

# AUGMENTACE ANTIDEPRESIV ATYPICKÝMI ANTIPSYCHOTIKY V LÉČBĚ FARMAKOREZISTENTNÍ DEPRESE

souborný článek

Eva Češková

Středoevropský technologický  
institut (CEITEC), MU Brno  
Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Brno

**Kontaktní adresa:**

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.  
Psychiatrická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: eceska@med.muni.cz

Finančně podporováno  
výzkumným záměrem  
MSM0021622404

## SOUHRN

**Češková E. Augmentace antidepressiv atypickými antipsychotiky v léčbě farmakorezistentní deprese**

Augmentace antidepressiv atypickými antipsychotiky je často užívanou strategií v léčbě farmakorezistentní deprese. Je častá v ambulantní léčbě i u hospitalizovaných nemocných. Kontrolované studie byly provedeny s risperidonem, olanzapinem, aripiprazolem a quetiapinem. Quetiapin XR (extended released) je prvním atypickým antipsychotikem v ČR schváleným jako přídatná léčba depresivních epizod nereagujících dostatečně na monoterapii antidepressiv.

**Klíčová slova:** augmentace, antidepressiva, atypická antipsychotika, risperidon, olanzapin, aripiprazol, quetiapin, quetiapin XR.

## SUMMARY

**Češková E. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in the treatment of pharmacoresistant depression**

Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics presents an often used strategy in the treatment of pharmacoresistant depression. This strategy is common in both out-patient and in-patient departments. Controlled studies were performed with risperidone, olanzapine, aripiprazol and quetiapine. Quetiapine XR (extended released) is the first atypical antipsychotic in the Czech Republic proved as adjunctive treatment in depressive episodes non-responding adequately to monotherapy with antidepressants.

**Key words:** augmentation, antidepressants, atypical antipsychotics, risperidone, olanzapine, aripiprazol, quetiapine, quetiapine XR.

## ÚVOD

Augmentace atypickými antipsychotiky je léčbou volby u farmakorezistentních depresí. Problematika léčby depresivní poruchy augmentací antidepressiv (AD) atypickými antipsychotiky byla nedávno shrnuta v naší odborné literatuře.<sup>1</sup> Tato léčebná strategie se však stává stále častější, byly publikovány další studie a quetiapin v prodloužené formě se stal prvním atypickým antipsychotikem

v ČR schváleným jako přídatná léčba depresivních epizod nereagujících dostatečně na monoterapii AD.

## DEFINICE FARMAKOREZISTENCE

V běžné klinické praxi vystačíme se starší, jednoduchou definicí farmakorezistence, tj. nemocní nereagují dostatečně na kúru 2 AD s různým mechanismem účinku

v dostačující dávce po dostačující dobu. V éře tricyklických AD to byly dávky 150–300 mg po dobu 4–8 týdnů. Postupně se začaly prosazovat exaktnější definice, např. často citovaná definice zahrnovala tři stupně (1. stupeň neúspěch jednoho AD, 2. stupeň neúspěch 2 AD, 3. stupeň neúspěch kombinace AD a jejich augmentace) a 5 stadií vztahujících se ke způsobu intervence (I. stupeň selhání jednoho AD, II. selhání AD z jiné farmakologické skupiny, III. neúspěch bicyklického AD, IV. neúspěch inhibitorů monoaminooxidázy, V. stupeň neúspěch elektrokonvulzivní terapie).<sup>2</sup> Nejnovější vícestupňový model zahrnuje trvání deprese, závažnost a selhání léčby na předchozí specifikovanou medikaci.<sup>3</sup> Tato detailnější klasifikace farmakorezistence na antidepresivní léčbu je vhodná hlavně pro studie zaměřené na hodnocení účinnosti a vzájemné srovnání různých léčebných strategií u těchto nemocných.

## VÝZNAM FARMAKOREZISTENCE

V současné době je jasně definovaným cílem akutní léčby dosažení remise, a to nejen na úrovni symptomatiky (symptomatická remise), ale také na úrovni fungování, což znamená návrat do normálního života včetně pracovního zařazení. Symptomatická remise je definována pomocí skóre běžně používaných hodnotících škál, tj. Hamiltonovy škály deprese (HAMD) a Montgomeryho-Asbergové hodnotící škály (MADRS).<sup>4,5</sup> Dosažení remise v rámci akutní léčby je velmi důležité, protože léčba nedostatečně reagujících nemocných se postupně stává problematictější.<sup>6</sup>

Studie Star\*D potvrdila klinickou zkušenost, že se zvyšujícím se počtem léčebných pokusů jejich účinnost klesá.<sup>7</sup> Také v dlouhodobém průběhu se zvyšuje závažnost epizod.<sup>8</sup>

