

KOMBINACE ANTIDEPRESIV V LÉČBĚ DEPRESE: DOPORUČENÍ A KLINICKÁ PRAXE

souborný článek

Eva Češková^{1,2,3,4}

¹CEITEC-MU

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KIO LF University Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie FN Ostrava

Kontaktní adresa:

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

Podpořeno projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)
z Evropského fondu regionálního
rozvoje.

SOUHRN

Češková E. Kombinace antidepresiv v léčbě deprese: doporučení a klinická praxe

Mezinárodní i naše doporučené postupy farmakoterapie deprese uvádějí jako první krok monoterapii novějšími antidepresivy. Pokud není reakce dostačující, můžeme změnit antidepresivum, augmentovat stávající léčbu nebo kombinovat antidepresiva. V běžné klinické praxi je relativně vysoké procento nemocných léčeno kombinacemi antidepresiv. K důvodům tohoto postupu patří hlavně neúspěch stávající léčby, farmakorezistence a reziduální příznaky. Z teoretického hlediska ovlivňuje kombinace antidepresiv více etiopatogenetických mechanismů, které mohou hrát roli u depresivní poruchy. Další možností je vývoj antidepresiv, která mají více mechanismů účinku v jedné látce, tzv. multimodálních antidepresiv.

Klíčová slova: depresivní porucha, farmakoterapie, kombinace antidepresiv, multifunkční antidepresiva.

SUMMARY

Češková E. Combination of antidepressive medication in the treatment of depression: guidelines and clinical practice

Both international and Czech guidelines for the pharmacotherapy of depressive disorders recommend as the first line treatment monotherapy with the newer antidepressants. If the response is not sufficient there are several possibilities – the switch to another antidepressant, augmentation or combinations of antidepressants. In the clinical practice a high percentage of patients is treated with a combination of antidepressants. Reasons for this strategy include the failure of treatment, pharmacoresistance and residual symptoms. From theoretical point of view the combinations of antidepressants influences more ethiopathogenetic mechanisms, which may play a role in the depressive disorder. A further possibility is the development of antidepressants, which has more mechanisms of actions in one drug – so called multimodal antidepressants.

Key words: depressive disorder, pharmacotherapy, combinations of antidepressants, multimodal antidepressants.

ÚVOD

Doporučené postupy farmakoterapie deprese jak mezinárodní, tak národní uvádějí jako první krok monoterapii antidepressiv (AD), s preferencí novějších, bezpečnějších AD. Další možnosti pak představuje změna AD, přidání dalšího AD nebo augmentace některou z látek, které nejsou primárně určeny pro léčbu deprese. K těmto patří lithium, hormony štítné žlázy a antipsychotika druhé generace,^{1,2,3,4} některé doporučené postupy uvádějí i buspiron.²

Při neúspěchu první léčby by se měl lékař předtím, než začne zvažovat další strategii, snažit o optimalizaci stávající farmakoterapie. Optimalizace by v ideálním případě měla zahrnovat i objektivní zhodnocení adherence stanovením krevních hladin a úpravu dávky dle získaných výsledků. Přes dostupnost terapeutického monitorování psychofarmak včetně AD je v našich podmínkách preferována komunikace s nemocným a jeho nejbližšími na téma adherence. Tato metoda je dostupná, nenáročná, avšak nespolehlivá.

ZMĚNA AD

Po neúspěšném prvním kroku sáhne lékař nejčastěji ke změně AD. V rámci bezpečnosti a snášenlivosti obvykle postupně snižuje dávku prvního a navyšuje dávku dalšího AD. Často se stává, že v určité fázi zkřížené titrace se nemocný výrazně zlepšil, a proto lékař ponechá kombinaci bez další snahy o monoterapii. Podobně postupuje i po více neúspěšných kúrách. Zatím nám chybí relevantní data o tom, jak často k popsání scénáři dochází.

V poslední době některé studie naznačují, že změna AD nemusí být optimální volbou.^{5,6,7}

Svědčí pro to výsledky retrospektivní i prospektivní evropské studie s relativně velkým počtem léčených (n = 340, resp. n = 189), které ukázaly, že změna nebyla úspěšnější než přidání další látky nebo ponechání stávající léčby.^{5,6} Také studie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) ukázala, že kombinace nebo augmentace na úrovni druhé nebo třetí volby je lepší než změna⁷ (tab. 1).

