

ANTIPSYCHOTIKA V LÉČBĚ FARMAKOREZISTENTNÍ DEPRESE

MUDr. Dagmar Seifertová, CSc., MUDr. Martin Bareš, Ph.D., MUDr. Milan Kopeček

Psychiatrické centrum Praha, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Centrum neuropsychiatrických studií, Praha

Z kontrolovaných klinických studií víme, že přibližně 50 % pacientů nemá adekvátní terapeutickou odpověď na léčbu antidepresivy. Kritériem farmakorezistentní deprese je nedostatečná odpověď na adekvátní léčbu dvěma antidepresivy. V poslední době máme k dispozici řadu údajů o léčbě nebo augmentaci rezistentních depresí atypickými antipsychotiky.

Klíčová slova: rezistentní deprese, atypická antipsychotika.

ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN TREATMENT RESISTANT DEPRESSION

Clinical trials indicate that approximately 50 % of depressed patients have had an inadequate response to antidepressant therapy. Poor response to adequate antidepressant treatment according treatment guidelines has been termed as treatment resistant depression (TRD). Recent data indicate that atypical antipsychotics can serve as adjunctive as well as alternative agents in the treatment of drug-resistant depressive disorder.

Key words: treatment resistant depression, atypical antipsychotics.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 3: 122–125

Úvod

Depresivní onemocnění patří mezi nejčastější a nejvíce zneschopňující psychické poruchy. Celoživotní prevalence depresivní poruchy je 5–15 % u mužů a 9–26 % u žen. Přesto, že máme k dispozici mnoho účinných antidepresiv, na podkladě výsledků klinických studií u 30–50 % pacientů je terapeutická odpověď neadekvátní (10). Kritériem farmakorezistentní deprese je nedostatečná odpověď na adekvátní léčbu dvěma antidepresivy z různých farmakologických skupin, podávaných dostatečnou dobu (6–8 týdnů) a v adekvátní terapeutické dávce.

Atypická antipsychotika

Atypická antipsychotika (AAP) v kombinaci s antidepresivy jsou účinná v léčbě psychotické deprese, u depresivní fáze bipolární afektivní poruchy, u depresí s poruchami spánku s úzkostí a agitovaností, u suicidálních pacientů. Historicky se v léčbě psychotické deprese (PD) používala mimo aplikací EKT a monoterapie antidepresivy i kombinace antidepresiva s typickým antipsychotikem (TA) a efektivita této léčby je dobře dokumentována (4). Riziko nežádoucích účinků typických antipsychotik a lepší profil nežádoucích účinků AAP vedl k častějšímu používání AAP v klinické praxi. Četná kazuistická sdělení a otevřené studie poukazují na užitečnost kombinace antidepresiv a AAP u psychotické deprese, dosud však byly publikovány jen dvě dvojité slepé studie, které naznačují užitečnost kombinace olanzapinu s fluoxetinem (23). V poslední době je intenzivně diskutována i možnost augmentace nepsychotické rezistentní deprese atypickými antipsychotiky (11, 16)

či užitečnost kombinace AAP s antidepresivem v iniciační fázi léčby deprese (graf 1) (8).

Clozapin

Dobré klinické zkušenosti s léčbou clozapinem u atypických, agitovaných a anxiózních forem endogenní deprese popisuje Náhunek a kol. (15), kdy léčili 76 pacientů v rozmezí dávek od 48 mg do 211 mg denně. Nástup efektivity byl pozorován od 2. týdne léčby. Z vedlejších příznaků bylo v popředí ovlivnění kardiovaskulárních funkcí a sedativně hypnotické působení.

