

# LÉČBA FARMAKOREZISTENTNÍ DEPRESE U ADOLESCENTNÍ PACIENTKY

## kazuistika

Jakub Kerner  
Iva Dudová  
Michal Hrdlička

Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK  
a FN Motol, Praha

### Kontaktní adresa:

MUDr. Jakub Kerner  
Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK  
a FN Motol  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5  
e-mail: Jakub.Kerner@fnmotol.cz

Práce byla podpořena MZ ČR –  
RVO, FN v Motole 00064203  
a Programem rozvoje vědních  
oblastí na Univerzitě Karlově č. P07  
Psychosociální aspekty kvality  
lidského života.

## SOUHRN

**Kerner J, Dudová I, Hrdlička M. Léčba farmakorezistentní deprese u adolescentní pacientky**

Rezistentní deprese je stav, kdy nebylo dosaženo dostatečné odpovědi na dvě adekvátní léčby antidepresivy z různých farmakologických skupin v dané depresivní epizodě. Její léčba je obtížná ve všech věkových kategoriích. U dospělých pacientů používáme různé strategie (optimalizace léčby, změna antidepresiva, augmentace a kombinace antidepresiv) podpořené důkazy publikovaných studií. V pedopsychiatrii postupujeme při léčbě rezistentní deprese podobně jako v dospělé psychiatrii, úroveň důkazů pro jednotlivé strategie je podstatně nižší. V kazuistice předkládáme léčbu adolescentní dívky s rezistentní depresí. Dívka byla ambulantně залечена dvěma antidepresivy ze skupiny SSRI (sertralin a fluvoxamin) augmentovanými atypickými antipsychotiky (tiaprid, risperidon) s minimálním efektem. Během hospitalizace jsme nejprve optimalizovali stávající léčbu fluvoxaminem a risperidone, poté jsme provedli změnu na monoterapii SNRI antidepresivem (venlafaxin), která ani ve vysoké dávce nepřinesla žádaný efekt. Teprve kombinovaná léčba venlafaxinem a mirtazapinem (NaSSA antidepresivum) prokázala úspěšnost a vedla k remisi depresivní poruchy.

**Klíčová slova:** rezistentní deprese, adolescence, kombinovaná léčba, venlafaxin, mirtazapin.

## SUMMARY

**Kerner J, Dudová I, Hrdlička M. Treatment of treatment-resistant depression in the adolescent patient**

Treatment-resistant depression is a state of inadequate therapeutic response to two different antidepressants from different pharmacological classes in a depressive episode. Such a treatment is difficult in all age categories. In adults we use a variety of strategies backed up by published studies (treatment optimization, change of antidepressant medication, augmentation and combination of antidepressants). The treatment in child psychiatry is similar to adults. However, levels of evidence for each strategy are significantly lower. In our case study we present an adolescent girl suffering from treatment-resistant depression. Before admission to our clinic, the patient had been treated on an outpatient basis with two SSRI antidepressants (sertraline and fluvoxamine) augmented with atypical antipsychotics (tiaprid, risperidone) with minimal effect. During the hospital stay we first optimized existing treatment with fluvoxamine and risperidone, then we made a change to SNRI antidepressant monotherapy (venlafaxine). Desired effect was not achieved even with higher doses of venlafaxine. Eventually combination therapy with venlafaxine and mirtazapine (NaSSA antidepressant) demonstrated to be effective and led to remission of a depressive disorder.

