

Algoritmy léčby schizofrenie a deprese vs klinická praxe (IDVZP, prosinec 2009) Česková E., PK LF MU a FN Brno

- **současné trendy v léčbě schizofreni**
 - **komplexní léčba**
 - **individualizovaná léčba**
 - **měřitelná**
- **fáze a cíle léčby schizofrenie**
- **vývoj antidepressiv**
 - **antidepressiva**
- **fáze léčby**
- **individualizovaná léčba**
- **farmakorezistentní deprese**

Současné trendy v léčbě závažných psychických poruch

- **léčba komplexní**
- **léčba individualizovaná**
- **léčba měřitelná**

Komplexní péče o nemocného se schizofrenií

Zahrnuje:

1. farmakoterapii

2. péči o somatický stav

- anamnéza
- tělesné a laboratorní vyšetření
- individualizovaná volba farmakoterapie
- monitorování vedlejších účinků, odeslání k odborníkovi

3. psychosociální intervence

- psychoterapie (včetně psychoedukace)
- kognitivní rehabilitace, nácvik sociálních dovedností
- pomoc v sociální oblasti (chráněné bydlení a zaměstnání, poradenství)

1. Farmakoterapie: AP II. generace (orientační vazebný receptorový profil)

Lék	D2	5-HT2	Alfa 1	H1	M
Amisulprid	+ (+)				
Ziprasidon	+	+	+		
Sertindol	+	+	+		
Risperidon	+	+	+	<+	
Quetiapin	+	+	+	+	
Zotepin	+	+	+	+	<+
Olanzapin	+	+	+	+	+
Klozapin	+	+	+	+	+
Aripiprazol	Parc. agonista	+			

Vedlejší účinky	Arip	Ami	Risp	Zip	Sert	Kloz	Olan	Quet	Zotep
Akatázie/EPS	+	0 - +	0 - ++	0 - +	0 - +	0	0 - +	0 - +	++
TD	?	(+)	(+)	?	(+)	0	(+)	?	+
Záchvaty	(+)	0	0	0	0	++	0	0	++
MNS	(+)	?	(+)	?	?	(+)	(+)	(+)	(+)
Zvýšení prolaktinu	0	+++	++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	+
Galaktorhea	0	++	++	0	0	0	0	0	+
Dys-/amenorhea	0	++	++	0	0	0	0	(+)	+
QT prolog.	0 (?)	(+)	(+)	+	++	(+)	(+)	(+)	?
Gluk. abnormality	0	(+)	++	0	0	+++	+++	++	?
Lipid.abnormality	0	(+)	++	0	0	+++	+++	++	?
Zácpa	0	++	++	0	0	+++	++	+	+
Hypotenze	+	0	++	+	+	(+)	(+)	++	+
Agranulocytéza	0	0		0	0	+	0		0
Nárůst hmotnosti	+	+	++	0 - +	0 - (+)	+++	+++	++	++
Sedace	0	0 -(+)	+	0 -(+)	0 -(+)	+++	+ - +++	++	++

Farmakoterapie: farmakokinetika

	Biol. dostupnost %	Vazba na proteiny %	T1/2 (hod.)	steady state (dny)	biotransfor mace
Kloz	12-81	97	6-33	4-8	CYP1A2 CYP 2C19 CYP3A4
Olanz	60-80	93	20-70	5-7	CYP1A2 CYP2D6
Risp	68	90	3-24	4-6	CYP 2D6 CYP 3A4
Palip	28	74	23	4-5	N/A
Quet	9 ±4	83	5-8	2-3	CYP3A4
Zipras	60	>99	4-10	2-3	CYP3A4
Aripip	87	>99	48-68	14	CYP3A4 CYP 2D6

2. Péče o somatický stav

Kardiovaskulární rizikové faktory

Nemodifikovatelné rizikové faktory

pohlaví, věk

rodinná anamnéza

osobní anamnéza

etnicita

Modifikovatelné rizikové faktory

Obesita¹

Kouření²

Hyperglykémie³

Hypertenze⁴

Dyslipidémie⁴

Léčba

1. Allison DB et al. 1999, 2. Herran A et al., 2000, 3. Goff DC et al., 2005, 4. Davidson S et al., 2001.

3. Psychosociální intervence


psychoterapie

- účinnost v kontrolovaných studiích (psychodynamická, kognitivně behaviorální, podpůrná s důrazem na terapeutickou alianci zvláště v amb. péči, personální, rodinná), psychoedukace (včetně preventivních edukačních programů)
- recentní metaanalýzy - žádné rozdíly u jednotlivých forem
- arteterapie, pracovní terapie

Přínos:

- ↓ některých příznaků (poruch myšlení, negativní příznaky)
- zlepšení spolupráce
- ↓ frekvence relapsů
- účinnější v chronických fázích

3. Psychosociální intervence

- **nácvik sociálních dovedností (zlepšení až do 2 roků po ukončení terapie)**
- **kognitivní rehabilitace** 
často ve formě komplexní léčebných programů

3. Psychosociální intervence

Komunitní péče - komplexní péče poskytovaná v prostředí blízkém běžnému životu

Problémy:

- propojenost s akutní péčí (studie Eden), jaké % z ní může profitovat (20-30% nepropustitelných), úloha léčeben

Zahrnuje

- Denní sanatoria, stacionáře
- Krizová centra, kluby, poradny, ambulance
- chráněné zaměstnání a bydlení

Asertivní komunitní léčba:

- ↓ délku hospitalizací
- ↓ frekvenci rehospitalizací

Individualizovaná léčba:

- dle klinického obrazu
- dle dynamiky onemocnění
- dle individuální náchylnosti k vedlejším účinkům
- dle předchozí zkušenosti a preference nemocného

Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu - převažující příznaky

depresivní příznaky, riziko suicidálního jednání:

- klozapin (prokázán antisuicidální účinek)
- kombinace AP + SSRI

negativní příznaky:

- amisulprid v nižších dávkách
- kombinace AP + AD (event. NMDA látky)

kognitivní dysfunkce

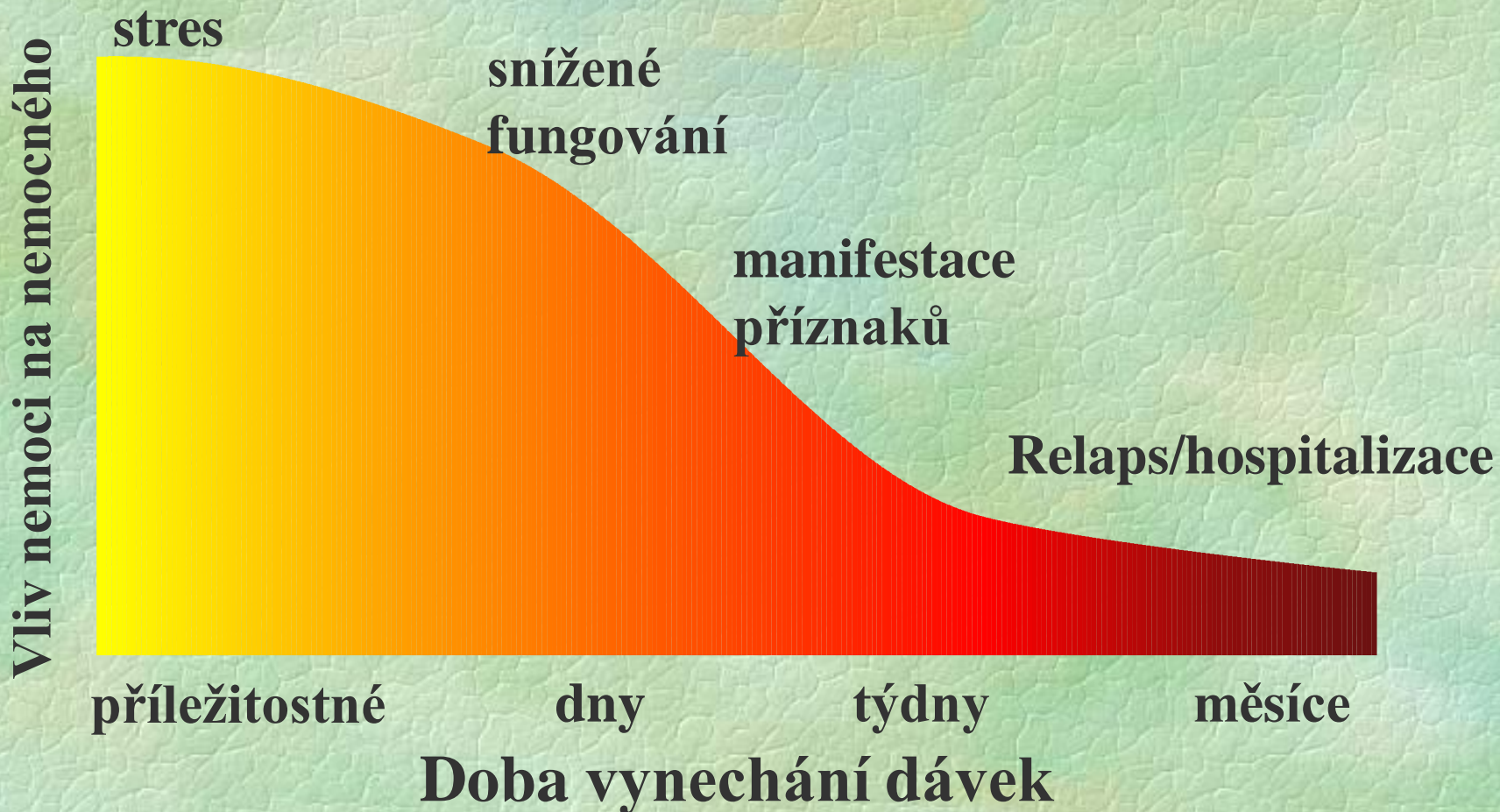
- atypická > typická AP
- AAP + kognitiva (rivastigmin, galantamin - signif. efekt v testech)
- AAP + psychostimulancia (modafinil ?)
- AAP + NMDA potencujícími látkami (D-serin, D-alanin, a glycin, tj. plní agonisté, sarkosin ?)

Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu – nonadherence

Význam terapeutická aliance

- **důvěra k lékaři – hlavní důvod adherence**
- **pozitivní vztah lékař - pacient ↑ adherenci**
- **permisivní a empatické vztahy zvýší důvěru a a otevřenost ohledně adherence**

Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu – nonadherence

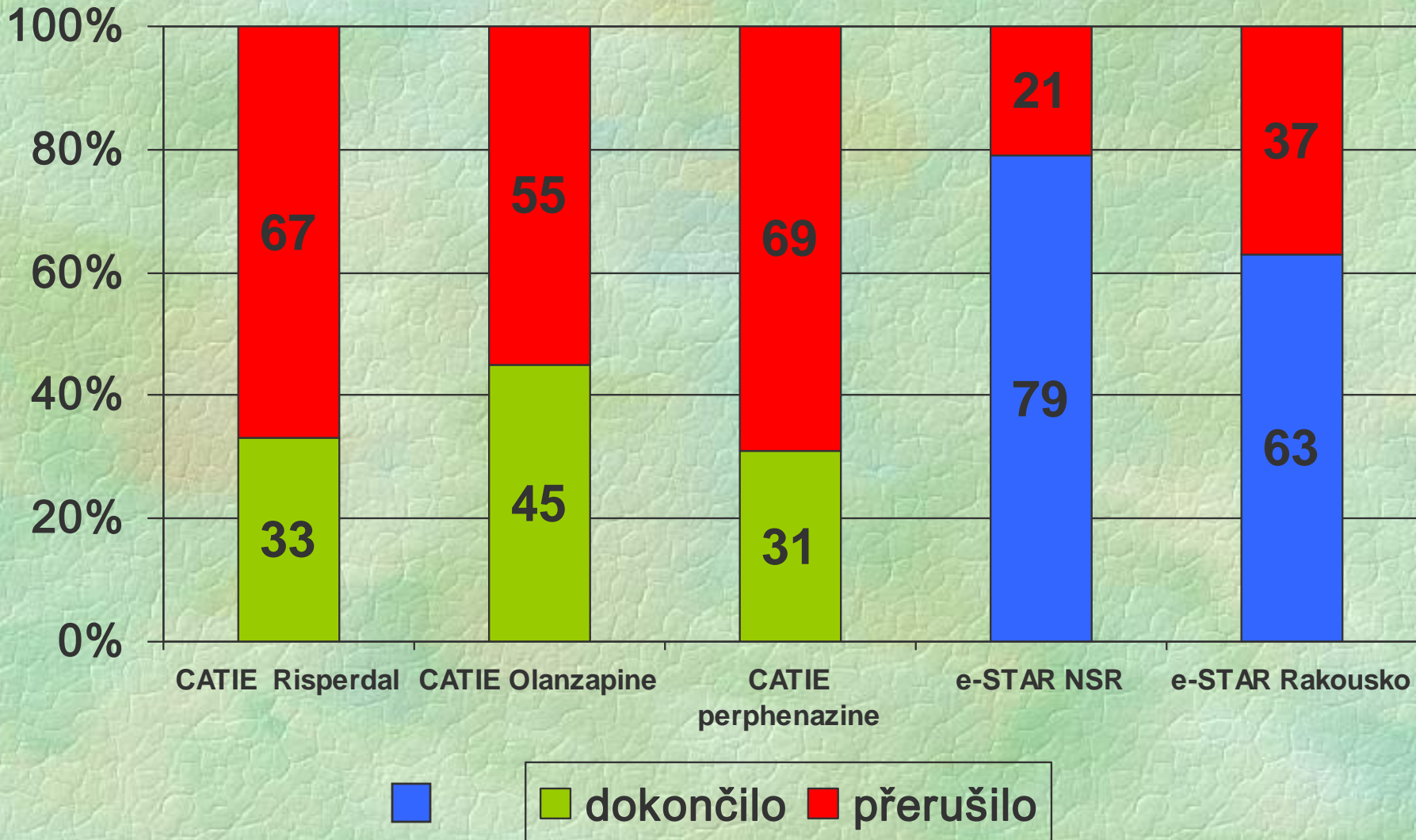


Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu - nonadherence

Faktory ovlivňují nonadherenci

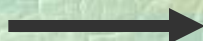
- ✓ Faktory spojené s onemocněním
- ✓ Faktory spojené s pacientem
- ✓ Faktory spojené s prostředím
- ✓ **Faktory spojené s léčbou - lze přímo ovlivnit:**
 - **lék - správná volba (spec. účinnost, vedlejší účinky, forma léku)**
 - **lékař - správná volba (znalosti, akceptování algoritmů, zkušenost, čas, terapeutická aliance)**

Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu - nonadherence a význam formy léku (CATIE vs e-STAR)



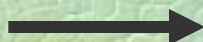
Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu - nonadherence a význam formy léku

**Ohrožení sebe a/nebo okolí
odmítání léčby per os**



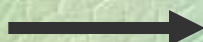
Krátkodobě účinné injekce

**Agitovanost/akutní
psychóza**



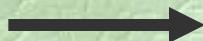
Rychle rozpustné tablety

Potíže s polykáním



Tekuté perorální formy

Nonadherence



**Dlouhodobě účinné injekce/
tablety s pozvolným uvolňováním**

Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu - nonadherence a význam formy léku

Depotní a dlouhodobě účinná injekční AP:

- **zlepšují a monitorují adherenci**
- **výhodné farmakokinetické parametry**
 - **predikovatelné a stabilní lékové hladiny**
 - **není metabolismus 1. průchodu (nižší účinná dávka)**
 - **↓interindiv. rozdílů**
 - **dosažení dlouhodobých stabilních hladin**
- **nevýhoda - nelze rychle vysadit**

Individualizovaná léčba: dle klinického obrazu – nonadherence a význam terapeutické aliance

Zásady terapeutická aliance

- **zohledňovat názory nemocného a jeho blízkých**
- akceptovat nemocného a jeho blízkých jako aktivní partnery
- soustavně informovat
- jednotné postoje členů léčebného týmu
- individualizovaná léčba
- soustavné monitorování vedlejších účinků
- **pravidelné dotazy na adherenci – adherence je dynamická proměnná!**

Individualizovaná léčba: dle náchylnosti k nežádoucím účinkům - přírůstek hmotnosti

- atypická AP > typická AP
- atypická AP

klozapin > olanzapin > quetiapin > risperidon > amisulprid > ziprasidon > aripiprazol

- krátkodobé podávání ↑ hmotnosti 2 - 9 kg
- chronické podávání obezita častější, více u žen

Možné mechanismy:

- zvýšená chuť k jídlu
- vliv na metabolismus (přímý účinek na regulaci glukózy, inzulínovou sekreci a resistenci, hyperlipidémie)
- endokrinní efekt (↑ leptinu, PRL, ↓ pohlavních hormonů)
- nespecifický efekt (sedace, snížená aktivita)

Individualizovaná léčba: dle náchylnosti k nežádoucím účinkům – diabetes, dyslipidémie

- klozapin/olanzapin > quetiapin > risperidon > amisulprid > ziprasidon > aripiprazol

Klozapin a olanzapin:

- zvýšení inzulinu, cholesterolu a triglyceridů oproti výchozím hodnotám, typickým AP a některým atypickým AP (risperidon, ziprasidon)

Individualizovaná léčba: dle náchylnosti k nežádoucím účinkům

Léčba metabolických nežádoucích účinků:

Manipulace s AP:

- snížení na nejnižší účinnou dávku a pravidelné sledování (vztah dávka a nežádoucí účinky není jasný, individ. reaktivita)
- kombinace AP (vysoce + nízce rizikových, možné ↓ dávek)
- **záměna za méně rizikové AAP**

Specifická léčba

- farmakologická
- nefarmakologická (poradenství ohledně výživy, fyzických aktivit)

Individualizovaná léčba: dle náchylnosti k nežádoucím účinkům - hyperprolaktinémie

- nebývá diagnostikována, projevy při 30-60 ng/ml

Symptomy dány:

- přímý účinek na cílové tkáně (gynekomastie, galaktorrhoea)
- nepřímý účinek gonadálního deficitu (menstruační nepravidelnosti, neplodnost, osteoporéza)
- sexuální dysfunkce oba způsoby
- výrazné a trvalejší zvýšení **risperidon a amisulprid**

Léčba

- redukce dávky
- **záměna za prolaktin - šetřící AAP**
- specifická léčba (hormonální substituční terapie)

Individualizovaná léčba: dle náchylnosti k nežádoucím účinkům - prodloužení QT

- predisponuje k rozvoji ventrikulární tachyarytmie

Pro vznik nutná kombinace více rizikových faktorů:

- bazální prolongace QT
- ženské pohlaví, vyšší věk
- hypokalémie, hypomagnesémie
- bradykardie, kongestivní srdeční selhání, arytmie
- kombinace léků (blokátory iontových kanálů, inhibitory cytochromu P450)
- genetický polymorfismus (geny pro kardiální iontové kanály neby léky degradující enzymy)
- léčba AP: **sertindol > ziprasidon**

Individualizovaná léčba: dle náchylnosti k nežádoucím účinkům - monitorování

Pravidelné klinické a laboratorní hodnocení

- **při podávání rizikových AP pro rozvoje specifických nežádoucích účinků**
- **u rizikových nemocných pro rozvoj specifických nežádoucích účinků**
- **sledování častější zpočátku léčby**
- **frekvence závislá na úrovni rizika jednotlivce a dostupnosti hodnocení (hmotnost, TK, puls – při každé návštěvě, laboratoř minimálně 1x ročně)**

Měřitelná léčba

Léčba měřitelná:

8 symptomových položek

- P1 bludy
- P2 koncepční desorganizace
- P3 halucinatorní chování
- G9 neobvyklý myšlenkový obsah
- G5 manýrování
- N1 oploštělý afekt
- N4 sociální stažení
- N6 snížená spontaneita

intenzita ≤ 3



Doba trvání ≥ 6 měsíců

Fáze a cíle léčby

Úzdrava (symptomatická a funkční remise)

Udržovací fáze (léta) cíl:

- dosažení a udržení remise
- prevence relapsu

Stabilizace (3-6 měsíců) cíl:

- redukce negat. a kognit. příznaků
- návrat na premorbidní úroveň

Akutní fáze (1-2 měsíce) cíl:

- redukce psychotických příznaků

**Akutní léčba schizofrenie:
guidelines PS ČLS JEP 2009**

Doporučené postupy akutní farmakologické léčby schizofrenie

1. **krok:** monoterapie AP2G (amisulprid, aripiprazol, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, ziprasidon, zotepin) nebo AP1G

2. **krok:** změna monoterapie za jiné AP než 1. kroku nebo sertindol

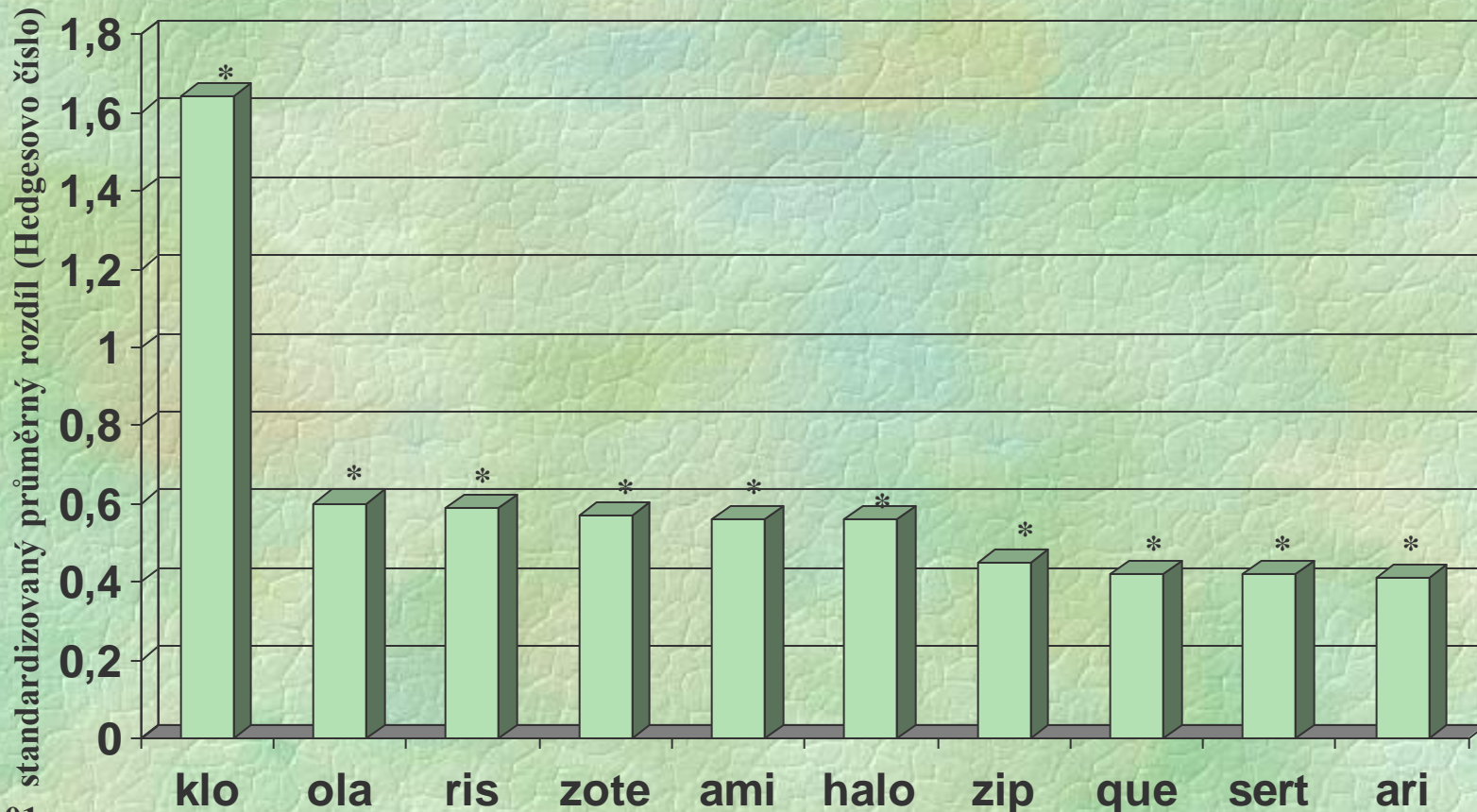
3. **krok:** klozapin

4. **krok:** klozapin + (AP, EKT, stabilizátory nálady)