KOMBINACE AD

Kombinace AD jsou v klinické praxi velmi časté, i když před několika lety publikovaný přehled zahrnoval pouze 8 randomizovaných, dvojitě slepých studií a situace se od té doby výrazněji nezměnila. V uvedeném přehledu byla

kombinace fluoxetinu a desipraminu/mianserinu lepší než monoterapie, kombinace sertralin a mianserin byla stejně účinná jako sertralin v monoterapii v dávce 100 mg/die. Nejúspěšnější se jevila kombinace specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) s mirtazapinem v otevřené i dvojitě slepé, placebem kontrolované studii. Ve všech studiích byly použity kombinace AD s rozdílnými mechanismy účinku.⁸

Údaje o výskytu kombinací AD v ambulantní praxi v České republice máme pouze ze studií, které byly primárně cíleny na jinou problematiku. Jedna studie hodnotila účinnost a snášenlivost kombinace malých dávek amisulpridu s ostatními AD u depresivních ambulantně léčených pacientů,⁹ další byla zaměřena na zhodnocení efektu monoterapie trazodonem ve vyšších dávkách u těžší a středně těžké deprese.¹⁰ V obou studiích byla detailně hodnocena medikamentózní léčba před vstupem do studie. V první studii bylo z 3 178 zařazených při vstupu do studie léčeno kombinacemi AD 35 %, dvojkombinací 26 % a 9 % kombinacemi více AD.⁹ Ve druhé studii, která probíhala na 11 pracovištích v ČR v průběhu roku 2011, byl výskyt kombinací u zařazených bezprostředně před vstupem podobný, tj. kombinace dvěma AD u 25 %.¹⁰

Informace o výskytu kombinací AD u hospitalizovaných pacientů s depresí pochází z retrospektivních analýz. U hospitalizovaných na psychiatrické klinice v Brně od ledna 2005 do prosince 2006 s diagnózou rekurentní deprese jsme na základě retrospektivní analýzy chorobopisů zjistili, že preferovanou strategií byla augmentace atypickými antipsychotiky (36 % hospitalizací), kombinace AD byla použita u 12 %. Nejčastěji byla podávána kombinace SSRI s mirtazapinem a kombinace venlafaxinu s mirtazapinem.¹¹ V podobné studii realizované na bratislavské klinice byla použita kombinace dvou a více AD u 32 %, tj. ve stejném procentu jako kombinace AD a antipsychotika. Jednalo se však pouze o hospitalizované ženy s depresí. Dále bylo zjištěno, že ženy léčené kombinacemi byly starší a měly vyšší počet hospitalizací.¹² Data u depresivních hospitalizovaných pacientů monitorovaných v rámci systému AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, program sledující bezpečnost léků, na kterém se podílejí nemocnice v německy mluvících státech, tj. Německu, Švýcarsku a Rakousku) v Německu v roce 2008 ukazují, že u 26 % (448/1674) byla použita kombinací dvou AD, nejčastěji kombinace mirtazapinu a venlafaxinu.¹³

Tyto údaje naznačují, že v běžné ambulantní praxi jsou kombinace novějších AD

považovány za bezpečné a jsou často užívány. K hospitalizaci přicházejí většinou nemocní, kteří na ambulantní léčbu včetně kombinací AD nereagují a je nutné zvažovat i další léčebné strategie. Důvodů po podávání kombinace AD je nepochybně celá řada a patří k nim:¹³

- nedostatečný efekt (nedosažení remise), nedostatečné ovlivnění některých příznaků,
- farmakorezistence,
- reziduální příznaky,
- „antidotum“ u nežádoucích účinků,
- opožděný nástup účinku,
- zvýšené očekávání remise a úzdravy,
- komorbidita,

Tab. 1. Účinnost jednotlivých léčebných strategií ve studii STAR*D (modifikováno)

Jednotlivé úrovně (počet léčených)	% dosažené remise
1. volba (2876)	32,9
2. volba (1439) změna (789) kombinace (650)	30,6 27,0 35,0
3. volba (377) změna (235) augmentace (142)	13,6 10,3 19,1
4. volba (109)	14,7

- léčba nepsychiatry (převážně monoterapie SSRI nižšími dávkami, často zlepšení, ne kompletní remise), při následné léčbě psychiatrem jiné strategie (kombinace).