## ALGORITMY LÉČBY DEPRESE A REALITA KLINICKÉ PRAXE

Koncem r. 2010 byly v knižní formě vydány doporučené postupy psychiatrické péče pod záštitou České psychiatrické společnosti. Tato doporučení (standards, algoritmy) udávají u deprese nereagující na první zvolené AD další léčebné postupy – zvýšení dávky (vyšší dávky než standardní), změnu AD (stejně nebo jiné skupiny), augmentaci lithiem a hormony štítné žlázy, augmentaci atypickými antipsychotiky a kombinace AD.<sup>9</sup>

Kombinace AD a augmentace AD atypickými antipsychotiky se v českých algoritmech ve shodě se zahraničními ocitají na úrovni 3.–4. kroku, ale v ambulantní praxi a při hospitalizaci jde o velmi častou strategii již po neúspěchu prvního AD.

Česká dotazníková studie zaměřená na hodnocení snášenlivosti a účinnosti kombinace malých dávek amisulpridu a AD v běžné ambulantní psychiatrické praxi zahrnovala údaje od 257 ambulantních psychiatrů týkající se 3178 léčených. V této studii bylo zjištěno, že 26 % zahrnutých léčených již před zahájením sledované kombinace bylo léčeno kombinací 2 AD. Tato studie také zjistila, že

kombinace malých dávek amisulpridu s ostatními AD byla u 88 % léčených dle hodnocení psychiatrů účinná a dobře tolerovaná (49 % léčených nemělo na kombinaci žádné nežádoucí účinky). Nejčastější byla kombinace amisulpridu se specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Zajímavé je, že byl zaznamenán rozdílný výskyt nežádoucích účinků u individuálních kombinací.<sup>10</sup>

Nedávno byla publikována studie, která ukazuje, že kombinace AD od počátku léčby by mohla mít razantnější terapeutický efekt. Ve dvojité slepé, placebem kontrolované 6týdenní studii byla srovnávána terapie fluoxetinem (20 mg/d) a placebem, kombinace mirtazapinu (30 mg) s fluoxetinem (20 mg), mirtazapinu s venlafaxinem (225 mg) a mirtazapinu s bupropionem (150 mg). Celkem bylo zavzato 105 léčených. Remise při kombinaci AD byla přibližně dvakrát častější než při léčbě fluoxetinem s placebem. Je také zajímavé, že procento léčených, kteří vysadili medikaci, se nelišilo mezi uvedenými 4 postupy.<sup>11</sup>

U hospitalizovaných nemocných, kdy se jedná převážně o nemocné, kteří neuspěli v ambulantní léčbě, tedy farmakorezistentní, je kombinace AD a augmentace AD atypickými antipsychotiky nejvíce užívanou léčebnou strategií.

Na brněnské psychiatrické klinice jsme provedli retrospektivní analýzu chorobopisů postupně hospitalizovaných nemocných (v období leden 2005 až prosinec 2006) s diagnózou rekurentní depresivní porucha (F33). U 80 % se jednalo o středně těžkou a těžkou depresi a důvodem hospitalizace byl neúspěch ambulantní léčby. Farmakorezistence nebyla přímo hodnocena. Celkem bylo hospitalizováno 115 nemocných (87 žen, 28 mužů) 150krát. Kombinace AD byla užitá při 15 % (22/150) hospitalizací, augmentace AD atypickými antipsychotiky u 36 % (54/150).<sup>12</sup> Nejčastěji byla augmentována SSRI a augmentace byla prováděna v sestupném pořadí nejčastěji sulpiridem/amisulpridem, olanzapinem a quetiapinem.

Neurofarmakologický profil atypických antipsychotik predikuje jejich potenciální antidepresivní účinnost. Konkrétně blokádu serotoninových receptorů typu 5-HT<sub>2A</sub> sdílejí atypická antipsychotika s AD mirtazapinem, agomelatinem, nefazodonem a trazodonem. Ziprasidon a risperidon mají významnou afinitu k serotoninovým receptorům typu 5-HT<sub>1D</sub>, ziprasidon a aripiprazol také k 5-HT<sub>1A</sub>. V této souvislosti je zajímavé, že agonisté serotoninových receptorů typu 5-HT<sub>1A</sub> (tj. buspiron a gepiron) jsou účinní v monoterapii u deprese. Dále ziprasidon inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu, quetiapin a jeho aktivní metabolit norquetiapin jsou inhibitory noradrenalinového transportéru a mají významnou afinitu k serotoninovým receptorům typu 5-HT<sub>1A</sub> a histaminovým receptorům H<sub>1</sub>. Aripiprazol je parciálním agonistou dopaminových receptorů.