**Key words:** resistant depression, adolescence, combined treatment, venlafaxine, mirtazapine.

## ÚVOD

Depresivní porucha je závažné a relativně časté onemocnění. Celoživotní prevalence deprese je u dospělé populace v Evropě přibližně 13 %, <sup>1</sup> v USA přibližně 16 %. <sup>2</sup> Okolo 30 % depresivních pacientů nereaguje na standardní monoterapii antidepresivem. <sup>3</sup> Pokud nedojde k odpovědi na léčbu, jsou nejčastěji používanými strategiemi záměna antidepresiva nebo augmentace látkou, která primárně nemá antidepresivní účinek. <sup>4</sup> Jako rezistentní depresi pak označujeme nejčastěji takový stav, kdy nebylo dosaženo dostatečné odpovědi na dvě adekvátní léčby antidepresivy z různých farmakologických skupin v dané depresivní epizodě. Za adekvátní léčebný pokus považujeme 6–8týdenní léčbu jedním antidepresivem s dávkováním v doporučeném, prokazatelně účinném rozmezí. <sup>5</sup> Chceme-li depresi hodnotit jako rezistentní a zvolit specifickou strategii k její léčbě, měli bychom si nejprve odpovědět na několik otázek:

- Je diagnóza deprese správná? (nezahrnuje nesprávnou diagnózu nebo subtyp deprese, např. atypickou nebo psychotickou?)
- Je léčba pacienta adekvátní? (dostačující dávka a délka léčby)
- Nebrání nežádoucí účinky adekvátnímu dávkování?
- Je pacient spolupracující?
- Jak byl měřen výsledek dosavadní léčby?
- Vyskytují se současně jiné psychiatrické nebo somatické poruchy, které mohou interferovat s odpovědí na léčbu?
- Vyskytují se jiné faktory v klinickém prostředí, které zasahují do léčby?

Pokud vyhodnotíme depresi jako rezistentní, máme k dispozici několik strategií k jejímu překonání. Jako první krok se nabízí optimalizace léčby, tj. prodloužení doby podávání antidepresiva a/nebo zvýšení dávky. Jestliže je předchozí léčba bez odpovědi, změníme antidepresivum (ve stejné skupině nebo mezi skupinami). Pokud je částečná odpověď na předchozí léčbu, zvolíme augmentaci nebo kombinaci antidepresiv. <sup>4</sup>

Účinnost antidepresiva lze spolehlivě hodnotit až 4.–6. týden jeho podávání (doporučené postupy). U pacientů s farmakorezistentní depresí doporučují některá vodítka k léčbě prodloužení léčebného pokusu nad 6–8 týdnů, pokud ale léčba po 5–6 týdnech nedosáhne ani částečné odpovědi, přistupuje se většinou ke změně antidepresiva. <sup>5</sup> Záměna antidepresiva ve stejné skupině se doporučuje pouze v případě SSRI antidepresiv, <sup>6</sup> obvykle měníme za antidepresivum s jiným mechanismem účinku. Ve studii STAR\*D zaměřovali při neúčinnosti citalopramu za bupropion, sertralin nebo venlafaxin. Po záměně dosáhl remise přibližně každý čtvrtý pacient zaléčený jiným antidepresivem. <sup>7</sup> Velmi dobrých výsledků v léčbě rezistentní deprese dosáhl v několika studiích venlafaxin s dosažením remise mezi 25 a 59 % pacientů. <sup>5</sup>

V případě dosažení částečné odpovědi na léčbu se doporučuje augmentace antidepresivní léčby nebo kombinace antidepresiv. Preparáty doporučené pro augmentaci jsou lithium, trijodthyronin a atypická antipsychotika, zejména quetiapin. <sup>6</sup> Kombinace antidepresiv dosahuje účinnosti

u dvou třetin léčených pacientů. <sup>5</sup> Existuje velké množství možných kombinací antidepresiv. <sup>6</sup> Cílem kombinace je zvýšení antidepresivního účinku, urychlení nástupu účinku a posílení vlivu na jeden receptorový systém nebo ovlivnění různých receptorových systémů. Nejčastěji byla studována účinnost kombinace mianserinu a TCA či SSRI, mirtazapinu s různými antidepresivy a fluoxetinu s desipraminem. <sup>8</sup> Při neúspěchu kombinace antidepresiv se doporučuje elektrokonvulzivní terapie či jiné formy terapie, např. repetitivní transkraniální magnetická stimulace. <sup>6</sup>

