

Trendy ve farmakoterapii depresivní poruchy

MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Depresivní porucha je závažné duševní onemocnění s vysokou prevalencí, stávající léčebné postupy nicméně nejsou dosud u podstatné části pacientů dostatečně účinné. Vývoj nových antidepresiv a testování dalších léčiv s antidepresivním účinkem se tuto neuspokojivou situaci pokouší zlepšit. Aktuální doporučené postupy se pak pokoušejí nové poznatky integrovat do vodítek pro praxi s cílem nabídnout léčebné alternativy i v komplikovanějších klinických situacích. Text nabízí krátký přehled aktuálních trendů ve farmakoterapii deprese.

Klíčová slova: depresivní porucha, antidepresiva, akutní léčba, udržovací léčba.

Trends in pharmacotherapy of unipolar depression

Unipolar depression is a severe mental disease with high prevalence but response to treatment strategies remains unsatisfactory in a substantial part of patients. The development of new antidepressants and testing agents with antidepressive action represent the major trends to improve this challenging situation. Current guidelines attempts to integrate new findings into recommendations for various situations in clinical practice. A paper provides a brief overview of current trends in pharmacotherapy of depression.

Key words: unipolar depression, antidepressants, acute treatment, maintenance treatment.

Úvod

Depresivní porucha (DP) je závažné duševní onemocnění s celoživotní prevalencí mezi 10–15 %, obvykle začínající v mladší až střední dospělosti, postihující častěji ženy a vykazující velmi variabilní průběh od poruchy s jednou či několika epizodami s trváním v řádu týdnů po obraz neepizodického chronického a léčbě odolávajícího onemocnění. Podíl lidí s nepříznivě probíhající DP přitom není zanedbatelný. Podle různých sledování neodezněla deprese i přes léčbu ani po dvou letech až u čtvrtiny nemocných (1). Jiná sledování dále ukazují na vysokou časnou rekurenci obtíží po uspokojivé odpovědi na léčbu (20–30 % do 3 měsíců od dosažení remise) a vysokou míru pravděpodobnosti (90 %) návratu deprese po třech předchozích epizodách (2). Deprese tak představuje velkou zátěž pro jednotlivce, rodiny i celou společnost a podle studie globální zátěže nemocí z roku

2010 představuje deprese druhý nejvíce populaci zatěžující zdravotní problém celosvětově (3).

V diagnostice DP bohužel nedošlo k zásadním změnám ani se zavedením 5. revize Diagnostického a statistického manuálu (DSM 5) v roce 2013. DP byla sice jasně oddělena od bipolární poruchy, byla zavedena diagnostická jednotka perzistující depresivní porucha, pod kterou byly zahrnuty jak dystymie, tak chronicky probíhající (> 2 roky) depresivní porucha, mezi kritérii však i nadále chybí jakýkoliv objektivní ukazatel a reliabilita (shoda hodnotitelů) diagnózy deprese je poměrně slabá a proti starším klasifikačním systémům nedošlo ke zlepšení (4). Alternativní iniciativy pokoušející se problémem nízké reliability (a validity) duševních poruch překonat cestou integrace dat z mnoha oblastí od biologických nálezů až po individuální sebeposuzování pacientů (např. Research Domain Criteria Initiative – RdoC; <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>) zatím

pro klinickou praxi konkrétní inovace nenabízejí.

Doporučené postupy v léčbě deprese

Z recentně uvedených doporučených postupů, které mapují jak ověřené léčebné strategie, tak komentují nové a nadějně možnosti v léčbě, lze uvést vodítka Světové federace společností pro biologickou psychiatrii (WFSBP) pro akutní a pokračovací léčbu deprese z roku 2013 (5) a pro udržovací léčbu z roku 2015 (6), aktualizaci doporučených postupů Britské společnosti pro psychofarmakologii (BAP) pro léčbu deprese z roku 2015 (7) a vodítka pro léčbu deprese Kanadské pracovní skupiny pro afektivní a úzkostné poruchy (CANMAT) z roku 2016 (8). V klinické praxi lze dále čerpat z recentních postupů Maudsley Prescribing Guidelines for Psychiatry z roku 2015 (9), které se věnují i okra-