5. **krok:** alternativní a experimentální postupy

Účinnost AP2G a haloperidolu oproti placebu v léčbě schizofrenie

N=38 studií; 7 323 pacientů



* $p < 0,01$

Akutní léčba: effect size = 0,51; NNT 4 – 7 (6)

Zabránění relapsu: NNT = 5 (ari,ola,zip,zote)

Účinnost AP2G a haloperidolu oproti placebu v léčbě schizofrenie

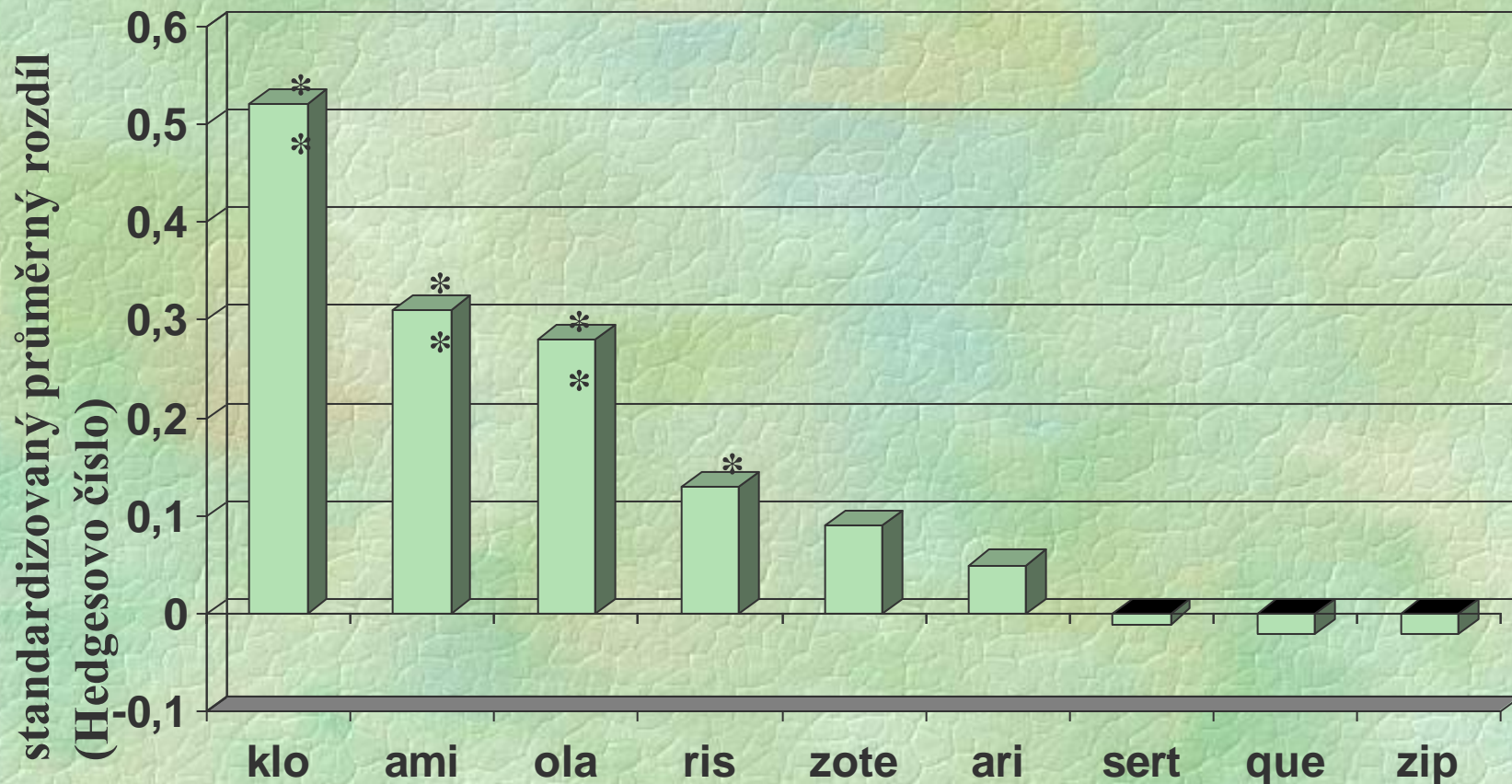
■ Obecně **vyšší účinnost na pozitivní** než negativní příznaky schizofrenie (ES: 0,48 vs. 0,39; hal 0,30)

■ AP2G i haloperidol **snižovaly depresivní** příznaky

■ Kromě haloperidolu AP2G **nezpůsobovala** více **EPS** než placebo (potřeba antiparkinsonské medikace: 48% hal; 32% ris; 26% placebo)

Účinnost AP2G oproti AP1G v léčbě schizofrenie

N=150 studií; 21 533 pacientů



**p < 0,01; *p < 0,05

ami,klo,ola,ris: effect size = 0,13 – 0,52; NNT 6 – 15; ostatní AP2G stejně účinná jako AP1G

Leucht et al. 2008

Účinnost AP2G a haloperidolu oproti placebu v léčbě schizofrenie

■ Amisulprid, klozapin, olanzapin a risperidon byli účinnější v redukci pozitivních a negativních příznaků schizofrenie oproti AP1G

■ Ostatní AP2G byla oproti AP1G „pouze“ stejně účinná s výjimkou quetiapinu, který byl méně účinný na pozitivní příznaky

■ Data týkající se **kvality života** má pouze amisulprid, klozapin a sertindol

■ Data týkající se **zábrany relapsu** má pouze olanzapin, risperidon a sertindol (NNT 11-17)

Vzájemné porovnání účinnosti AP2G v léčbě schizofrenie

N=78 studií; 13 558 pacientů

	ami	ari	klo	ola	que	ris	sert	zip	zote
ami				↔		↔		ami ↑	
ari				ola ↑		↔			
klo				↔	↔	klo ↑		↔	klo ↑
ola	↔	ola ↑	↔		ola ↑	ola ↑		ola ↑	
que			↔	ola ↑		ris ↑		↔	
ris	↔	↔	klo ↑	ola ↑	ris ↑		↔	ris ↑	
sert						↔			
zip	ami ↑		↔	ola ↑	↔	ris ↑			
zote			klo ↑						

Efektivita antipsychotik v léčbě schizofrenie

■ **CATIE-I:** olanzapin lepší než perfenazin v počtu drop-out pro neúčinnost a době setrvání na léčbě (Lieberman et al. 2005)

■ **CATIE-II:** klozapin lepší než ostatní AP2G (McEvoy et al. 2006)

■ **CUtLASS:** nenalezen rozdíl mezi AP2G a AP1G (Lewis et al. 2006)

■ **EUFEST:** amisulprid a olanzapin s nejmenším počtem drop-out pro neúčinnost u FES (Kahn et al. 2008)

Specifika léčby první epizody schizofrenie (FES)

pacienti s FES jsou více citliví k farmakologickému účinku AP než pacienti s vyšším počtem epizod (Lehman a Steinwachs 1998)

stačí používat nižší denní dávky AP k vyvolání terapeutického efektu (300-500mg CHLOEKV; ris: 1-2mg/D; ola: 10-20mg/D) (Merlo et al. 2002)

pacienti jsou více náchylní k nežádoucím, zejména extrapyramidovým příznakům (Lehman a Steinwachs 1998)

Faktory ovlivňující výběr antipsychotika u pacientů s FES

- případný neuroprotektivní účinek je spojený s AP2G

- akutní EPS – dystonie – je hlavním rizikovým faktorem pozdější non-kompliance

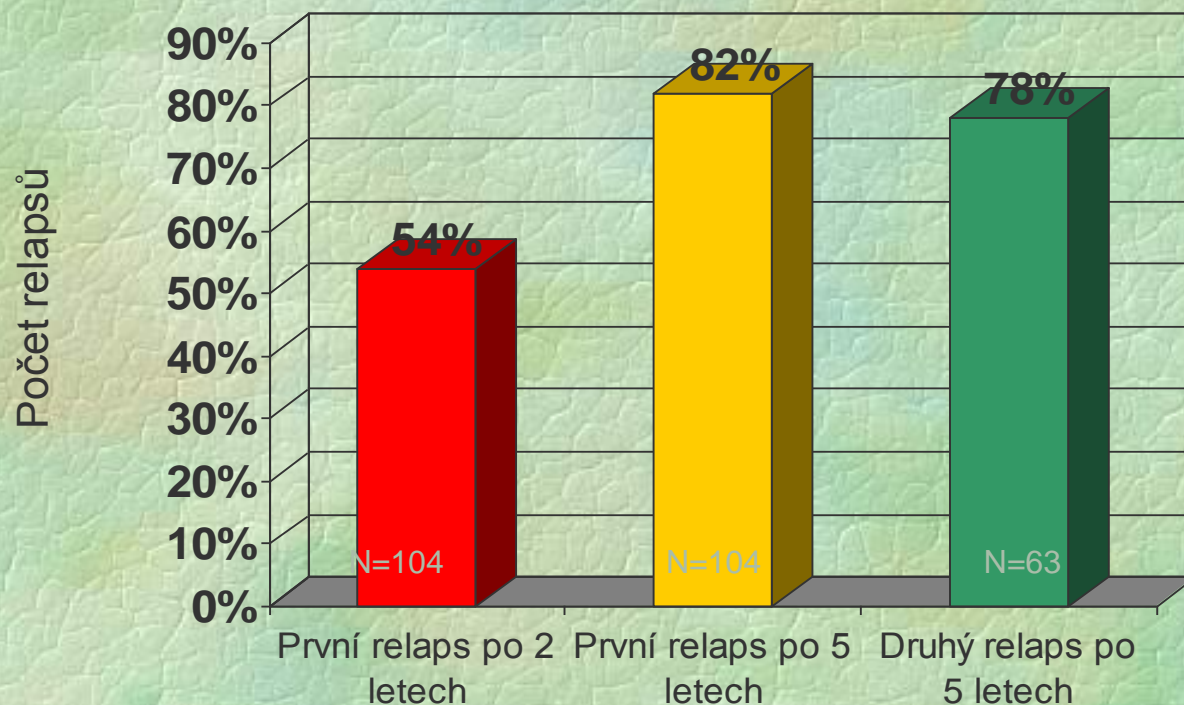
- akutní EPS je rizikovým faktorem TD; výskyt TD vyšší u AP1G

- AP1G mohou indukovat dysforii a postpsychotickou depresi

- ve studiích, kde AP2G ukázala širší účinnost, (kognitivní deficit) AP1G nebyla správně dávkována

- vysoké riziko nonadherence

U pacientů s první epizodou schizofrenie je však současně vysoké riziko relapsu



Prvních pět trvání schizofrenie je charakterizováno vysokou pravděpodobností relapsu.

Změna farmakoterapie: kdy ?

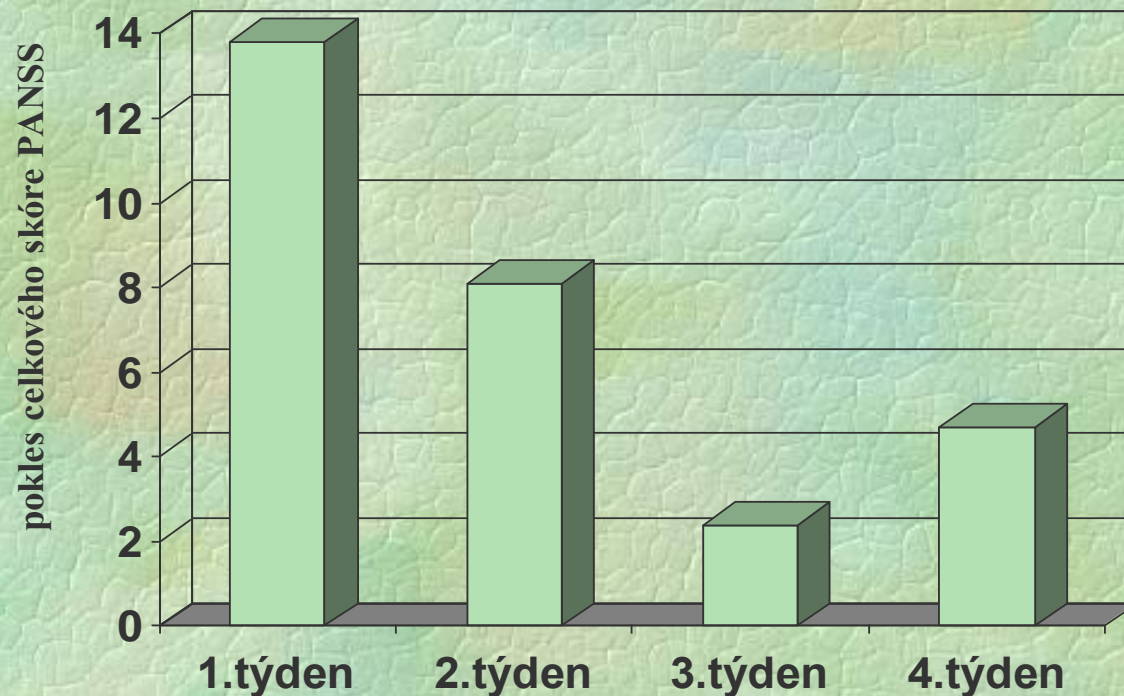
- dle algoritmů po 4-6 týdnech
- meta-analýza dvojitě slepých kontrolovaných studií (42 studií, n=7 450), redukce PANSS:
 - **13,8% 1. týden,**
 - 8,1% 2. týden
 - 2,4% 3. týden
 - 4,7% 4. týden

Nepotvrzena hypotéza, že AP odpověď je opožděna, spíše začátek 1. týden a kumuluje se

(Kapur et al., 2003)

Za jak dlouho zaměnit AP, pokud není účinné?

N=42 studií; 7 450 pacientů



■ hypotéza o opožděném účinku AP nepotvrzena

Optimální doba k záměně AP

Standardní doporučení jsou 4 – 6 týdnů, avšak...

Maximum zlepšení je pozorováno v prvních dvou než-li v dvou následujících týdnech léčby (Agid et al. 2003)

70% celkového zlepšení po roční léčbě je dosaženo již po 4. týdnu léčby (Leucht et al. 2005)

Reaktivita na léčbu je individuální, nicméně pokud v průběhu dvou týdnů nebude žádná odezva na AP při zajištěné kompliance, je racionální důvod pro změnu AP

Záměna antipsychotika

Pokud přetrvávají pozitivní příznaky při dostatečně dlouhé medikaci maximálně tolerovanou dávkou AP

1AP ► 1AP (5% úspěch) (Conley et al. 2001)

1AP ► 2AP (60% úspěch-ris,ola,quet) (Voruganti et al.2002)

2AP ► 1AP (ris,ola,sert>hal) (Leucht et al.2003)

Conley et al.2005: TR-SCH: drop-out pro neúčinnost: flufenazin (64%) v.s. ris a quet (31%)

CATIE: nonreaktivita na 2AP spíše zareaguje na klo než-li 1AP; monoterapie jiná než klo ve 3. kroku pouze vede k opoždění případné reaktivity (Lieberman et al. 2005; McEvoy et al. 2006)

Augmentace antipsychotik

■ Při plné nebo částečné nonreaktivitě na druhé AP máme dvě možnosti: augmentace nebo klozapin

■ Augmentace: částečná th. odezva, málo nežádoucích účinků, augmentovat přes jiný než DO systém

■ Lamotrigin přidán k 1AP anebo 2AP vedl k poklesu P-PANSS a TOT-PANSS, avšak ne N-PANSS (Kremer et al. 2004; Thomas et al. 2006)

■ Valproát (přes GABA moduluje DO): 5 RCT, bez efektu, jen zmírnění hostility (Basan et al. 2004; Citrome et al. 2004)

■ Omega 3 mastné kyseliny (krátkodobé zlepšení); kognitiva (donepezil, galantamin) (Peet et al. 2001; Freidenreich et al. 2005; Henderson et al. 2005; Wiker et al. 2008)

Klozapin

Jediné AP s prokázanou účinností na TR-SCH a antisuicid.
Efekt

Chakos et al. 2001: metaanalýza potvrzující výsadní postavení klozapinu oproti 1AP i 2AP

Speciální účinnost na rezistentní sluchové halucinace, hostilitu, suicidalitu a tardivní dyskinezy (Conley et al. 2001)

Klozapin vede k lepší adherenci, četnějším sociálním kontaktům (Awad et al. 2004)

Při nižší účinnosti je možná augmentace: lamotrigin (Tiihonen et al. 2003) nebo ECT (Braga et al. 2005)

Nevýhodou klozapinu jsou jeho nežádoucí účinky včetně nutnosti monitorace KO

Kombinace antipsychotik v léčbě schizofrenie

V klinické praxi se **kombinace** dvou a více AP užívá u **30 až 45%** pacientů.

Účinnost kombinací jiných **AP s klozapinem** je považována za **nejúčinnější**, i když z pohledu skutečné efektivity za spornou (prokázána ve **2/4 metaanalýzách** (Paton et al. 2007; Taylor et al. 2009))

Kombinace olanzapinu a/nebo klozapinu s aripiprazolem:
snížení hmotnosti, lipidémie či glykémie

Kombinace risperidonu a/nebo haloperidolu s aripiprazolem:
snížení prolaktinémie, EPS či spavosti

Elektrokonvulzivní léčba (ECT)

■ V léčbě schizofrenie již od r. 1938.

■ Kombinace AP a ECT účinnější než-li AP samotná.

■ Kombinace AP a ECT u TR-SCH: nejasný efekt (problematická metodika studií). (Braga et al. 2005)

■ Deprese a katatonie – cílové příznaky pro ECT. (Nasrallah et al. 2006)

Alternativní a experimentální postupy

■ **Glutamátergní látky**

■ **Inhibitory acetylcholinesterázy**

■ **Neurohormony**

■ **Omega 3 mastné kyseliny**

■ **Erythropoetin, antioxidanty**

■ **Produkty východní medicíny**

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

■ **Neinvazivní modulace** neuronové aktivity

■ V současnosti využití zejména v léčbě **sluchových halucinací**, nadějnou indikací se jeví **negativní příznaky** schizofrenie.

■ Rozšiřuje stávající terapeutické možnosti zejména u **farmakorezistentní** schizofrenie.

■ V klinice poměrně časté využití rTMS za podmínek „**off label**“

Fáze stabilizace

- **variabilní a subjektivní koncept**
- **příznaky - nižší počet a intenzita než v akutní fázi, mění se minimálně**
- **nemocný a příbuzní si nestěžují**
- **nemocného nemusí být spokojen**
- **zahrnuje potřebu léčby**

Léčba ve fázi stabilizace

Kdy měníme léčebnou strategii ?

- **nežádoucí účinky**
- **reziduální příznaky**
- **nonadherence**

	Aripiprazol	Olanz	Quetiap	Risper	Ziprasidon
Před					
Haloper	↓↓ EPS, PRL ↓ akatízie ↓ sedace	↓↓ akatízie ↓↓ EPS ↓↓ PRL	↓↓↓ akatízie ↓↓↓ EPS ↓↓ PRL	↓ akatízie ↓ EPS	↓↓ EPS, PRL ↓ akatízie ↓ sedace
Aripip		↓ akatízie ↓ insomnie	↓↓ akatízie ↓ EPS ↓ insomnie	↓ insomnie	↓ akatízie ↓ insomnie
Olanz	↓↓↓ dyslipidémie ↓↓↓ hmotnost ↓↓ sedace ↓ PRL		↓ akatízie ↓ dyslipidémie ↓ EPS, PRL ↓ hmotnost	↓ dyslipidémie ↓ sedace ↓ hmotnost	↓↓↓ dyslipidémie ↓↓↓ hmotnost ↓↓ sedace
Quetiap	↓↓ sedace ↓ dyslipidémie ↓ ortostat. hyp ↓ hmotnost	↓ ortostat.hyp		↓ sedace	↓↓ sedace ↓ dyslipidémie ↓ ortostat.hyp ↓ hmotnost
Risper	↓↓↓ PRL ↓ dyslipidémie ↓ EPS ↓ ortostat. hyp. ↓ sedace ↓ hmotnost	↓↓ akatízie ↓↓ EPS ↓↓ prolaktin ↓ ortostat.hyp	↓↓↓ akatízie ↓↓↓ EPS ↓↓↓ PRL		↓↓ EPS ↓↓ PRL ↓↓ hmotnost ↓ dyslipidémie ↓ ortostat. hyp ↓ sedace
Zipras	↓ PRL ↓ sedace	↓ akatízie ↓ insomnie	↓ akatízie, EPS ↓ insomnie	↓ insomnie	

Změna farmakoterapie: proč ?