Nedávno publikovaná meta-analýza placebem kontrolovaných studií zaměřených na účinnost augmentace AD atypickými antipsychotiky zahrnovala 16 studií a 3480 léčených. Při augmentaci atypickým antipsychotikem bylo dosaženo odpovědi a remise u 44,2 %, resp. 30,7 % léčených, OR (odds ratio) byl 1,69, resp. 2,0, NNT (number needed to treatment) 9, léčbu vysadilo 19,6 %. Na placebo bylo dosaženo odpovědi u 29,2 %, remise u 17,2 %, léčbu vysadilo 15,5 % léčených.<sup>13</sup>

## AUGMENTACE RISPERIDONEM

Risperidon bylo první atypické antipsychotikum použité úspěšně v otevřené studii jako augmentace.<sup>14</sup> Do současnosti byly provedeny tři randomizované kontrolované studie, zahrnující 386 léčených. Přes malé dávky byl pozorován nárůst hmotnosti, somnolence, sucho v ústech.<sup>15,16,17</sup>

## AUGMENTACE OLANZAPINEM

Celkem bylo realizováno pět studií s celkovým počtem 1000 léčených. Thase se svými spoluautory zahrnul do své publikace dvě studie se stejnou metodikou.<sup>18,19,20,21</sup> Ve všech studiích byl augmentován fluoxetin a byl pozorován nárůst hmotnosti a zvýšení hladin cholesterolu. Kombinace fluoxetinu a olanzapinu byla schválena americkou FDA (Food and Drug Administration) v březnu 2009 pro léčbu farmakorezistentní deprese.

## AUGMENTACE ARIPIPRAZOLEM

Celkem byly provedeny tři randomizované, kontrolované studie, které se zabývaly augmentací SSRI a specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu aripiprazolem a zahrnovaly 1065 léčených. Aripiprazol byl také schválen FDA jako přídatná léčba u pacientů nedostatečně reagujících na standardní antidepresivní léčbu.<sup>22,23,24</sup> EMEA (European Medicines Agency) však v lednu 2010 toto rozšíření indikace aripiprazolu, protože zatím chybějí dlouhodobé randomizované studie ověřující efektivitu a bezpečnost aripiprazolu v uvedené indikaci.

## AUGMENTACE QUETIAPINEM A QUETIAPINEM XR

V nedávno publikované metaanalýze placebem kontrolovaných randomizovaných studií<sup>13</sup> bylo uvedeno pět studií s quetiapinem, z toho dvě se zabývaly augmentací quetiapinem XR. Tyto dvě studie byly nedávno publikovány in extenzo.<sup>25,26</sup>

První byla šestitýdenní, randomizovaná, dvojitě slepá studie, realizovaná u nemocných s velkou depresí a nedostatečnou odpovědí na minimálně jedno AD. Augmentace placebem byla srovnávána s augmentací quetiapinem XR 150 a 300 mg denně. Studie probíhala také v ČR, zapojeno bylo 8 center.<sup>25</sup> Celkem bylo zahrnuto 493 nemocných. Primárním výstupem bylo snížení celkového skóre škály MADRS.<sup>5</sup> Quetiapin XR v obou dávkách signifikantně více redukoval celkové skóre MADRS ve srovnání s placebem již od prvního týdne podávání. Remise bylo dosaženo při dávce 150 mg u 36,1 %, při dávce 300 mg u 31,1 % a na placebo u 23,8 %. Pro nežádoucí účinky vysadilo na quetiapinu XR 6,6 %, resp. 11,7 % léčených, na placebo 3,7 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla suchost v ústech a somnolence. Quetiapin XR vedl k mírnému zvýšení hmotnosti, triglyceridů, celkového a LDL cholesterolu a mírnému snížení HDL cholesterolu.

Další dvojitě slepá kontrolovaná studie byla 8týdenní (6 týdnů aktivní léčba, 2 týdny sledování po vysazení) a měla shodný design.<sup>26</sup> Augmentace quetiapinem XR 300 mg signifikantně více než placebo snížila celkové skóre škály MADRS již od 1. týdne, remise bylo dosaženo u 42,5 % léčených a na placebo u 24,5 %. Dávka 150 mg signifikantně více než placebo redukovala skóre MADRS pouze 1. a 2. týden. Podobně nejčastějším nežádoucím účinkem na obou aktivních látkách byla suchost v ústech a sedace. V této studii byly také hodnoceny jednotlivé položky škály MADRS. Po prvním týdnu quetiapin XR 150 mg významně více ve srovnání s placebem redukoval insomnii, nesoustředěnost a pesimistické myšlenky, po 6 týdnech pouze insomnii; naproti tomu quetiapin XR 300 mg snižoval významně více než placebo insomnii a pesimistické myšlenky, po 6 týdnech insomnii, pesimistické myšlenky, suicidální myšlenky a vnitřní tenzi.

