

Kombinace antidepresiv

Úvod

Psychiatrie jako obor je stále opomíjena a většina lidí se psychiatrů bojí. Je to dáno hlavně tím, že o psychických chorobách víme relativně málo a neznámo v nás budí strach. Díky velkému technickému pokroku se však již dnes dokážeme podívat do mozku člověka pomocí nových metod zobrazujících mozek (např. pozitronové emisní tomografie, magnetické rezonance) a víme, že mozek psychicky nemocného se liší od mozku zdravého člověka. Závažné psychické poruchy včetně depresivní poruchy postihují mladé lidi, vyřazují je dlouhodobě (někdy celoživotně) z pracovního procesu, a představují tak velkou ekonomickou zátěž. Deprese je relativně nejvíce srozumitelná, v současnosti je destigmatizována. Nemocní se za depresi nestydí a vyhledávají pomoc, v našich podmínkách nejčastěji psychologa nebo praktického lékaře. Deprese však stále patří k onemocněním, která nebývají často diagnostikována a léčená.

Antidepressiva

Antidepressiva (AD) patří k psychofarmakům, jejichž užívání nejvíce roste. K důvodům nepochybně patří za prvé dostupnost relativně bezpečných AD, jejichž preskripce byla uvolněna pro jiné specializace než psychiatrii (včetně lékařů prvního kontaktu), za druhé rozšiřující se indikace. Kromě základní indikace, tj. depresivního syndromu různé etiologie, patří k registrovaným indikacím celé spektrum úzkostných poruch. Hlavním důvodem je nejenom prokázaná účinnost, ale také skutečnost, že nevedou k rozvoji závislosti. Anxiolytika zůstávají rezervována pro ovlivnění akutní úzkosti. Je však i řada indikací, kdy jsou AD užívána off label. K nejčastějším patří podávání sedativně působících AD (trazodon, mirtazapin) u poruch spánku, řady psychosomatických poruch a bolesti.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku běžně užívaných AD vychází z předpokladu nedostatku, resp. nerovnováhy základních neurotransmiterů v centrální nervové soustavě (CNS), hlavně serotoninu. Jednotlivá AD různými mechanismy zvyšují dostupnost serotoninu a více či méně také noradrenalinu a dopaminu v mozku.

Dostupná AD

Jak se AD postupně dostávala do klinické praxe, vznikala nutnost je klasifikovat. U nás se vžilo dělení na generace (I.–III., resp. IV.). Vyšší generace jsou specifitější a liší se od I. generace, kam byla řazena klasická tricyklická AD, hlavně lepší snášenlivostí a bezpečností. Často je používáno také označení AD podle způsobu účinku, což má nepochybně didaktické výhody (např. SNRI představuje inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). V klinicky orientované odborné literatuře se hovoří o starých a nových AD, k těm novým jsou počítána SSRI, která jsou na celém světě nejvíce předepisována, a AD, která po nich následovala. V současné době je hlavně v odborné literatuře užíváno dělení podle počtu mechanismů, kterými AD účinkují, tj. dělení na uni- a multimodální. Multimodální AD mají více než jeden mechanismus účinku (např. inhibici zpětného vychytávání a aktivitu na receptorech vázaných na membránu). V současné době máme k dispozici širokou paletu AD,

více či méně specifických a s různými mechanismy účinku (viz tab. 1). V tabulce jsou uvedeny nejčastěji užívané dostupné skupiny AD s jejich mechanismy účinku.

Všechny léky mají svoje pozitiva i negativa. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, je možné sáhnout k redukcí dávky, vysazení stávající medikace a záměně za AD, které má jiný profil nežádoucích účinků, nebo přídatné léčbě cílené na nežádoucí účinky.

