

NOVINKY V LÉČBĚ BIPOLÁRNÍ DEPRESE

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

Nejprve jsou shrnuty obecné zásady léčby bipolární poruchy. Dále se sdělení zabývá léčbou bipolární deprese. Do popředí zájmu se nyní dostávají v této indikaci antipsychotika II. generace. Nedávno byly publikovány dvě dvojité slepé kontrolované studie u bipolární deprese s olanzapinem a quetiapinem. Detailně jsou uváděny výsledky dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované studie s quetiapinem. Monoterapie quetiapinem v dávkách 300 a 600 mg denně vedla ke statisticky signifikantně většímu zlepšení než placebo ve všech použitých škálách, hodnotících ovlivnění depresivní a úzkostné symptomatologie, spánku a kvalitu života již od prvního týdne, a byla dobře tolerována. Klíčová slova: bipolární deprese, antipsychotika II. generace, quetiapin, olanzapin.

NEW TREATMENT POSSIBILITIES FOR BIPOLAR DEPRESSION

At first general principles of treatment of bipolar disorder are summarized. Further the paper is dealing with the treatment of bipolar depression. In this indication the treatment with atypical antipsychotics is becoming a point of interest. Recently, two double-blind, randomized placebo-controlled studies in patients with bipolar depression comparing olanzapine and combination of olanzapine and fluoxetine with placebo and quetiapine with placebo were published. Quetiapine monotherapy at doses of 300 and 600 mg pro die demonstrated statistically significant improvement in all scales evaluating depressive and anxiety symptomatology, quality of sleep and quality of life compared with placebo from week 1 onward and was well tolerated.

Key words: bipolar depression, the 2nd generation of antipsychotics, quetiapine, olanzapine.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 3: 128–130

Bipolární porucha (BP) je psychická porucha, která je v poslední době v popředí zájmu psychiatrů. Je k tomu nepochybně řada důvodů, včetně farmakoekonomických. BP je charakterizována střídáním manických (hypomanických) a depresivních epizod. Jsou-li manické a depresivní příznaky přítomny v rámci jedné epizody, jedná se o epizodu smíšenou.

Základním principem léčby BP je léčit chorobu, ne epizodu. Léčba je proces, který má svoji dynamiku a více či méně ohraničené léčebné fáze: 1. akutní léčbu (trvání cca 2 měsíce), kdy cílem je dosažení plné remise a adekvátního fungování, 2. pokračovací léčbu (trvání do 1 roku) s cílem zabránit relapsu a přesmyku do opačného pólu a 3. udržovací (= profylaktickou, preventivní) léčbu s trváním déle než jeden rok. Profylaktická léčba začíná údravou (to znamená trvání remise minimálně 2 měsíce) a hlavním cílem je prevence rozvoje nových epizod. Při volbě léčby je nutno zvažovat závažnost, klinický obraz a stávající léčbu (2, 4, 7).

Depresivní epizoda v rámci bipolární poruchy (bipolární deprese, BD) je specifikována závažností, přítomností nebo nepřítomností psychotických příznaků a přítomností nebo nepřítomností somatického syndromu. BD mívá často obraz útlumové deprese a začátek jednotlivých epizod může být spojen se zátěžovými situacemi.

Léčba bipolární deprese

Názory na léčbu BD se rychle mění. Přibývají metodicky kvalitní studie zabývající se touto problematikou, které ovlivňují tvorbu algoritmu léčby, a je možno říci, že algoritmy (guideliny, vodítka, standardy, návody, doporučení) léčby BD patří v současnosti k nejdynamičtějším ze všech algoritmů. Aktuální léčba

BD zahrnuje široké spektrum léčebných přístupů – lithium, antikonvulziva, antidepresiva, antipsychotika, stimulační metody (elektrokonvulzivní terapie, repetitivní transkraniální stimulace). Lithium a antikonvulziva (hlavně lamotrigin) byly v této indikaci dostatečně zkoušeny. Účinnost antidepresiv byla úspěšně testována v klinických studiích bez ohledu na to, zda se jednalo o depresivní epizodu v rámci rekurentní depresivní (unipolární deprese) nebo bipolární poruchy. Teprve v poslední době se provádí studie cílené specificky na BD. Antipsychotika (AP) se dostávají v poslední době do popředí zájmu. Užití nefarmakologických přístupů zůstává omezeno na farmakorezistentní a psychotické formy. Repetitivní transkraniální stimulace je v této indikaci experimentální metodou.