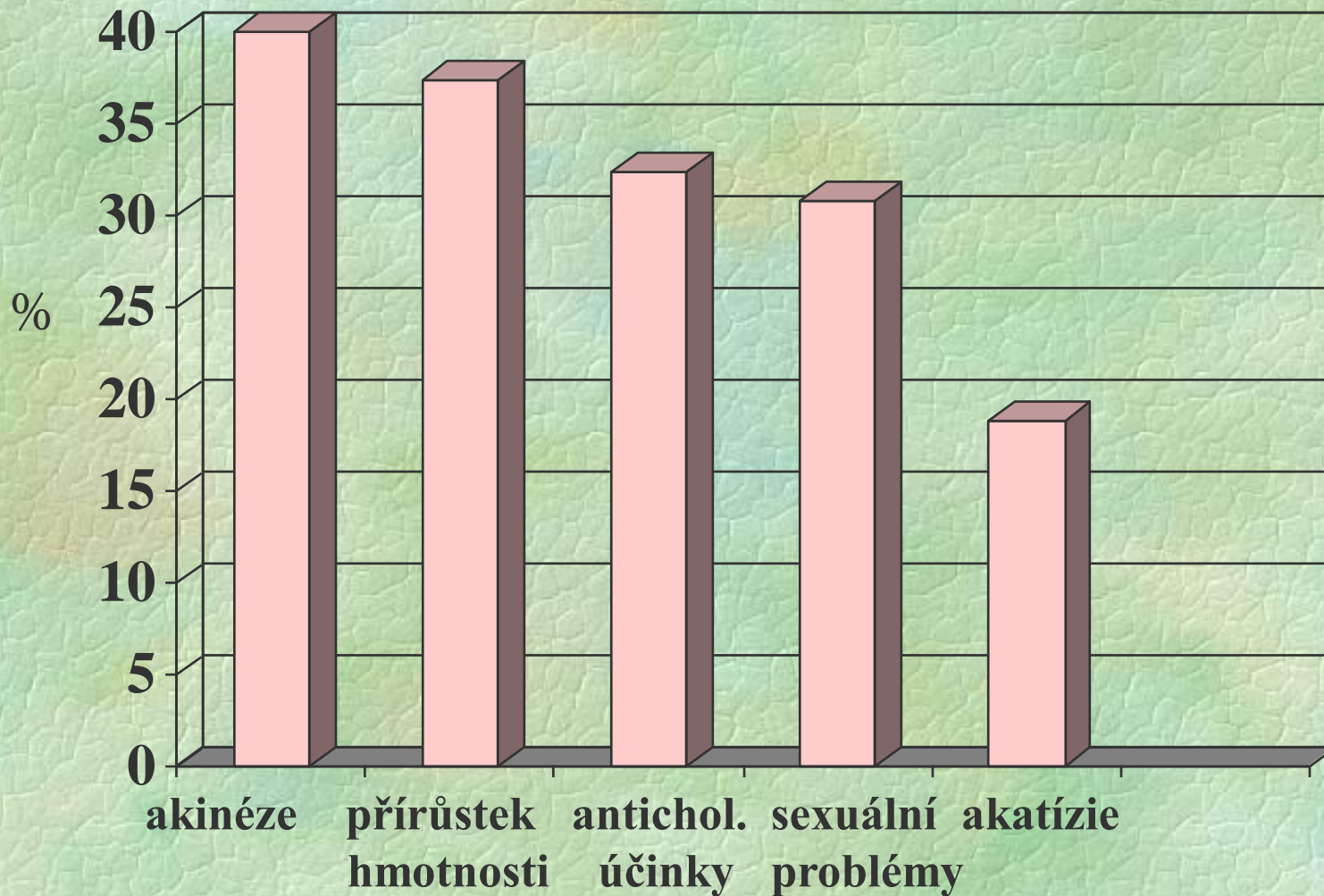
- **zlepšení účinnosti - efekt změny pro vedlejší účinky lépe predikovatelný než pro neúčinnost !**
- **zlepšení snášenlivosti**

Základní pravidla:

- pečlivá první volba
- před změnou optimalizace dávky
- při změně zvažovat všechny faktory týkající se nemoci, léčby a nemocného
- psychoedukace nemocného a příbuzných

(Hugenholtz et al., 2005)

Změna farmakoterapie: snášenlivost (co vadí nemocným)



Weiden et Miller, 2001

Změna farmakoterapie: kdy ?

- v akutní fázi
- ve fázi stabilizace

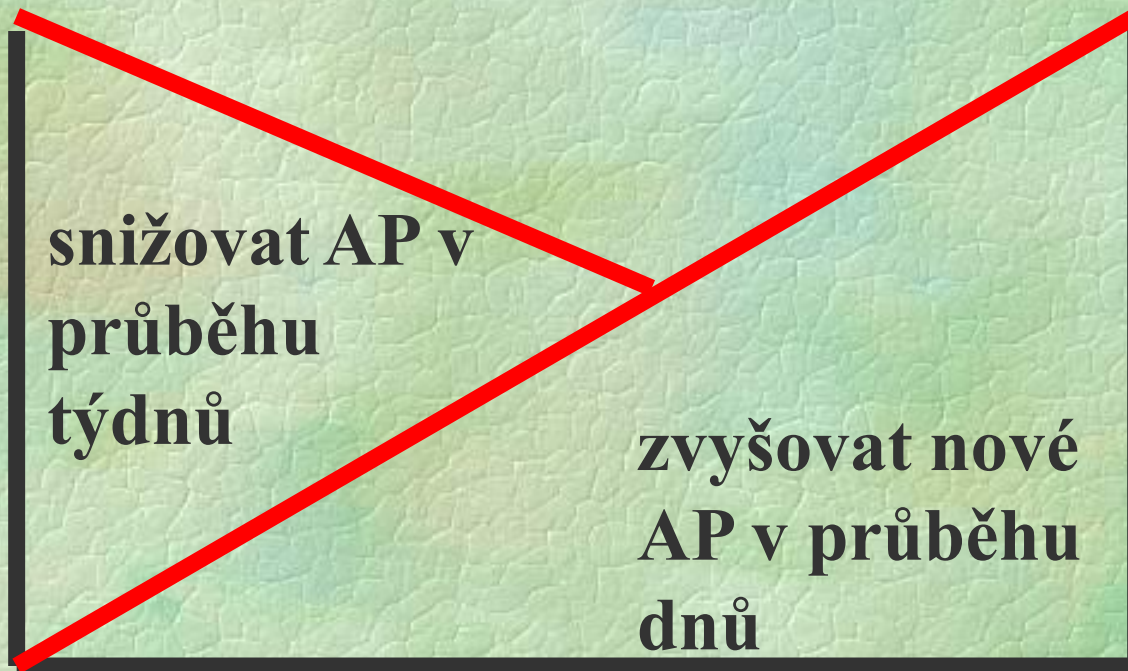
Stabilizace:

- variabilní a subjektivní koncept
- nižší počet, intenzita a stabilita příznaků
- nemocný a příbuzní si nestěžují
- potřeba další léčby

Změna farmakoterapie : jak ?

Příliš rychlé vysazení - příznaky z vysazení !

Příliš pomalé vysazení - riziko relapsu !



Metaanalýza 4 DB studií zabývajících se změnou: „cross switching“ neprokázán jako bezpečnější, ale metodické problémy!

Změna farmakoterapie: jak ?

- dopaminový rebound (psychóza, EPS, TD)
- cholinergní rebound (nauzea, pocení, nespavost, neklid)
- serotoninový rebound/NMS-like syndrom
- histaminový rebound (insomnie, dysforie)

Aktivační syndromy - změna na méně sedativní AP

- insomnie, neklid, iritabilita, úzkost

Možnosti léčby:

- vyčkat
- přídatná farmakoterapie (BZ, antihistaminikum, valproát - snižuje agitovanost a agresivitu, benztropin)

Cíle dlouhodobé léčby: stabilizace

- příznaků méně, méně intenzivní, stabilní
- nemocný a příbuzní si nestěžují, nemusí být spokojen, zahrnuje potřebu léčby

Léčba – dynamický proces

- revize aktivní a reaktivní
- nutné neustálé monitorování účinnosti, snášenlivost a bezpečnosti
- rozhodující pac. potřeby

Změna:

- Pro neúčinnost nebo netoleranci
- Zhodnotiti důkazy – účinnost v reálném životě?
- Zhodnotit výsledky

Udržovací léčba

Léčba – dynamický proces

- revize aktivní a reaktivní
- nutné neustálé monitorování účinnosti, snášenlivosti a bezpečnosti
- rozhodující pacientovy potřeby

Zásady:

- dlouhodobá kontinuální léčba AAP
(↓riziko relapsu 2-3x, 75% vs 20%, ↓progresivní redukci šedé hmoty mozkové)
- jednoduchý režim, nejnižší účinné dávky
- optimální dispenzární forma
- frekvence návštěv individuální

Udržovací léčba: důsledky relapsu

Cerebrotoxické

- ✓ ↑ mozková atrofie
- ✓ zhoršení průběhu (↓lékové odpovědi, ↑rezistence na léčbu, ↓ míra a trvání příští remise)

Psychotoxické

- ✓ vliv psychotického zážitku (zvýšení beznaděje)
- ✓ agrese vůči sobě a ostatním, suicidia, riziko abúzu

Sociotoxické

- ✓ ztráta sociální integrace a zaměstnání
- ✓ vyhoření, pocity viny, redukce sociální sítě
- ✓ vliv na personál: desiluze, interakce s rodinou
- ✓ ↑hospitalizace a nákladů

Udržovací léčba

Kdy měníme léčebnou strategii?

- relaps - viz algoritmy akutní léčby
- stejné důvody jako ve fázi stabilizace:
 - nežádoucí účinky
 - nedosažení remise (reziduální příznaky)
 - nonadherence

Problematika pečovatелů

- možnost úzdravy je reálná !!
- Coopera - edukační program pro začínající psychiatry o způsobu komunikace s pacienty a jejich blízkými
- nejdůležitější – lidský a individuální přístup

(Harrison G. et al., 2001)

Problematika pečovatелů: definice remise a úzdravy

Dosažení a udržení remise:

- **základní příznaky přítomny v minimální intenzitě**
- **fungování jako před onemocněním**
- **tento stav trvá minimálně 6 měsíců**

Úzdrava:

- **žádné příznaky onemocnění**
- **žádné omezení v každodenním fungování**

Komunitní psychiatrická péče

Komunitní psychiatrická péče - komplexní péče poskytovaná v prostředí blízkém běžnému životu

Dosavadní zkušenosti

- **výsledky mezinárodní studie Eden ukázaly, že i pro část pac. s akutní psychózou je pobyt ve stacionáři možnou alternativou hospitalizace**
- **↓ délku hospitalizací**
- **↓ frekvenci rehospitalizací**

Co postrádají nemocní a pečovatelé ?

Nejčastěji a nejvíce lidský a individuální přístup

Terapeutická aliance

- založena na vzájemné důvěře a komunikaci
- zohledňovat názory nemocného a jeho blízkých
- individualizovat léčbu
- soustavně informovat, monitorovat vedlejší účinky

Problematika adherence

- pozitivní vztah lékař - pacient ↑ adherenci
- názor nemocného na nemoc, léčbu a její užitečnost pro adherenci důležitější než názor lékaře
- dotazník BMQ (The Beliefs about Medicines Questionnaire)

(Hornet et al., 1999, Jonsdottir H. et al., 2009)

Co postrádají nemocní?

Program UNITE (Understanding Patients Needs, Interactions, Treatment and Expectations) - stanovení postojí a znalostí nemocných o tělesném zdraví, nábor pomocí internetu, 11 zemí (Evropa, USA):

- **metabolické důsledky léčby (hlavně přírůstek hmotnosti) v popředí zájmu nemocných**
- **40% respondentů - ↑ hmotnosti vede k rozvoji některých tělesných nemocí (diabetes, hypertenze)**
- **pouze s 50% respondentů lékaři hovořili o přírůstku hmotnosti a možných důsledcích**
- **většina nebyla vyšetřena a sledována a adekvátně léčena (12% objem pasu, 22% somatické vyšetření, 1/3 laboratorní vyšetření, měření TK a hmotnosti)**

Co postrádají pečovatelé

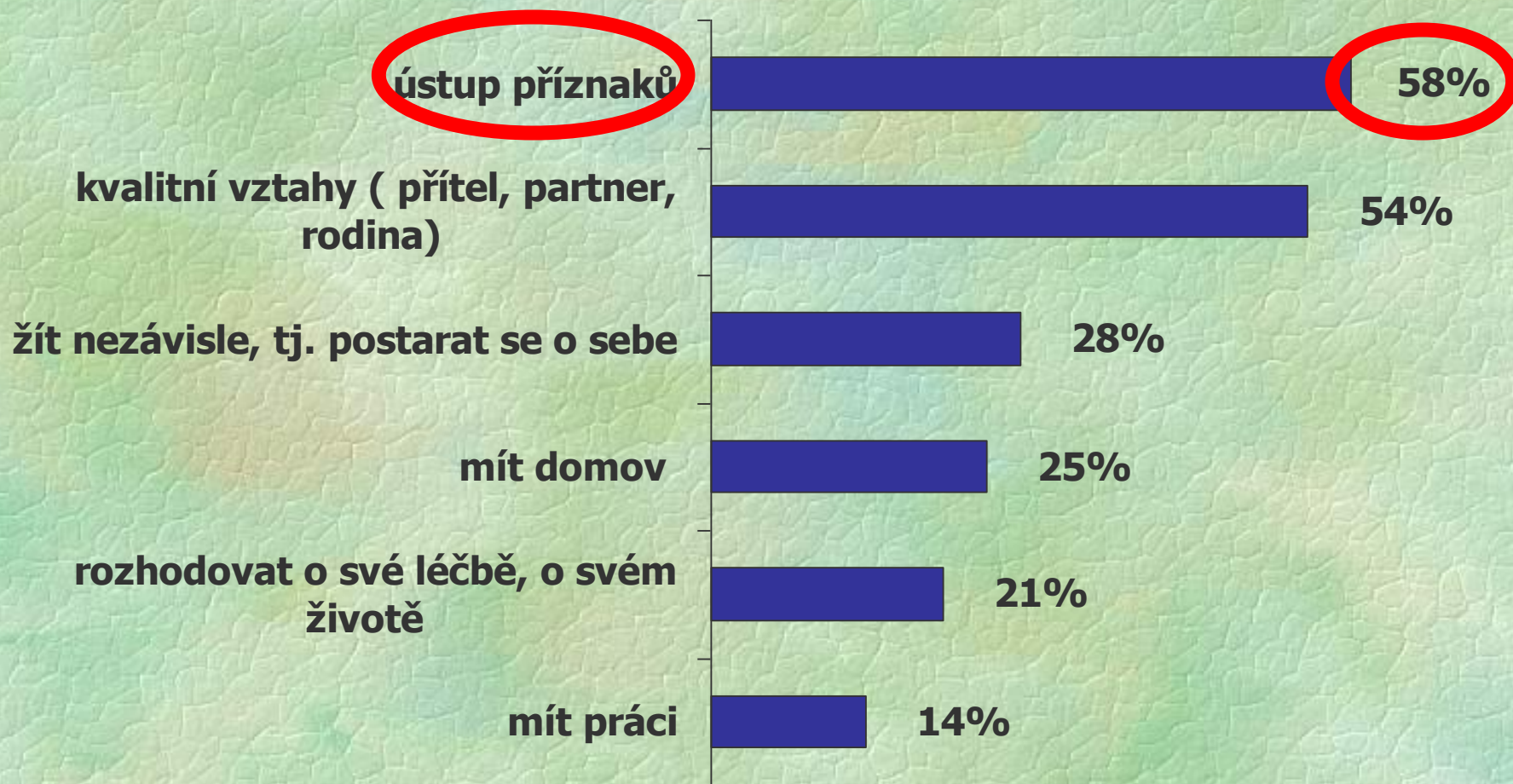
Dotazníková akce EUFAMI (European Federation of Associations of Families of People with Mental Illness) sponzorována edukačním grantem f.o. Janssen Cilag:

- **325 respondentů z 21 evropských zemí**

Demografické údaje respondentů:

- **prům. věk 55 roků**
- **prům. doba pečování 13 roků**
- **40% každodenní péče**
- **75% žen**
- **45% pečuje o dítě**

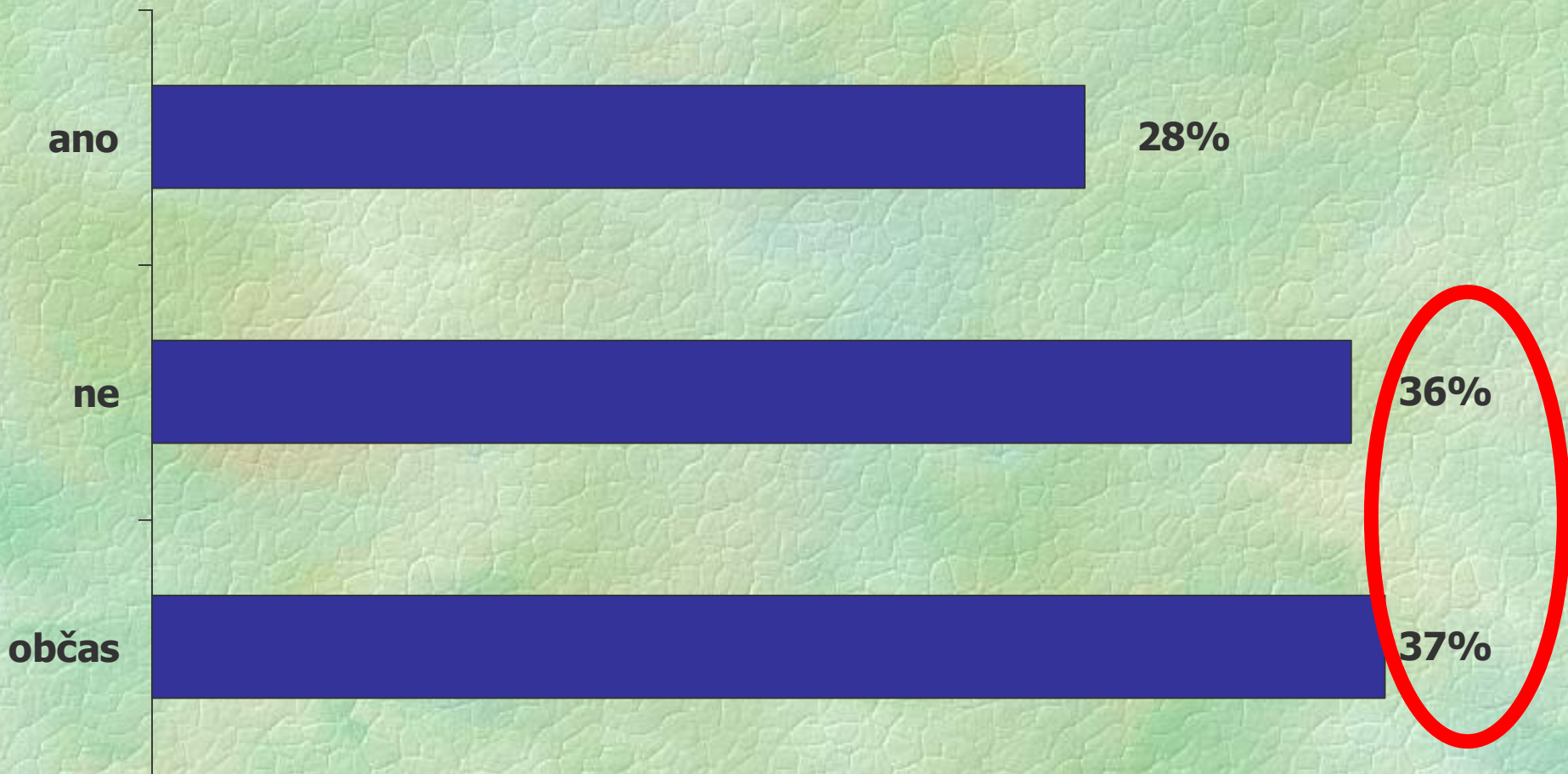
Co si myslíte, že je pro nemocné nejdůležitější?



Co vám řekli zdravotníci o prognóze?



Spolurozhodovali jste o možnostech léčby?



Problematika prvních psychotických episod

Nejčastější požadavek při propuštění

- pacient a jeho nejbliží – psycholog + individuální psychoterapie
- lékař – kontinuální farmakoterapie + psychoterapeutická intervence
- dispenzarizace ?

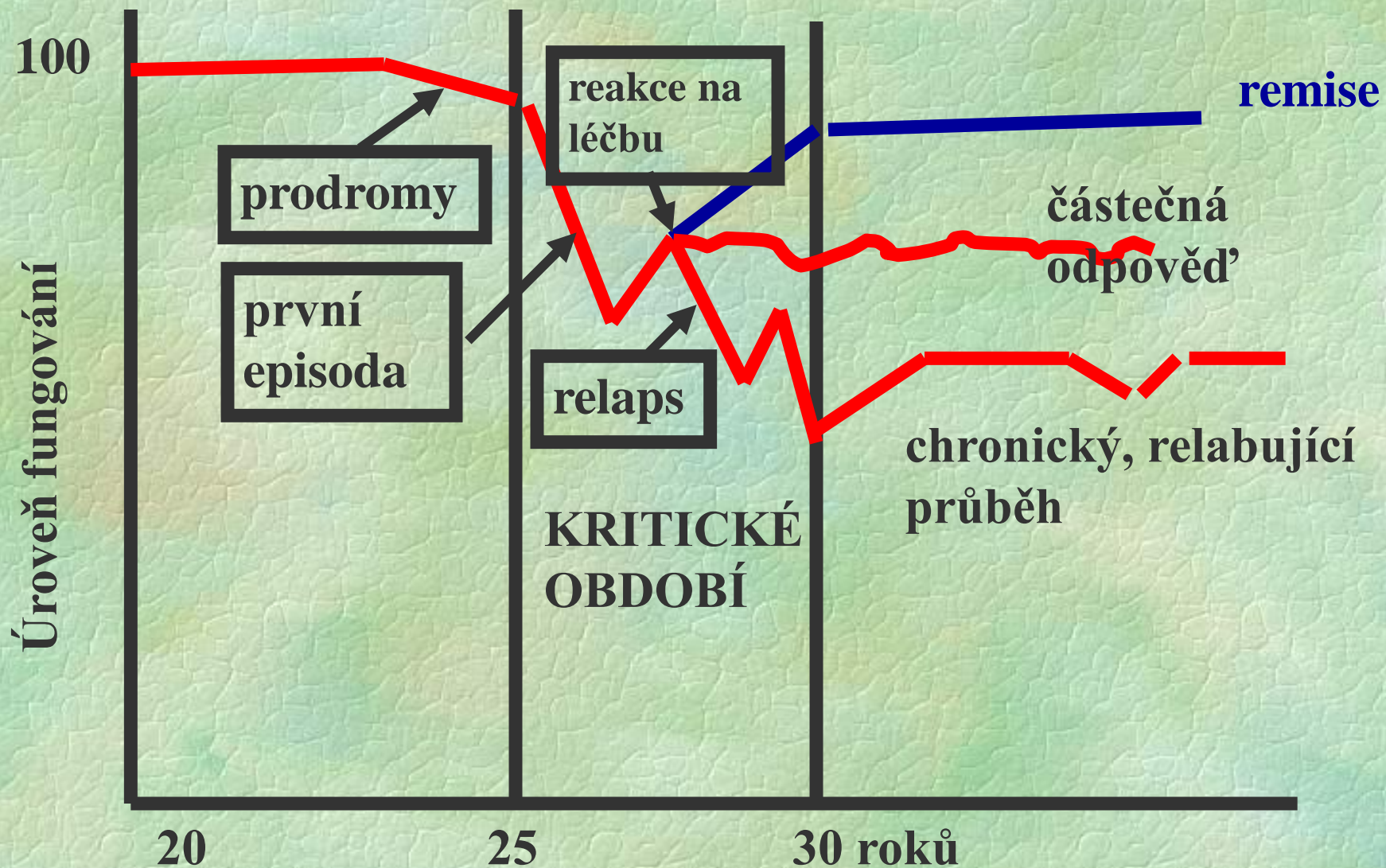
Řešení

- denní (docházkové) sanatorium pro první psychotické ataky

Proč ?

- hypotéza o kritickém období!

