

Augmentace antidepressiv antipsychotiky

MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D., prof. MUDr. Eva Češková, CSc., doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

CEITEC-MU, Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Léčba rezistentní depresivní poruchy je obzvláště komplikovaná. Právě tyto případy si často vyžadují hospitalizaci, což představuje značnou zátěž pro pacienty i systémy zdravotní péče. V terapii se stále více uplatňují i antipsychotika druhé generace. Důležité místo mezi nimi zaujímá quetiapin, který byl u nás v nedávné době oficiálně schválen jako první antipsychotikum v této indikaci, mezi další náleží aripiprazol. V článku je prezentována kazuistika, která popisuje užití quetiapinu XR a aripiprazolu k augmentaci antidepressiva u pacienta se značně rezistentní depresivní poruchou.

Klíčová slova: rezistentní depresivní porucha, quetiapin, aripiprazol, augmentace.

Antidepressants augmentation with antipsychotics

Treatment of resistant depression is particularly complicated. Just these patients need often hospitalization, what means burden on them and on the public health system. Second generation antipsychotics perform nowadays more important role in the treatment of treatment resistant depression and among them especially quetiapine, which was recently approved as the first antipsychotic in this indication in our country. Aripiprazole is another antipsychotic agent convenient for depressive patients. A case study showing the use of quetiapine XR and aripiprazole in the antidepressants augmentation is presented in this article.

Key words: treatment resistant depression, quetiapine, aripiprazole, augmentation.

Psychiatr. praxi 2011; 12(3): 98–99

Úvod

Depresivní porucha je velmi časté onemocnění, jejíž celoživotní prevalence se u mužů udává okolo 10 % a u žen až 20 % (1). Zhruba 1/3 pacientů neodpoví na adekvátní léčbu prvním antidepressivem a naopak 1/3 po ní dosáhne remise (2). Z hlediska terapie se jako nejobtížnější jeví rezistentní depresivní porucha. Nejčastěji užívaná definice rezistentní depresivní poruchy předpokládá nedostatečnou terapeutickou odpověď na dvě antidepressiva z různých farmakologických skupin v účinné dávce po dobu 4 až 6 týdnů (3).

V léčbě rezistentní depresivní poruchy se stále častěji uplatňují antipsychotika druhé generace. Jako vhodné antipsychotikum se jeví quetiapin, který náleží chemicky mezi dibenzodiazepiny. Quetiapin působí jako nízkofinitní a selektivní blokátor D_2 -receptorů, silně blokuje $5-HT_2$ -receptory, inhibuje α_1 a α_2 -adrenoceptory, blokuje H_1 -receptory a agonizuje $5-HT_{1A}$ -receptory. Jeho aktivní metabolit norquetiapin působí i jako inhibitor noradrenalinového transportéru. Mezi hlavní nežádoucí účinky quetiapinu patří útlum a hypotenze, podobně jako ostatní představitelé antipsychotik skupiny multireceptorových antagonistů (MARTA) působí jen minimálně extrapyramidové nežádoucí účinky a nepůsobí hyperprolaktinemii či významnější prodloužení QT intervalu (4, 5). Jeho použití se jeví jako vhodné u pacientů s agitovanou depresí, výraznější úzkostí a insomnií a také s psychotickou depresí. Výhodou quetiapinu XR (chemicky fumarátu quetiapinu) je prodloužené

uvolňování účinné látky umožňující podávat jej pouze jedenkrát denně.

Dalším antipsychotikem, které se jeví jako potenciálně vhodné u pacientů s depresivní poruchou, je aripiprazol. Aripiprazol působí jako parciální agonista dopaminových D_2 a serotoninových $5-HT_{1A}$ -receptorů, dále je rovněž antagonistou serotoninových $5-HT_{2A}$ a $5-HT_{2C}$, adrenalinových α_1 a histaminových H_1 -receptorů. Kromě toho rovněž středně silně inhibuje vychytávání noradrenalinu, naopak nemá žádnou afinitu k muskarinovým receptorům. K jeho nejčastějším nežádoucím účinkům patří akatizie, nauzea/zvracení, neklid až agitovanost, insomnie či (méně) somnolence. Spíše vzácně způsobuje příznaky extrapyramidového syndromu (vyjma akatizie), nezvyšuje prolaktinemii, neovlivňuje tělesnou hmotnost a hladiny triglyceridů a neprodlužuje QTc interval (6, 7). Jeho použití se jeví jako vhodnější u pacientů s útlumovou depresí a psychotickou depresí.