Zřejmě nejčastějším důvodem je nedostatečný efekt monoterapie AD. Ze zkušenosti a z literatury vyplývá, že při první volbě dochází k redukci příznaků o $\leq 50\%$ u 50–75 % léčených, avšak plné remise dosáhne pouze třetina. Nutné vzít v úvahu i pohlavní rozdíly a věk. U žen estrogény modulují odpověď na SSRI, starší ženy nedostatečně reagují na léčbu SSRI, tj. méně často dochází k remisi, mají více reziduálních příznaků než mladší ženy.^{14,15}

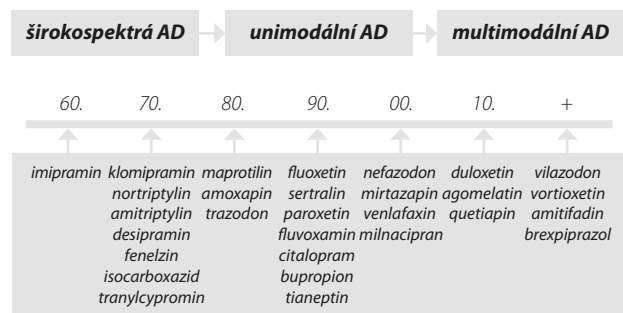
Dále to je nepochybně farmakorezistence. Kombinace AD byly k prolomení farmakorezistence poprvé použity počátkem 60. let (bicyklická AD + inhibitory monoaminooxidázy). Nebyly časté, protože starší AD měla podobný mechanismus účinku a kombinace byla potenciálně nebezpečná. V poslední době s dostupností AD s rozdílnými farmakologickými účinky jsou kombinace AD s komplementárními mechanismy účinku časté.¹³

Reziduální příznaky obecně zvyšují riziko relapsu, zvyšují riziko suicidia, vedou k přetrvávajícímu funkčnímu narušení. K nejčastějším patří únava a poruchy spánku. Bylo zjištěno, že u pacientů v remisi přetrvávala ztráta energie u 35 % a problémy se spánkem u 39 %. Časté jsou kognitivní příznaky, které pacienti popisují jako nesoustředivost a problémy s pamětí.^{16,17}

Z nežádoucích účinků je nejproblematičtější sexuální dysfunkce, zvláště při dlouhodobé léčbě. Sexuální dysfunkce přispívá k nedostatečné adherenci k léčbě. 42 % nemocných s nežádoucími sexuálními účinky o nich spontánně nehovoří a čeká, až ustoupí.

Teoretické zdůvodnění pro užití kombinace AD představuje skutečnost, že deprese zahrnuje více neuronálních sítí, více oblastí CNS (mediální prefrontální kortex, amygdala, hipokampus a ventromediální část bazálních ganglií) a více neurotransmitterových systémů (serotonergní, nora dopaminergní, GABAergní a glutamatergní). Deprese je spojena se širokým spektrem přidružených příznaků (úzkost, kognitivní dysfunkce, bolest). Kombinace SSRI s jinými AD zvyšuje léčebný efekt tím, že k inhibici zpětného vychytávání serotoninu přidává komplementární mechanismy.^{19,20,21} Toto vše v současnosti vede k vývoji látek kombinujících oddělené farmakologické mechanismy komplementární z hlediska účinnosti nebo snášenlivosti v jedno látce – multimodální AD.^{22,23,24}

AD lze řadit dle různých aspektů, dle jednotlivých generací (I.–IV. generace), dle jejich časové dostupnosti (klasická, novější), chemické struktury (s tricyklickou strukturou, heterocyklicka) a mechanismu účinku (inhibitoru zpětného vychytávání monoaminů, inhibitoru biodegradace) a dle počtu mechanismů účinku (uni-/multimodální)²⁵ – viz graf 1. Dle některých autorů platná nomenklatura neodpovídá současnému stavu znalostí a může být matoucí – např. antipsychotika se užívají v léčbě afektivních poruch. Proto tým expertů prezentujících nejvýznamnější mezinárodní psychofarmakologické společnosti navrhl novou víceosou nomenklaturu psychotropních látek. První a nejdůležitější je primární farmakologický cíl a relevantní mechanismy, neurobiologický efekt v preklinických i klinických studiích (za-



Graf 1. Vývoj antidepressiv

hrnující efekt na neurotransmitery, neuronální okruhy a fyziologický efekt), až posléze indikace a nežádoucí účinky.²⁶