V dlouhodobé 18měsíční studii Tohena (29) u refrakterních afektivních poruch byl clozapin efektivnější u schizoaferktivní poruchy a bipolární poruchy a méně účinný u unipolární deprese. Účinnost mo-

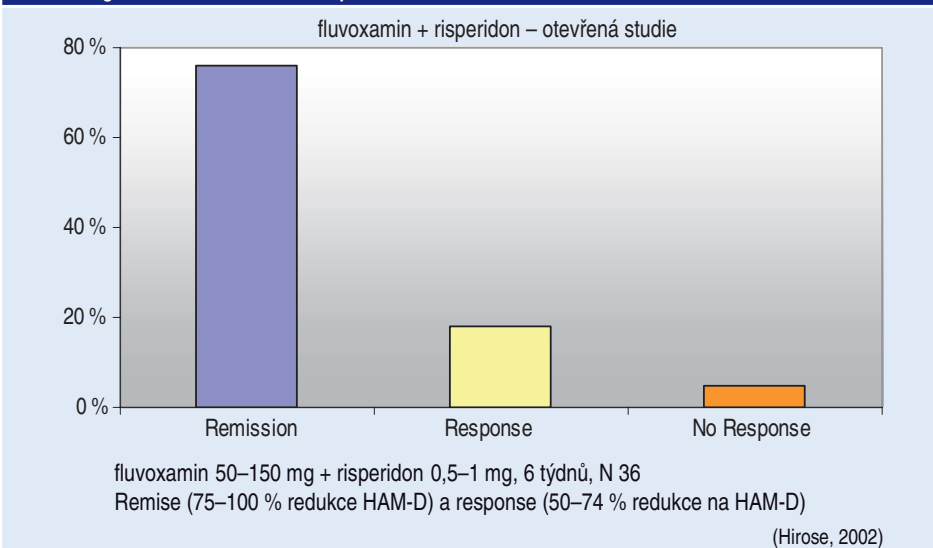
noterapie clozapinem u rezistentní psychotické deprese byla kazuisticky popsána u 3 pacientů v monoterapii při 4–6leté léčbě bez relapsu (21). V jiné kazuistické sérii je popisována efektivita monoterapie clozapinem u pacientů s velkou depresí, kognitivním deficitem a agitovaností (14). Úspěšnou kazuistiku augmentace maprotilinu clozapinem u rezistentní deprese popsal Hrdlička (9).

Risperidon

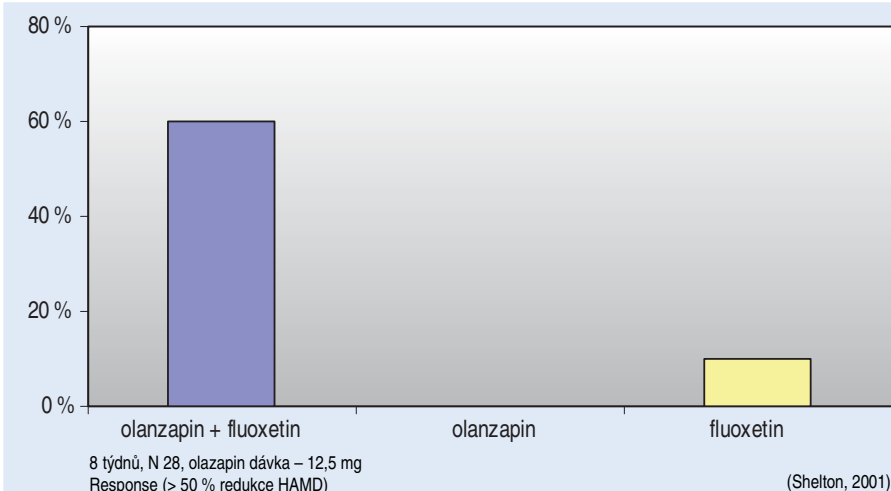
Účinnost augmentace risperidonem v kombinaci se SSRI byla prokázána v řadě otevřených studií a kazuistických sdělení (17, 18, 26).

Placebem kontrolovaná studie (22) u 119 non-respondérů na SSRI prokázala účinnost augmentace citalopramu risperidonem. Přidání risperidonu