jovým možnostem v léčbě až na úrovni kazuistik. Pátá aktualizace domácích vodítek Doporučené postupy psychiatrické péče se připravuje, k dispozici je nicméně 4. aktualizace z roku 2014 (10). Souhrnně lze konstatovat, že posun v léčebných postupech není nijak radikální, spíše jsou ve vodítcích jasněji odlišeny postupy ověřené od spíše tradičních, ve světle medicíny založené na důkazech však méně obhajitelných. Mezi takového tradiční postupy lze počítat zvyšování dávek antidepressiv při absenci zlepšení či preferování antidepressiva z jiné skupiny před antidepressivy ze stejné skupiny při změně léčby. Ač jde o postupy klinicky srozumitelné a intuitivní, v klinických studiích se jejich přínos spíše nepotvrzuje.

Nová léčiva v léčbě deprese

V posledních letech byl seznam antidepressiv (AD) na českém trhu rozšířen o agomelatin (agonista melatoninových MT1/MT2 a antagonistu serotoninových 5HT_{2C} receptorů (11)) a vortioxetin (inhibitor serotoninového transportéru, antagonistu 5HT_{3A}, 5-HT₇ a 5-HT_{1D} receptorů, agonista 5-HT_{1A} a parciální agonista 5-HT_{1B} receptorů (12)), mezi inovace lze počítat i zavedení trazodonu s postupným uvolňováním s lepší snášenlivostí a možností dosahovat dávek potřebných k antidepressivnímu účinku (Tab. 1). Agomelatin i vortioxetin prokázaly účinnost v léčbě deprese jak proti placebu, tak i proti standardním AD (obvykle SSRI) a v některých doporučeních se dostaly mezi AD druhé volby po SSRI/SNRI (8, 9). Při nedostatečné odpovědi na SSRI byl nicméně v dalším kroku vortioxetin úspěšnější než agomelatin (13). Ve výčtu lze zmínit i starší antidepressivum duloxetin (skupina SNRI), se kterým však čeští psychiatři mají jen malé zkušenosti, neboť indikační omezení úhrady ze zdravotního pojištění je vymezeno pouze pro neuropatickou bolest, nikoli pro depresivní či generalizovanou úzkostnou poruchu jako v jiných evropských zemích. Zvláštní pozornost zasluhuje i „neantidepressivum“ ketamin (respektive esketamin) s rychlým a robustním, ale časově limitovaným efektem. Ve fázi klinického zkoušení jsou různé formy aplikace esketaminu (např. nazální) v různých dávkovacích režimech pro akutní a pokračovací léčbu, případně pro jeho rychlý účinek jako přípravek k aplikaci při suicidálním riziku. Zkoušeny jsou i další preparáty ze skupiny antagonistů glutamátových NMDA receptorů. Další novější antidepressiva jako le-

Tab. 1. Přehled antidepressiv dostupných na českém trhu s dávkami ekvivalentními k 40 mg fluoxetinu, jejich obvyklé dávkování a maximální denní dávka dle SPC (upraveno a rozšířeno z (14))

Léčivo	Dávka (mg)	Obvykle dávkování dle SPC (mg)	Maximální denní dávka dle SPC (mg)
fluoxetin	40	20–60	60
paroxetin	34	20–50	50
agomelatin	53	25–50	50
amitriptylin	122	150–200	300
bupropion	349	150–300	400
clomipramin	116	100–150	250
escitalopram	18	10–20	20
fluvoxamin	143	100–300	300
imipramin	137	150–200	300
maprotilin	118	75–150	150
mianserin	101	60–90	90
mirtazapin	51	15–45	45
moklobemid	575	300–600	600
nortriptylin	101	100–150	200
sertralin	99	50–150	200
trazodon	401	75–300 (150–300)*	600 (300)*
venlafaxin	149	75–300	375

*platí pro formu s postupným uvolňováním, SPC – souhrn údajů o přípravku dle <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

vomilnaciapan (enantiomer milnaciapanu, SNRI), desvenlafaxin (aktivní metabolit venlafaxinu, SNRI) a vilazodon (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a parciální agonista 5HT₁ receptoru) nejsou v ČR dostupná.

