

Antidepressiva v léčbě bipolární deprese

MUDr. Tomáš Novák, MUDr. Martin Bareš

Psychiatrické centrum Praha

Užívání antidepressiv v léčbě bipolární afektivní poruchy zůstává kontroverzním tématem. Navzdory častému užívání v klinické praxi nejsou dosud uspokojivě zodpovězeny zásadní otázky týkající se účinnosti a bezpečnosti podávání antidepressiv v akutní i dlouhodobé léčbě bipolární poruchy. Sdělení nabízí současný pohled na místo antidepressiv v léčbě depresivní epizody bipolární poruchy, včetně obecných doporučení pro praxi.

Klíčová slova: bipolární deprese, antidepressiva, přesmyk do mánie.

Antidepressants in the treatment of bipolar depression

The use of antidepressants in the treatment of bipolar disorder remains controversial. Despite the frequent use in clinical practice, the fundamental questions regarding the efficacy and safety of antidepressants in both acute and long-term treatment of bipolar disorder have not yet been satisfactorily answered. The article offers a current view of the place of antidepressants in the treatment of bipolar depression, including general recommendations for clinical practice.

Key words: bipolar depression, antidepressants, switch to mania.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(2): 72–75

Úvod

O kvalitě a délce života nemocného s bipolární poruchou rozhoduje především počet a trvání depresivních epizod (1). Typický pacient s bipolární poruchou typu I stráví 3–5krát více času v depresi než v hypománii/mánii (2) a v případě bipolární poruchy typu II jde až o 30–40krát delší období (3). Hlavním rizikem neléčené depresivní epizody je sebevražedné jednání. Dle dlouhodobých sledování je celoživotní riziko dokonané sebevraždy u osob s bipolární poruchou 15–25krát vyšší než v obecné populaci (4). Pacient v depresi je dále ohrožen zdravotními komplikacemi vlivem omezené aktivity, omezeného příjmu potravy a tekutin, zvýšené spotřeby cigaret, alkoholu a dalších návykových látek či zanedbávání zdravotních problémů (existujících či nově vzniklých). S počtem depresivních epizod navíc u nemocného i v asymptomatickém období klesá šance na udržení či utváření uspokojivých interpersonálních vztahů, získání přiměřeného vzdělání, nalezení a udržení zaměstnání a tím i finanční soběstačnosti. Včasná a razantní léčba depresivní epizody znamená předcházení či snížení rizika těchto zdravotních a psychosociálních následků. V klinické praxi se nelze spokojit pouze s léčebnou odpovědí (ta je bohužel ve většině studií považována za kritérium úspěchu), neboť reziduální subdepresivní příznaky jednak negativně ovlivňují kvalitu života, jednak jsou silným prediktorem nové (obvykle opět depresivní) epizody (5). Účinných postupů v léčbě bipolární deprese dle měřítek medicíny založené na důkazech není bohužel

mnoho a klinický výzkum zde stále zůstává mnoho dlužen.

Farmakoterapie bipolární deprese

V akutní léčbě bipolární deprese (BD) dosud prokázaly účinnost v dostatečně velkých kontrolovaných studiích pouze *quetiapin* v monoterapii a kombinace *olanzapin + fluoxetin* (6, 7). Tyto léčebné postupy jsou také jediné oficiálně schválené pro BD americkým úřadem pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration). Ostatní farmakologické postupy dosud nemají z pohledu regulačních úřadů dostatek důkazů pro svou účinnost. Ani v doporučených postupech renomovaných odborných společností nenajdeme silnější oporu pro volbu léčebné intervence (za všechny (8)). Většina navržených postupů se opírá o otevřené sledování či malé kontrolované studie (např. lithium a valproát) a autory doporučených postupů jsou obvykle hodnoceny jako potenciálně účinné či nadějně. Situace se navíc relativně rychle mění. Příkladem může být osud *lamotriginu*, který byl v první kontrolované studii účinnější než placebo a většina doporučených postupů jej zařadila mezi léky volby u pacientů s aktuální depresí a bez anamnézy závažné mánie. Za výhodnou se u těchto pacientů považovala možnost pokračovat v terapii lamotriginem i v udržovací terapii. Následující 4 kontrolované studie nicméně původní náález nepotvrdily a lamotrigin postupně svou pozici léku volby v akutní léčbě BD opouští (9). Podobně otevřené studie naznačovaly účinnost *aripiprazolu*, ale dvě kontrolované studie

již rozdíl mezi placebem nenašly (10). Tabulka 1 nabízí přehled léčiv testovaných u BD, včetně síly důkazu jejich účinnosti.