Průběh po 1. epizodě schizofrenie



Univerzitní centrum pro první epizody psychotických onemocnění

- poskytuje diagnostické a terapeutické služby pro pacienty s prvními epizodami psychotických onemocnění (schizofrenní poruchy a poruchy nálad)
- provádí:
 - komplexní diagnostiku (kompletní laboratoř klinické neuropsychologie, CT, MRI, fMRI, MR-spektroskopie, EEG, PET, SPECT)
 - komplexní léčbu (farmakologickou, psychoterapeutickou včetně speciálních přístupů např. repetitivní transkraniální magnetické stimulace)

<http://www.pk-brno.cz>

Vývoj antidepressiv

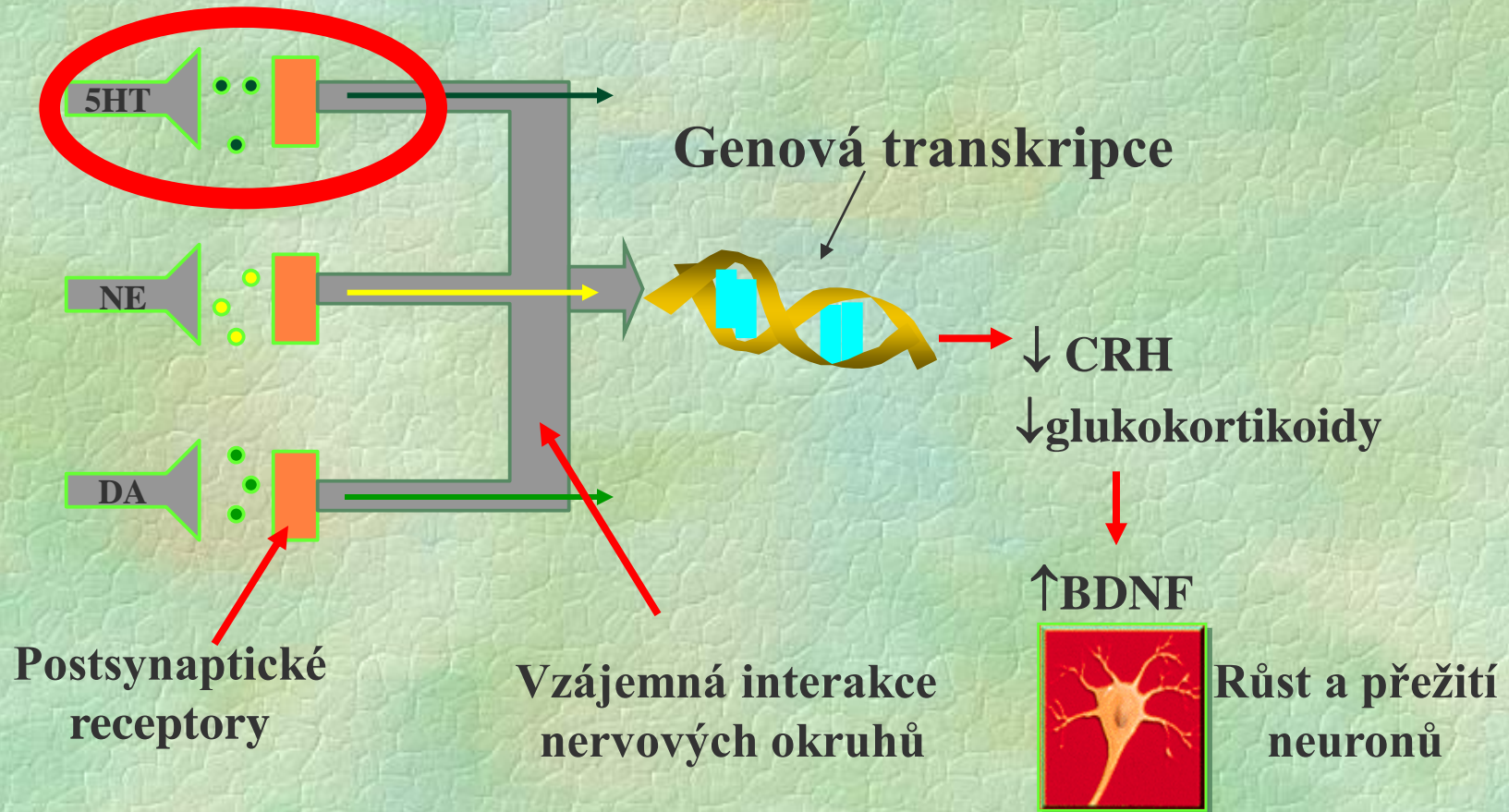
- **vývoj antidepressiv**
- **dělení antidepressiv**
- **fáze a cíle léčby**
- **akutní léčba**
- **udržovací léčba**
- **dlouhodobá léčba**
- **individualizovaná léčba**

Vývoj antidepressiv

Náhodný objev AD - revoluce v psychiatrii

- mění obraz a postoje k psychiatrii
- pokrok v léčbě (od TCA ke specifickým AD, československý přínos)
- stimul pro výzkum duševních chorob:
 - monoaminová hypotéza a její nové aspekty
 - přesun zájmu na oblasti monoaminy řízené (frontální kortex, hippokampus/amygdala a bazální ganglia), postsynaptický přenos signálu, molekulární mechanismy

Vývoj antidepressiv



Vývoj antidepressiv

Současná hypotéza etiopatogeneze deprese:

- roli hraje nejen dysfunkce neurotransmiterových systému, ale také neuroplasticita
- glutamát - významný mediátor a facilitátor neuroplasticity

Deprese spojená s

- hyperaktivací imunitního systému - ↑ prozánětlivých cytokinů (TNF alfa a interleukin 1) – vliv na glutamátovou neurotoxicitu (přímo aktivace kynureninové cesty, přímo snížením aktivity glutamátového transportéru aktivací mikroglie)
- neuronální a gliové abnormality v hippokampu a frontálním kortexu, snížení exprese genů pro glutamátový transportér, syntézu glutaminu

Strukturální a funkční změny u deprese

Prefrontální kortex

↓ objemu

↓ neuronální velikosti a denzity

↓ snížení gliální denzity

Změny v krevním průtoku a glukózovém metabolismu

Amygdala

↓ objemu

↓ neuronální velikosti a denzity

↓ snížení gliální denzity

Změny v krevním průtoku a glukózovém metabolismu

Hippokampus

↓ objemu

↓ neuronální velikosti

↓ snížení gliální denzity

Různé komponenty neuroplasticity

Facilitace neuroplasticity

**chování /kognice
struktura neuronů
exprese /aktivita receptorů
exprese/ aktivita transporterů
denzita neuronů a dalších
buněk
neurochemie**

Narušení neuroplasticity

Vývoj antidepresiv – nové mechanismy

Anticytokiny

- blokátory TNF – etanercept (Enbrel) používaný v léčbě psoriázy
- protizánětlivé látky (celexocib)

Glutamátergní modulátory

- memantin vysoce afinitní NMDA receptorový antagonist
- riluzol a lamotrigin

Khairova RA et al., 2009

Antidepresiva: dělení a klasifikace

Antidepresiva:

- látky působící na patologicky pokleslou náladu a další příznaky depresivního syndromu
- > 40 AD s individ. farmakodynamickými a farmakokinetickými a parametry

Dělení AD:

- dle generací (vyšší generace specifitější, lépe snášená a bezpečná)
- dle časové dostupnosti (klasická, novější)
- dle chemické struktury
- dle mechanismu účinku

Antidepresiva - historie

1950: IMAO (iproniazid)

1960: TCA (I. generace)

1970: heterocyklika (II.generace)

maprotilin, mianserin, trazodon, bupropion

1980: SSRI (III. generace)

1990:

- **receptorové modulátory- (nefazodon), mirtazapin**
- **duální inhibitory reuptaku (IV.generace) - venlafaxin, duloxetin, milnacipran**
- **selektivní inhibitory reuptaku NA- reboxetin**
- **selektivní stimulátory reuptaku**

2005: agomelatin

Vyšší specifická



Specifická antidepresiva

5-HT – MODULAČNÍ FUNKCE

Narušení : úzkost, iritabilita, hostilita, impulsivita, agitovanost, hypochondrismy, suicidalita

NA – AKTIVAČNÍ FUNKCE

Narušení : únava, apatie, anhedonie, nedostatek iniciativy, nesoustředivost, nevýkonnost

DA- SYSTÉM ODMĚNY

Narušení: problémy v sexuální oblasti, poruchy chuti k jídlu, pokles nálady, zájmu, motivace, pozornosti

Specifická antidepressiva

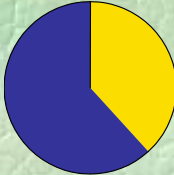
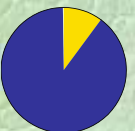
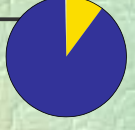

Aktuálně dostupná „specifická“ antidepressiva

- **ASRI (alosteric serotonin reuptake inhibitor)**
- **SSRI (specific serotonin reuptake inhibitor)**
- **SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitor)**
- **NDRI (noradrenalin dopamin reuptake inhibitor)**
- **NRI (noradrenaline reuptake inhibitor)**
- **D2/D3 autoreceptor antagonist**

Dualistická antidepressiva

- **SNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor)**
- **NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressant)**

Specifická antidepresiva: SNRI

	5-HT	NA	
Milnacipran	1	1 (1,6:1)	
Duloxetin	10	1 (9,4:1)	
Desvenlafaxin	11	1 (11,2:1)	
Venlafaxin	30	1 (30:1)	

Nové indikace AD: ovlivnění bolesti

Analgetický efekt:

- souvisí s ovlivněním míšních drah a zásahem do serotonergního a noradrenergního systému
- nezávislý na antidepresivním účinku
- nastupuje dříve a v nižších dávkách.

Léčba:

- TCA
- SSRI
- **AD IV. generace (duální, nová AD)**
 - SNRI venlafaxin (slow release), milnacipran, duloxetin
 - NaSSA mirtazapin (rozpustná forma!)

Nové indikace AD: ovlivnění bolesti - duální AD

Účinnost prokázána v kontrolovaných studiích:

- u periferní (neuropatické) bolesti
- centrální bolesti bez deprese i s depresivními příznaky

Centrální bolest

- porucha zpracování bolestivých podnětů v mozku (dochází k amplifikaci senzoričských signálů, což dělá mozek nemocného sensitivnější na bolestivé signály)
- patří sem: chronická tenzní cefalgie, fibromyalgie

Nové indikace AD: ovlivnění bolesti - fibromyalgie

- aktuální psychiatrické téma
- v ČR doména revmatologů
- chron. generalizovaný nezánettivý muskuloskeletální syndrom
- prevalence 20% klientely revmatologů
- základní příznak bolest se ztuhlostí, častý pocit únavy až vyčerpanosti, poruchy spánku, úzkost, deprese a další funkční orgánové syndromy
- část pac. splňuje kritéria chron. únavového syndromu
- dg: identifikace bodů se zvýšenou citlivostí na tlak
- průběh mnohaletý, nevede k deformitám, pohybové neschopnosti, nezkracuje život

Nové indikace AD: ovlivnění bolesti - duální AD

Venlafaxin

- **dostupný nejdéle, nejvíce studií**
- **kontrolované studie: účinný u postherpetické a neuropatické bolesti (diabetické periferní neuropatie)**
- **otevřené studie: fibromyalgie**
- **užíván ke zvládnání vasomotorických příznaků souvisejících s menopauzou**

Duloxetin

- **kontrolované studie: diabetické periferní neuropatie, fibromyalgie**
- **stresová močová inkontinence (aktivuje uretrální sfinkter)**

Nové indikace AD: ovlivnění bolesti - duální AD

Milnacipran:

- **kasuistiky a malé otevřené studie: ↓ bolesti u osteoartritidy, degenerativní spondylózy, glossodynii, postherpetické neuralgie, temporomandibulární bolesti**
- **kontrolované studie: fibromyalgie**

Mirtazapin:

- **↓ bolesti u onkologických pac.**
- **antiemetický efekt (ant. 5-HT₃) - rezistenní hyperemesis gravidarum (kasuistiky)**
- **otevřené studie: chron. tenzní cefalgie s depresí i bez deprese**

Nové indikace AD: deprese u somatického onemocnění

**AAEP (The American Academy of Family Physicians)
algoritmy pro detekci a léčbu deprese po i. m.:**

- **u pac. s i. m. screening deprese (dotazník) v pravidelných intervalech**
- **pac. po i. m. s depresí léčba, monitorování léčby a adherence**
- **preferována SSRI (úroveň důkazů A)**
- **psychoterapie (úroveň B)**

(Medscape, Ann Fam Med., 7, 2009, 71-79)

Nové indikace AD: deprese u somatického onemocnění

Somatická onemocnění
(kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění, diabetes a Alzheimerova a Parkinsonova choroba,)

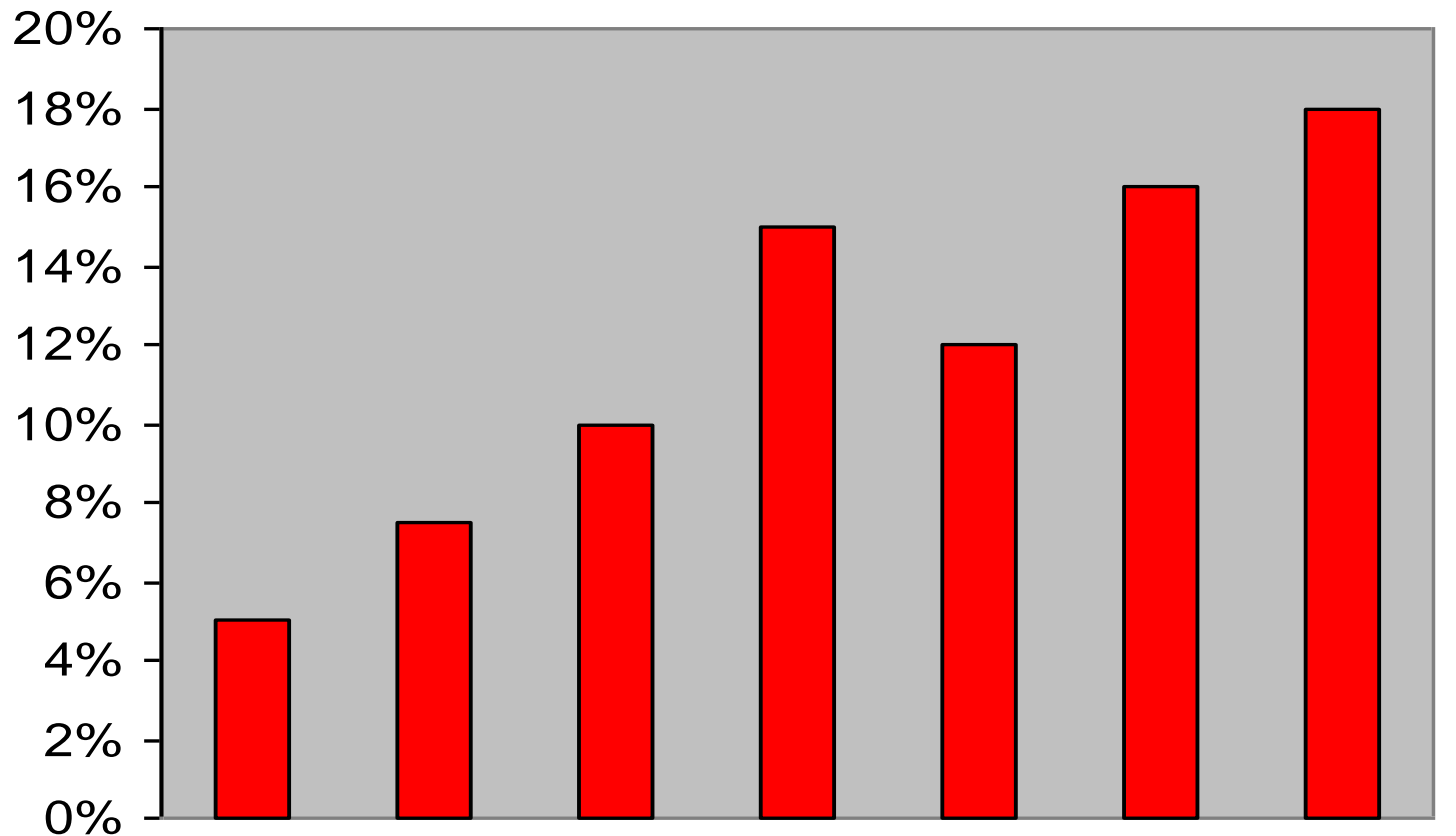


deprese

Deprese - nezávislý rizikový faktor pro rozvoj a prognózu somatického onemocnění?

Nové indikace AD: deprese u somat. onemocnění

Prevalence velké deprese



Obecná populace **prim. péče** **diabetes** **IM** **MP** **SM** **Parkins. choroba**

Nové indikace AD: deprese u somatického onemocnění - diagnostika

- **chybí jasná definice (exklusivní vs inkusivní)**
- **chybí specifické metody stanovení validizované u somaticky nemocných**
- **selekční bias**
- **heterogenita sociodemografických faktorů**
- **chybění vhodných kontrol**

Doporučený postup

- **screening pomocí Beckův dotazník**
- **klinické interview s psychiatrem**

Dif. Dg: reakce na stres a poruchy přizpůsobení

Nové indikace AD: deprese u somatického onemocnění diagnostika

somatická onemocnění

depresivní porucha

Obecné a specifické příznaky somat. onemocnění

Únava,
nechutenství,
nespavost,
psychomotorická
retardace,
myšlenky na smrt

Depresivní nálada, pocit méněcennosti, suicidální myšlenky

Nové indikace AD: deprese u somat. onemocnění

SSRI – nejúživanější AD: proč?


1. jednoduché dávkování
2. **snášlivost**: minimální anticholinergní a kardiovaskulární vedlejší účinky
3. **bezpečnost**
4. uvolněná preskripce pro jiné odborníky
5. nástup generických preparátů
6. další indikace psychiatrické i jiné (prevence u kardiovaskulárního onemocnění?)

K SSRI patří: fluoxetin, citalopram, fluvoxamin, sertralin, paroxetin

Nové indikace AD: deprese u somat. onemocnění

Prevalence deprese u diabetiků: 8,5 - 27,3%

Léčba deprese u diabetiků

- TCA (zvláště noradrenergní) 
hyperglykémie (DA, NA mohou stimulovat glykoneogenesu a glukoneogenesu, zvyšují váhu a touhu po sladkém)
- SSRI ↓ hyperglykémii, ↑ citlivost k insulinu (fluoxetin)
- duální AD nenarušují glukózovou homeostázu, účinná u diabetické neuropatie

Nové indikace AD: deprese u somat. onemocnění

Deprese a cerebrovaskulární postižení

- **vztah mezi depresí pozdního věku, cerebrovaskulárním onemocněním a demencí**
- **deprese pozdního věku spojena s vyšším výskytem hyperintenzit bílé hmoty mozkové (MRI) periventrikulárně a hlavně subkortikálně**
- **↑ hyperintenzit spojován s vyšším věkem, ženským pohlavím a hypertenzí**
- **statiny snižují riziko vzniku demence ? (ovlivnění nízkodenzitních lipoproteinů, vliv na mikrovaskulaturu?)**

(Jick et al., 2000)

Nové indikace AD: deprese u somatického onemocnění - onkologie

- **výskyt deprese jako u ostatních závažných somat. nemocí (1/4)**
- **chybí dlouhodobé sledování a data ukazující na specifický vztah**

Výskyt souvisí:

- **se stadiem rakoviny**
- **úrovní neschopnosti**
- **intenzitou bolesti**
- **anamnézou afektivní poruchy nebo alkoholismu**
- **největší prevalence u rakoviny orofaryngeální oblasti a pankreatu**

(Krishnan, 2002, McDaniel et al., 1998, Massie et Holland, 1990, Cunningham, 1994)

Nové indikace AD: deprese u somat. onemocnění

Vztah deprese – rakovina:

- **alterace imunologických parametrů (cytokiny v patofyziologii afektivních poruch , interleukin 1, 6 a TNF stimulují HPA osu a vedou k „sicknes syndromu“- únava, anorexie, anhedonie)**
- **u neléčené deprese ↓ aktivita - psychologická podpora a léčba deprese podstatné pro akceptování léčby a lepší prognózu**

(Colleoni et al., 2000)

Problémy s hodnocením léčby deprese

Diagnostická heterogenita

- dg spočívá ve výskytu příznaků, které vedou k distresu nebo funkční poruše po určité období
- DSM IV a ICD 10 dg. kritéria nezahrnují
 - psychologické příznaky
 - behaviorální příznaky
 - tělesné příznaky
- robustní neurobiologické markery zatím chybí

Methodologické problémy v hodnocení léčby

- závažnost deprese, dávkování, trvání titrace
- různé hodnocení účinnosti léčby

(Nierenberg A., 2009, Kennedy S., 2009)

Co znesnadňuje léčbu deprese ?

Problematický vztah lékař – pacient:

- důležité – naslouchat, rozmlouvat, dosáhnout shody, zavzít do rozhodování o léčbě nemocného, resp.jeho příbuzné
- význam pro compliance!
- rozhodování na základě integrace literárních a klinických zkušeností
- zavedení „measurement-based“ péče

(Shleton RC, 1998) (Wang PS, e al. 2005)lavori and colleagues (PW et al., 1994) mcManus et al. (P. et al., 2004) (Haynes RB et al., 1991) Conrad et al. (P, 1985)

Co znesnadňuje léčbu deprese ?

Společenské bariéry

- **kulturální rozdíly v postojích k depresi**
- **vliv médií na interpretaci účinnosti léčby - suicidalita a AD**
 - **pozit. důsledky povinná registrace všech klinických studií**
 - **negat. důsledky povinné varování vedlo ke snížení preskripce AD u dětí a adolescentů a zvýšení suicidality**

(Nierenberg A., 2009, Kennedy S., 2006, 2009, Tumer EH et al., 2008, Kirsch I et al., 2008, Gibbons RD et al. RD, 2007, Katz LY et al, 2008)

Jsou všechna AD stejně účinná?

Publikované randomizované, kontrolované studie a meta-analýzy srovnávající 2 AD:

- kritéria: 2 zásadní studie prokazující superioritu v primárním výstupu nebo 1 studie a výsledky metaanalýzy –jasná superiorita, pravděpodobná metaanalýza, možná –nekontrolované studie

Výsledky

- jasná superiorita: **clomipramin, venlafaxin, escitalopram**
- pravděpodobná: milnacipran, duloxetin, mirtazapin
- závažné deprese: - jasná superiorita escitalopram
- pravděpodobná venlafaxin
- možná milnacipran, clomipramin

(Mongomery S. et al., 2007)

Jsou všechna SSRI stejně účinná?

Sertralin – AD první volby? (systematický přehled a meta-analýza randomizovaných kontrolovaných studií srovnávající setralin s jinými AD):

- **sertralin > fluoxetin**
- **sertralin > skupina ostatních SSRI**

Escitalopram


- **escitalopram vs SSRI vs venlafaxin – účinnost escitalopramu podobná venlafaxinu**
- **SNRI vs. SSRI - meta-analýzy venlafaxin = escitalopram > SSRI (rozdíl v % remisí 5-10%)**

(Cipriani A. et al., 2008) Millet et al., 2008, Thase et al., 2008)

Jsou všechna AD stejně účinná?