V ČR jsou registrovány tabletky quetiapinu XR (Seroquel Prolong) po 50, 150, 200, 300 a 400 mg. Doporučená titrace je 1. a 2. den 50 mg, 3. a 4. den 150 mg, další zvýšení dle individuálního stavu. Nová indikace quetiapinu XR v ČR je přídatná léčba k léčbě depresivních epizod při suboptimální odpovědi na AD v monoterapii.

## DALŠÍ PERSPEKTIVA AUGMENTAČNÍ STRATEGIE

Augmentace AD atypickými antipsychotiky je spojena s řadou nezodpovězených otázek. Např. nejsou známy optimální dávky a krevní hladiny při této strategii. Vztah mezi krevními hladinami a metabolickými nežádoucími účinky byl pozorován pouze u klozapinu a olanzapinu.<sup>27</sup> Dále chybí srovnání s dalšími augmentačními strategiemi a kombinacemi. Máme také málo informací o dlouhodobé léčbě (význam metabolických nežádoucích účinků a tardivní dyskinéze), s uvedenou výjimkou quetiapinu XR není uvedena v indikacích a roli hraje také cena.

## ZÁVĚR

Augmentace AD atypickými antipsychotiky je často užívanou strategií. Tato léčebná strategie je FDA schválena pro olanzapin a aripiprazol. V ČR je quetiapin XR prvním atypickým antipsychotikem schváleným jako přídatná léčba depresivních epizod nereagujících dostatečně na monoterapii antidepresivy. Tato indikace spočívá na úspěšných krátkodobých studiích. Přes povzbudivé výsledky zatím chybějí údaje o dlouhodobé léčbě, problematické by mohly být nežádoucí metabolické účinky.

## LITERATURA

1. Bareš M. Atypická antipsychotika v augmentaci antidepressiv v léčbě depresivní poruchy. *Psychiat pro Praxi* 2009; 10: 122–124.
2. Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 15, 2003; 15: 649–659.
3. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley Staging Method. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 177–184.
4. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
5. Montgomery SA, Asberg MC. A new depression rating scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
6. Češková E. Farmakoterapie hospitalizovaných depresí. *Psychiat pro Praxi* 2010; 11: 103–106.
7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps. a STAR\* D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
8. Kessing LV. Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 290–293.
9. Anders M, Raboch J, Kryl M. Depresivní porucha. In: *Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče III* (ed. Raboch J, Anders M, Kellerova P, Uhlíková P), Tribun EU, 2010: 141–155.
10. Ceskova E, Suchopar J, Priborska Z. Safety of Amisulpride in Combination with Antidepressants in the Conditions of Common Clinical Practice. *Int J Psych Clin Pract*; in press.
11. Blier P, Ward HE, Tremblay P et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder. A double-blind, randomized study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 281–288.
12. Češková E. Léčba hospitalizovaných nemocných s depresí – stačí nám antidepressiva? *Čes a slov Psychiatrie* 2009; 105: 196–201.
13. Nelson CJ, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder. A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980–991.
14. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 256–259.
15. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147, 2007; 147: 593–602.
16. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressant in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1228–1336.
17. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 205–214.
18. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131–134.
19. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1289–1297.
20. Corya SA, Williamson DJ, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G: A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23: 364–372.
21. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O 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: 224–236.
22. 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: 843–853.
23. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. A second multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 28, 2008; 28: 156–165.
24. Berman RM, Fava M, Thase ME et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrum* 2009; 14: 197–206.
25. Bauer M, Pretorius H, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecht M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 540–549.
26. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 917–932.
27. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolite side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1041–1050.

## referáty o literatuře

**Liang CS, Yang FW**  
**Secondary mania associated with enterococcal meningitis in an elderly patient**

(Sekundární mánie spojená s enterokokovou meningitidou u staršího pacienta)  
*Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33 (3): 301e1–e2

Primární mánie je spojena s bipolární poruchou, zatímco sekundární mánie může vyplynout z mnoha etiologií, včetně metabolických, farmakologických a neurologických příčin.

Presvědčivé důkazy prokázaly, že u starších dospělých je nový začátek mánie s větší pravděpodobností spojen se základní příčinou. To naznačuje, že pozdně vzniklá mánie je často sekundární. O kryptokokové meningitidě bylo referováno, že působí sekundární mánie. Tchajwanští autoři (nemocniční pracoviště Taipei) prezentují 75letou pacientku, u které se rozvinula mánie jako příznak enterokokové meningitidy. Autoři se domnívají, že jde o první zprávu popisující sekundární mánie u případu enterokokové meningitidy.

MUDr. Jaroslav Veselý