

Atypická antipsychotika v augmentaci antidepressiv v léčbě depresivní poruchy

MUDr. Martin Bareš

Psychiatrické centrum Praha

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění současné populace. Celoživotní prevalence deprese činí 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen. Pouze 20–30 % pacientů dosáhne remise po první antidepressivní léčbě. Použití atypických antipsychotik v augmentaci antidepressiv je moderní a často užívanou metodou v léčbě rezistentní deprese. Autoři komentují výsledky dvojité slepých studií v této oblasti a diskutují problémové oblasti této léčby.

Klíčová slova: atypická antipsychotika, depresivní porucha, léčba, augmentace.

Atypical antipsychotics in the augmentation of antidepressants in the treatment of depressive disorder

Depressive disorder is a relatively common disease in the population. Lifetime prevalence of major depression is 5–12 % in men and 9–26 % in women. Only 20–30 % patients treated with first antidepressant achieves remission. The use of atypical antipsychotics in the augmentation of antidepressant treatment is modern and often used method in the treatment of resistant depression. The authors comment the results of double-blind studies in this topic and discuss problem areas of this type of treatment.

Key words: atypical antipsychotics, depressive disorder, treatment, augmentation.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(3): 122–124

Úvod

Depresivní porucha je časté, rekurentní a potencionálně chronické psychiatrické onemocnění, které s sebou přináší četné psychosociální důsledky (ztráta zaměstnání, narušení rodinných a společenských vztahů atd.). Pouze 20–30 % pacientů dosáhne kritéria remise (vymizení příznaků) po léčbě prvním antidepressivem (dále AD) (1). Vodítka k léčbě nerezistentní depresivní poruchy obvykle doporučují jako další léčebný krok v případě neúspěchu první adekvátní monoterapie AD jeho záměnu za jiné AD s odlišným mechanismem účinku, kombinaci dvou AD či augmentaci AD (přidání léků, které nejsou AD, zesílení či navození účinku AD) (2, 3). Nejčastěji jsou k augmentaci AD používány litium, atypická antipsychotika (dále AAP), trijodthyronin, stimulancia či buspiron (4).

Použití AAP v augmentační léčbě depresivní poruchy není překvapující vzhledem k jejich potenciálu ovlivňovat různé typy receptorů, působit na mozkové neurotransmitery, měnit regionální mozkovou aktivitu a neuroplastické vlastnosti neuronů. Navíc v léčbě poruch nálady (hlavně psychotických depresí) byla používána i typická antipsychotika. Vzhledem k nižšímu potenciálu AAP indukovat nežádoucí účinky oproti typickým antipsychotikům se pokusy o jejich použití v léčbě poruch nálady jeví jako logické.

V odborné literatuře včetně české se údaje o antidepressivním efektu AAP v léčbě objevují

přibližně od poloviny 90. let minulého století (5). Přes relativně dlouhou dobu užívání AAP ve výše zmíněné indikaci a opakovaná doporučení ve vodítkách k léčbě různých odborných společností (kupř. American Psychiatric Association a World Federation of Societies of Biological Psychiatry) (3, 6) se podle souhrnu údajů o přípravcích (SPC, www.sukl.cz) stále jedná o „off-label“ léčbu. To však není v medicíně a v psychiatrii zvláště situace neobvyklá a v případě AAP bylo například zjištěno, že v roce 1999 takřka 70 % světové preskripce AAP přináleželo „off-label“ indikacím včetně augmentační léčby rezistentní deprese (7).

Mechanismus účinku AAP v augmentaci AD není zcela jasný. K nejčastěji uváděným výkladům patří zvýšení výdeje serotoninu a noradrenalinu při blokádě 5HT_{2a} receptorů a zvýšený výdej noradrenalinu a dopaminu ve frontálním kortexu při blokádě 5HT_{2c} receptorů a aktivaci 5HT_{1a} receptorů AAP (8). Přes rozšířenost použití AAP v léčbě depresivní poruchy zůstávají mnohé otázky otevřené (kupř. užití AAP v pokračovací léčbě).