SSRI jsou dostatečně účinná a relativně bezpečná, proto byla jejich preskripce uvolněna i pro lékaře jiných specializací. V současné době jich máme k dispozici pět: fluoxetin, fluvoxamin, sertralín, paroxetin a citalopram (a jeho enantiomer escitalopram). K dispozici je řada generik pod různými názvy. Hlavním mechanismem účinku je inhibice zpětného vychytávání serotoninu. Jednotlivá SSRI se mezi sebou liší, nejvýznamnější je rozdíl v jejich farmakokinetice, konkrétně metabolismu. Celá skupina je charakterizována tím, že inhibuje enzymatický systém CYP 450, který se podílí na metabolismu látek, jež organismus přijímá, včetně většiny léků. Z toho pak plynou určitá rizika. Zvláště pokud SSRI užíváme v kombinaci s jinými léky, které jsou také substráty izoenzymů CYP 450, může dojít k jejich interakci a následným problémům. Rizikové jsou určité subpopulace nemocných – například vyšší věková kategorie, u které je značná multimorbidita a polyterapie. Proto je také ve všech doporučených postupech uváděna jako první volba monoterapie, i když tato doporučení neodráží realitu všedního dne. Nejčastějšími nežádoucími účinky SSRI jsou gastrointestinální potíže, které jsou přechodné, problematictější je sexuální dysfunkce, která při dlouhodobé léčbě přetrvává.

AD v léčbě deprese

Depresivní porucha (DP) je častá, avšak zůstává z mnoha důvodů nediodagnostikovaná. Častěji se projevuje u žen a ženy také trpí některými, pro ně specifickými typy depresí (deprese vázané na výkyvy hladin pohlavních hormonů, např. poporodní deprese). Postižení obvykle vyhledávají odbornou pomoc u psychologů či praktických lékařů. Pro diagnostiku je důležitý pohovor a pozorování. Na rozdíl od somatických onemocnění zatím neexistují žádné objektivní ukazatele, markery deprese, které by byly dostatečně specifické a citlivé pro užití v klinické praxi (např. laboratorní nálezy). Pacienti se někdy mylně domnívají, že jejich deprese byla příznakem selhání a slabosti. Riziky nediodagnostikované a neléčené deprese jsou suicidální jednání, tendence k recidivám a rozvoj chronicity. Do rukou praktického lékaře patří mírné až středně těžké nekomplikované deprese. K psychiatrovi by měl být odeslán nemocný, který nereaguje na léčbu jedním, event. dvěma AD.

Přes velký pokrok v oblasti psychofarmakoterapie není léčba AD u řady nemocných s DP často dostatečně účinná. Cílem léčby je dosažení plné remise, jak je nyní zdůrazňováno ve všech algoritmech (návodech, vodítkách, standardech) léčby. Cirka 50 % dosáhne remise na prvním AD podávaném v dostatečné dávce po dostatečnou dobu. Významnou příčinou je nepochybně skutečnost, že z hlediska etiopatogeneze je DP v současném pojetí velmi heterogenní skupinou. K etiopatogenetickým faktorům patří porucha chemismu mozku a stresové osy, psychosociální faktory, zánětlivé a imunologické změny, narušená celulární plasticita. Změna strategie se doporučuje po 4 týdnech obvyklých klinicky účinných dávek a po 1–2 týdnech maximálních ještě tolerovaných dávek. Při zvládnutí deprese pod tlakem nemocného a příbuzných a ve snaze zachovat nemocného v pracovním procesu, nebo alespoň ušetřit ho hospitalizace měníme léčebnou strategii předčasně.

Jaké jsou možnosti, když není reakce na lék dostačující? 1. Zvýšení dávky (vyšší dávky, než které jsou považovány za standardní pro dané AD), 2. změna za jiné AD (stejně nebo odlišné skupiny), 3. augmentace, 4. kombinace AD.

V klinické praxi je farmakorezistence definována jako neúspěch dvou adekvátních léčebných kúr AD různých tříd. Dle epidemiologických údajů neodpovídá 10–15 % léčených na adekvátní farmakoterapii prvním AD a dalších 30–40 % dosáhne pouze neúplné remise. Je obecná shoda v tom, že před změnou léčebné strategie je nutné zvážit faktory, které mohou přispívat k nedostatečné lékové odpovědi (ověřit adherenci k léčbě, pátrat po komorbiditě s psychickými i tělesnými poruchami).