Terapie rezistentní depresivní poruchy

Možnosti léčby rezistentní depresivní poruchy lze rozdělit na farmakologické a nefarmakologické. K farmakologickým metodám náleží prodloužení délky léčby a zvýšení dávky antidepressiva, změna antidepressiva, kombinace antidepressiv nebo augmentace antidepressiva. Augmentací rozumíme přidání další farmakologické látky, která nemá primárně antidepressivní efekt, k probíhající terapii antidepressivem. K výhodám augmentace lze řadit zachování parciální

odpovědi, zpravidla i vyšší rychlost odpovědi a absenci syndromu z vysazení. Naopak k nevýhodám augmentace náleží složitější dávkování a tím i riziko zhoršené spolupráce pacienta, možnost vzniku nežádoucích interakcí a také vyšší cena (8).

Dle doporučených terapeutických postupů České neuropsychofarmakologické společnosti (ČNPS) je vždy třeba nejprve ověřit diagnózu depresivní poruchy, spolupráci pacienta, předchozí způsoby léčby a jejich výsledek. Teprve poté lze hovořit o rezistentní depresivní poruše, v jejíž léčbě je jako jedna z možností uváděna i augmentace antipsychotiky druhé generace (9). Léčba dle doporučených postupů Psychiatrické společnosti (PS ČLS JEP) z loňského roku je v podstatě obdobná, pouze tyto postupy neodlišují zvlášť rezistentní depresivní poruchu. Augmentace antipsychotiky druhé generace je možná ve třetím kroku, pokud je monoterapie v pořadí třetím antidepressivem neúčinná nebo účinná jen částečně. Přípustná je dokonce i monoterapie antipsychotikem druhé generace uváděná jako jedna z „posledních voleb“, selže-li i kombinace antidepressiv a elektrokonvulzivní terapie (10).

Kazuistika pacienta s rezistentní depresivní poruchou

Naším pacientem byl muž starý 41 let. Somaticky se léčil s esenciální hypertenzí, v roce 2000 prodělal operaci sítnice pravého oka, v roce 2008 frakturu žeber na pravé straně s kontuzí plic. Z fyziologických funkcí byla přítomna in-

somnie, mírné nechutenství, vše ostatní zůstávalo v normě. Pacientův abúzus bylo možné hodnotit jako bezvýznamný. V okamžiku přijetí na Psychiatrickou kliniku LF MU a FN Brno (PK LF MU a FN Brno) užíval antihypertenzivum betaxolol 20 mg denně, antidepressiva mirtazapin 15 mg na noc a escitalopram 20 mg denně a postupně se mu vysazoval olanzapin z dávky 10 mg denně.

Z rodinné anamnézy je nutné zmínit, že jeho nejmladší bratr se léčil pro schizoafektivní poruchu, jinak se v pacientově rodině duševní poruchy nevyskytovaly. Jeho porod a psychomotorický vývoj probíhal v normě. Vyučil se stolařem a do r. 2001, kdy získal plný invalidní důchod z psychiatrické indikace, pracoval v oboru. Zůstal svobodný, měl však 18 let přítelkyni, žil střídavě s ní (o víkendech) a s rodiči. Mezi jeho zájmy patřily vycházky se psem, fotografování a šnorchlování. Povahově se hodnotil jako uzavřený. Nikdy nebyl trestán, neměl dluhy, vlastnil řidičský průkaz, ale neřídil.

Pro rekurentní depresivní poruchu (F33 dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí) se léčil od roku 1999. Celkem byl třikrát hospitalizován v sektorové psychiatrické léčebně (v letech 1999, 2001 a 2007) a dvakrát na PK LF MU a FN Brno (v letech 2007 a 2008).

Postupně užíval escitalopram 20 mg denně, augmentovaný lithiem (za prvního pobytu v PL), mirtazapin 45 mg augmentovaný sulpiridem v dávce 200 mg (za druhého pobytu v PL), mirtazapin 45 mg augmentovaný valproátem (za třetího pobytu v PL), venlafaxin 300 mg denně augmentovaný lamotriginem v dávce 200 mg (za prvního pobytu na PK), poté mu byl znovu navrácen mirtazapin, který se ale později zaměnil za dibenzepin (v psychiatrické ambulanci). Dále užíval kombinaci milnacipranu 100 mg a mirtazapinu 30 mg augmentovaných znovu lithiem (za druhého pobytu na PK), v psychiatrické ambulanci byl zkoušen trazodon a opět různé kombinace mirtazapinu, escitalopramu a dibenzepinu, avšak tentokrát bez výraznějšího efektu. Poslední medikace před hospitalizací na PK se skládala z již zmíněné kombinace escitalopramu v dávce 20 mg a 15 mg mirtazapinu augmentovaných olanzapinem v dávce 10 mg.