Antipsychotika

AP I. generace zaujímají již řadu let významné místo v léčbě středně těžkých a těžkých manických epizod, kde představují optimální rychle účinnou léčbou ať již v monoterapii nebo v kombinaci se stabilizátory nálady. Je to do určité míry i podmíněno jejich dostupností v injekční formě. Naproti tomu u BD je situace poněkud komplikovanější. AP I. generace jsou spojována s možností rozvoje depresivní symptomatologie a zřejmě z těchto důvodů nebyla v léčbě BD užívána s výjimkou psychotické formy deprese.

Naproti tomu AP II. generace postupně rozšiřují své indikace na celé spektrum afektivních poruch. Kromě menšího výskytu extrapyramidové symptomatologie jsou AP II. generace účinnější v léčbě negativních příznaků, kognitivní dysfunkce a depresivních symptomů, což je často uváděno jako širší spektrum terapeutické účinnosti (9). V současné době jsou v ČR dostupné: amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin,

quetiapin, risperidon, ziprasidon a zotepin. Všechny jsou v tabletové perorální formě, olanzapin a risperidon také jako rychle v ústech rozpustné tablety, olanzapin a ziprasidon máme k dispozici ve formě krátce účinných intramuskulárních injekcí, a risperidon navíc jako koncentrát a dlouhodobě působící injekční AP (5). Jsou považována za první volbu u psychotické deprese, tj. deprese s psychotickými rysy (ať již v rámci unipolární či bipolární deprese) a na druhém či třetím kroku volby u těžké nepsychotické deprese, resp. farmakorezistentní deprese (1, 7, 8). Podobně k léčbě BD přistupují i naše české algoritmy, které jsou nyní ve stadiu zpracování pro publikační formu.

Nedávno byly publikovány in extenso dvě studie zaměřené na léčbu BD, recentně publikovaná se týkala quetiapinu, dříve provedená studie olanzapinu (2, 12).

Quetiapin

Velká dvojité slepá studie hodnotila účinnost, snášenlivost a bezpečnost quetiapinu u BD. Studie byla dále cílena na zhodnocení některých specifických aspektů deprese, tj. ovlivnění úzkosti, kvality spánku a kvality života. Jednalo se o 8týdenní multicentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které byli zahrnuti ambulantní pacienti s diagnózou BD typu I a II (kromě depresivních i hypomanických epizod), kteří dosáhli celkového skóre minimálně 20 v 17 položkové Hamiltonově škále pro hodnocení depresivní symptomatologie (HAMD). Účinnost byla hodnocena kromě HAMD pomocí škály Montgomeryho a Asbergové pro depresi (MADRS), celková závažnost onemocnění dle škály pro celkový klinický dojem (CGI), ovlivnění úzkosti dle Hamiltonovy škály pro hodnocení úzkosti

Tabulka 1. Nepřímé srovnání dvojité slepých kontrolovaných studií s olanzapinem a quetiapinem u bipolární deprese (modifikováno dle 2, 12)

	počet léčených	Effect size (ES)	předčasně ukončilo
olanzapin	370	0,32	51,6%
olanzapin + fluoxetin	86	0,68	36%
placebo	377		61,5%
quetiapin 300 mg	181	0,67	32%
quetiapin 600 mg	180	0,81	46%
placebo	180		41%

Tabulka 2. Charakteristiky respondérů na lithium, lamotrigin a olanzapin (dle 6)

	rodinná anamnéza	osobní anamnéza	průběh	mezi epizodami	komorbidita
lithium	BP	0	epizodický, převaha depresí	úplná remise	0
lamotrigin	úzkostné poruchy, závislosti	úzkostné poruchy, závislosti	neepizodický, převaha depresí	neúplná remise, reziduální depresivní příznaky	závislosti, úzkostné poruchy
olanzapin, a AP II. generace	psychózy	psychotické příznaky	neepizodický, převaha mánií	neúplná remise, reziduální depresivní příznaky	psychotické příznaky

(HAMA), ovlivnění spánku dle pítburgské škály (PSI) a kvalita života dle speciální škály (Q-LES-Q) (2). Nemocní byli randomizováni na léčbu placebem nebo quetiapinem v cílové dávce 300 mg (dosaženo postupnou titrací 4. den léčby, $n=172$) a 600 mg (postupnou titrací dosaženo 8. den, $n=178$).