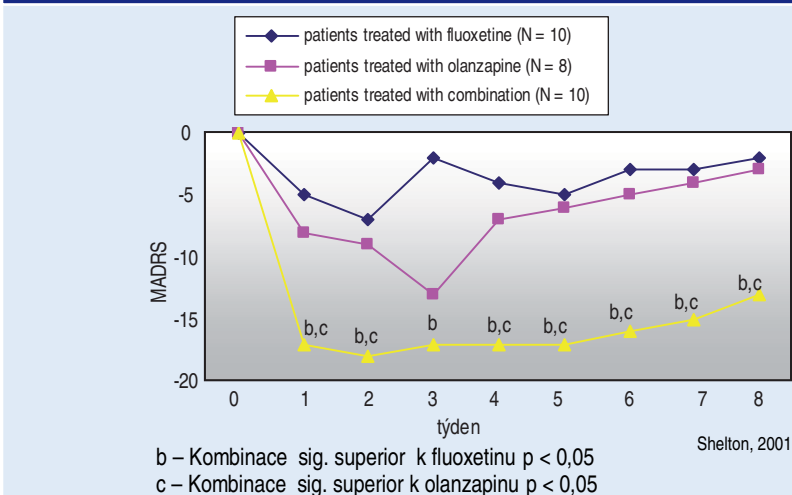
Graf 1. Augmentace fluvoxaminu risperidonem



Graf 2. Dvojitě slepé srovnání monoterapie olanzapinem, monoterapie fluoxetinem a kombinace olanzapinu s fluoxetinem – hodnocení odpovědi podle HAMD



Graf 3. Dvojitě slepé srovnání monoterapie olanzapinem, monoterapie fluoxetinem a kombinace olanzapinu s fluoxetinem – hodnocení MADRS



v dávce 0,5–2 mg denně vedlo k výraznému zlepšení již od 4. dne léčby a po 4 týdnech léčby bylo dosaženo remise u 52 % pacientů. Tato studie však byla prezentována jen ve formě abstraktu.

V další otevřené studii byla sledována efektivita augmentace fluoxaminu risperidonom u rezistentní deprese (8) – graf 1.

Olanzapin

V současnosti je k dispozici nejvíce údajů o augmentační léčbě olanzapinem. V 8týdenní dvojitě slepé studii byla srovnávána léčba u rezistentních pacientů po 6týdenní léčbě fluoxetinem a 4týdenní léčbě alespoň jedním jiným antidepresivem. Poté byli pacienti léčeni fluoxetinem nebo olanzapinem a nebo kombinací olanzapinu s fluoxetinem. Odpověď na léčbu byla signifikantně vyšší při kombinaci fluoxetinu a olanzapinu – graf 2 a graf 3 (24).

Metaanalýza dvou dvojitě slepých studií prokázala účinnost augmentace olanzapinu k monoterapii fluoxetinem u celkem 797 rezistentních depresivních pacientů, kdy po 8týdenní léčbě do-

šlo k signifikantnímu zlepšení – hodnoceno škálou Montgomery Asbergové – MADRS (6). V další otevřené dlouhodobé studii u 145 pacientů došlo při kombinaci olanzapinu s fluoxetinem k signifikantnímu zlepšení v 8. týdnu léčby a zlepšení se udrželo po dobu 76 týdnů léčby (5). Další otevřená studie srovnávala účinnost kombinace olanzapinu (dávka 5–10 mg) a fluoxetinu (v dávce 40–60 mg s monoterapií venlafaxinem v dávce 225–375 mg). Po 24 týdnech léčby došlo k nesignifikantně většímu zlepšení ve skupině s kombinací (1). Ve studii Sheltona (25) bylo 500 pacientů s anamnézou neúčinnosti na SSRI a následně s neúčinností léčby nortriptylinem zařazeno do otevřeného srovnání léčby kombinací olanzapinu (6–12 mg denně) a fluoxetinu (25–50 mg denně), nebo monoterapií olanzapinem (6–12 mg denně) nebo monoterapií fluoxetinem (25–50 mg denně) a nebo monoterapií nortriptylinem (25–175 mg denně). Efektivita léčby kombinací olanzapinem s fluoxetinem se signifikantně nelišila od ostatní léčby, ale bylo dosaženo rychlejšího nástupu účinku.

Quetiapin

O použití quetiapinu v augmentační léčbě farmakorezistentní deprese existuje relativně málo údajů. Otevřená pilotní studie augmentovala quetiapinem 40 pacientů po neúspěšné 4týdenní léčbě citalopramem a srovnávala augmentaci quetiapinem s augmentací haloperidolem. Quetiapin byl signifikantně lepší ve zlepšení úzkosti, depresivní nálady, pocitů viny, spánku a sebevražedných myšlenek (30).