Ke své poslední hospitalizaci byl pacient odeslán z ambulance (jednalo se celkově o šestou hospitalizaci na psychiatrii vůbec a třetí na PK). Při přijetí byla zjištěna depresivní nálada s ranými pesimismy, kterou bylo možné jen obtížně odklonit, hypohedonie, pacient byl bez zvýšené únavy, avšak hypobulický, přítomny byly i obavy z budoucnosti, snížená spontaneita, zpomalené psychomotorické tempo, insomnie (zejména předčasné ranní probouzení), nechutenství s mírným váhovým úbytkem, úzkostná tenze, jeho myšlení bylo bez poruch, negoval autoakuzace, nebyla zjištěna psychotická symptomatika ani suicidální tendence. Diagnosticky jsme jeho stav hodnotili jako středně těžkou depresivní epizodu rekurentní depresivní poruchy (F33 dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí) s chronickým průběhem a rezistencí na léčbu. V terapii jsme nakonec ponechali mirtazapin navýšený do dávky 30 mg denně, který jsme augmentovali quetiapinem XR v dávce 400 mg (oficiálně je pro tuto indikaci nyní schválena dávka do 300 mg). Na této léčbě došlo ke zlepšení pacientovy nálady, odstranění insomnie, nechutenství a tenze, pacient však udával zvýšenou únavu a mírnou hypobulii. Ve snaze o prolomení těchto přetrvávajících příznaků jsme později sáhli k augmentaci druhým antipsychotikem, a to konkrétně aripiprazolem v nižší dávce 10 mg ráno, což přineslo úspěch. Úplné remise sice dosaženo nebylo, pacient však byl se svým stavem docela spokojen a dokázal fungovat v domácím prostředí, což přetrvává až dosud (tedy i po více než šesti měsících od propuštění), přičemž medikace se v ambulantní péči výrazněji nezměnila, pouze mirtazapin byl nahrazen paroxetinem v dávce 40 mg denně.

Závěr

Léčba rezistentní depresivní poruchy bývá obtížná a náročná. Stále častěji se v ní uplatňují i antipsychotika druhé generace. Platí to zejména o quetiapinu XR, který je u nás v této indikaci od listopadu loňského roku také oficiálně schválen. Jako vhodný se jeví zejména u pacientů s agitovanou depresí, výraznější úzkostí a insomnií a také s psychotickou depresí. K dalším potenciálně vhodným antipsychotikům

lze řadit i aripiprazol, který se jeví jako užitečný především u pacientů s útlumovou depresí a psychotickou depresí. U nás však, na rozdíl od Spojených států amerických, není v této indikaci oficiálně schválen.

V článku byl prezentován případ výrazně rezistentního pacienta, u kterého se uplatnila obě zmiňovaná antipsychotika jako augmentace antidepressiva – nejprve mirtazapinu a později paroxetinu.

*Podpořeno Výzkumným záměrem
Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR
(MSM 0021622404).*

Literatura

1. Baldwin DS, Hirschfeld RMA. Depression. Second edition. Oxford: Health Press 2005: 82.
2. Keller MB. Issues in Treatment-Resistant Depression. J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl 8): 5–12.
3. Thase M. New Approaches to Managing Difficult-to-Treat Depressions. J Clin Psychiatry 2003; 64 (Suppl 1): 3–4.
4. Švestka J. Nová psychofarmaka: antipsychotikum quetiapin. Psychiatrie 2000; 2: 120–133.
5. Nelson JC. Adjunctive Atypical Antipsychotics in Medication-Resistant Depression. CNS Spectr 2010; 15: 6 (Suppl 7): 10–13.
6. Švestka J, Höschl C, Anders M, et al. Možnosti použití aripiprazolu v léčbě bipolární afektivní poruchy. Konsensus expertů v České republice. Psychiatrie 2010; 4: 218–224.
7. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, 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.
8. Seifertová D, Bareš M, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě farmakorezistentní deprese. Psychiatr praxi 2006; 3: 122–125.
9. Bareš M, Novák T. Depresivní porucha. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C (eds.). Postupy v léčbě psychických poruch. Academia Medica Pragensis 2008: 103–130.
10. Anders M, Raboch J, Kryl M. Depresivní porucha. In: Raboch J, Anders M, Hellerová P, Uhlíková P (eds.). Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče III. Tribun EU 2010: 141–155.

Článek doručen redakci: 14. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 22. 4. 2011

MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

CEITEC-MU

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

lustohal@fnbrno.cz