AAP v akutní léčbě depresivní poruchy

V hlavní části článku se budeme zabývat rekapitulací účinnosti augmentace jednotlivými AAP v dvojité slepých, randomizovaných studiích, které představují standardní metodu k ověření účinnosti léčebné metody.

Olanzapin (dále OLA)

První kontrolovaná studie (n = 28), která porovnávala účinnost kombinace fluoxetinu (dále FLU) s OLA (v průměru 12,5 mg pro die, dále pd) oproti monoterapii FLU a monoterapii OLA v 8týdenní léčbě, konstatovala dosažení remise u 60 % pacientů na kombinované léčbě oproti 20 % resp. 25 % remisí u monoterapií (9).

Ve velké, 8týdenní, dvojité slepé studii (n = 500) byli pacienti, kteří neodpověděli na léčbu nortriptylinem, randomizováni do 4 skupin: OLA (6–12 mg pd) + FLU, FLU + placebo, OLA (6–12 mg pd) + placebo, nortriptylin + placebo (10). Ačkoli kombinace OLA + FLU byla rychlejší v nástupu účinku, na konci studie nebylo rozdílu mezi skupinami, a to ani v poklesu skóru v hodnotící škále (MADRS) ani v procentu dosažených odpovědí na léčbu (pro všechny skupiny mezi 19–31 %) či remisí. Podle autorů studie může být důvodem tohoto výsledku nedostatečná rezistence (1 předchozí neúspěšná léčba) souboru a krátká doba (7 týdnů) předchozí léčby nortriptylinem, která umožnila pozdější nástup účinku plných dávek tricyklického AD. I další obdobně uspořádaná 12týdenní studie (n = 483), která porovnávala kombinace FLU + OLA s monoterapiemi venlafaxinem, fluoxetinem a olanzapinem, nepotvrdila superioritu účinku kombinace oproti FLU a venlafaxinu (11).

Recentní práce analyzující dvě studie o stejném designu (celkové n = 605) opět porovnávala účinnost kombinace OLA (maximálně 18 mg

pd) + FLU s monoterapií FLU a OLA v 8týdenní léčbě u pacientů, kteří neodpověděli na alespoň jednu předchozí léčbu a dále na předchozí 8týdenní léčbu FLU v otevřené fázi studie (12). Sumarizované („pooled analysis“) výsledky obou studií poukázaly na superioritu kombinované léčby oproti oběma monoterapiím jak z pohledu snížení intenzity depresivní symptomatiky, tak z pohledu dosažení remise (OLA + FLU – 27%, FLU – 17%, OLA 15%). Nelze ovšem přehlédnout, že tento výsledek platí pouze pro sumarizovanou analýzu a v jedné ze 2 studií tento efekt prokázán nebyl. Pro kombinovanou skupinu byl zaznamenán také statisticky významně vyšší výskyt nárůstu hmotnosti a hladiny cholesterolu oproti FLU a OLA v monoterapiích.

Risperidon (dále RIS)

RIS byl prvním AAP, u kterého byla v otevřeném uspořádání popsána účinnost v augmentaci AD u unipolární deprese (13). Je překvapující, že v případě RIS byla k dispozici dříve data z dvojité slepé studie pokračovací léčby než data ze studií akutní léčby (14). Pacienti (n = 241), kteří dosáhli remise v otevřené léčbě citalopramem augmentovanými RIS (do 2 mg pd), byli randomizováni pro pokračovací léčbu, buď k pokračování v léčbě RIS + citalopram či k léčbě citalopram + placebo. Mezi skupinami nebylo rozdílu v době do relapsu depresivních obtíží ani v počtu relapsů (24 týdnů léčby). Pouze trend (p = 0,07) k delšímu času do relapsu pro kombinovanou pokračovací léčbu RIS + citalopram byl zjištěn v další studii u depresivní populace nad 55 let (15).