Dávkování a zvyšování dávek antidepressiv

Užitečný a zajímavý přehled přinesla práce definující ekvivalentní dávkování různých antidepressiv z pohledu účinku, vztažený ke zvolenému standardu, zde fluoxetinu v dávce 40 mg (14). Tabulka 1 ukazuje odvozenou průměrnou dávku AD (vybrána jsou jen AD na českém trhu dostupná), doplněná o doporučená a maximální dávkování dle souhrnu údajů o přípravku (SPC). Při srovnání s klinickou praxí AD vyplývá, že ekvivalentní dávky pro SSRI odpovídají dávkám běžně užívaným i doporučovaným, u jiných AD se v klinické praxi obvykle podávají dávky pod ekvivalentní dávkou (ta je např. pro trazodon – 400 mg, mianserin – 100 mg, mirtazapin – 50 mg nebo bupropion – 350 mg), u jiných naopak často nad ní (venlafaxin – 150 mg, tricyklická antidepressiva (TCA) – 100–140 mg). Zjištění nás nicméně neopravňují překračovat dávky vymezené v SPC.

S ohledem na vysokou blokádu serotoninového transportéru již při běžných dávkách (80% blokáda při 20 mg paroxetinu a obdobná blokáda i při dávkách nad 40 mg) se nezdá další zvyšování SSRI nad obvyklou dávku vhod-

nou strategií, což potvrzují i klinické studie, včetně studie, ve které byly vyšší dávky sertralinu dokonce méně účinné než dávky nižší (lepší výsledky se 100 mg než 200 mg (15)). Zvyšování dávky, optimálně za monitorování hladin léčiva, má opodstatnění u venlafaxinu, především pro vysokou variabilitu metabolismu. V případě TCA není otázka optimálního dávkování plně vyjasněna, v poslední době však převažuje postoj, že TCA jsou dostatečně účinná i v nižších dávkách (≤ 100 mg) a zvyšování dávky vede pouze k nárůstu nežádoucích účinků (16). Na druhé straně v některých vodítcích k léčbě nalezneme doporučení pokusit se při neúspěchu o navýšení dávky TCA (5, 7), nicméně pouze při dobré toleranci a za monitorování hladin. K dosažení vyšší adherence k léčbě se nyní častěji doporučuje režim podávání AD v jedné dávce denně a to i u léčiv s kratším poločasem (TCA, bupropion, moklobemid), neboť se neprokázalo, že by strategie dělení dávek byla účinnější či lépe snášená (17), zato je častěji spojena s nedorozuměním léčebného režimu.

Volba antidepressiva

Přestože některé metaanalýzy při vzájemném (přímém či nepřímém) srovnání nacházejí mírnou superioritu některých novějších AD (např. escitalopram, venlafaxin, mirtazapin a sertralin (18)) a jiné k nim připojují i některé starší preparáty (např. clomipramin a amitrip-

tylin (19, 20), považují se stále všechna AD po stránce účinku za srovnatelná, s celkovou účinností vyjádřenou v NNT (počet osob nutný léčit k dosažení jednoho zlepšení) mezi 5 a 7 (tedy 15–20% rozdíl v dosažení odpovědi mezi AD a placebem).