Také u dětí a adolescentů je deprese závažnou psychickou poruchou. Prevalence je nižší než u dospělých – 2,8 % u dětí a 5,7 % u adolescentů mezi 13. a 18. rokem věku. <sup>9</sup> U dětí a adolescentů nebyla prokázána terapeutická účinnost tricyklických antidepresiv, léky volby jsou antidepresiva novějších generací. V doporučených postupech léčby deprese v dětství a adolescenci je na prvním místě fluoxetin, dalším krokem je sertralin nebo citalopram, třetím krokem použití venlafaxinu, mirtazapinu nebo bupropionu. <sup>10</sup> Pokud ani tyto kroky nepomohou, jsou doporučeny další strategie, např. kombinace antidepresiv či ECT. <sup>11</sup> Podle reprezentativní studie TORDIA (Treatment of Resistant Depression in Adolescents) přibližně 40 % procent adolescentů na první terapeutický pokus antidepresivem SSRI neodpovědělo, polovina z nich neodpověděla ani na dvě různá antidepresiva typu SSRI nebo SNRI. <sup>12</sup> Ze studie dále vyplývá, že pokud byla u adolescentů nereagujících na dvě různá antidepresiva typu SSRI změněna léčba na venlafaxin, byla odpověď na léčbu přibližně u 50 %.

V naší kazuistice popisujeme případ adolescentní dívky s rezistentní depresí. Byla nejprve neúspěšně zaléčena dvěma SSRI antidepresivy, poté venlafaxinem. Remise bylo dosaženo až při kombinaci venlafaxinu a mirtazapinu. Při volbě této kombinované léčby jsme vycházeli ze zkušeností z dospělé psychiatrie. <sup>13,14,15</sup>

## KAZUISTIKA

Dívce bylo 17 let, byla studentkou 3. ročníku čtyřletého gymnázia. Na dětskou psychiatrickou kliniku byla přijata pro dlouhodobě trvající depresivní stavy, které se nedařilo ovlivnit několikaměsíční ambulantní léčbou. Pacientka žila v bytě s rodiči a starším bratrem, studentem VŠ. Oba rodiče měli vysokoškolské vzdělání. Matka ze strany otce se léčila na psychiatrii, bližší informace nejsou známy, zemřela v mladém věku. V osobní anamnéze bylo natržení sleziny během porodu s následnou operací. Psychomotorický vývoj probíhal v rámci normy, v dětství prodělala běžné dětské nemoci, opakovaně měla angíny a laryngitidy. Během předškolní i školní docházky byla dobře zapojena mezi vrstevníky, její prospěch byl nadprůměrný. Měla řadu zájmů, např. kreslení či skautský oddíl.

První psychické obtíže se objevily na počátku 2. ročníku gymnázia v září 2012, kdy se začaly objevovat stavy smutku, úzkosti, nízkého sebehodnocení, dívka měla pocit, že již nestíhá látku ve škole, hůře spala. Tyto obtíže se postupně prohlubovaly, v říjnu 2012 došlo navíc k rozchodu s jejím přítelem. Následně se poprvé objevily suicidální ideace a ataky záchvatovitého přejídání. Od února 2013 začala dívka hubnout. Z 67 kg zhubla během několika mě-

síců na 54 kg, aniž by se prokázal somatický podklad těchto obtíží. V tomto období došlo k suicidii blízké kamarádky a následně k suicidii dalších dvou členů kamarádčiny rodiny. Depresivní příznaky dívky se poté výrazně zhoršily. V květnu 2013 poprvé vyhledala odbornou pomoc v pedopsychiatrické ambulanci. Byl jí diagnostikován středně těžký depresivní syndrom a byla zahájena psychoterapie a farmakoterapie. Nejprve byl podáván sertralin do 100 mg pro die. Pro hyposomnii byl přimedikován tiaprid v dávce 100 mg večer. Tato medikace však ani po dvouměsíčním podávání neprokázala žádoucí efekt. Proto byla změněna medikace, sertralin byl nahrazen fluvoxaminem do 100 mg pro die. Zároveň byl tiaprid nahrazen risperidonom v dávce 0,5 mg večer. Po změně medikace se objevilo přechodné zlepšení nálady, postupně se potíže v plné míře vrátily, zlepšil se pouze spánek. Dívce a jejím rodičům byla navržena hospitalizace na dětské psychiatrii.