V oblasti akutní léčby byly publikovány dvě kontrolované, dvojité slepé studie. V první z nich byli pacienti (n = 247) po vstupní neúspěšné 4týdenní léčbě standardními AD léčeni 6 týdnů buď kombinací původního AD s RIS (do 2 mg pd), či pokračovali v léčbě původním AD v kombinaci s placebem (16). V RIS skupině byl zaznamenán výraznější pokles skóru v hodnotící škále a bylo dosaženo vyššího procenta remisí (24,5 % vs 10,5 %) resp. odpovědi na léčbu.

Tabulka 2. Problematické oblasti použití atypických antipsychotik v léčbě depresivní poruchy

• nejsou stanoveny optimální dávky AAP v augmentaci AD
• neexistují srovnání s jinými augmentačními postupy ani s kombinovanou léčbou
• pro podstatnou část pacientů bylo užívání AAP spojeno s nežádoucími účinky, které vedly k ukončení sledování ve studiích
• užívání AAP je spojeno s možným rozvojem nových nežádoucích účinků (metabolického syndromu, hyperprolaktinemie ev. tardivní dyskineze)
• existuje jen málo informací o pokračovací léčbě AAP, dlouhodobé užívání AAP v léčbě depresivní poruchy proto nelze v tuto chvíli považovat za odůvodněné
• použití žádného AAP v augmentaci AD v léčbě depresivní poruchy není uvedeno v oficiálních indikacích léku podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC)
• cena léčby
Vysvětlivky: AAP – atypická antipsychotika, AD – antidepresivum

Druhá dvojité slepá studie dostupná zatím pouze v elektronické formě demonstrovala superioritu augmentace RIS nad placebem v 4týdenní léčbě (17). V RIS skupině dosáhlo remise 52 % pacientů oproti 24 % v placebové skupině. V RIS skupině byl detekován statisticky významný nárůst hmotnosti oproti placebové augmentaci.

Quetiapin (dále QUE)

V případě quetiapinu jsou k dispozici 3 dvojité slepé studie, které zatím byly publikovány jako abstrakta z konferencí. Ve všech třech 8týdenních studiích byl QUE (200–400 mg pd) lepší než placebo v redukci depresivní symptomatiky a dosažení odpovědi či remise (v přehledu 8).

Ziprasidon (ZIS)

V současné době nejsou pro ZIS k dispozici dvojité slepé, kontrolované studie. Výsledky otevřených studií jsou však slibné a poukazují na účinnost ZIS v této indikaci (18, 19).

Aripiprazol (dále ARI)

Po sérii otevřených a retrospektivních studií byla v roce 2007 publikována dvojité slepá, randomizovaná studie (n = 362), kde byl použit ARI (2–20 mg pd) v 6týdenní augmentaci různých AD a porovnán s placebem (20). Skupina pacientů, které byl podáván ARI, dosáhla většího poklesu depresivního skóru a vyššího počtu odpovědí na léčbu a remisí (26 % vs. 16 %).

Další AAP (amisulprid, clozapin, paliperidon, sulpirid, zotepin) nemají k dispozici randomizované, dvojité slepé, kontrolované studie. Pouze amisulprid byl porovnáván v léčbě dystymie a jediné

depresivní epizody v parciální remisi (použito jako klinický ekvivalent dystymie) s FLU (21). Po 3měsíční léčbě nebyl mezi oběma skupinami rozdíl v dosažení odpovědi (amisulprid 63 % respondérů).

Recentní metaanalýza účinnosti AAP (OLA, RIA, QUE) v augmentaci AD konstatovala vyšší podíl respondérů (57 % vs. 35 %) a pacientů, kteří dosáhli remise (47 % vs. 22 %) ve skupině léčebných AAP oproti placebovým skupinám (22). Celkový poměr vyřazení ze studií se mezi skupinami nelišil. V poloze vyřazení pro nežádoucí účinky léčby však byl zaznamenán statisticky významný rozdíl v neprospěch AAP (cca 3 × více vyřazených).