Antidepressiva v léčbě bipolární deprese

Antidepressiva (AD) v léčbě BD zůstávají kontroverzním tématem. Přestože **není žádné AD v monoterapii či jako přídatná léčba v indikaci BD schváleno žádným regulačním orgánem** (vyjma fluoxetinu v kombinaci s olanzapinem), je jejich užívání v klinické praxi velmi rozšířeno a představuje jednu z nejčastějších „off-label“ léčebných intervencí u **bipolární poruchy**. Mezinárodní i české **doporučené postupy** užívání AD u BD jako přídatnou léčbu ke stabilizátorům nálady (SN) sice nevykládají, ale doporučují jejich užití se zvýšenou opatrností v případě vážné deprese nebo pokud selhaly předchozí léčebné postupy. Dále postupy shodně doporučují užívat AD po časově omezenou dobu, konkrétně jejich postupné vysazení po 8–12 týdnech po dosažení normalizace nálady (8).

Důvodů pro obezřetnost při užívání AD je několik:

1. **není bezpečně prokázáno, že jsou AD u BD účinná,**
2. existuje riziko **zhoršení průběhu onemocnění** při užívání AD (přesmyk do hypománie, mánie či smíšené epizody nebo navození rychlého cyklování),
3. není vyřešena otázka **délky užívání AD** v případě pozitivní odpovědi na akutní léčbu,

Tabulka 1. Účinnost a schválení jednotlivých léčiv v akutní léčbě bipolární deprese

	Síla důkazů v klinických studiích	Schváleno v indikaci BD	Poznámky
typická antipsychotika	0	N	riziko navození deprese
olanzapin	+	N	mírně lepší než PLC, horší než kombinace OLA + FLX
olanzapin + fluoxetin	++	S*	průměrné dávky v RCT: OLA 7,5 mg a FLX 40 mg p.d.
quetiapin	++	S	účinek prokázán u dávek 300 a 600 mg p.d.
aripiprazol	0	N	otevřené studie pozitivní, 2 RCT účinek nepotvrdily
lithium	+	N	antisuicidální efekt, antidepresivní efekt > 0,8 mmol/l
valproát	+	N	3 malé RCT a otevřené studie, dávky ± 1200 mg p.d.
lamotrigin	0	N	5 RCT, pouze 1 potvrdila účinek
antidepresiva	+	N	účinnost? riziko přesmyku?

Vysvětlivky: 0 – nejsou důkazy pro účinnost nebo v placebem kontrolovaných studiích účinnost neprokázána, + – pozitivní nálezy, ale výsledky jsou nejednoznačné (pouze nekontrolované studie) či kontroverzní, ++ – pozitivní nález ve 2 velkých placebem kontrolovaných studiích; N – neschváleno pro léčbu bipolární deprese, S – schváleno pro léčbu bipolární deprese*, – v ČR není schváleno; BAP – bipolární afektivní porucha, BD – bipolární deprese, FLX – fluoxetin, OLA – olanzapin, p.d. – pro die, PLC – placebo, RCT – randomizovaná kontrolovaná studie

Tabulka 2. Klinické charakteristiky typické pro bipolární depresi. Charakteristiky s vysokou diferenciálně diagnostickou hodnotou jsou vyznačeny tučně (upraveno dle 11, 12)

Rodinná anamnéza
Bipolární porucha u příbuzných 1. stupně - Závislost u příbuzných 1. stupně
Začátek a průběh poruchy
Vysoká rekurence deprese (≥ 5 epizod) Nízký věk při 1. depresivní epizodě (< 25 let) - Krátké trvání depresivní epizody (< 3 měsíce v průměru) - Poporodní deprese
Klinický obraz
Příznaky atypické deprese (hypersomnie, hyperfágie a přírůstek váhy, psychomotorická retardace) Psychotické příznaky během depresivní epizody (zvláště ve věku < 35 let) - Emoční labilita, manické příznaky během deprese (tzv. smíšená deprese, tabulka 3) - Hypertymní temperament mimo depresi
Odpověď na antidepresiva
Přesmyk do hypománie/mánie - Nedostatečná odpověď na léčbu antidepresivy (> 3 neúspěšné léčebné pokusy) - Ztráta účinnosti antidepresiv (akutní, ale nikoli profylaktický účinek)
Jiné
Komorbidita (závislosti, úzkostné poruchy)

4. není jasné, zda dlouhodobé užívání AD jako přídatné léčby oddaluje rekurenci depresivní epizody lépe než samotný SN.