Systematický přehled a meta-analýza 117 randomizovaných kontrolovaných studií (25 928 pac., 1991-2007) srovnávajících následující AD v akutní léčbě deprese: bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, milnacipran, mirtazapin, paroxetin, reboxetin, sertralin, venlafaxin

Výsledky

- **léková odpověď: mirtazapin, escitalopram, venlafaxin a sertraline > duloxetin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin a reboxetin**
 - **vysazení: escitalopram a sertralin < duloxetin, fluvoxamin, paroxeti, reboxetin a venlafaxin**
-  **optimální volba sertralin a escitalopram**

Escitalopram

citalopram - racemická směs aktivního S enancionéru a převážně inaktivního R enancionéru

vs.

escitalopram - S-enancionér (schválen v USA a řadě evropských zemí pro léčbu depresivní a úzkostné poruchy)

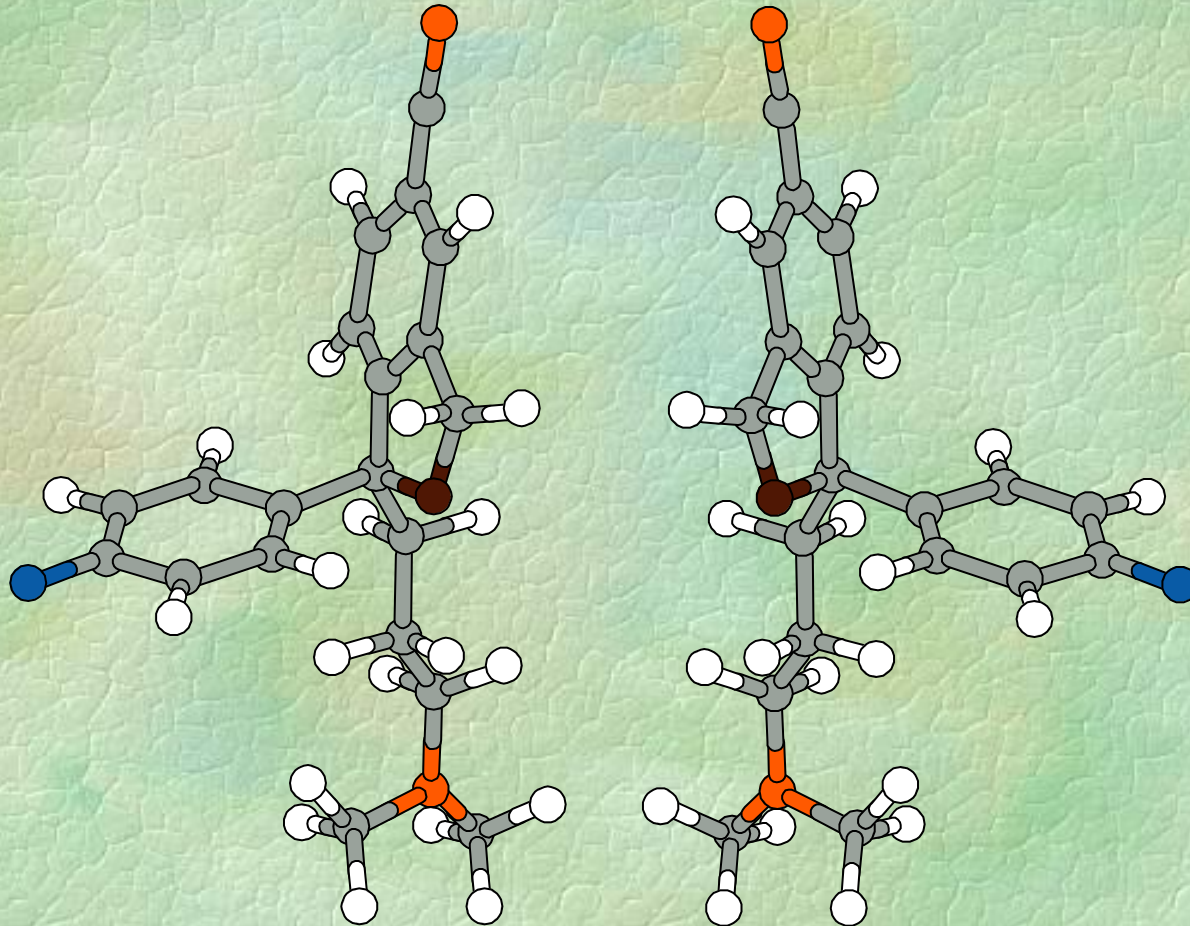
escitalopram – alosterický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu s výraznou antidepresivní a anxiolytickou aktivitou

Escitalopram

Duální serotonergní účinek:

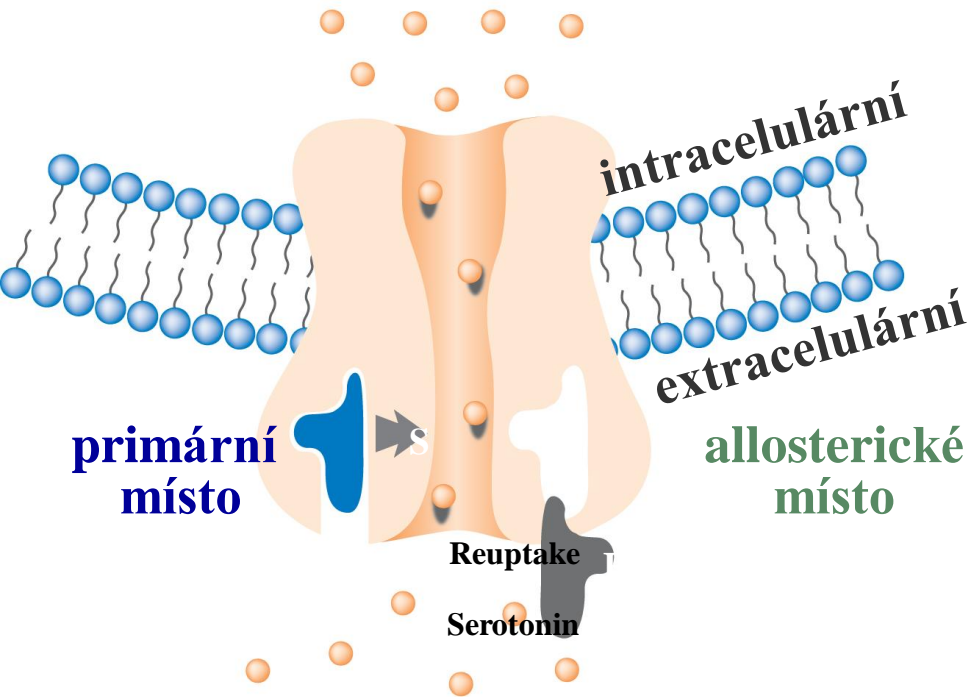
- dán vazbou na dvě místa serotoninového transportéru (primární místo a alosterické místo) a z toho hypoteticky vyplývá delší vazba a delší inhibice serotoninového transportéru
- nemá významnou afinitu k žádným receptorům nebo vazebným místům – nejselektivnější dostupné serotoninové antidepresivum

S- a R-enancionér citalopramu



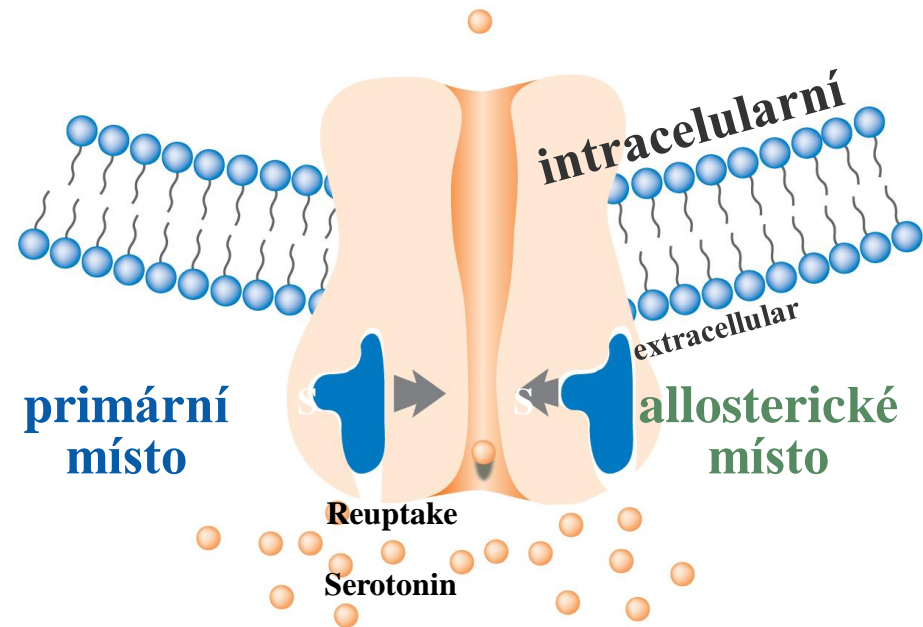
Escitalopram – mechanismus účinku

Presynaptický neuron



Synaptická štěrbina

Presynaptický neuron



Synaptická štěrbina

Escitalopram – farmakodynamika

Lék	Afinity k jednotlivým neurotransportérům				
	K _i (nM)			Ratio	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
Escitalopram	1.1	7841	27 410	7100	25 000
Citalopram	1.6	6190	16 540	3900	10 000
R-citalopram	36	12 270	18 720	340	520
Sertraline	0.26	714	22	2700	85
Fluvoxamine	2.3	1427	16 790	620	7300
Fluoxetine	1.1	599	3764	540	3400
Paroxetine	0.1	45	268	450	2700

Fáze a cíle léčby

1. akutní léčba:

Cíl: odstranit (zmírnit) co nejrychleji příznaky deprese, obnovit normální funkční schopnosti - dosáhnout plné remise

2. léčba udržovací (4-6 měsíců po ústupu příznaků):

Cíl: udržet remisi

3. léčba preventivní (= dlouhodobá, profylaktická)

Cíl: zabránit návratu deprese

Akutní léčba

První
klinické
studie

Užití **HAMD**
ve výzkumu

Definice odpovědi
($\geq 50\%$ **redukce**
HAMD) a remise
(≤ 7 **HAMD**)

Další vývoj
(zvažovány spec.
symptomy,
funkční kritéria)

1960s

1980s

1990s

2000+

Přínos ČR: vývoj originálních psychofarmak, jejich klinické zkoušení, vlastní hodnotící škály – FKD, FKP!! (Vinař, 1967, 1969)

Akutní léčba

Důležitost dosažení remise a její měření

- **„measurement-based care“ !**
- **pomáhá stanovit závažnost, vedlejší účinky a adherenci k léčbě**

Akutní léčba - dosažení remise a její měření

	hodnotitel	Co měří	Skóre remise
Hamiltonova škála pro depresi (HAMD)	Lékař	závažnost příznaků	≤ 7 (HAMD 17) ≤ 8 (HAMD 21)
Montgomery-Asbergová škála pro depresi (MADRS)	Lékař	závažnost příznaků	≤ 10
Qucik Inventory for Depressive Symptomatology (QIDS)	Lékař nebo nemocný	16 položek identifikuje příznaky	≤ 5
Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	Sebehodnotící dotazník	9 položek frekvence příznaků	≤ 4
Beckův dotazník (BDI)	Sebehodnotící dotazník	21 položek depresivní postoje	≤ 9

Akutní léčba - dosažení remise a její měření

- **16 položkový Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QUIDS) odvozený ze 30 položkového Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)-2 verze: sebehodnotící (QUIDS-SR16) a hodnocený lékařem (QUIDS-C 16)**
- **citlivý na změnu symptomatologie jak např. IDS a HAMD 24**
- **krátké hodnocení depresivních příznaků vhodný pro běžnou klinickou praxi i výzkum**

(Rush JA, et al., 2003)

Akutní léčba

**Zlepšení během prvních 2 týdnů predikuje
Dosažení a udržení odpovědi a remise u pac. s
velkou depresí:**

- **metaanalýza zahrnující 6 562 pac. léčených v
jednoduše nebo dvojitě slepých studiích
mirtazapinem**
- **nezlepšení během prvních 2 týdnů predikuje
neúspěch léčby !**

(Szegedi A., et al., 2009)

Udržovací léčba

Největší problém compliance!

Komplianci ovlivňuje:

- nemoc (povaha onemocnění, u deprese ztráta zájmu, víry, intenzita onemocnění)
- pacient (jeho osobnostní charakteristiky, vzdělání, rodinné zázemí)
- **lékař (schopnost navodit terapeutický vztah, psychoedukace, znalosti, zkušenost) a lék, který zvolí (frekvence dávkování, léková forma, vlastnosti léku – tvar, velikost, barva, snášlivost)**

Dlouhodobá léčba - komu?

- počet prodělaných depresivních epizod (> 3 95% pravděpodobnost další epizody do 2 roků)
- jejich kvalita (suicid. pokus, psychotická forma, závažnost, komorbidity, farmakorezistence)
- další nepříznivé faktory (začátek choroby před 25. nebo po 60. roce, ženské pohlaví, sezonní závislost)
- chronická mírná deprese (dysthymie, double depression)
- pozitivní RA
- stresové životní události v iniciální fázi (postupná sensitizace, kindling fenomén ?)
- přetrvávající psychosociální stresory
- **reziduální příznaky**

(Keller MB, 2002, Peterson T et al., 2006, Rudisch B. et Nemeroff CB, 2003, Pollack MH, 2005, Dunner DL et al., 2007, Karp JF et al., 2004, Nierenberg A. et al., 2003, Kendler KS et al., 2000, Judd LL et al., 1998, Kessler RC, 1997)

Dlouhodobý průběh: rizikové faktory rekurence

- > 3 epizody (95% pravděpodobnost další depresivní epizody v průběhu příštích 2 roků)
- chronická mírná deprese (dysthymie - „double depression“)
- pozitivní RA
- komorbidity
- stresové životní události v iniciační fázi rozvoje deprese (postupná sensitizace, kindling fenomén ?)
- přetrvávající psychosociální stresory
- **reziduální příznaky**

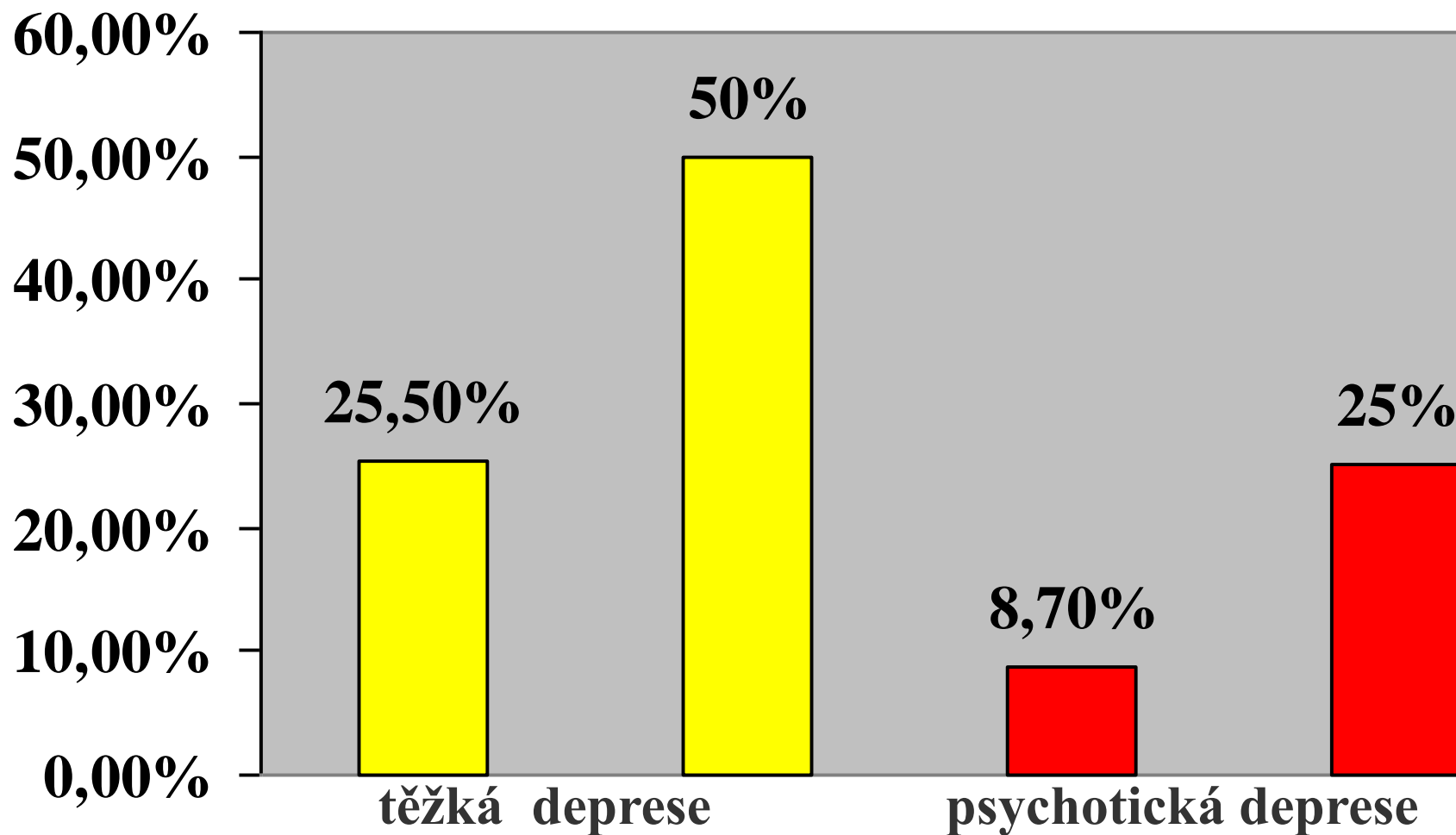
(Keller MB, 2002, Peterson T. et al., 2006, Rudisch B. et Nemeroff CB, 2003, Pollack MH, 2005, Dunner DL et al., 2007, Karp JF et al., 2004, Nierenberg AA. et al., 2003, Keller MB et Boland RJ, 1998, Kendler KS et al., 2000, Judd LL et al., 1998, Kessler RC, 1997)

Dlouhodobá léčba

- **risiko relapsu a rekurence signif. vyšší u pac. s residualními příznaky než u plných remiterů (78% vs 25%)**
- **STAR D: 67% residuální příznaky po 12 týdnech léčby citalopramem (dle Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report) :**
 - 28% mírných
 - 23% středních
 - 12% závažných
 - 4% velmi závažných
- **96 prvních episod sledováno 12 r. pac s residuálními podprahovými symptomy: závažnější průběh a 3x více relapsů/ recediv než asymptomatictí**

(Paykel ES et al.,1995, Trivedi MH et al. 2006, Judd LL et al. 2 000)

Dlouhodobý průběh: závažnost epizod se zvyšuje (1. vs 15. epizoda, n=19 392)



Kessing LV, 2008

Dlouhodobá léčba – proč ?

Kontrolované studie:

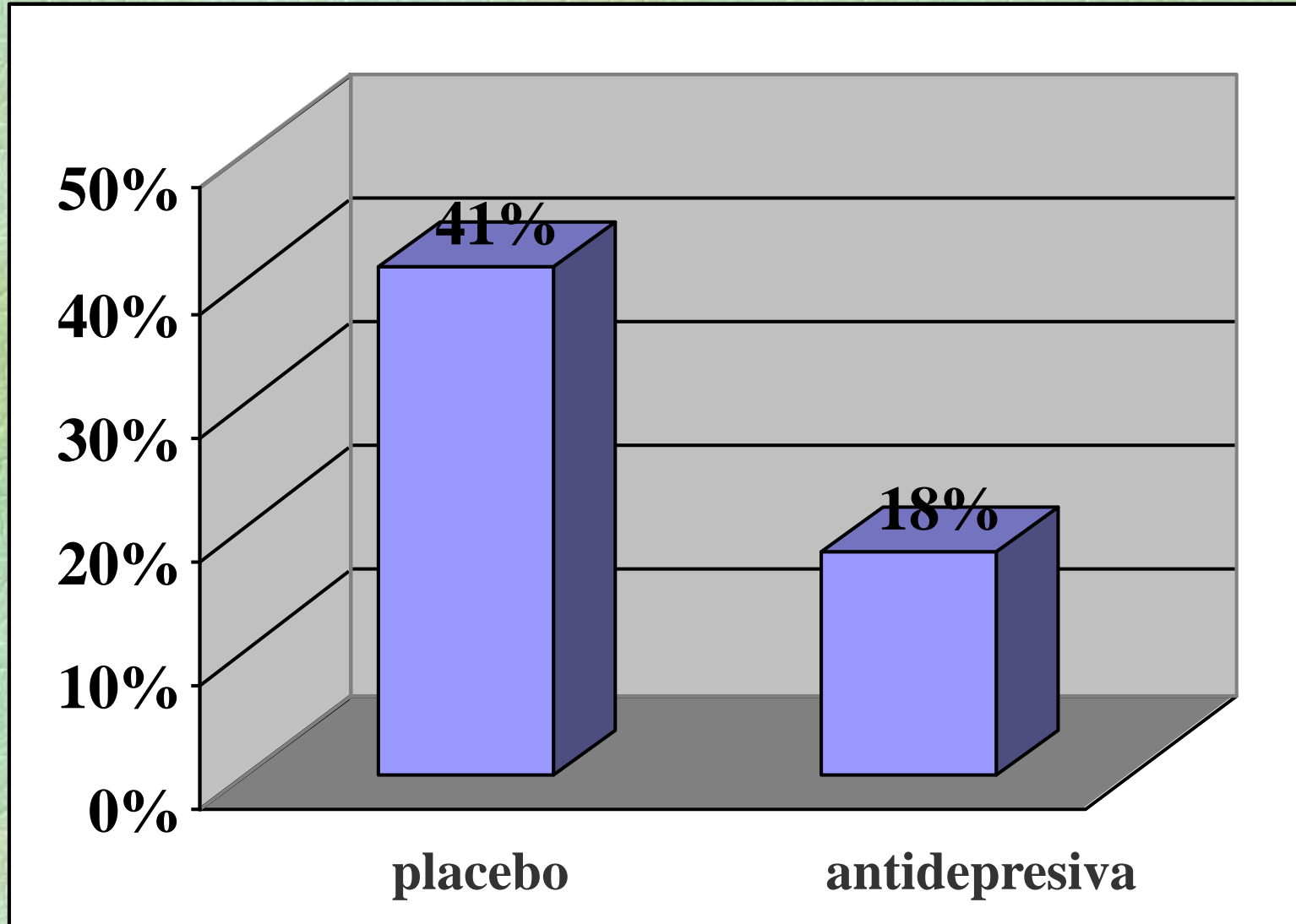
- **recidivy 2-3x častější u neléčených než při antidepressivní terapii trvající 18 -36 měsíců**
- **nejefektivnější dlouhodobé podávání antidepressiva účinného v akutní léčbě**
- **nejefektivnější dlouhodobé podávání dávky antidepressiva účinného v akutní léčbě**
- **málo dat o léčbě trvající déle než 2-3 roků, trvání profylaxe pokud riziko nepřevýší zisk**
- **klinické zkušenosti (tisíce léčených s dobrým efektem bez komplikací 10- 30 let klasickými AD)**