Celkem bylo randomizováno 542 nemocných, hodnoceno bylo 511 a studií dokončilo 326 léčených. Dle škály MADRS a HAMD došlo k významně vyšší průměrné redukci celkového skóre vzhledem k výchozím hodnotám na aktivní látce již od 1. týdne oproti placebu. U jednotlivých položek MADRS došlo k významné změně vzhledem k výchozím hodnotám u 9/10, resp. 8/10 položek na dávkách 600, respektive 300 mg denně včetně příznivého ovlivnění suicidálních myšlenek. Léková odpověď (minimálně 50% snížení celkového skóre MADRS) a remise (MADRS celkové skóre maximálně 12) se vyskytovala na konci léčby významně častěji na quetiapinu než na placebu. Další aspekt hodnocení byl tzv. „effect size“ (ES, velikost změny), zohledňující průměrnou změnu a velikost standardní odchylky; výraznou účinnost srovnávané látky prezentuje hodnota $ES > 0,79$ a malou $< 0,4$. V této souvislosti je zajímavé, že se potvrzuje účelnost dělení BD na typ I a II, protože jde zřejmě o dvě odlišné subpopulace nemocných, rozdílných i z hlediska účinnosti léčby (10, 11). Quetiapin v obou dávkách měl vyšší hodnoty ES u BD typu II. Z detailnější analýzy vyplynulo, že rychlí cykléři reagovali stejně jako nemocní s klasickým průběhem a změna celkového skóre MADRS nebyla závislá na sedaci. Celkové skóre HAMA a závažnost onemocnění dle CGI byly také vzhledem k výchozím hodnotám významněji redukovány que-

tiapinem v obou dávkách než placebem. Podobné výsledky byly dosaženy v hodnocení spánku a kvality života.

Z vedlejších účinků se nejčastěji na quetiapinu vyskytovalo sucho v ústech, sedace, somnolence, závratě a zácpa (všechny uvedené také významně častěji ve srovnání s placebem) ve shodě s tím, co je známo o quetiapinu v jiných indikacích. Průměrná změna hmotnosti na quetiapinu byla vyšší než na placebu (1,6/1,0 versus 0,2 kg), podobně byl na quetiapinu významně častější nárůst hmotnosti vyšší než 7% vzhledem k bazálním hodnotám (9,0/8,5 versus 1,7 kg). Incidence mánie a/nebo hypománie na obou dávkách aktivní látky se nelišila významně od incidence na placebu.

Jedná se o první velkou, úspěšnou kontrolovanou studii u pacientů s BD typu I nebo II. Monoterapie quetiapinem v obou dávkách vedla k signifikantně většímu zlepšení než placebo ve všech použitých škálách (MADRS, HAMD, HAMA, CGI, PSQI, and Q-LES-Q) a byla dobře tolerována.

Olanzapin

Další AP II. generace, které bylo cíleně zkoušeno v léčbě BD, byl olanzapin (12). Studie srovnávající olanzapin, kombinaci olanzapin + fluoxetin a placebo zjistila, že kombinace byla významně neúčinnější. Z hlediska ovlivnění individuálních položek MADRS byl olanzapin a kombinace obou aktivních látek signifikantně účinnější ve zlepšení vegetativních příznaků, avšak pouze kombinace zlepšila jádrové příznaky deprese (zřejmě a udávaná deprese, únavnost, neschopnost cítění, pesimistické myšlení) a nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v ovlivnění suicidálních myšlenek.

Při hodnocení lékové odpovědi a remise byla kombinace obou aktivních látek signifikantně účinnější než olanzapin a placebo (12).

Tabulka 1 uvádí nepřímé srovnání dvojité slepých kontrolovaných studií s olanzapinem a quetiapinem. Toto nepřímé, orientační srovnání ukazuje, že klinický významný efekt u BD v těchto studiích měla kombinace olanzapinu a fluoxetinu a monoterapie quetiapinem v dávce 300 a 600 mg denně, zatímco efekt olanzapinu v monoterapii byl malý. Zjištěné rozdíly mohou souviset s řadou metodických rozdílů včetně dávky a studované populace.