Zotepin

Zotepin se v kombinaci s paroxetinem ukázal efektivní v malé otevřené studii při léčbě psychotické deprese v kombinaci s paroxetinem (31) a v jiné otevřené studii v kombinaci s amitriptylinem či maprotilinem (32).

Ziprasidon

Účinnost ziprasidonu v augmentaci u rezistentních depresí byla sledována ve dvou otevřených studiích. Ve studii Dunnera et al. (7) bylo 40 pacientů neúspěšně léčených sertralinem po dobu 6 týdnů převedeno na 4týdenní terapii jiným SSRI nebo antidepresivem s jiným mechanismem účinku. V další léčbě u nonrespondérů byla kombinace sertralinu se ziprasidonom signifikantně efektivnější než monoterapie sertralinem. V druhé otevřené studii dostalo 18 nonrespondérů na různá antidepresiva v další 6týdenní léčbě k SSRI ziprasidonu. U 50 % pacientů bylo při kombinaci dosaženo odpovědi a u 27 % pacientů bylo dosaženo remise (20).

Amisulprid

Monoterapie amisulpridem v nízkých dávkách 50 mg/den se ukázala účinnou v dvojitě slepých studiích v léčbě dystymie (13). Klinické zkušenosti z našeho pracoviště ukazují na možnost užití augmentace antidepresiv amisulpridem. U všech pacientů jsme však pozorovali hyperprolaktinémii (12). Dle našich vědomostí nebyla dosud publikována studie popisující efektivitu amisulpridu v léčbě rezistentní deprese.

Aripiprazol

Aripiprazol je antipsychotikum s unikátním mechanismem účinku. Jde o parciálního agonistu D2 a 5HT1 receptorů a antagonistu na 5HT2 receptorech. O jeho antipsychotické účinnosti bylo opakovaně referováno (28) a v nedávné době byly publikovány 4 malé otevřené studie, které ukazují na možnost užití aripiprazolu v kombinaci s antidepresivy (3, 20, 27).

Závěr

Léčba rezistentní deprese je velmi obtížná a je nutno vždy znovu diferenciatně diagnosticky zvažovat, zda byla stanovena správná diagnóza a zda byl

pacient léčen adekvátním způsobem. Nelze opominout somatický stav a jinou komorbiditu a psychosociální faktory. Pokud se rozhodneme k augmentaci, máme na výběr širokou paletu augmentačních postupů, nicméně většina z nich není podložena dvojité slepými studiemi. Nicméně taková je realita většiny našich pacientů a je na spolupráci lékaře s pacientem, jakou léčbu nakonec zvolí. Atypická antipsychotika se zdají být velmi dobrou augmentační strategií, kdy v kombinaci s an-

tidepressivní léčbou dochází k rychlejšímu nástupu účinku. V dávkování doporučujeme terapeutickou dávku antidepressiva spíše při horní hranici terapeutického rozpětí a nižší dávku atypického antipsychotika spíše při dolní hranici terapeutického rozmezí. Pokud je léčba efektivní, lze doporučit pokračovat 1 rok a pak zvážít vysazení antipsychotika. Nezbytně nutné je monitorování nežádoucích účinků. Není jasně stanovená délka užívání AAP v augmentaci antidepressiv. Otevřené studie uka-

zují, že pokud se dostaví augmentační efekt antipsychotik, je možné podávat AAP několik týdnů i rok. V takovém případě bychom však měli velmi bedlivě monitorovat nežádoucí účinky.

Podpořeno VZ MZČR MZ0PCP2005

MUDr. Dagmar Seifertová, CSc.