Diskuze

AAP v augmentaci AD jsou i ve světle výsledků recentních dvojité slepých, kontrolovaných studií nadějnou metodou v léčbě rezistentní deprese. Přes pozitivní výsledky metaanalýzy jejich účinnosti existují dále kontroverzní otázky spojené s jejich použitím. Například v některých studiích s OLA nebyl na konci léčby zjištěn rozdíl v účinnosti augmentace AAP oproti prostému prodloužení léčby AD (10, 11). Není zcela jasno ani o výši dávek, které mají být podávány (tabulka 1). S ostatními metodami k překonání rezistence na léčbu (kupř. augmentace lithiem, kombinace AD) nebyla AAP porovnávána. Překvapivě nejsou k dispozici ani kontrolovaná data u nerezistentních depresí.

Naše práce se nezabývá problematikou pokračovací léčby, nelze ovšem pominout, že námi citované studie s RIS neshledaly lepší účinek pokračovací léčby RIS v augmentaci oproti placebu (14, 15). Problematické body v použití AAP v augmentační léčbě depresivní poruchy shrnuje tabulka 2.

Tabulka 1. Dávkování atypických antipsychotik v augmentační léčbě depresivní poruchy*

Atypické antipsychotikum	Rozsah dávkování (mg pd)
aripiprazol	2–20
olanzapin	5–20
quetiapin	200–400
risperidon	0,5–3
Vysvětlivky: *dávkování použité v dvojité slepých studiích, mg pd – miligramy za den	

I na základě výše zmíněné metaanalýzy (22) recentní přehledné články doporučují před zahájením léčby zvážit možné nežádoucí účinky augmentace jako nárůst hmotnosti, riziko tzv. metabolického syndromu, hyperprolaktinémie ev. tardivní dyskinezi (8).

Ačkoli autoři této práce augmentace AAP ve své klinické praxi hojně užívají, doporučují před zahájením této léčby zvážit nejen rizika nežádoucích účinků, ale i možnosti jiných způsobů k překonání rezistence včetně jejich potencionálních rizik. Přestože použití AAP je nepochybně populární a doporučovanou metodou v léčbě nedostatečné odpovědi na AD (23), je třeba mít na vědomí, že se jedná o „off-label“ léčbu, za kterou nese plnou odpovědnost ordinující lékař.

Závěr

Přes otevřené otázky ohledně účinnosti a rizik použití AAP v léčbě rezistentní deprese zůstává augmentace AAP užitečnou a často užívanou metodou léčby.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR MZ0PCP2005.

Literatura

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 28–40.
2. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, 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.
3. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, 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. Valenstein M, McCarthy JF, Austin KL, Greden JF, Young EA, Blow FC. What happened to lithium? Antidepressant augmentation in clinical settings. *Am J Psychiatry* 2006; 163(7): 1219–1225.
5. Bareš M, Hrdlička M, Propper L. Atypická neuroleptika v léčbě poruch nálady. *Čes a slov Psychiatr* 1998; 94(1): 39–44.
6. American Psychiatric Association. Guideline watch and Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, second edition. In: American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium, 2006. American Psychiatric Association 2006: 747–840.
7. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004; 3: 4.
8. Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117(4): 253–259.
9. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(1): 131–134.
10. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs SD, Tollefson GD. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment – resistant depression: A controlled-study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1289–1297.
11. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depression and anxiety* 2006; 23(6): 364–372.
12. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(2): 224–236.
13. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(4): 256–259.
14. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud R, Keller MB, Bosie CA, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2505–2513.
15. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, Bossie CA, Grentspan A, Turkoz I, et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(1): 21–30.
16. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147(9): 593–602.
17. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psych Res* 2008; doi: 10.1016/j.jpsychires. 2008; 05: 003.
18. Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Loebel A, Romano SJ. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(7): 1071–1077.
19. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF. et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(2): 217–221.
20. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(6): 843–853.
21. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission. A double-blind, comparative study. *J Affect Disord* 1998; 48(1): 47–56.
22. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(6): 826–831.
23. Bareš M, Novák T. Depresivní porucha. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C. (eds.) Postupy v léčbě psychických poruch. Algoritmy České neuropsychiatrické společnosti. Academia Medica Pragensis 2008: 103–130.

MUDr. Martin Bareš

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8-Bohnice
bares@pcp.lf3.cuni.cz