V rámci diskuze o postavení AP II. generace v léčbě BP je praktický a velmi užitečný pohled P. Grofa. Autor na základě svých dlouhodobých zkušeností upřesňuje klinický profil nemocného, který optimálně reaguje na uvedené možnosti léčby – lithium, lamotrigin a olanzapin (6). V této souvislosti bychom si opět měli uvědomit, že základem optimální volby je důkladná anamnéza, včetně anamnézy rodinné a farmakologické. Grofovy charakteristiky respondéra na lithium, lamotrigin a olanzapin jsou shrnuty v tabulce 2.

Lithioví respondéři mají pozitivní rodinnou anamnézu, trpí klasickou formou bipolární poruchy, s převahou depresivních fází, mezi epizodami mají plné remise. U respondérů na lamotrigin zjišťujeme v rodinné i osobní anamnéze výskyt úzkostných poruch a závislosti na návykové látce, mezi epizodami bývá častá reziduální depresivní symptomatologie. Naproti tomu u nemocných dobře reagujících na olanzapin (a zřejmě i další atypická AP) nacházíme v rodinné a osobní anamnéze psychotické příznaky, mají vyšší výskyt manických epizod, mezi epizodami přetrvává reziduální symptomatologie. Z uvedeného vyplývá, že AP II. generace jsou úspěšná hlavně u nemocných, kteří by mohli být volněji označováni jako nemocní se schizoafektivní poruchou (SA). Koncepce SA se měnila v průběhu času a SA byla střídavě řazena spíše ke schizofrennímu nebo afektivnímu spektru. V praxi při volbě léčby však vycházíme z toho, že přítomnost schizofrenní a afektivní symptomatologie má stejnou váhu. AP II. generace by mohla úspěšně ovlivnit obě komponenty. V posledních letech bylo překvapivě málo kontrolovaných studií cílených na léčbu SA. Léčba nemocných byla obvykle hodnocena v rámci souborů schizofrenních nebo bipolárních nemocných. Při pohledu na léčbu SA z historického aspektu můžeme konstatovat, že v 70. letech bylo v popředí zájmu lithium, v 80. letech antikonvulziva a 90. léta jsou charakterizována nástupem AP II. generace (3).

V současné době zůstává otázkou, zda AP II. generace je možno považovat za stabilizátory nálad, tj. zda jsou v monoterapii úspěšná u mánií, depresí i při profylaktickém podávání.

I když je velmi pravděpodobné, že nastupující generace psychiatrů se dočká objektivních prediktorů účinnosti rozdílných léčebných postupů u jedince, zatím je v běžné klinické praxi nemáme a musíme se řídit tím, co je dostupné. I v dnešní době ekonomického a časového tlaku psychiatři u lůžka i v ambulantní praxi musí věnovat nemocnému čas, empatii a své znalosti, které jim umožní najít optimální léčbu pro jejich nemocného.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU Brno a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice

e-mail: eceska@med.muni.cz

Literatura

1. American Psychiatric Association Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl.4): 2–50.
2. Calabrese JR, Keck PE Jr, MacFadden W et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
3. Češková E, Kašpárek T. Kdy je polyfarmakoterapie léčbou první nebo druhé volby? II. část. *Čes. a slov. Psychiatrie* 2003; 99: 189–193.
4. Češková E, Kašpárek T. Léčba bipolární deprese. *Čes. a slov. Psychiatrie* 2004; 100: 229–237.
5. Češková E. Schizofrenie a její léčba. Praha, Maxdorf, 2005.
6. Grof P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (suppl 5): 53–61.
7. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorder. Part I.: treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 115–124.
8. Herman E, Grof P, Hovorka J et al. Bipolární porucha v: Postupy v léčbě psychických poruch (Eds. Seifertová D, Praško J, Hoschl C.) Amepra, 2002, 94–126.
9. Möller HJ. State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 204–214.
10. Rihmer Z, Pestalitiy P. Bipolar II disorder and suicidal behaviour. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 667–673.
11. Suppes T, Dennehy EB. Evidence-based long-term treatment of bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 10): 29–30.
12. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.