Jedním z velkých problémů v celé medicíně, hlavně pak u stavů vyžadujících dlouhodobou léčbu, je nedostatečná adherence. Je to nejen problém ekonomický, ale také zdravotní, protože vysazení obvykle vede k návratu či zhoršení onemocnění. Epidemiologické studie ukazují, že nedostatečná adherence u depresivních nemocných se může vyskytovat až u 50 % léčených. Existuje řada strategií pro zlepšení adherence. Nejvíce je zdůrazňována psychoedukace (nemocnému vysvětlíme možné příčiny onemocnění a důsledky vysazení léčby). Pacientovi je třeba zdůraznit, že po ústupu potíží je nutné AD určitou dobu brát, doporučení uvádí 3–6 měsíců. U některých nemocných je vhodná léčba dlouhodobá, taková, která má zabránit návratu depresivních epizod. Další spolehlivou objektivní metodou je terapeutické monitorování léku, tj. stanovení jeho krevních hladin. Přes prokázané výhody včetně ekonomických (může vyloučit pseudorezistenci) není tato metoda rutinně dostupná ani ve fakultních nemocnicích s výjimkou Fakultní nemocnice Ostrava. K hospitalizaci jsou odesíláni nemocní, u kterých je ambulantní léčba neúčinná či ji netolerují. Pokud se ukáže, že plazmatické koncentrace léku jsou mimo terapeutickou referenční oblast, při které je největší pravděpodobnost úspěchu a která je u většiny psychofarmak známa, nejedná se o skutečnou rezistenci na daný lék. K doporučovaným strategiím u farmakorezistentní deprese patří změna AD, augmentace a kombinace AD.

Změna AD

Změnu AD lze provést v rámci skupiny nebo mimo skupinu. SSRI jsou léky první volby a nejvíce předepisovaná AD, proto je nejčastější situací neúspěch jednoho z SSRI. Z dostupných údajů vyplývá, že změna v rámci SSRI by měla být rezervována spíše pro případy intolerance prvního SSRI. Změna SSRI za AD s jiným, obvykle širším mechanismem účinku (venlafaxin) bývá účinná u pacientů, kteří nezareagovali na první AD a nelze je ještě považovat za farmakorezistentní v plném slova smyslu. Vhodná je zkřížená titrace, při níž dočasně (1 týden) dochází k překrývání, kdy postupně snižujeme dávku stávajícího AD a zvyšujeme dávku nového AD s cílem snížit riziko příznaků z vysazení a zachování benefitu předchozí léčby. Změna má výhodu v jednodušší strategii, a proto i lepší adherenci k léčbě, k nevýhodám může patřit hlavně opožděný nástup účinku druhého léku.

Augmentace

Za augmentaci považujeme podání látky, která není určena primárně pro léčbu DP. Kromě klasické augmentace lithiem a hormony štítné žlázy, které mají v průměru 50% účinnost, se zdají slibné nové augmentační strategie zahrnující atypická antipsychotika (AP), již vzhledem k časté komorbiditě s kardiovaskulárním onemocněním omega-3 mastné kyseliny, protizánětlivé látky nebo stimulancia. Neměli bychom zapomínat na tělesnou aktivitu. Preferována je aerobní fyzická aktivita, způsob (chůze, jogging, cyklistika) není pro efekt důležitý. Augmentace nevyžaduje titraci, udrží se již dosažený efekt a zlepšení se může dostavit

rychle. Na druhé straně vyžaduje pečlivé monitorování nežádoucích účinků. Je výhodnější při částečném zlepšení.

Kombinace AD

I když všechny mezinárodní i národní doporučené postupy léčby DP uvádí jako první volbu monoterapii AD, v běžném životě jsou kombinace AD velmi časté již od počátku léčby. Několik randomizovaných placebem kontrolovaných studií zaměřených na srovnání efektu kombinace AD a monoterapie od začátku léčby udávalo inkonzistentní výsledky. Zdá se proto smysluplné začínat monoterapií, která má řadu výhod včetně jednoduchosti podávání.

V klinické praxi užíváme kombinace AD nejčastěji z následujících důvodů:

- farmakorezistence,
- nežádoucí účinky monoterapie,
- reziduální (přetrvávající) příznaky po ústupu deprese.