Dlouhodobá léčba

- všechny udržovací studie: rekurence s AD nižší než s placebem
- rekurence s AD: 6% - 37% (circa 20%)
- rekurence na placebo: 23% - 67%
- rozdíly dány definicí rekurrence, sledovanými populacemi

(Keller MB et al., 1998, Reynolds CF et al., 2006, Kupfer DJ et al., 1992)

Dlouhodobá léčba AD v prevenci relapsu a rekurence (metaanalýza 31 RCT, n= 4 410)



Geddes JR et al., 2003

Dlouhodobý průběh deprese

Prospektivní kohortová studie sledování až 23 roků
(n=3 481 včetně 92 s rozvojem první epizody deprese):

- median trvání epizody 12 týdnů
- průběh: **neremitující 15%, rekurentní 35%, 50% žádná další epizoda**
- **↑risiko rozvoje první epizody deprese:** ženské pohlaví, mladší věk, 5-HTT polymorfismus, abúzus, panické ataky
- doposud publikované dlouhodobé prospektivní studie (24 studií včetně studií NIMH) podobná data

(Eaton WW. et al., 2008, Keller MB et al., 1992)

Dlouhodobá léčba: obecné zásady

Hodnocení účinnosti při dlouhodobé léčbě

- může zvýšit kvalitu péče
- více možností (příznaky, jejich závažnost, dosažení a udržení remise)
- Dotaz na 5 000 psychiatrů v UK
 - 55,3% neužilo škály pro diagnostiku či zhodnocení závažnosti
 - 58,2% neužilo škály pro zhodnocení změny
 - postoje: simplifikace, pseudo-vědecké, odvádí terapeuty od navození terapeutického vztahu

(Gilbody S et al., 2002)

Dlouhodobá léčba: obecné zásady

Obecný dotaz  obecná odpověď

- klást specifické dotazy (dle dg. kritérií, 5 min.)
 - na náladu,
 - spánek a chuť k jídlu
 - únavu, zájem a prožitek radosti
 - soustředivost
 - sebehodnocení a pocity viny
 - myšlenky na sebevraždu
- dotaz na fungování
 - jak zvládáte práci, domácnost, běžné povinnosti?
- trvá nadále remise?
 - HAMD není praktická, sebehodnotící škály

Dlouhodobá léčba AD: vedlejší účinky krátkodobé a dlouhodobé

První 2 týdny

- **Nausea 82%**
- **Přírůstek hmotnosti 29%**
- **Insomnie 64%**
- **Ospalost 69%**
- **Sexuální dysfunkce 56%**

Po 3 měsících léčby

- ↓ **32%**
- ↑ **89%**
- ↑ **69%**
- ↓ **62%**
- ↑ **83%**

Dlouhodobá léčba AD: předčasné vysazení

- 50% (nejvíce 1. měsíc, léčba \geq 3 měsíce)
- více léčení praktickými lékaři
- 30% léčených SSRI vysadí \geq 2 dny

Důvody vysazení AD:

- „cítím se lépe“ (55%), „zvládnou to sám“ (9%)
- vedlejší účinky (23%)
- nedostatečná účinnost (10%)

Komplianci ovlivňuje:

- nemoc (ztráta zájmu, víry, intenzita příznaků)
- pacient (osobnost, vzdělání, rodina a blízcí)
- lékař (terapeutický vztah, spoluúčast pacienta při rozhodování o léčbě, znalosti, zkušenost, volba léku)

(Lin EH et al, 1995, Demyttenaere K, 2003)

Individualizovaná léčba dle klinického obrazu

- Jednotlivé depresivní příznaky jsou spojovány s dysfunkcí určitých oblastí a neuronálních drah, které jsou ve vzájemné interakci a neurotransmitéry (hlavně 5-HT, NA,DA)
 - ➔ volba AD dle převažujících příznaků:
- útlumová – DNRI (bupropion)
- úzkostná – SARI (trazodon) a NaSSA (mirtazapin)
- nevyhraněná – SSRI (citalopram, sertralin), SNRI

Individualizovaná léčba dle snášenlivosti (krátkodobé vs dlouhodobé vedlejší účinky)

První 2 týdny

- Nausea 82%
- **Přírůstek hmotnosti 29%**
- Insomnie 64%
- Ospalost 69%
- **Sexuální dysfunkce 56%**

Po 3 měsících léčby

- ↓ 32%
- ↑ **89%**
- ↑ 69%
- ↓ 62%
- ↑ **83%**

Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti

- **přírůstek hmotnosti**

- známka zlepšení (úzdavy)
- residuální příznak (u přejídání v rámci deprese)
- vedlejší účinek AD

Možný mechanismus :

- zvýšení chuti k jídlu, touha po sladkém
- změna aktivity serotoninových 5-HT_{2C} receptorů
- vliv autonomního nervového systému (energetický metabolismus)
- další modulátory hmotnosti (neuropeptid Y, leptin)

(Sussman et Ginsberg, 1998, Benazzino, 1998, Papakostas et al., 2007)

Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti

- přírůstek hmotnosti

úbytek
hmotnosti

malý přírůstek
hmotnosti

vyšší přírůstek
hmotnosti



bupropion

venlafaxin

fluoxetin

paroxetin

mirtazapin

TCA

sertralin IMAO

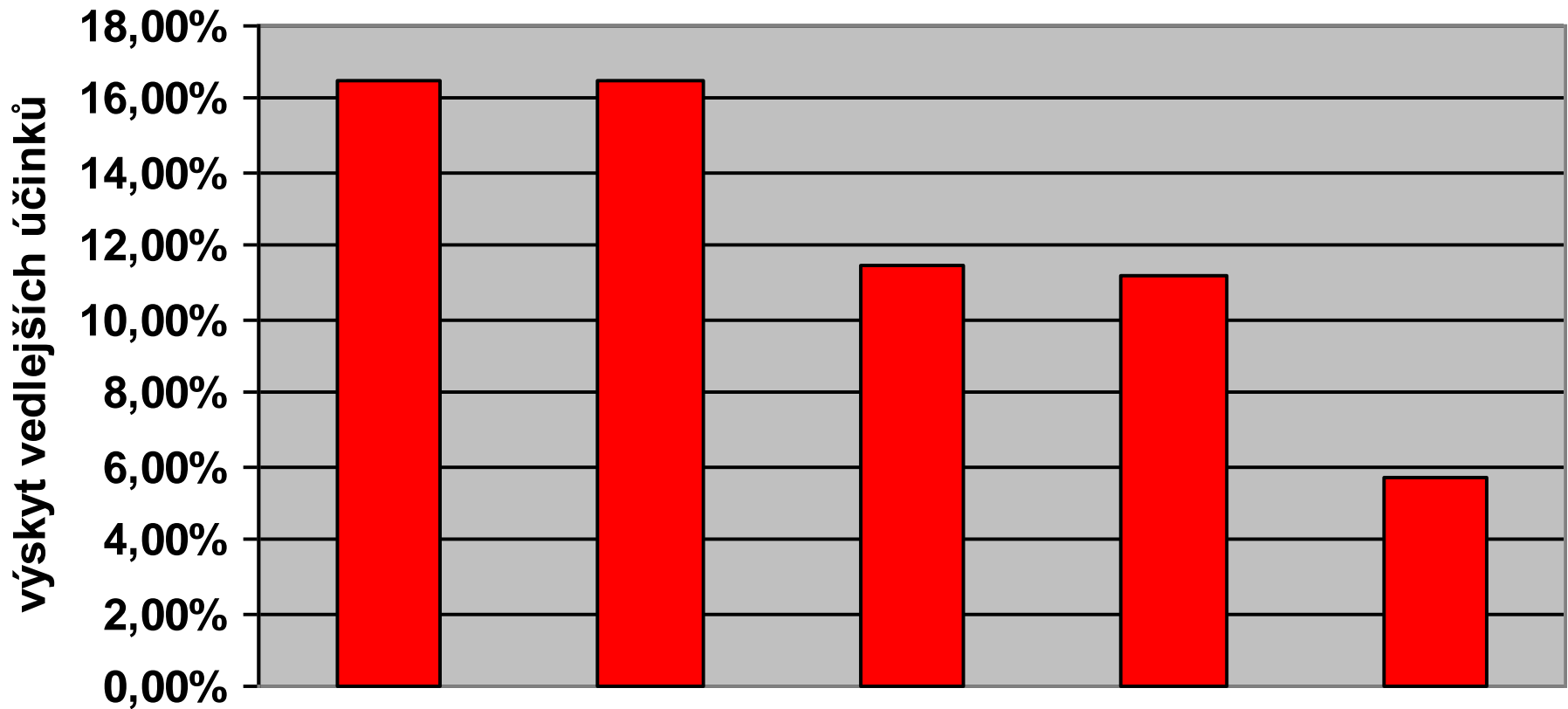
Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti

- **přírůstek hmotnosti**

- většina novějších AD (kontrolované studie s SSRI, venlafaxinem, nefazodonem a bupropionem) přírůstek hmotnosti 3-4 kg v průběhu 6-12 měsíců
- z SSRI nejrizikovější paroxetin
- mirtazapin ↑ hmotnosti při akutní léčbě v prům. o 2-3 kg
- milnacipran neovlivňuje hmotnost, duloxetin minimálně

Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti

Příznaky nejvíce obtěžující léčené SSRI



Sex. dysfunkce

únava a
ospalost


přírůstek
hmotnosti

insomnie

nauzea

Hu et al., 2004

Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti - přírůstek hmotnosti ↑ rizika diabetu

- střední a vyšší denní dávky AD \leq 2 roky
 zvýšení riziko rozvoje diabetu o 84%
(velká observační studie spočívající na databáze praktických lékařů ve Velké Británii)
- zvláště paroxetin (SSRI) a amitriptylin (TCA)
- mechanismy nejspíše přírůstek hmotnost (hyperglykemický efekt noradrenergní aktivity, deprese)

Anderson, 2009

Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti

- přírůstek hmotnosti

Možnosti ovlivnění:

- behaviorální intervence (↓ příjmu kalorií, ↑ výdaje kalorií)
- správná první volba
- změna AD
- přídatná farmakoterapie (fentermin, psychostimulancia, sibutramin, orlistat, rimonabant, antagonisté H₂ receptorů, triiodthyronin, naltrexon, bupropion)
- kognitivně behaviorální terapie
- chirurgický zákrok

Vlastní pozorování: cíl

- **stanovení změn hmotnosti u hospitalizovaných nemocných s rekurentní depresivní poruchou při různých léčebných strategiích**

Vlastní pozorování: metodika

Retrospektivní analýza chorobopisů (leden 2005 - prosinec 2006) s dg rekurentní depresivní porucha (F33) na PK v Brně

Hodnocení:

- **hmotnost při přijetí a propuštění**
- **průměrné změny hmotnosti v %, tj. delta**
(delta = konečná hmotnost v kg – počáteční hmotnost v kg x 100/počáteční hmotnost v kg)
- **použité skupiny léků - antidepresiva, antipsychotika**
- **použité léčebné strategie - monoterapie, kombinace, augmentace**

Výsledky: charakteristika souboru

	Celý soubor
Počet léčených	115 (87 žen, 28 mužů)
Počet hospitalizací	150 (119 ženy, 31 muži)
Počet hosp. s informací o změně hmotnosti	130 (101 ženy, 29 muži)
Prům. trvání hosp. (dny)	36,1 (90-1)
Prům. věk	53, 1 (82-16)
Som. komorbidita:	80/115 (69,6%)

Výsledky: změny hmotnosti na monoterapii

Monoterapie AD (mirtazapin, SSRI)



Hmotnost	↑	↓	Beze změny
Počet hospitalizací: 42	23 (55%)	17 (40%)	2
Prům. změna hmotnosti	-0,37		

Monoterapie AAP (olanzapin, quetiapin)

Počet hospitalizací: 16	13 (81%)	2 (12%)	1
Prům. změna hmotnosti	+ 1,9%		

Výsledky: změny hmotnosti na kombinacích

AD + AAP

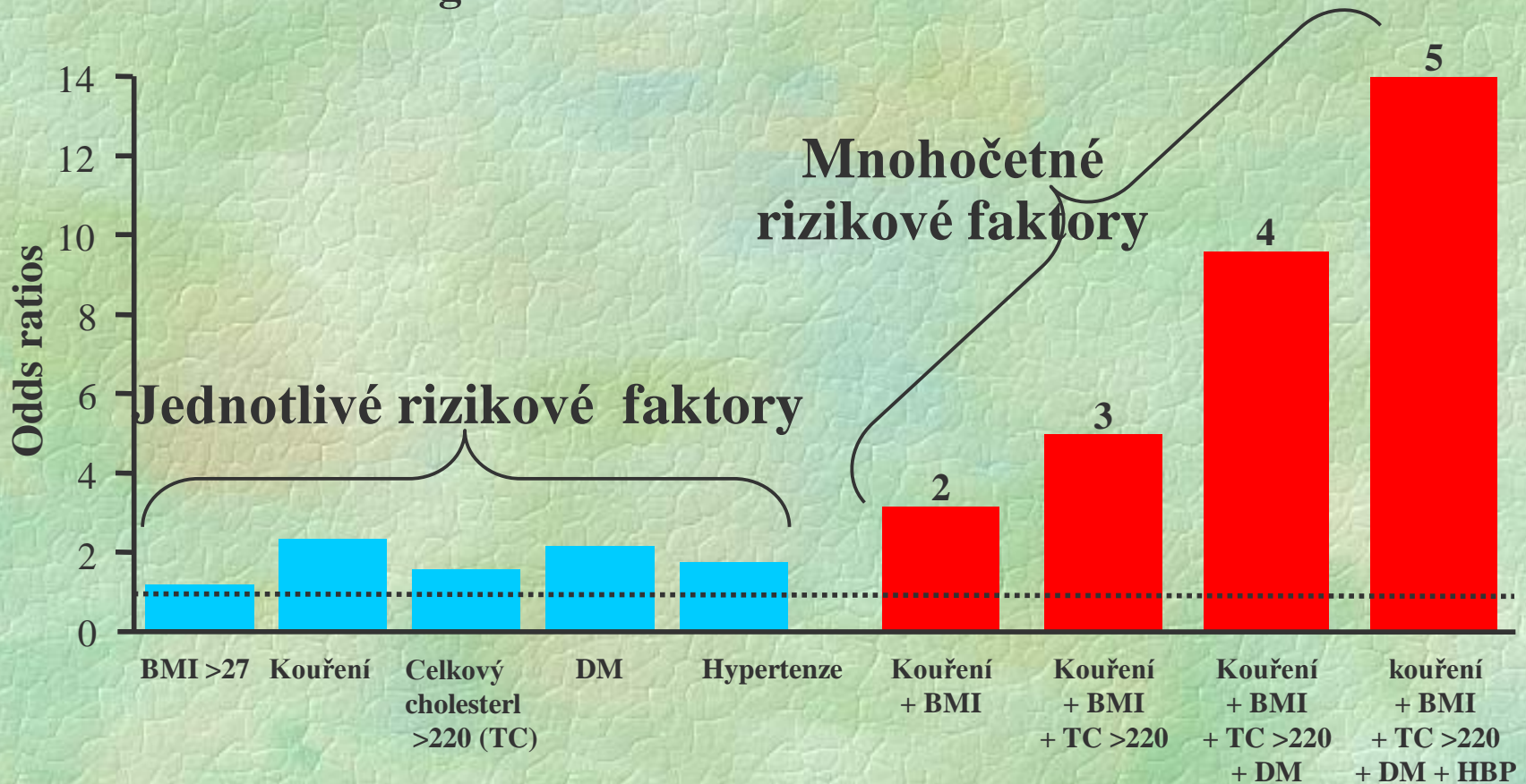
Hmotnost			Beze změny
Počet hospitalizací: 51	32 (63%)	13 (25%)	6
Prům. změna hmotnosti	+ 4,2%		

AD + AD (event. AD + lamotriginu)

Počet hospitalizací: 21	10 (48%)	9 (43%)	2
Prům. změna hmotnosti	+ 0,16		

Obezita - rizikový kardiovaskulární faktor

Framinghamská studie*



* Dawber et al., 1951, Wilson PW et al., 1998

Obezita - modifikovatelný rizikový kardiovaskulární faktor

Nemodifikovatelné rizikové faktory	Modifikovatelné rizikové faktory
pohlaví, věk	Obesita¹
rodinná anamnéza	Kouření ²
osobní anamnéza	Hyperglykémie ³
etnicita	Hypertenze ⁴
	Dyslipidémie ⁴ Léčba

1. Allison DB et al. 1999, 2. Herran A et al., 2000, 3. Goff DC et al., 2005, 4. Davidson S et al., 2001.

Obezita - komponenta metabolického syndromu

Obvod pasu	Muži ≥ 94 Ženy ≥ 80 cm
Zvýšené triglyceridy	>150 mg/dl(1.7mmol/L)
Snížený HDL cholesterol	Muži <40 mg/dl (1,03mmol/L) Ženy <50 mg/dl (1,29mmol/L)
Zvýšený TK	Systolický ≥ 130 mm Hg Diastolický ≥ 85 mm Hg
Zvýšená glykémie na lačno	≥ 100 mg/dL(5.6 mmol/L)

+ **chronický subklinický zánět** (vysoké hladiny CRP a prozánětlivých cytokinů Il-6, TNF-alfa) a **protrombotický stav**
(Shelton MR et al., 2007, Capuron, 2008)

Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti

- metabolický syndrom

- **klastr rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění a diabetes typu 2**
- **predispoziční faktor pro rozvoj deprese -
prospektivní 7letá finská studie: jedinci s MetS 2x
větší riziko rozvoje deprese v průběhu sledování
než jedinci bez MetS**
- **spojen s ↑ prevalencí deprese (ne úzkosti)**
- **primární komponenta MetS spojená s depresí -
abdominální obezita**

(Koponen H et al., 2008, Shelton MR et al., 2007, Capuron, 2008)

Individualizovaná léčba: dle snášenlivosti - **metabolický syndrom**

Společné biologické markery:

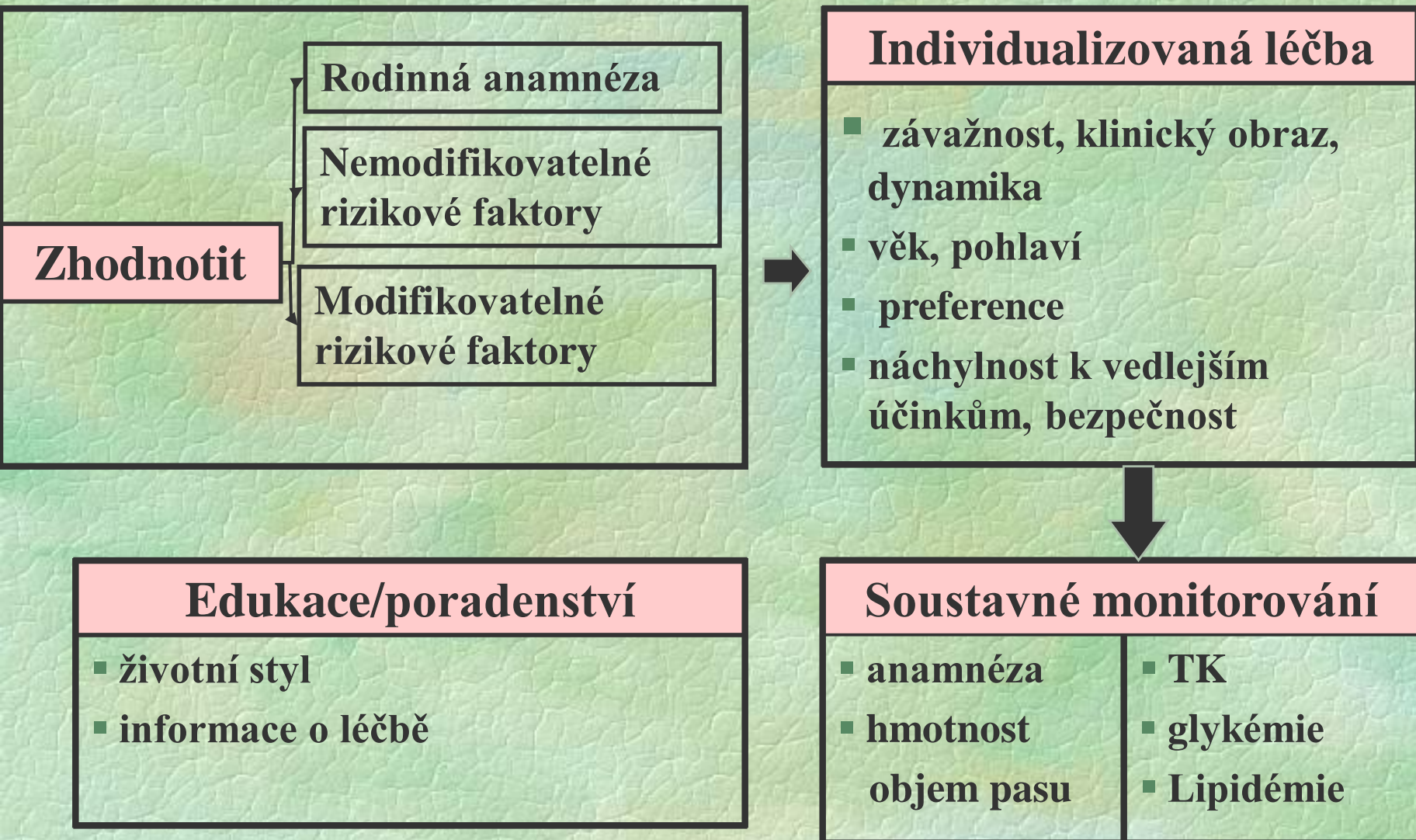
- pro MetS, DM 2 a depresi - dysfunkce osy HPA se ↑ kortizolémie, rezistence periferních tkání na inzulin
- pro MetS, kardiovaskulární onemocnění a depresi - dysfunkce krevních destiček, ↑ agregabilita, subklinický zánětlivý stav

Důsledek neléčené deprese:

- rozvoj MetS (a s ním souvisejících onemocnění - kardiovaskulární onemocnění, DM2, hypertenze, hyperlipidémie a hypercholesterolémie)
- dysregulace imunity
- neurodegenerativní efekt