Dívka byla na Dětskou psychiatrickou kliniku v Praze-Motole přijata v říjnu 2013. Při příjmu dominovala plačtivost, depresivní a úzkostné ladění, labilní emotivita. Byly přítomny suicidální ideace, snížené sebehodnocení, anhedonie, hypobulie, omezení zájmů, subjektivní pocit nižší výkonnosti, pesimistické výhledy do budoucna a poruchy spánku (pozdní usínání a opakované probouzení se). Myšlení a vnímání bylo bez poruch. Trvalo záchvatovitě přejídání s následnými výčitkami. Osobnostně byly přítomny perfekcionistařské rysy.

Při léčbě pacientky jsme kombinovali intenzivní psychoterapii a farmakoterapii. Fluvoxamin byl navýšen na 200 mg pro die, risperidon na 1 mg pro die. Po dvou týdnech nedošlo ani k mírnému zlepšení stavu, proto jsme dosavadní medikaci vysadili a zavedli do léčby venlafaxin. Počáteční dávka byla 75 mg pro die, během týdne jsme ji navýšili na 150 mg pro die. Po 14 dnech od nasazení venlafaxinu nebylo patrné klinické zlepšení, pacientka naopak referovala o prohloubení tíže deprese, suicidálních ideacích, poruše spánku, objevilo se sebepoškození pořežáním na stehně. Většinu času trávila poleháváním na lůžku, nezapojovala se mezi spolupacienty, byla nutná stálá aktivizace a dohled. Venlafaxin byl dále navýšován až na 300 mg pro die s malým efektem, proto byl po pěti týdnech podávání venlafaxinu přikombinován mirtazapin s rychlým navýšením na 30 mg pro die. Současně byla dávka venlafaxinu pro výraznější útlum při dávkování 300 mg pro die snížena na 150 mg pro die.

Již následující týden od zahájení kombinované antidepresivní léčby bylo zachyceno první mírné zlepšení. Zpočátku bylo kolísavé, kdy se ještě objevovaly stavy plačtivosti a úzkosti, postupně však nabývalo zlepšování stálejších rysů. Docházelo k pozvolnému prodlužování délky spánku a úpravě jeho architektury, zlepšovala se nálada a zmírňovala se anxieta, ustupovaly též suicidální ideace, pacientka byla lépe zapojená do aktivit na oddělení. Stav pacientky již umožnil propustku do domácího prostředí, kde se objevila mírná tenze a přejídání, celkově však byla pacientka i rodina s průběhem spokojena. Po třech týdnech od nasazení mirtazapinu odezněly zcela sebevražedné myšlenky, pacientka byla usměvavá, zajímala se o spolupacienty, připravovala se do školy, formulovala realistické plány do budoucna. Po šesti týdnech kombinované antidepresivní léčby došlo k vymizení výkyvů

nálad, pacientka nebyla depresivní ani úzkostná. Rodina sdělovala stabilizovaný stav během propustek v domácím prostředí, kde přestalo i přejídání. Přechodně se objevila zvýšená únavnost, jiné nežádoucí účinky se u kombinované léčby nevyskytly. Během celé hospitalizace došlo k mírnému poklesu hmotnosti pacientky. Hospitalizace byla ukončena v 15. týdnu v lednu 2014 po osmi týdnech kombinované léčby, medikace při propuštění byla venlafaxin 150 mg ráno v kombinaci s mirtazapinem 30 mg ve večerní dávce. Podle informací z pedopsychiatrické ambulance byla pacientka po dvou měsících od hospitalizace v remisi, normoformická, nesuicidální, bez sebepoškozování, bez anxiety, pouze s častějším záchvatovitým přejídáním.