AD v monoterapii jsou dnes u pacientů s prokázanou bipolární poruchou považována za léčbu nevhodnou a nedoporučovanou. Tímto způsobem však mohou být léčeni pacienti s depresivní epizodou v rámci nerozpoznané bipolární poruchy. Důvodem chybné diagnózy může být přehlednutí epizody hypománie/mánie či smíšené epizody v anamnéze pacienta, zvláště tam, kde obrazu onemocnění dominují epizody depresivní nebo jsou přítomny jen krátké a nepočetné hypománie (bipolární porucha II typu). Mimoto je depresivní epizoda častěji než mánie prvním projevem bipolární poruchy, nemusela tedy dosud žádná epizoda elevace nálady v minulosti proběhnout. Spolehlivé odlišení bipolární

a unipolární varianty deprese neexistuje, nicméně dlouhodobá sledování ukazují na vcelku zřetelné rozdíly obou variant z hlediska charakteristiky symptomů, začátku a průběhu onemocnění, komorbidity a rodinné anamnézy (11, 12). Mezi typické charakteristiky BD patří i odpověď na léčbu, především reakce na užívání antidepresiv. Nejčastěji popisované jsou tři následující:

- přesmyk do hypománie, mánie či smíšené epizody**, častěji pokud je AD užíváno v monoterapii,
 - opakované selhání léčby AD** (3 a více neúspěšných adekvátních léčebných pokusů),
 - ztráta časné odpovědi při léčbě AD**, tzn. rychlé zlepšení a relativně časný návrat příznaků deprese (do 3 měsíců).
- Další charakteristické klinické znaky BD jsou uvedeny v tabulce 2. Čím více znaků pacient

splňuje, tím je diagnóza BD v jeho případě pravděpodobnější. Spolehlivou rozlišovací charakteristikou nicméně i nadále zůstává přítomnost spontánní (léčbou nenavozené) epizody hypománie/mánie event. epizody smíšené.

Účinnost antidepresiv v léčbě bipolární deprese

Dva nedávné přehledy kontrolovaných studií, které testovaly účinnost AD v léčbě BD, konstatují jejich mírnou superioritu proti placebu (13, 14). Z AD byly ve studiích použity paroxetin, fluoxetin, sertralin, citalopram, bupropion, venlafaxin, imipramin, desipramin a tranlycypromin. První přehledová práce podrobila analýze 12 studií s AD v léčbě BD, druhá, velmi recentní, navíc zahrнула šest nových studií. Pouze 6 z nich srovnávalo AD proti placebu. Tři z nich byly studie z 80. let, které testovaly AD v monoterapii, tedy postup dnes již nedoporučovaný. Zbylé tři studie srovnávaly účinek AD a placeba jako přídatné léčby k SN a pouze jedna vyzněla ve prospěch AD (již zmiňovaná studie (7)). Mezi studie neprokazující lepší účinnost AD proti placebu jako přídatné léčby patří i nedávná velká šestiměsíční randomizovaná studie, která se svým uspořádáním nejvíce blížila běžné klinické praxi (relativně volná kritéria k zařazení). V některých ukazatelích dopadla skupina s AD (paroxetin a bupropion) dokonce hůře (15). V dalších studiích, ve kterých byla srovnávána AD proti jinému AD, AD proti SN (nejčastěji lamotrigin) event. AD proti risperidonu (vše jako přídatná léčba), neukázalo žádné srovnání rozdíl. AD tedy nebyla horší než jiné intervence. Jiná recentní studie dále dokládá, že se u pacientů s manickými příznaky v průběhu

Tabulka 3. Smíšená deprese, předběžná kritéria (upraveno dle 20)

Přítomnost ≥ 2 kritérií pro hypománii/mánii (kromě euforie, zvýšeného sebehodnocení a grandiozity) v průběhu depresivní epizody (v rámci unipolární či bipolární poruchy)

Nejčastějšími hypomanickými/manickými příznaky jsou:

- zvýšená mentální aktivita (myšlenkový trysk nebo tlak myšlenek),
- podrážděnost/iritabilita,
- zvýšená motorická aktivita (psychomotorická agitace či neklid),
- zvýšená hovornost/mnohomluvnost.

deprese (tzv. smíšená deprese, definice tabulka 3) AD zhoršují prognózu obtíží (16). Některé dílčí analýzy naznačují, že pacienti s bipolární poruchou typu II by mohli z antidepresiv částečně profitovat, jejich zastoupení ve studiích však bylo nízké. Jiné klinické charakteristiky spojené s dobrou odpovědí na AD nebyly identifikovány. Obecně lze uzavřít, že pacienti s BD mají přibližně 2krát menší šanci, že se po antidepresivech zlepší než pacienti s unipolární depresí.