1. Farmakorezistence

Relativně nejvíce údajů o kombinacích AD je u farmakorezistentních nemocných. Pro prolomení farmakorezistence jsou doporučovány kombinace AD s rozdílnými mechanismy účinku. Relativně účinná je kombinace SSRI, respektive inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a mirtazapinu. I když jsou kombinace AD velmi časté, kvalitních kontrolovaných studií zabývajících se touto problematikou je překvapivě málo. Kombinace AD se však stává běžnou praxí u pacientů, kde předchozí léčba nefunguje. Lze říci, že v průměru není žádné AD účinnější v iniciální fázi léčby deprese a žádný lék nefunguje po více neúspěšných pokusech. Všechny studie také kombinovaly AD s rozdílnými mechanismy účinku. Perspektivní se jeví kombinace s mirtazapinem, což dokumentuje otevřená a posléze i dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie.

Kombinace starších AD (tricyklických AD) se dnes užívají minimálně. Do popředí zájmu se dostává kombinace nových AD. Nejnovější AD jsou preparáty s duálním mechanismem účinku. Duální AD tvoří z hlediska mechanismu dvě skupiny – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a noradrenergení a specifické serotonergní AD (NaSSA), zvyšující dostupnost noradrenalinu a serotoninu modulací příslušných receptorů. Z hlediska teoretického i praktického je vhodná kombinace SSRI nebo SNRI s jediným zástupcem NaSSA, mirtazapinem. Mirtazapin patří z klinického pohledu k sedativním AD, podobně jako trazodon. Obě tato AD jsou s oblibou používána u nemocných, u kterých monoterapie SSRI dostatečně neovlivní nespavost. Bylo pozorováno rychlé zlepšení spánku. Z hlediska vedlejších účinků byla nevýhodou sedace a přírůstek hmotnosti (u mirtazapinu), výhodou pozitivní vliv na SSRI navozenou sexuální dysfunkci. Některé studie poukazují na efekt kombinace mirtazapinu a venlafaxinu, zástupce SNRI. Kombinujeme tak dva mechanismy, kterými zvyšujeme dostupnost dvou neurotransmiterů spojovaných s DP.

Přes dostupnost duálních AD zůstane zřejmě aktuální kombinace SSRI a inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu typu (NRI) a inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI), zvláště když máme k dispozici bupropion s pomalým uvolňováním (bupropion SR), který je bezpečnější z hlediska nežádoucích účinků. Kontrolované studie v této indikaci však chybí.

Tato strategie nevyžaduje titraci, je zachován efekt předchozí léčby a lze očekávat rychlejší nástup účinku. K nevýhodám patří vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků, lékových interakcí a z toho vyplývající nutnost pečlivějšího monitorování. Riziko kombinací představuje hlavně možnost vzniku serotoninového syndromu. I když byl popsán serotoninový syndrom po jedné dávce SSRI a při předávkování, nejčastější je tato komplikace při současném podávání SSRI a inhibitorů enzymatického systému CYP 450, serotonergních AD (trazodon, klomipramin, venlafaxin), IMAO, lithia a celé řady dalších preparátů. K těmto patří některá analgetika (tramadol, fentanyl, pentazocin), antiemetika (metoklopramid), antimigrenika (sumatriptan), antibiotika (linezolid), ritonavir, léky na nachlazení (dextrometorfan), extáze, LSD a dietní a herbální produkty. Příznaky se rozvíjí velmi rychle, do 6 hodin po požití kombinace. K projevům patří neuromuskulární příznaky – akatizie, třes, hyperreflexie, myoklonus (navozený, spontánní), hypertonicita, dále změna psychického stavu – agitovanost, delirium a autonomní hyperaktivita – tachykardie, mydriáza, pocení, zvýšená motilita střev, průjem a hypertermie. Pro diagnostiku je důležitý klonus (navozený, spontánní nebo okulární), u život ohrožujících stavů hypertermie a hypertonicita, která může maskovat klonus a hyperreflexii. Někdy může být problematická diferenciální diagnóza oproti malignímu neuroleptickému syndromu, který má pomalejší začátek, nebo anticholinergnímu syndromu. U tohoto je nápadná horká, červená a suchá kůže, agitované delirium, obleněná střevní motilita nebo retence moči. U maligní hypertermie je důležitý údaj o expozici inhalačnímu anestetiku. Základem léčby je odstranění inkriminované látky, u většiny ustoupí příznaky do 24 hodin po vysazení a je dostačující podpurná péče.