KOMBINACE AD OD POČÁTKU LÉČBY

Vynořila se otázka, zda není vhodnější podávat kombinaci komplementárně působících AD od samého počátku, podobně jako je tomu v současné době u řady somatických onemocnění, kde jsou od počátku preferovány kombinace léků před monoterapií. Výsledky doposud provedených kontrolovaných studií jsou však inkonzistentní. Ve dvojité slepé studii byla monoterapie fluoxetinem signifikantně méně účinná než kombinace mirtazapinu s fluoxetinem/paroxetinem/venlafaxinem. U respondérů na kombinaci vysazení jednoho AD vedlo u 40 % léčených k relapsu. Na rozdíl od této pozitivní studie v jednoduše slepé studii monoterapie escitalopramem byla stejně účinná jako kombinace s bupropionem nebo kombinace venlafaxinu a mirtazapinu.^{27,28}

VÝHODY/NEVÝHODY KOMBINACE AD

Kombinace AD má nepochybně řadu výhod i nevýhod.²⁹ K výhodám patří:

- synergistický efekt,
- nedojde k exacerbaci a k syndromu z vysazení,
- rychlejší odpověď,
- neztrácíme efekt předchozí medikace (což má i aspekt psychologický),
- možnost nižších dávek (méně vedlejších účinků), event. redukce nežádoucích účinků prvního AD.

Nevýhody:

- málo kontrolovaných studií,
- možnost additivního efektu nežádoucích účinků,
- riziko interakcí.

SHRNUTÍ A ZÁVĚR

Přes vývoj nových AD je kombinace AD často užívanou metodou k překonání nedostatků monoterapie. V běžné ambu-

lantní praxi jsou kombinace novějších AD časté a jsou považovány za bezpečné. K hospitalizaci často přicházejí nemocní nereagující na kombinaci AD, proto je nutné zvažovat i jinou strategii. Nezodpovězena zůstává otázka, zda je vhodné po-

dávat kombinaci komplementárně působících AD od samého počátku léčby podobně jako u řady somatických onemocnění. Nabízí se analogie s antipsychotickou léčbou, kde jsou kombinace antipsychotik užívány stále častěji.

LITERATURA

- NICE. The treatment and management of depression in adults (updated edition) London, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009.
- Bauer M, Phенning 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. *W J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334–385.
- APA. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Washington, DC. American Psychiatric Association 2010.
- Raboch J, Anders M, Sekot M. Deprese u dospělých. In: *Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče IV* (ed. Uhlíková P, Hellerova P, Anders M, Šusta M) Česká psychiatrická společnost 2014: 58–76.
- Souery D, Serretti A, Calami R et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacology* 2011; 31: 512–516.
- Souery D, Serretti A, Calami R et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: efficacy of continuation or switching strategies. A randomized open study. *W J Biol Psychiatry* 2011; 12: 364–375.
- 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.
- Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combinations therapy. *J Affect Disord* 2005; 89: 1–11.
- Ceskova E, Suchopar J, Příborska Z. Safety of amisulpride in combination with antidepressants under common clinical practice conditions. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011; 15: 157–161.
- Češková E. Trazodon s řízeným uvolňováním (Trazodon AC) v léčbě středně těžké až těžké depresivní poruchy. *Psychiatrie* 2012; 16: 138–144.
- Češková E. Léčba hospitalizovaných nemocných s depresí – stačí nám antidepressiva? *Čes a slov Psychiat* 2009; 105: 196–201.
- Forgáčová L, Heretiková A, Trebulová K. Monoterapie versus kombinovaná léčba depresie u hospitalizovaných žien: retrospektívna klinická štúdia. *Lék Obzor* 2013; 62: 102–106.
- Möller H-J, Seemüller F, Schennach-Wolff R et al. History, background, concepts and current use of co-medication and polypharmacy in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 893–896.
- Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 15: 63: 424–434.
- Wise DD, Felker A, Stahl SM. Tailoring treatment of depression for women across the reproductive lifecycle: the importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. *CNS Spectr* 2008; 13:647–662.
- Zajecka JM. Residual symptoms and relapse: mood, cognitive symptoms, and sleep disturbances. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 Suppl 2: 9–13.
- Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41:1165–1174.
- Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl. 6): 33–37.
- Maletic V, Robinson M, Oakes T et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 2030–2040.
- Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93–118.
- Millan MJ. Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 53–77.
- Nutt DJ. Beyond psychoanaleptics – can we improve antidepressant drug nomenclature? *J Psychopharmacol* 2009; 23: 343–345.
- Chang T, Fava M. The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 971–975.
- Stahl SM. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. *CNS Spectr* 2010; 15: 79–94.
- Stahl SM. Multifunctional drugs: a novel concept for psychopharmacology. *CNS Spectr* 2009; 14: 71–73.
- Zohar J, Nutt D, Kupfer J et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1005–1014.
- Blier P. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 281–288.
- 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: 689–701.
- Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 685–693.