Riziko přesmyku do mánie/hypománie při užívání antidepresiv

Tři recentní přehledové studie se zabývaly rizikem přesmyku do mánie či hypománie při užívání AD (13, 14, 17). Nejnovější se vedle kontrolovaných studií zaměřila i na otevřená a naturalistická sledování (17). Riziko přesmyku v akutní léčbě bylo zjištěno v průměru u 14 % pacientů s bipolární poruchou typu I a u 7 % pacientů s typem II, zatímco při dlouhodobém užívání AD (více než 16 týdnů) stoupla incidence přesmyků na 23 %, resp. 14 %. Mezi riziková AD z hlediska přesmyku jsou počítána tricyklická antidepresiva a patrně i venlafaxin, zatímco SSRI a bupropion jsou považovány za relativně bezpečné preparáty. Riziko přesmyku je vyšší u pacientů bez souběžné léčby SN, zneužívajících návykové látky, s vyšším počtem předchozích depresivních epizod a vyšším počtem předchozích léčeb s AD.

Pokračovací léčba antidepresivy

Dosud nebyl kontrolovanými studiemi potvrzen profylaktický efekt AD při dlouhodobém užívání. Recentní metaanalýza kontrolovaných studií trvajících déle než 6 měsíců neprokázala preventivní účinek přidatné léčby AD na oddálení rekurence depresivní epizody ve srovnání s užíváním samotného SN (18). Celkový poměr benefitu (oddálení depresivní epizody) a rizika (navození manické epizody) byl při dlouhodobém užívání AD spíše nepříznivý, mírně převažovala rizika. Otevřené studie nicméně naznačují, že by u pacientů s dobrou odpovědí na akutní léčbu AD, bez rychlého cyklování

a časného přesmyku mohla AD oddalovat nástup další depresivní epizody (19). Bez dalšího výzkumu v této oblasti nelze činit jednoznačné závěry a doporučené postupy stále dlouhodobé užívání AD po odeznění deprese hodnotí jako nevhodné.

Shrnutí a doporučení pro praxi

Přesto, že je užívání AD v léčbě BD v klinické praxi běžným jevem, není jejich účinnost v této indikaci bezpečně prokázána a je obecně nižší než u unipolární deprese. Definitivně vyjasněna nejsou ani rizika užívání antidepresiv (přesmyk do hypománie/mánie, ovlivnění průběhu onemocnění při jejich dlouhodobém užívání apod.) v této indikaci.

Souhrnně lze k užívání AD v léčbě BD uvést následující doporučení:

1. AD není lékem 1. volby v léčbě BD, jejich užívání lze rezervovat až pro případ selhání jiných léčebných postupů (tabulka 1).
2. Z AD upřednostňovat SSRI a bupropion, AD nekombinovat, neužívat v monoterapii.
3. Užívání AD není vhodné u pacientů se smíšenou epizodou či smíšenou depresí, rychlým cyklováním a s anamnézou přesmyku do mánie po AD.
4. Neužívat AD dlouhodobě, po 8–12 týdnech od normalizace stavu postupně vysazovat.
5. Pro prevenci rekurence BD upřednostňovat schválená léčiva pro udržovací léčbu bipolární poruchy.
6. S obezřetností zvážit dlouhodobé užívání AD v kombinaci se SN u pacientů s dobrou odpovědí na akutní léčbu AD, s bipolární poruchou II, bez anamnézy přesmyku do mánie a bez rychlého cyklování nebo s anamnézou brzkého relapsu depresivní epizody po vysazení AD.

Podpořeno projektem MŠMT 1M0517.

Literatura

1. Manning JS. Burden of illness in bipolar depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 67(6): 259–267.
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 530–537.

3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 261–269.

4. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997; 170: 205–228.

5. Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. J Clin Psychiatry 2006; 67(11): 1721–1728.

6. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 600–609.

7. 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.

8. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al; Guidelines Group, CANMAT. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord 2006; 8(6): 721–739.

9. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. Bipolar Disord 2008; 10(2): 323–333.

10. Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(1): 13–20.

11. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. Bipolar Disord 2008; 10(2): 144–152.

12. Phelps J, Angst J, Katzow J, et al. Validity and utility of bipolar spectrum models. Bipolar Disord 2008; 10(2): 179–193.

13. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 2004; 161: 1537–1547.

14. Salvi V, Fagioli A, Swartz HA, et al. The use of antidepressants in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2008; 69(8): 1307–1318.

15. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 2007; 356: 1711–1722.

16. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. Am J Psychiatry 2007; 164(9): 1348–1355.

17. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, et al. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder. A systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2008 (ahead of print, pii: ej08r04168).

18. Ghaemi SN, Wingo AP, Fikowski MA, et al. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. Acta Psychiatr Scand 2008; 118(5): 347–356.

19. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. Am J Psychiatry 2003; 160(7): 1252–1262.

20. Benazzi F. Bipolar disorder: focus on bipolar II disorder and mixed depression. Lancet 2007; 369: 935–945.

MUDr. Tomáš Novák

Psychiatrické centrum
Ústavní 91, 181 03 Praha 8
novak@pcp.lf3.cuni.cz