2. Zvládání vedlejších účinků

Při řešení akutního stavu je zásadní účinnost farmakoterapie, u profylaktické léčby zase její snášenlivost. Obecně platí, že nemocným nejvíce vadí sexuální dysfunkce a přírůstek hmotnosti, dva nežádoucí účinky, které se v souvislosti s dlouhodobým užíváním AD vyskytují nejčastěji. Při výskytu sexuální dysfunkce během léčby SSRI je vhodná kombinace s bupropionem SR nebo mirtazapinem. V otevřených studiích bylo úspěšné přidání bupropionu SR (150 mg pro die) u léčených venlafaxinem, paroxetinem nebo fluoxetinem, kteří měli na monoterapii výrazné sexuální vedlejší účinky. Bylo pozorováno zlepšení sexuální dysfunkce i deprese. Tato kombinace však také nese vzhledem k tomu, že bupropion je signifikantní inhibitor CYP 450 2D6, určité riziko lékových interakcí.

3. Reziduální příznaky

Často se i u plných remiterů setkáváme s relativně izolovanými příznaky, které mohou být pro léčeného nepříjemné, a nebývá snadné rozlišit, zda se jedná o přetrvávající příznaky, nebo vedlejší účinky medikace. Ve svém důsledku je to však jedno. Při přetrvávání symptomatologie je možné vybrat druhé AD cíleně dle účinku na přetrvávající příznak. Z reziduálních symptomů jsou časté poruchy spánku a únava. Pokud jsou v popředí anhedonie a apatie, snažíme se posílit noradrenergní/dopaminergní transmissi, například kombinací s desipraminem, bupropionem, reboxetinem, nebo je možná augmentace atypickými antipsychotiky, také nazývanými antipsychotika 2. generace (olanzapin, risperidon). Při trvajícím nespavosti je možné přidat více anxiolyticky působící AD, například mirtazapin nebo trazodon v nižších než antidepresivních dávkách (mirtazapin 15 mg, trazodon v dávce 50–100 mg).

Budoucnost

V posledních letech se v psychiatrii lékaři snaží, stejně jako v celé medicíně, o individualizovanou léčbu. Hledáme specifické charakteristiky nemocného (např. klinický obraz, psychosociální faktory) a markery (objektivně měřitelné ukazatele onemocnění), které by předvíдалy rozdíly a snášenlivost u konkrétního nemocného. Během psychofarmakologické éry jsme pokročili od obecné léčby, která byla stejná pro všechny nemocné, k léčbě individualizované. Nyní nastal čas personalizované léčby v psychiatrii zohledňující genetické informace jedince. Farmakogenomika již dnes dokáže predikovat reakci na léčbu na personalizované bázi na základě interakce genu kódujícího jak farmakokinetiku, tak farmakodynamiku a prostředí (kombinatorní farmakogenomika). Predikce reakce na antidepresivní léčbu je velmi komplexní záležitostí a budoucnost ukáže, zda dokážeme všechny tyto poznatky využít v realitě klinické praxe.

Tab. 1 – Dělení nejčastěji užívaných AD dle mechanismu účinku

	Blokáda zpětného vychytávání			Blokáda receptorů					
	NA	5-HT	DA	Ach	H ₁	Alfa ₁	Alfa ₂	5-HT ₁	5-HT ₂
TCA	+++	+++	0	++	+	+	0	0	0
SSRI	0	+++	0	0	0	0	0	0	0
SARI	0	1	0	0	+	++	0	0	++
NRI	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
SNRI	+	++	1/0	0	0	0	0	0	0
NDRI	+/-	0	++	0	0	0	0	0	0
NaSSA	+/-	0	0	0	++	0	+	0	+

TCA – tricyklická antidepresiva, SSRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, SARI – serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, NRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, SNRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, NDRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, NaSSA – noradrenergní a specifické serotonergní antidepresivum, NA – noradrenalin, 5-HT – serotonin, DA – dopamin, Ach – acetylcholinový receptor, H₁ – histaminový receptor typu 1