SSRI (a stále častěji SNRI) zůstávají léky první volby. V dalším kroku se již vodítka v léčbě rozcházejí a nabízejí buď převod na jiné AD (SSRI→jiné SSRI, SSRI→SNRI, SSRI/SNRI→mirtazapin/agomelatin/vortioxetin), kombinaci s dalším AD (obvykle mirtazapin, mianserin a trazodon k SSRI/SNRI, méně často kombinaci SSRI a bupropionu), nebo nově i rovnou v druhém kroku augmentaci (nejčastěji quetiapinem, aripiprazolem nebo lithiem). Změna jednoho AD na druhé (jak meziskupinově, tak vnitroskupinově) je strategie kliniky srozumitelná a přirozená, nicméně z dosavadních přímých srovnání lépe vycházejí jiné strategie (kombinace, augmentace či dokonce prodloužení léčebného pokusu). Například doporučené postupy WFSBP (5) navrhuji změnu AD na jiné AD pouze při intoleranci, zatímco při nedostatečné odpovědi doporučují buď kombinaci (především mirtazapin k SSRI) nebo augmentaci (lithium a antipsychotika 2. generace) a teprve v dalším kroku změnu na jiné AD, spíše z jiné třídy a s předpokladem vyšší účinnosti (např. venlafaxin, escitalopram či clobazam). Objevují se též doporučení použít již od začátku léčbu kombinací antidepresiv, byť ne všechny studie prokázaly superioritu kombinací nad monoterapií (21). Za vhodnou se především považuje již zmíněná kombinace SSRI/SNRI a antagonistů presynaptických alfa receptorů (mirtazapin, mianserin) či selektivních antagonistů serotoninu (trazodon), případně SSRI a bupropionu.

Augmentace léčby

Recentní metaanalýza augmentačních strategií (přidání jiného léčiva k AD) srovnávající léčiva metodou síťové analýzy (22) dospěla k závěru, že quetiapin, aripiprazol, lithium a hormony štítné žlázy (předně T3) jsou jediné intervence, které prokázaly přídatný antidepresivní efekt v porovnání s placebem, přičemž první dva byly hodnoceny jako účinnější než druhá dvojice. Proti tomu posílení léčby o buspiron, pindolol, metylfenidát, lamotrigin, olanzapin, risperidon a bupropion

bylo hodnoceno jako neprůkazné. Účinné intervence (vyjma T3) byly nicméně společně s olanzapinem hodnoceny jako hůře tolerované (ukončení léčby pro nežádoucí účinky) ve srovnání s placebem. Augmentace tak nabízí účinnou, ale současně více rizikovou léčebnou strategii. Délka pokračování augmentační strategie není jednoznačně definovaná, při úspěchu by však měla pokračovat alespoň po dobu pokračovací léčby (6–9 měsíců) k prevenci časných relapsů. Při neúspěchu je na místě intervenci po 3–4 týdnech (lithium, T3) ukončit. Z jiných zkoušených preparátů s augmentačním potenciálem lze uvést pramipexol (agonista dopaminových receptorů), modafinil (stimulant) či ziprazidon, nicméně spíše s nejednoznačnými výsledky. Výsledky augmentace COX-2 inhibitory (celecoxib) jsou také rozporné.

Délka léčebného pokusu

Jistý posun lze zaznamenat v doporučeních týkajících se trvání podávání AD při absenci odpovědi s odkazem na časnou odpověď. Časná odpověď je definována jako redukce psychopatie o 20 a více % v prvních dvou týdnech užívání. Jde o nejsilnější prediktor odpovědi po 4, 6 i 8 týdnech aktivní léčby (80–90%). Naopak, pokud nedošlo během dvou týdnů léčby k alespoň dílčímu zlepšení, je šance na úspěch poměrně malá (jen asi 10–15% pacientů následně dosáhne odpovědi). Proto se v některých doporučeních (7, 8) objevují úvahy o zkrácení intervalu k vyhodnocení léčebné odpovědi na 3–4 týdny místo dosavadních 4–6 týdnů.

Udržovací léčba depresivní poruchy

Po pokračovací léčbě v trvání 6–9 měsíců po úspěšné akutní léčbě (dosažení remise), která se považuje za minimální délku léčby depresivní epizody, následuje v závislosti na předchozím průběhu depresivní poruchy (především dle závažnosti aktuální epizody, počtu, frekvenci a závažnosti předchozích epizod, přítomnosti komorbidit a reziduálních příznaků) udržovací fáze.

