieresistenz auf Antidepressiva. *Der Nervenarzt* 2004; 5: 499–517.
16. Mueller TI, Leon AC, Keller MB et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiat* 1999; 156: 1000–1006.
17. Nelson JC. Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 65–68.
18. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 39–47.
19. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 221–225.
20. Sanz RJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 451–453.
21. Stahl SM. Essentials psychopharmacology. 2nd edition Cambridge University Press, 2000.