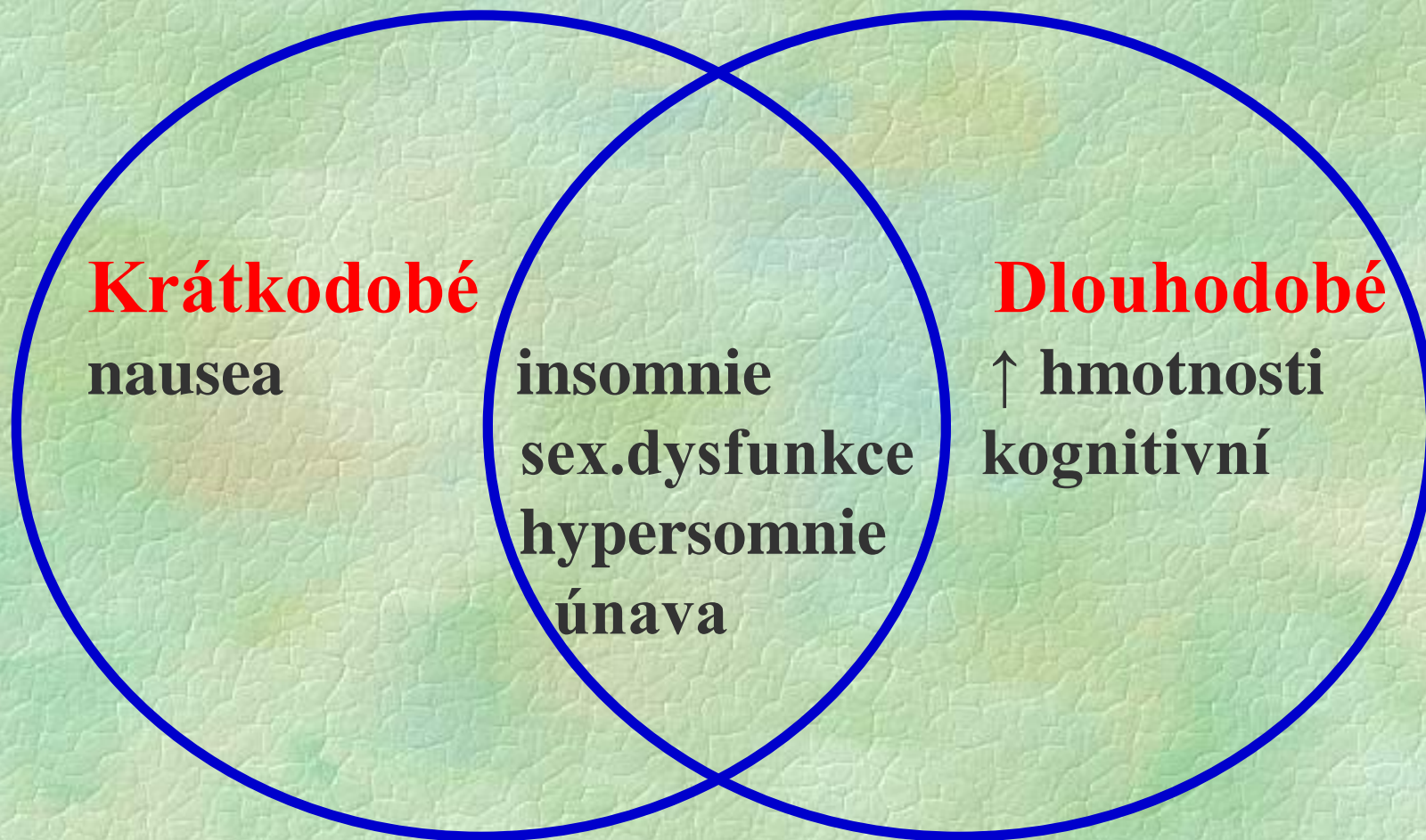
(Pace TW, 2007)

Strategie ↓ metabolické riziko (Barnett AH et al., 2007)

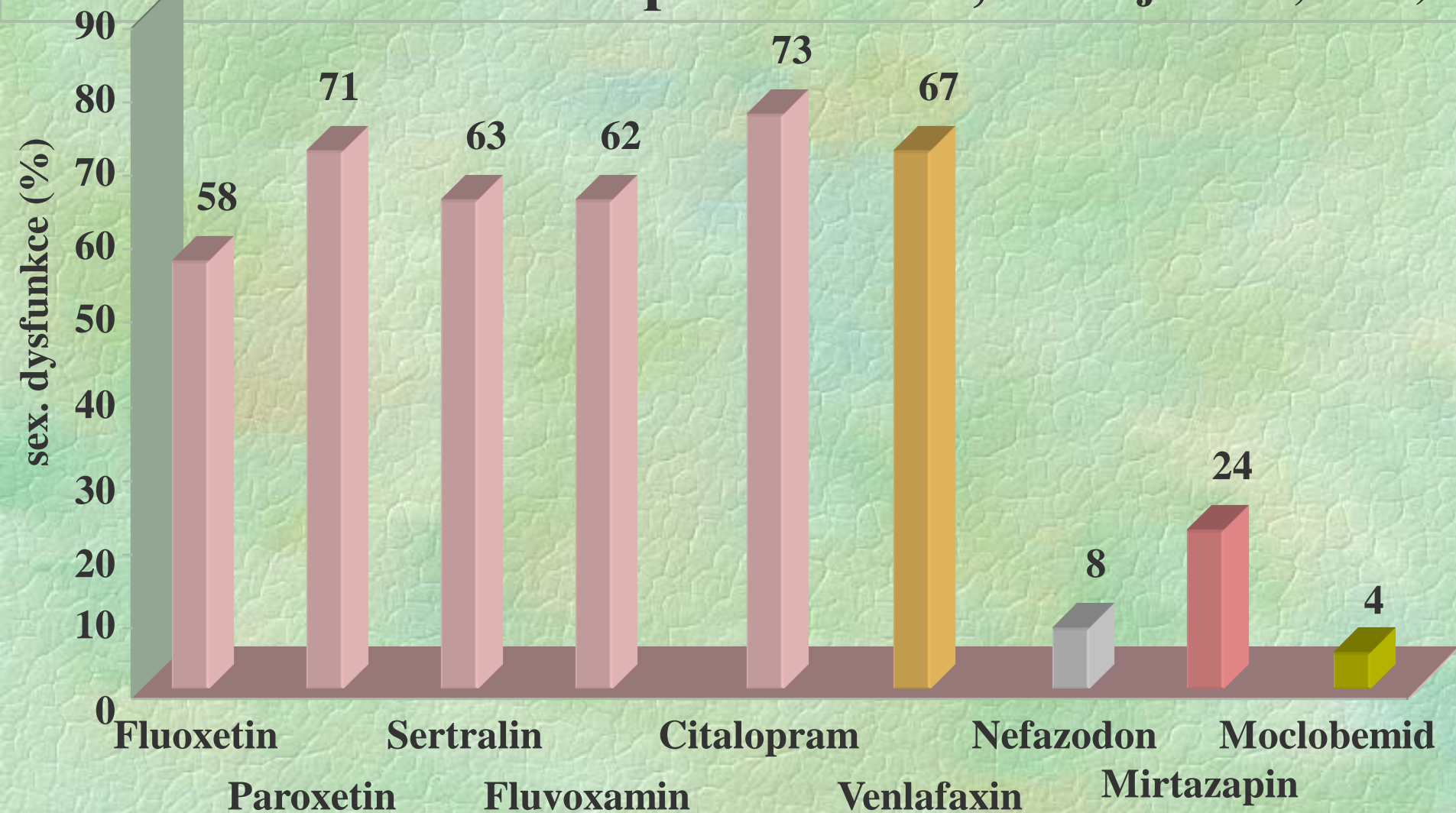


Faktory související s léčbou: snášenlivost

Krátkodobé a dlouhodobé vedlejší účinky AD



Incidence sexuální dysfunkce při léčbě AD (dotazníková prospektivní studie u 1 022 amb. pac. s normální sex. funkcí před léčbou, Montejo et al., 2001)



Individualizovaná léčba dle bezpečnosti

Serotoninový syndrom

- SSRI - i po jedné dávce, předávkování (14-16%)
- kombinace AD (SSRI + inhibitoři CYP 450, serotonergní AD, IMAO, lithium)
- antikonvulziva (valproát), analgetika (tramadol, fentanyl, pentazocin), antiemetika (metoclopramid), antimigrenika (sumatriptan), antibiotika (linezolid), ritonavir, léky na nachlazení (dextrometorfan)
- extáze, LSD, dietní a herbální produkty

Příznaky – rychlý nástup

- **neuromuskulární:** akatizie, třes, hyperreflexie, myoklonus, hypertonicita
- **změna psychického stavu:** agitovanost, delirium
- **autonomní hyperaktivita:** tachykardie, midriáza, pocení, průjem, hypertermie

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti

Serotoninový syndrom

Patogeneza: agonismus 5HT₂, noradrenergní hyperaktivita CNS (?)

Diagnostika

- důležitý klonus (navozený, spontánní nebo okulární)
- u život ohrožujících stavů hypertermie a hypertonicita (může maskovat klonus a hyperreflexii)

Diferenciální diagnóza:

- MNS - pomalejší začátek
- anticholinergní syndrom (horká, červená, suchá kůže, agitované delirium, obleněná střevní motilita, retence moči)
- maligní hypertermie - expozice inhalačním anestetikům

Serotoninový syndrom

akatie změnína psych. stavu klonus (trvalý) hypertermie

mírné
příznaky



život
ohrožující
toxicita

tremor klonus (navozený) muskulární hypertonicita

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti

Serotoninový syndrom - léčba

- agitovanost - benzodiazepiny
- antagonisté 5HT_{2A} – cyproheptadin
- autonomní instabilita - hypotenze přímo účinkující sympatomimetika (noradrenalin, adrenalin, atypická AP)
- hypertermie - žádná antipyritika
- nadměrná svalová aktivita- paralýza, intubace, (vecuronium) ne succinylcholin –riziko arytmie z hyperkalémie spojené s rhabdomyolýzou

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti

- **Farmakodynamická interakce- dohnází k ní na úrovni mechanismu účinku léku**
- **př. delirium může vzniknout kombinací několika léků s anticholinergní aktivitou**
- **farmakokinetická interakce zahrnuje**
- **absorbci, distribuci, metabolismus a exkreci léků**
- **enzymatický systém cytochrom P450 hraje hlavní roli ve farmakokinetických interakcích ovlivňujících metabolismus léků**

Inhibice isoenzymů cytochromu P450 SSRI(dle Greenblatt et al., 1998)

Lék	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Fluoxetin	+	++	+ - ++	+++	+
Paroxetin	+	+	+	+++	+
Sertralin	+	+	+ - ++	+	+
Fluvoxamin	+++	++	+++	+	++
Citalopram	+	-	-	-	-

Inhibice isoenzymů cytochromu P450: duální AD

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Venlafaxin	0	0	0	+ / +++	0
Milnacipran	0	0	0	0	0
Duloxetin	0	0	0	+	0
Mirtazapin	0	0	0	+	0

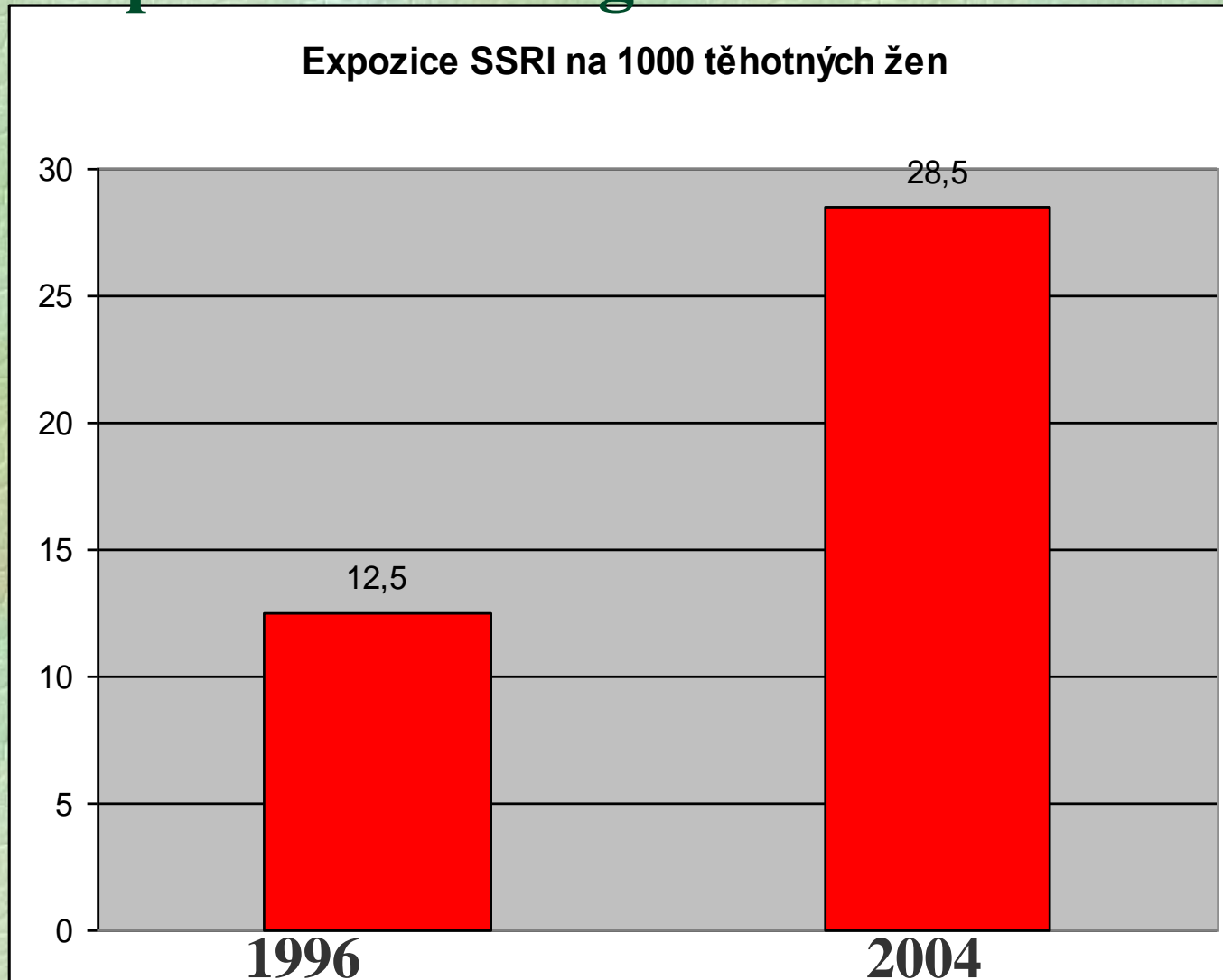
Kromě inhibice (indukce), lékový metabolismus v játrech je ovlivněn genetický polymorfismem (pomalí a extenzivní metabolizátoři)
(Žourková, Hadašová, 2003)

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti: AD u žen v reprodukčním věku

- **častá neplánovaná těhotenství**
- **plánovaná těhotenství - zvážit vysazení léků**
- **vysoké riziko puerperální psychózy (25-50%)**
- **zhodnocení rizika neléčené nemoci pro pac. a dítě**
- **zhodnocení rizik léků (prochází placentou)**
- **edukace o časných projevech relapsu, sledování psychiatrem a porodníkem**

(Jones I et Craddock N, 2005)

Faktory související s léčbou: bezpečnost AD v graviditě



Individualizovaná léčba dle bezpečnosti: možné důsledky léčby AD v těhotenství

- 1/10 žen depresivní během gravidity nebo po porodu
- ↑užití SSRI v graviditě 2x
- USA ↑preskripcí AD (1995 vs. 2005:SSRI 1,5% vs 6,2%)
- nejčastěji paroxetin a fluoxetin
- neléčená deprese rizikový faktor pro rozvoj psych. poruch u dítěte (hlavně úzkostné poruchy)
- deprese matky - změny v neonatální fyziologii a nutrici

SSRI:

- nižší gestační věk, nižší hmotnost
- ↑riziko předčasných porodů a **spontánních abortů**
- ↑riziko porodních komplikací (pulmonální hypertenze)

(Oberlander, 2006, Way, 2007, Rahimi, 2006, Freedman, 2006, Chambers et al., 2006, Suri et al., 2007, bar-Oz, 2007, Dietz et al., 2007, Gentile S., 2008)

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti: možné důsledky léčby AD v těhotenství

- **teratogenita** (kongenitální malformace)
- perinatální syndrom (syndrom z vysazení, toxicita)
- behaviorální toxicita (postnatální vývoj)

Teratogenita – mechanismy:

- vazba na proteiny, interference s receptory typu 5-HT_{2B} (vliv na vývoj fetálního kardiovask. systému a navození neonatální perzistující pulmonární hypertenze)
- animální studie: SSRI ↑serotonergní transmise - interference s cyklem spánků bdění, HPA osou
- fluoxetin: interference s 5-HT_{2B}
- vysoký placentární prostup fluoxetin a paroxetin
- lidské studie - relevantní fyziologické změny - vliv na plod, klinická relevance?

(Knoflach-Reichart C., et al., 2003, Gentile S., Bellantuono C., 2009)

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti: možné důsledky léčby AD v těhotenství - teratogenita

- TCA, tetracyklicka (maprotilin, minaserin)
neshledána teratogenita (maprotilin ↑riziko epi parox., v graviditě kontraindikován)
- IMAO?
- SSRI - nejvíce údajů o fluoxetinu (≥ 2000 dětí), žádný teratogenní potenciál
- analýza 25 studií (1980-2008 cílených na paroxetin: nejednotná metodika, inkonzistentní výsledky, teratogenní potenciál (kardiální defekty) neprokázán
- nová AD: metaanalýza 7 studií (n 1774) nezjištěno vyšší riziko oproti neléčené populaci (1-3%)

(Ericson et al., 1999, Gentile S. et Bellantuono C., 2009. Einarson TR et Einarson A., 2005)

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti: možné důsledky léčby AD v těhotenství - spontánní aborty na SSRI


Analýza 12 studií (fluoxetin, sertralin, citalopram, venlafaxin):

- **metodické nedostatky**
- **není možný definitivní závěr**
- **v úvahu brát alternativní parametry (teratogenní riziko, náchylnost k navození perinatálních komplikací)**

(Gentile S., 2008)

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti: možné důsledky léčby AD v těhotenství - předčasný porod

Riziko předčasného porodu:

- ženy na SSRI 21%
- neléčená deprese 23% (neléčená žena bez deprese 6%)
 neléčená deprese stejné riziko jako léčená,
- Deprese vede k předčasnému porodu ať je léčena, či neléčena
- matky s kontinuálním užíváním SSRI ve srovnání se zdravými 5,4 x, matky s depresí bez SSRI 3,7x větší pravděpodobnost předčasných porodů
- pac. s parciální expozicí SSRI nebo parciální deprese nemají zvýšené riziko

(Wiesner K., 2009)

Individualizovaná léčba dle bezpečnosti: možné důsledky léčby AD v těhotenství - perinatální syndrom

TCA:

- anticholinergní účinky (retence moče a ileus)
- abstinenční syndrom (zvýšená dráždivost, pohotovost k křečím, tachykardie, tachypnoe, cyanóza, poruchy pití)

SSRI:

- syndrom z vysazení - do r. 2003 identifikováno 93 případů, nejvíce na paroxetinu a fluoxetinu (hypoglykémie, hypotermie, hypotonie, respirační distres, křičení a poruchy pití, hyperbilirubinémie)
- intoxikace (zvýšený svalový tonus, iritabilita, hypotermie, petechie, abnormní dechová frekvence)
- často ↓Apgarové skóre po 5 min.

(Hallberg P et Sjoblom V., 2005, Sanz E.J. et al., 2005', Wiesner K., 2009)

Antidepresiva v gynekologii a porodnictví: kojení

1966-2002: 57 studií udávajících hladiny v krvi a mléce matky a v krvi kojeného dítěte:

- nortriptylin, paroxetin, sertralin – nedetekovatelné hladiny u kojeného dítěte
- fluoxetin u 22% dětí prům. o 10% vyšší než u matek
- citalopram u 17% dětí zvýšené hladiny
- M/P signif. negat. spojen s vazbou léku na proteiny

Escitalopram

- M/P pro escitalopram/desmethylcitalpram 2,2
- hladiny u dítěte pod hranicí detekce

 escitalopram bezpečný

(Weissman et al., 2004, Rampono J. et al., 2006)

Faktory související s léčbou: bezpečnost

SSRI a riziko krvácení

- kasuistiky o krvácení do GIT
- ↑riziko při kombinaci s warfarinem, heparinem, nesteroidními protizánětlivými látkami, acylpirinem

Interakce

- Některá AD, hlavně SSRI substráty i inhibitory jaterních enzymů  pozor při polyfarmacii!

Syndrom z vysazení (hlavně po SSRI a venlafaxinu)

- závratě, ataxie
- gastrointestinální příznaky
- chřipkové příznaky
- sensorické (parestézie)

Farmakorezistentní deprese

- **definice**
- **výskyt**
- **možnosti léčby**

Rezistentní deprese: definice

Nedostačující léková odpověď na kůru 2 AD s různým mechanismem účinku v **dostačující dávce** po **dostačující dobu** (TCA 150-300 mg, 4-8 týdnů)

- 1. stupeň (neúspěch 1 AD)
- 2. stupeň (neúspěch 2 AD)
- 3. stupeň (neúspěch kombinace a augmentace)

Definice vztahující se k intervenci (5 stádií):

- I. selhání jednoho AD
- II. selhání AD z jiné farmakologické skupiny,
- III. neúspěch TCA
- IV. neúspěch IMAO, V. neúspěch ECT

(Thase et Rush, 1997)

Farmakorezistence

- nástroj ke kvantifikaci farmakorezistence u deprese – několikastupňový model, zahrnující léčbu, závažnost, trvání

(Fakedu A. et al., 2009)

parametr	Specifikace parametrů	Skóre	
Trvání	Akutní (≤ 12 měsíců)	1	
	Subakutní (13-24 měsíců)	2	
	Chronický (> 24 měsíců)	3	
závažnost	Subsyndromální	1	
	Syndromální: mírná	2	
		- střední	3
		- závažná bez psychozy	4
		- závažná s psychózou	5
Selhání léčby: Antidepresiva Augmentace elektrokonvulze	5 úrovní dle počtu medikace	1-5	
	ano/ne	1/0	
	Ano/ne	1/0	
Celkem		(15)	

Rezistentní deprese: výskyt

- 20-30%

Star* D (Sequenced treatment alternatives to relieve depression):

- 3 000 pac. léčeno citalopramem
- 30% remise
- pro 70% není léčba SSRI dostačující !
- prům. doba léčby 47 dní, prům. dávka citalopramu 41 mg

(Fava a Davidson, 1996, Insel, 2006)

Deprese rezistentní na léčbu

- široké spektrum závažnosti
- stále častější problém, žádné AD specif. schváleno

Příčiny rezistence:

- pravá biologická rezistence
- komorbidita: - osa I (úzkostné poruchy 50%)
 - osa II (poruchy osobnosti 30%)
 - osa III (somatická onemocnění)
- neznámé: tachyfylaxe (AD přestane účinkovat)

STAR D:

- prediktor relapsu/rekurence - počet kůr nutných k dosažení remise
- 1/5 chron. deprese - pravděpodobnost úspěchu se snižuje

(O Reardon J. , 2009, Solomon DA, 1997)

Klinické spektrum deprese rezistentní na léčbu

Zvyšující se počet léčebných pokusů



**Neúspěch jedné léčebné
kúry SSRI**

**4 adekvátní pokusy
(přinejmenším 2 ze dvou
rozdílných tříd) a aplikace
EKT**

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby

- **monoterapie antidepresivy**
 - úspěšná první volba
 - změna antidepresiva
- **augmentace**
- **kombinace AD**

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby

- zvýšení dávky (vyšší dávky než které jsou považovány za standardní pro dané AD)
- **změna za další AD** (stejné nebo jiné skupiny)
- **augmentaci**
- **kombinaci AD**

Kdy změnit strategii?