Obvyklým postupem v udržovací fázi léčby je pokračování s léčivem, které bylo účinné v akutní a pokračovací fázi, tedy obvykle antidepresivem (či kombinací AD). Řada studií,

obvykle v trvání do dvou let, potvrdila výrazný preventivní efekt AD v porovnání s placebem (prevence 2/3 relapsů (23)) pro TCA, SSRI, SNRI, IMAO i vortioxetin. Specificky u venlafaxinu se s délkou udržovací léčby preventivní efekt proti situaci, kdy byla léčba přerušena, dále zvyšoval. Zda je kombinovaná léčba v udržovací léčbě lepší v porovnání s monoterapií či zda změna AD v průběhu udržovací léčby (např. z důvodů nežádoucích účinků) chrání srovnatelně v porovnání s pokračováním s AD účinným v akutní léčbě, není jasné. V několika málo studiích přímo srovnávajících AD proti sobě působila preventivně mírně lépe novější AD (venlafaxin, mirtazapin) než TCA. Dalších ověřených možností v prevenci návratu epizod bohužel není mnoho, nejvíce údajů je o použití lithia (s cílovou hladinou 0,4–0,8 mmol/l), obvykle jako přídatná léčba k AD. Pro zvýšení adherence k léčbě je doporučeno podávat lithium v jedné denní dávce, lepší efekt při rozdělení do více dávek nebyl potvrzen. Lithium (v kombinaci s AD i v monoterapii) prokázalo preventivní efekt jak z hlediska nových epizod, tak ve výrazném snížení suicidálního jednání (dokonané sebevraždy i sebevražedné pokusy až o 85%), jiných forem autoagresivního chování a celkové mortality z jakýchkoliv příčin (24). Lithium se v kombinaci s AD jeví též jako alternativa pro udržovací léčbu po ECT. Quetiapin (dávka 50–300 mg) a některá antiepileptika (pouze karbamazepin byl použit v kontrolované studii, určitá evidence je i pro lamotrigin) se jeví jako další možnosti jak zlepšit výsledek preventivní léčby při selhávání léčby antidepresivy.

Závěr

Léčba depresivní poruchy stále zůstává velkou klinickou výzvou. Vedle zavádění nových antidepresivních léčebných prostředků je současným trendem také optimalizace již dostupných a používaných postupů. Aktuální doporučené postupy renomovaných psychiatrických společností pak oba směry propojují do praktických vodítek pro klinickou praxi, pro řadu situací však jednoznačná doporučení stále chybí.

Práce byla podpořena projektem AZV MZ ČR reg. č. 16-31380A a projektem č. LO1611 za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU I.

LITERATURA

1. Rubio JM, Markowitz JC, Alegria A, et al. Epidemiology of chronic and nonchronic major depressive disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Depress Anxiety*. 2011; 28: 622–631.
2. Hardeveld F, Spijker J, de Graaf R, et al. Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: results from the NESDA study. *J Affect Disord*. 2013; 147: 225–231.
3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013; 10: e1001547.
4. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(1): 59–70.
5. Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14(5): 334–385.
6. Bauer M, Severus E, Köhler S, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015; 16(2): 76–95.
7. Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(5): 459–525.
8. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61(9): 540–60.
9. Taylor D, Paton C, Kapur S, ed. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th edition. Wiley Blackwell, Oxford, UK, 2015, pp741.
10. Raboch J. Psychiatrie: doporučené postupy psychiatrické péče IV. Praha: Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2014. 208 s.
11. Höschl C. Agomelatin – antidepresivum, jež obnovuje cirkadiální rytmy. *Remedia* 2012; 22: 186–193
12. Mohr P, Melicher T, Knytl P. Vortioxetin: přehled nového antidepresiva. *Psychiatr. praxi* 2016; 17(1): 31–32.
13. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Human Psychopharmacology*. 2014; 29(5): 470–482.
14. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2015; 180: 179–84.
15. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology*. 2002; 161(2): 143–151.
16. Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*. 2002; 325(7371): 991.
17. Yildiz A, Sachs GS. Administration of antidepressants. Single versus split dosing: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2001; 66: 199–206.
18. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9665): 746–758.
19. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2): CD004186.
20. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22(6): 323–329.
21. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(7): 689–701.
22. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(4): e487–498.
23. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361(9358): 653–661.
24. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.