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03, Praha 8
e-mail: seifertova@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

1. Aarnell G, Borjesson A, Eder D, Olausson B, Hetta J. Treatment resistant major depression – a comparison of fluoxetine/olanzapine combination therapy with venlafaxine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002, 5 (Suppl. 1) P3 E013.
2. Arsin DE, Kushner MG, Fahnhorst TA. Treatment of residual anxiety symptoms with adjunctive aripiprazole in depressed patients taking selective serotonin reuptake inhibitors. *J Affect Disord*. 2005;86: 99–104.
3. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2004; 16: 189–94.
4. Bareš M, Kopeček M. Léčba psychotické deprese – akutní a pokračovací farmakologická léčba. *Psychiatrie pro praxi*, 2005.
5. Corya S, Andersen S, Dube S: Long-term olanzapine-fluoxetine use in major depressive disorder. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2002, 12 (Suppl. 3): S 179, Abstract.
6. Dube S, Andersen S, Paul S et al. Metaanalysis of olanzapine-fluoxetine use in treatment-resistant depression. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2002, 12 (Suppl. 3): S179, Abstract.
7. Dunner D, Amsterdam J, Shelton R, Hassman H, Rosenthal M, Romano S. Adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: A pilot study. 2003, APA Annual meeting, NR 238, Abstract.
8. Hirose S, Ashby C. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. *J Clin Psychiatr* 2002, 63, 733–736.
9. Hrdlička M. Combination of clozapine and maprotiline in refractory psychotic depression. *Eur Psychiatry*, 2002, 17(8), 484.
10. Kennedy SH, Eisfeld B, Meyer J, Bagby R. Antidepressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response. *Hum Psychopharmacol* 2001, 16: 105–114.
11. Kennedy SH, Lam RV. Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: a focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disord* 2003, 5 (Suppl. 2): 36–47.
12. Kopeček M, Bareš M, Švarc J, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004b; 25: 419–22.
13. Kopeček M. Amisulprid. *Remedia* 2002; 12: 164–170.
14. Macaeach N, Dolberg OT, Hirschmann S, Dannon P, Grunhaus LJ. Clozapine for the treatment of agitated-depressed patients with cognitive impairment: a report of three cases. *Clin Neuropharmacol*. 1998; 21: 132–4.
15. Náhúnek K, Švestka J, Mišurec J, Rodová A. Klinické zkušenosti s clozapinem. *Československá psychiatrie*, 71,1975, č. 1, s. 11–20.
16. Nelson JC: Managing treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl. 1): 5–12.
17. O'Conner M, Silver H. Adding risperidone to selective serotonin reuptake inhibitor improves chronic depression. *J Clin Psychopharmacol* 1998, 18: 89–91.
18. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psych* (1999). 60, 256–259.
19. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Aripiprazole Augmentation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(10): 1326–1330.
20. Papakostas, GI, Petersen, TJ, Nierenberg, AA, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-Resistant Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65, 217–221.
21. Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long term effectiveness of clozapine in treatment resistant psychotic depression. *Biol. Psychiatry* 1996, 40: 253–258.
22. Rappaport M, Causo C, Loescher A, Laser R. Preliminary results from the risperidone augmentation in resistant depression. *APA Annual Meeting*, 2003, NR 179. Abstract
23. Rothschild JA, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, van Campen LE, Sanger (tm), Tollefson GD. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 365–373.
24. Shelton R, Tollefson G, Tohen M. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001, 158: 131–134.
25. Shelton R, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs S, Tollefson GD. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry*. 2005, 66(10) 1289–97.
26. Schar V, Leonhardt M, Agelink A, Klierer E. Risperidone in the treatment of patients with delusional depression. *Pharmacopsychiatry* 1995, 28: 210.
27. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(10): 1216–20.
28. Švestka J, Votava M. Aripiprazol. *Farmakoterapie* 2005; 1: 239–248.
29. Tohen M, Banov MD, Zarate CA et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow up. *J Clin Psychiatry*. 1994, 55: 295–300.
30. Vavrušová L. Quetiapine in the treatment of non-psychotic depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002, 5 (Suppl. 1) P2 E037.
31. Wolfersdorf M, Barg T, König F, Leibfarth M, Grunewald I. Paroxetine as antidepressant in combined antidepressant-neuroleptic therapy in delusional depression: observation of clinical use. *Pharmacopsychiatry*. 1995; 28: 56–60.
32. Wolfersdorf M, König F, Straub R. Pharmacotherapy of delusional depression: experience with combinations of antidepressants with the neuroleptics zotepine and haloperidol. *Neuropsychobiology*. 1994; 29: 189–93.