- po 4 týdnech obvyklých klinicky účinných dávek + po 1-2 týdnech maximálních ještě tolerovaných dávek

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby - změna

SSRI – nejvíce předpisovaná jako 1. volba:

1. změna na další SSRI
2. změna na jiný mechanismus účinku
3. změna na AD s širším mechanismem účinku

Výhody:

- jednodušší strategie- lepší compliance
- menší riziko interakcí
- méně vedlejších účinků

Nevýhody:

- opožděný nástup účinku druhého léku

Změna antidepresiva


Změna ze SSRI na SNRI

- **DB studie: nonrespondéři na 2 AD – paroxetin 40 mg vs venlafaxin, venlafaxin signif. lepší**
- **relativně výhodnější u závažnějších, více rezistentních depresí**
- **DB studie: změna na jiné SSRI vs mirtazapin – rychlejší nástup mirtazapinu, po 8 týdnech nebyl rozdíl**

(Poirier MF et Boyer P, 1999, Thase M., 2009, Rush AJ et al., 2006)

Změna antidepresiva

Změny v rámci SSRI

- lze provést rychle
- prům. léková odpověď u otevřených studií 50%
- dobrá snášenlivost
- STAR* D: nonrespondéři na citalopram - změna na další SSRI (sertralin) / venlafaxin/ bupropion
 nezjištěny signif. rozdíly

(Thase M. et al., 2004, 2009, Ruhe HG et al., 2006)

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby - augmentace

- ✓ Li - dvojitě slepé studie, v průměru 50 % účinnost
- ✓ hormony štítné žlázy T3=Li
- ✓ pindolol -spíše urychlení nástupu než augmentace
- ✓ buspiron - dvojitě slepé studie neúspěšné
- ✓ antikonvulziva - nedostatek kontrolovaných studií
- ✓ dopaminergní látky a stimulancia- nedostatek studií
- ✓ steroidní agonisté/antagonisté (mifepriston, ketamin)
- ✓ estrogeny (HRT)
- ✓ benzodiazepiny
- ✓ **atypická AP (AAP)**

(Joffe et al. 1993, Ishak et al.,2004)

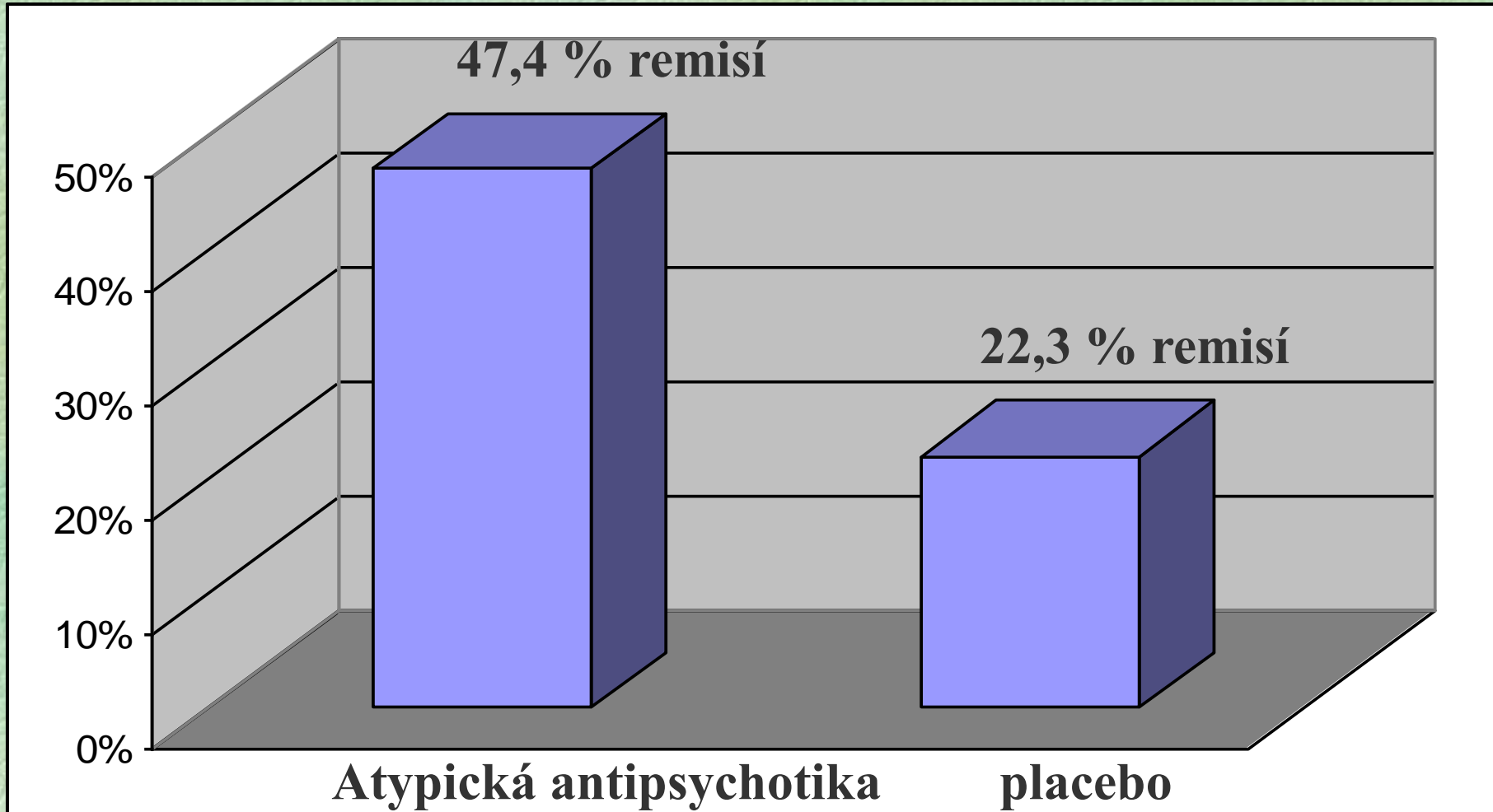
Augmentace atypickými antipsychotiky

Neurofarmakologický profil AAP predikuje potenciální antidepresivní účinnost:

- **blokáda 5-HT_{2A} (sdílí s mirtazapinem, agomelatinem, nefazodonem a trazodonem)**
- **ziprasidon a risperidon - afinita k 5-HT_{1D}**
- **ziprasidon a aripiprazol - afinita k 5-HT_{1A} (5-HT_{1A} agonisté, buspiron a gepiron, účinná v monoterapii u deprese)**
- **ziprasidon (jako TCA) inhibuje reuptake 5-HT a NA**
- **aripiprazol agonista/antagonista DA**

(Shelton RC, 2009, Papakostas GI, 2009)

Augmentace AAP - meta-analýza 10 RCT studií (n 1500) (augmentace - olanzapin 5, risperidon 2, quetiapin 3 studie)



Papakostas GI et al., 2007

Augmentace risperidonem: 4 dvojitě slepé, randomizované studie

- **1. AAP použité úspěšně v otevřené studii jako augmentace**
- **metaanalýza (Papakostas et al., 2007) 2 studie, 1/2 profylaktická , navazující na otevřenou – pouze delší čas do relapsu**
- **další 2 úspěšné akutní studie, jedna zaměřená na ovlivnění suicidality**
- **přes malé dávky, nárůst hmotnosti, somnolence, sucho v ústech**

Ostroff RB et Nelson JC, 1999, Rapaport MH et al., 2006, Ketiner et al., 2008, Alexopoulos et al., 2007,, Mahmoud RA et al., 2007, Reeves H. et al., 2008)

Augmentace olanzapinem: 5 dvojitě slepých studií, randomizovaných studií

- metaanalýza (Papakostas et al., 2007) 3 studie, 1/3 úspěšná (u nonresponderů na fluoxetin, remise 60% vs monoterapie fluoxetin 20%, olanzapinem 25%), 2 nesúspěšné studie poněkud metodologicky odlišné
- další 2 studie, jejichž poolované výsledky vyzněly pozitivně (1/2 negativní)
- ve všech studiích olanzapinem augmentován fluoxetin
- **nárůst hmotnosti a cholesterolu!**

(Shelton RC et al., 2001, 2005, Corya SA et al., 2006, Thase ME et al., 2007, Trivedi MH et al., 2009, přehled v české literatuře Bareš M., 2009)

Augmentace quetiapinem - 3 dvojitě slepé, randomizované studie, quetiapin prolong 2

- **3 úspěšné studie s augmentací quetiapinem**
- **Augmentace seroquelem prolong (zatím nepublikované in extenzo): Analýza 2 6-týdenní studií (Pearl a Onyx) - seroquel prolong (150 a 300 mg/denně) signif. zlepšení depresivní symptomatiky, již 1. týden léčby**

(Khullar A. et al., 2006, Mattingly GW et al., 2006, McIntyre A., Gendron A., 2007, Bauer M. et al., ACNP 2008)

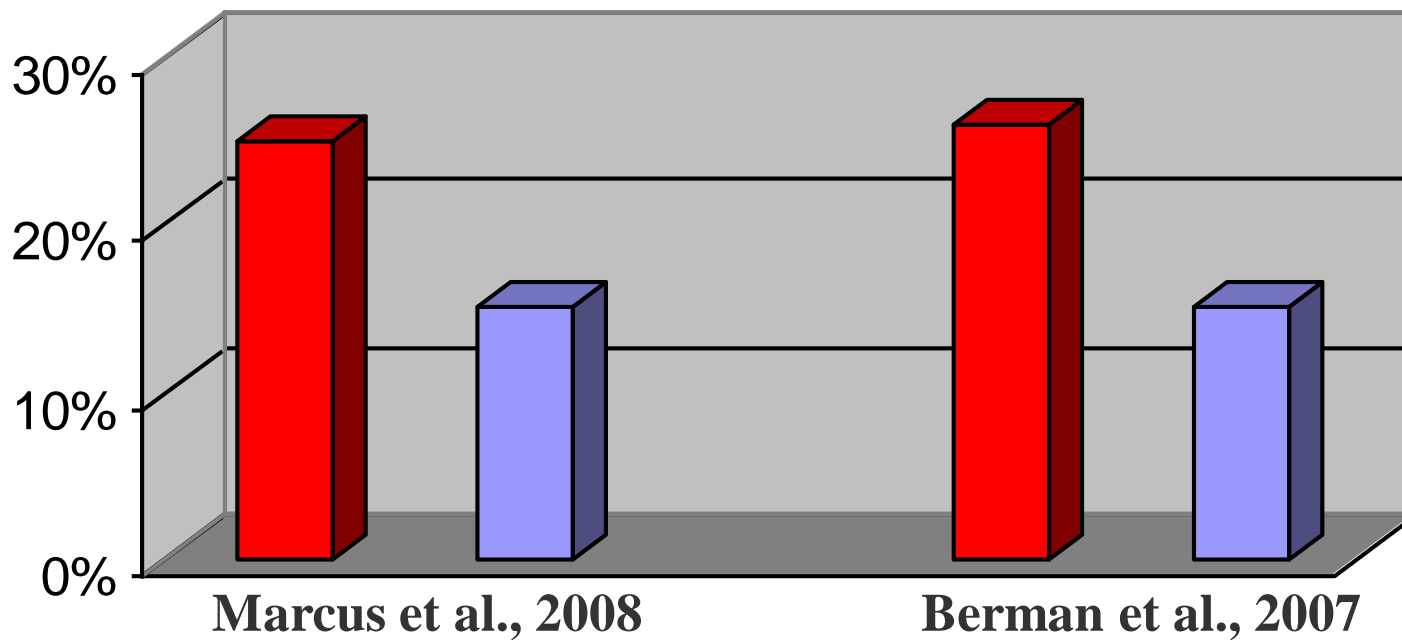
Dostupné údaje o problematice: augmentace AAP - nové DB, placebem kontrolované studie

Augmentace aripiprazolem

- aripiprazol signif. více remisí (26% vs. 15,7%)
- aripiprazol (2-20 mg, průměr 11 mg/denně) signif. větší pokles MADRS a signif. více remisí (25,4 % vs. 15,2%)
- aripiprazol - první lék schválený FDA jako přídatná léčba u pac. nedostatečně reagujících na standardní antidepresivní léčbu

(Berman et al., 2007, Marcus, 2008)

**Augmentace aripiprazolem u rezistentní
deprese: Výsledky dvou
randomizovaných, dvojitě slepých,
placebem kontrolovaných studií**



Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby - augmentace

Výhody:

- ✓ maximalizace každé léčebné kůry
- ✓ některé strategie vhodné k urychlení nástupu účinku (modafinil, lithium, lamotrigin)

Nevýhody:

- ✓ větší riziko interakcí
- ✓ nonkompliance
- ✓ potenciace vedlejších účinků

Augmentace často nutná k dosažení remise

Léčba závažných a rezistentních depresí: účinnost augmentace

+++ jasná účinnost	++ méně jasná účinnost	+ předpokládaná účinnost	+(-) občas udávaná účinnost
atypická antipsychotika	lithium	dopaminergná látky	DHEA
	modafinil	pindolol	estrogeny
	buspiron	riluzol	testosteron
	T3	SAMe/methyfolát	opiáty
	psychostimulancia	anticonvulziva	
		omega 3	

Nezodpovězené otázky ohledně augmentace AAP

- nejsou stanoveny optimální dávky
- vztah mezi krevními hladinami v metabolickými vedlejšími účinky u klozapinu a olanzapinu
- není srovnání s dalšími augmentačními strategiemi a kombinacemi
- málo informací o dlouhodobé léčba (význam vedlejších účinků pro dlouhodobém podávání - hyperlipidémie, diabetes typu 2, ↑ hmotnosti a vzácnější např. tardivní dyskineze)
- není uvedena v oficielních indikacích dle SPC v ČR vs FDA augmentace aripiprazolem
- cena

(Lydiard BR, 2009, Simon V. et al., 2009)

Kombinace AD

- u rezistentní deprese poprvé počátkem 60tých let - kombinace IMAO (RIMA) + TCA
- dříve nebyly časté (starší AD podobný mechanismus účinku a kombinace byla nebezpečná)
- v poslední době - AD s rozdílnými neurochemickými účinky
- kombinace těchto AD - kombinaci více mechanismů účinku, možnost prolomení farmakorezistence

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby - kombinace AD

TCA + IMOI

- **1. popsaná strategie, otevřené studie, kasuistiky efekt >50%, 2 neúspěšné kontrolované studie**
- **nejbezpečnější přidat IMAO k TCA**

SSRI + RIMA

- **2/3 velmi dobrý a dobrý efekt**
- **riziko serotoninového syndromu**

SSRI+ noradrenergní TCA (DMI)/ mirtazapin

- **podporováno dvojitě slepými kontrolovanými studiemi**

(Young et al., 1979, Davidson et al., 1978, Joffe et Bakish, 1994)

Kombinace AD

Novější přehled – 7/8 randomizovaných studií dvojité slepých s větví monoterapie:

- 1/3 studií s kombinací fluoxetinu + desipraminu > monoterapie resp. augmentace lithiem
- fluoxetin + minaserinu > monoterapie
- sertralin + minaserin = sertralin 100 mg/die
- perspektivní kombinace s mirtazapinem - úspěšná otevřená a posléze dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie (Carpenter et al., 1999, 2003)

Všechny studie také kombinovaly AD s rozdílnými mechanismy účinku

Dodd et al., 2005

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby - kombinace AD

**Meta-analýza dvojité slepý, placebem
kontrolovaných studií týkajících se antidepresivního
účinku omega -3 mastných kyselin**

- **10 studií trvajících minimálně 4 týdny**
- **signif. antidepresivní efekt, ale velká heterognita,
proto nutné další studi**

(Lin P-Y et al., 2007)

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby - kombinace AD

STAR* D:

**po neúspěchu citalopramu kombinace SSRI +
bupropion/ buspiron (n 565):**

- **obojí podobné procento remise, tj. 30%**
- **kombinace s bupropion signif. větší % redukce patologie a méně vedlejších účinků**

(Trivedi et al., 2006)

Závažné a rezistentní deprese: možnosti léčby - kombinace AD

Výhody kombinace AD:

- synergistický efekt
- nedojde k exacerbaci a k syndromu z vysazení
- rychlejší odpověď
- neztrácíme efekt předchozí medikace
- vyhneme se demoralizujícímu aspektu
- možnost nižších dávek (méně vedlejších účinků)
- redukce vedlejších účinky prvního AD

Nevýhody kombinace AD:

- málo kontrolovaných studií
- additivní efekt vedlejších účinků
- riziko interakcí

(Tome, 1998, Lam et al, 2002)

Ovlivnění vedlejších a reziduálních příznaků: kombinace AD

Anhedonie a apatie:

- ✓ posílit NA/DA transmisi (kombinace s desipraminem, bupropionem, reboxetinem, atypickými AP)

Nespavost:

- ✓ kombinace s anxiolyticky a sedativně působící AD (mirtazapin, trazodon)
- ✓ dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie:
fluox./bupropion + trazodon >AD+ placebo
(Nierenberg et al., 1994, Bertschy et al., 2005)

Ovlivnění vedlejších a reziduálních příznaků: kombinace AD

Sexuální dysfunkce:

- ✓ **SSRI/SNRI + bupropion: 3 placebem kontrolované studie, 5 otevřených prospektivních a kasuistika**
- ✓ **není jasné zda kombinace stejně účinná na všechny fáze sexuální odpovědi nebo na ovlivnění touhy a libida**
- ✓ **kombinace s SSRI a venlafaxinem je dobře snášena (> 270 pac. vedlejší účinky podobné jako v monoterapii)**

(Zisook et al., 2006)

Ovlivnění vedlejších a reziduálních příznaků: kombinace AD

Exekutivní dysfunkce:

- spojena s hypoaktivitou prefrontálního kortexu
- regulována hlavně noradrenergní a dopaminergní projekcí do DLPF kortexu
- spojena s negativními příznaky a funkční prognózou schizofrenie, apatií u demence, deficitem pozornosti u ADHD
- léčba – látky zvyšující dopamin /noradrenergní neurotransmisi v DLPF kortexu (atypická AP, stimulancia NRI/DNRI, **mirtazapin**)
- přítomna u depresivní poruchy, predikuje odpověď a stabilitu antidepressivní léčby

(Dunkin et al., 2000, McPherson et al., 2002, Nakayama et al., 2004)

Vývoj hypotéz o patofyziologii / farmakoterapii deprese

Monoaminergní hypotéza (1960-1970)

Monoaminergní receptorová hypotéza (1980)

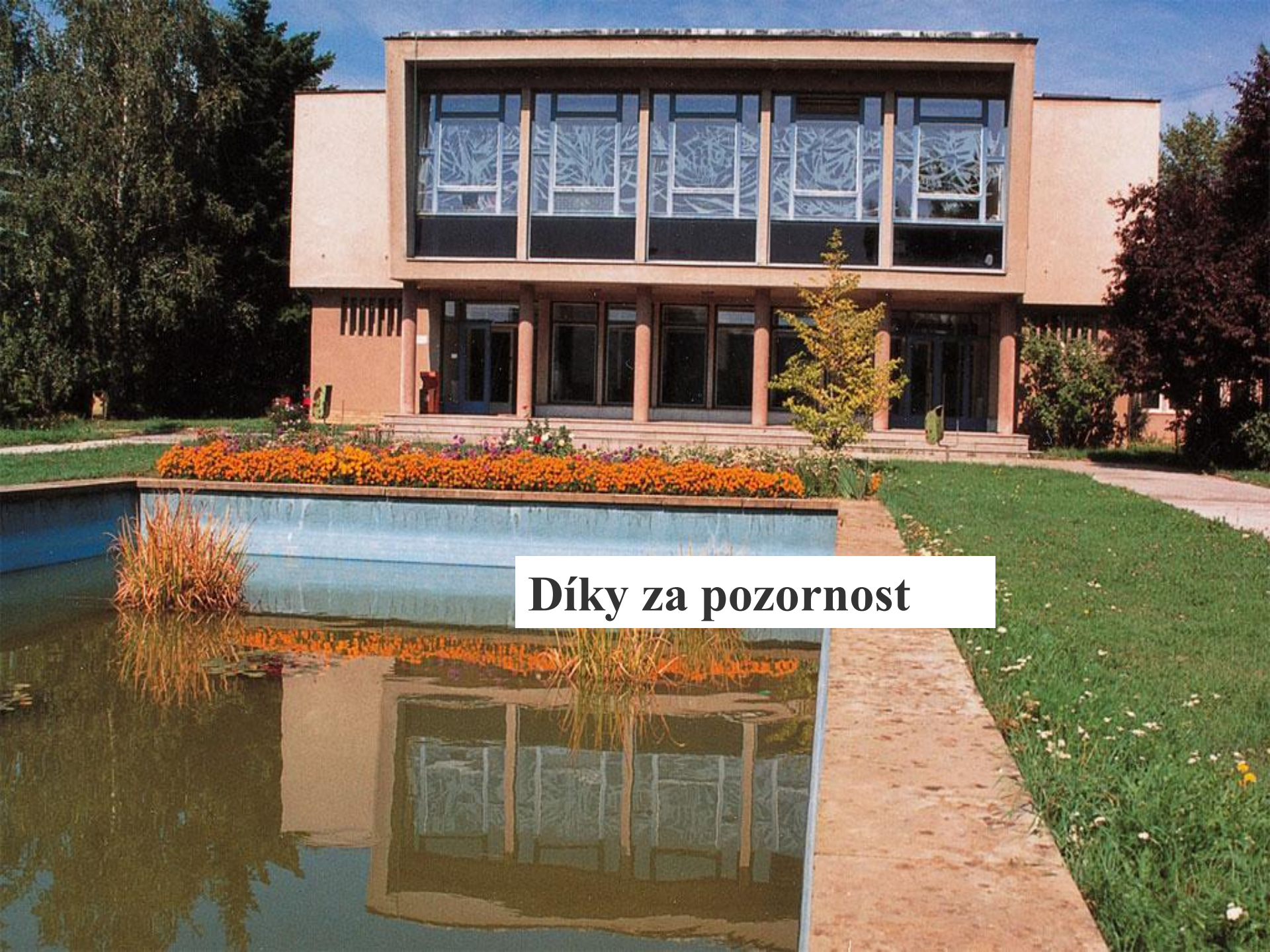
Hypotéza o adaptaci přenosu signálu (1990)
Změny přenosu signálu za receptorem a v genové expresi

Hypotéza neuroplasticity (2000)
Změna neuroplasticity, buněčné reaktivity a synaptické plasticity

Budoucnost – ovlivnění jiných než monoaminových systémů

- **Glutamátergní látky (blokátory NMDA receptorů, ampakiny, mGlu modulátory, riluzol, lamotrigin)**
- **Ovlivnění abnormit HPA osy (CRF 1 antagonisté)**
- **Ovlivnění neurogeneze**
- **Ovlivnění poruchy imunity**
- **Ovlivnění poruchy circadiánních rytmů - melatonergní (MT1/2)agonisté /5-HT2C antagonisté**
- **Využití genomiky resp. preteomiky?**

(Racagni G. et Popoli M., 2008, Rapaport MH, 2009, McMahon FJ et al. 2006, Hu XZ et al., 2007)



Díky za pozornost