## DISKUSE A ZÁVĚR

Adolescentní pacientka popsaná v naší kazuistice splňovala v době přijetí na dětskou psychiatrickou kliniku kritéria pro rezistentní depresi. Ambulantně byla dlouhodobě залечена dvěma SSRI antidepresivy augmentovanými atypickými antipsychotiky. Nejprve byla po dobu 2,5 měsíce léčena sertralinem v maximální dávce 100 mg, ke kterému byl přikombinován tiaprid v dávce 100 mg, poté také 2,5 měsíce kombinací fluvoxaminu 100 mg pro die s risperidonom 0,5 mg. Pro neúspěšnost obou léčebných postupů byla dívka hospitalizována. Prvním krokem naší léčby byla optimalizace terapie – navýšení dávky jako fluvoxaminu (na 200 mg pro die), tak risperidonu (na 1 mg pro die) a prodloužení léčby o další 2 týdny, celkově na 12 týdnů. Druhým krokem bylo vysazení stávající léčby a změna antidepresiva za preparát s odlišným mechanismem účinku – venlafaxin ze skupiny SNRI antidepresiv. Monoterapie venlafaxinem trvala 5 týdnů a i přes navýšování dávky až do 300 mg pro die byl její efekt velmi slabý, proto jsme se rozhodli k další léčebné strategii ověřené pouze v dospělé populaci – kombinaci venlafaxinu s NaSSA antidepresivem mirtazapinem. Mirtazapin jsme nasadili v dávce 30 mg pro die, dávka venlafaxinu byla pro již dříve vyjádřený útlum snížena na 150 mg pro die. Již po týdnu této kombinace léčby došlo k prvnímu mírnému zlepšení stavu, po 3 týdnech se stav pacientky výrazně upravil. Od šestého týdne kombinované léčby nebyly již zachyceny výkyvy nálady, pacientka byla normoformická, nesuicidální, bez sebepoškozování, bez anxiety, s optimistickými plány do budoucna. Po 8 týdnech léčby venlafaxinem a mirtazapinem byla pacientka s plnou odpovědí na léčbu předána do ambulantní pedopsychiatrické péče. CGI u pacientky byl před kombinací antidepresivní léčby roven 6, po prvním týdnu poklesl na 5, po třech týdnech na 3, po šesti týdnech na 2, po osmi týdnech na 1. Podle informací z pedopsychiatrické ambulance byla dívka od ukončení hospitalizace v remisi.

Dávka, na které dosáhla pacientka plné odpovědi na léčbu, byla 150 mg venlafaxinu a 30 mg mirtazapinu. Naše dávkování při kombinované léčbě bylo vzhledem k věku pacientky a absenci zkušeností z pedopsychiatrické literatury nižší. V porovnání se dvěma dostupnými studiemi u dospělých pacientů s rezistentní depresí, kteří úspěšně zareagovali na antidepresivní léčbu stejnou kombinací, bylo v první z nich<sup>13</sup> dávkování venlafaxinu v rozmezí 150–300 mg pro die a mirtazapinu okolo 30 mg

pro die. Po 8 týdnech zareagovalo na léčbu ( $\text{CGI} \leq 2$ ) 50 % pacientů. Ve druhé studii<sup>14</sup> byla střední dávka venlafaxinu 283,3 mg pro die a mirtazapinu 56,3 mg pro die, po 8 týdnech zareagovalo na léčbu 81,2 % pacientů (redukce na Hamiltonově škále o více než 50 %). Ve třetí studii<sup>15</sup> byla střední dávka venlafaxinu 210,3 mg pro die a mirtazapinu 35,7 mg pro die, po 8 týdnech kombinované léčby dosáhlo remise pouze 13,7 % pacientů.

Naše kazuistika měla představit jednu z možností kombinace antidepresivních preparátů u adolescentních pacientů splňujících kritéria farmakorezistentní deprese. V tomto případě se jednalo o terapeuticky náročný stav, kdy pacientka neodpověděla ani částečně na první dva optimalizované

léčebné pokusy SSRI antidepresivy, z nichž každé bylo navíc augmentováno antipsychotikem, ani na monoterapii SNRI antidepresivem. Plná odpověď na léčbu nastala až při kombinaci SNRI a NaSSA antidepresiva.

V pedopsychiatrii postupujeme při léčbě rezistentní deprese podobně jako v dospělé psychiatrii, jednotlivé strategie volíme podle odpovědi na léčbu. Pro ověření účinnosti těchto strategií máme k dispozici málo relevantních studií. V současné době neexistují pedopsychiatrické studie, které by pro kombinovanou léčbu venlafaxinem a mirtazapinem vytvářely opěrný základ, empirická zkušenost však ukazuje na možnost dobré účinnosti této kombinace v léčbě rezistentní deprese v pedopsychiatrii.

## LITERATURA

- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109 (420): 21–27.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289 (23): 3095–3105.
- Bares M, Novak T, Kopecek M et al. Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: A randomized, open-label study. *Int J Psychiat Clin* 2013; 17 (1): 35–43.
- Janicak P. *Handbook of Psychopharmacotherapy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 391.
- Bareš M, Kopeček M. Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. *Psychiatr pro Praxi* 2006; 6: 276–280.
- Raboch J, Anders M, Sekot M. Deprese u dospělých. In: Raboch J et al. (eds). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP; 2014: 208.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231–1242.
- Bareš M, Novák T. Kombinace antidepresiv v akutní léčbě rezistentní depresivní poruchy: přehled randomizovaných studií. *Psychiatrie* 2010; 14 (1): 27–33.
- Costello EJ, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psc* 2006; 47 (12): 1263–1271.
- Drtílková I, Dudová I. Deprese u dětí a dospívajících. In: Raboch J et al. (eds). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Psychiatrická společnost ČLS JEP; 2014: 208.
- Brent, D. Treatment-Resistant Depression in Adolescent. UPMC synergies, 2011 URL: <[http://www.upmcphysicianresources.com/files/dmfile/USNW403680\\_UPMCSynergies\\_Fall2011\\_FINAL1.pdf](http://www.upmcphysicianresources.com/files/dmfile/USNW403680_UPMCSynergies_Fall2011_FINAL1.pdf)>.
- Emslie G, Mayes T, Porta G. Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): Week 24 Outcomes. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 782–791.
- Hannah N, Hamzah Z, Akinpeloye H. Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol* 2007; 21 (2): 161–164.
- Malhi G, Ng F, Berk M. Dual-dual Action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42 (4): 346–349.
- McGrath P, Stewart J, Fava M et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (9): 1531–1541.

## referáty z literatury

**Štuhec M.**

### **Clozapine-induced elevated C-reactive protein and fever mimic infection**

(Zvýšení CRP a horečka po klopazinu napodobují infekci)  
*Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35 (6): 680e5–e6

O horečce po klopazinu bylo často referováno, ale o zvýšení sérového C-reaktivního proteinu (S-CRP) nad 100 mg/L navozeného klopazinem na samém začátku, bez přidružené myokarditidy, nebylo v literatuře dosud referováno.

V této kazuistice slovinský autor (pracoviště Psychiatrická nemocnice Omoz) představil případ 80leté ženy s demencí a psychotickými příznaky, u které došlo ke zvýšení S-CRP (122 mg/L) a objevila se i horečka (38,2 st. C) sedmý den při 25 mg klopazinu denně. Ke zlepšení došlo po přerušení podávání klopazinu. Přitom pacientka neměla příznaky infekce.

Tato kazuistika může být použita k připomenutí klinickým mít na paměti možnost klopazinu spojeného s velmi vysokým zvýšením S-CRP s horečkou, což může být snadno zaměněno za závažnější stavy.

MUDr. Jaroslav Veselý