

## ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ SHORT COMMUNICATION

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(3):414–417  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(3):414–417

# Τα άτυπα αντιψυχωσικά ως θεραπεία ενίσχυσης των αντικαταθλιπτικών στη μη ψυχωσική κατάθλιψη

Ρ. Γουρνέλλης,<sup>1</sup> Ι. Μιχόπουλος,<sup>1</sup>  
Δ. Πλουμπίδης,<sup>2</sup> Π. Σκαπινάκης<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Β΄ Ψυχιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο «Αττικόν», Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

<sup>2</sup>Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα

<sup>3</sup>Ψυχιατρική Κλινική, Σχολή Επιστημών Υγείας,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Atypical antipsychotics as adjunctive medication  
to antidepressants for non-psychotic depression

Abstract at the end of the article

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αντιψυχωσικά, Θεραπεία ενίσχυσης,  
Κατάθλιψη, Οδηγίες

Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε παγκόσμιο επίπεδο αναμένεται μέχρι το 2020 να υπολείπεται μόνο της καρδιαγγειακής νόσου. Αν και τα αντικαταθλιπτικά είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της κατάθλιψης, ένα ποσοστό 30–45% των ασθενών παρουσιάζει μερική ή καθόλου απόκριση σε αυτά.<sup>1</sup> Με σκοπό την ενίσχυση της δράσης των αντικαταθλιπτικών σε καταθλιπτικούς ασθενείς συγχωρηγούνται πολύ συχνά άτυπα αντιψυχωσικά.<sup>2</sup> Η ομάδα εργασίας που εκπόνησε το «θεραπευτικό πρωτόκολλο του μονήρους καταθλιπτικού επεισοδίου, της υποτροπιάζουσας κατάθλιψης και της δυσθυμίας», το οποίο περιλαμβάνεται στο αντίστοιχο πρωτόκολλο της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, περιέχει στις συστάσεις της, σε περίπτωση μερικής ή καθόλου απόκρισης στα αντικαταθλιπτικά, τη χορήγηση χαμηλών δόσεων των αντιψυχωσικών/νευροληπτικών

φαρμάκων κουετιαπίνη (150–300 mg/ημέρα), αριπιπραζόλη (2–5 mg/ημέρα), ρισπεριδόνη (1–2 mg/ημέρα), ολανζαπίνη (5–10 mg/ημέρα) και αμισουλπρίδη (50 mg/ημέρα). Σε τι βαθμό όμως συστήνεται η συγχωρήγησή τους στις διεθνείς οδηγίες κοινής συναίνεσης εμπειρογνομόνων; Ποιος ο βαθμός τεκμηρίωσης της συγχωρήγησής τους, ποιος ο βαθμός βελτίωσης του θεραπευτικού αποτελέσματος και ποιοι οι περιορισμοί στη συνταγογράφησης τους;

Το προαναφερθέν θεραπευτικό πρωτόκολλο, το οποίο αναπτύξαμε στο πλαίσιο της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, βασίζεται στις «κατευθυντήριες οδηγίες Ελλήνων εμπειρογνομόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της καταθλιπτικής διαταραχής και της δυσθυμίας»,<sup>3</sup> οι οποίες είναι ανηρτημένες στην ιστοσελίδα του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕΣΥ) του Υπουργείου Υγείας. Στις οδηγίες αυτές περιλαμβάνεται η ενίσχυση της δράσης των αντικαταθλιπτικών με τη χρήση μικρών δόσεων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Οι προαναφερθείσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της κατάθλιψης βασίστηκαν στις αντίστοιχες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες μέχρι το 2014. Για τις ανάγκες του παρόντος πρωτοκόλλου έγινε εκ νέου αναζήτηση στη βιβλιογραφία για κατευθυντήριες γραμμές κοινής συναίνεσης εμπειρογνομόνων, συστηματικών ανασκοπήσεων, μετα-αναλύσεων και μεμονωμένων διπλών-τυφλών μελετών.

Πιο διεξοδικά, ως προς το θέμα της ενίσχυσης της δράσης των αντικαταθλιπτικών με άτυπα αντιψυχωσικά, στις οδηγίες του World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)<sup>4</sup> προτείνεται η ενίσχυση με κουετιαπίνη ή αριπιπραζόλη ως εναλλακτική του λιθίου με επίπεδο τεκμηρίωσης CEA και σύστασης RG2. Σημειώνεται ότι ένα άλλο νευροληπτικό, η λουρασιδόνη, βρέθηκε να βελτιώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε μονοπολικούς καταθλιπτικούς ασθενείς με μεικτά στοιχεία.<sup>5</sup> Μεταγενέστερη οδηγία της ίδιας ομοσπονδίας<sup>5</sup> αναφέρεται εκτεταμένα στα ευρήματα συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης της

βάσης Cochrane. Σύμφωνα με την εν λόγω μετα-ανάλυση,<sup>1</sup> η οποία περιέλαβε συνολικά 28 μελέτες με 8.487 ασθενείς, η αριπιπραζόλη και η κουετιαπίνη, και μερικώς η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη, έδειξαν να ενισχύουν τη δράση του αντικαταθλιπτικού. Στην ίδια μελέτη η αμισουλπρίδη βρέθηκε να έχει θετικά αποτελέσματα στη δυσθυμία.

Στις οδηγίες της American Psychiatric Association<sup>6</sup> ως θεραπεία ενίσχυσης προτείνεται ο συνδυασμός φλουοξετίνης-ολανζαπίνης, η προσθήκη αριπιπραζόλης (2,5–5 mg έως 15 mg/ημέρα), κουετιαπίνης 25–400 mg/ημέρα και ρισπεριδόνης 3 mg/ημέρα. Οι Αμερικανοί ειδικοί θεωρούν ότι η προσθήκη άτυπων αντιψυχωσικών επιταχύνει το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα, αν και το μέγεθος της διαφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι σχετικά μέτριο.

Στις οδηγίες του Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT),<sup>7</sup> η χορήγηση αριπιπραζόλης (2–15 mg), κουετιαπίνης (150–300 mg) και ρισπεριδόνης (1–3 mg) θεωρείται πρώτης γραμμής στρατηγική ενίσχυσης με επίπεδο τεκμηρίωσης Ι, ενώ η χορήγηση ολανζαπίνης (2,5–10 mg) προτείνεται ως δεύτερης γραμμής θεραπεία ενίσχυσης με επίπεδο τεκμηρίωσης Ι. Οι εμπειρογνώμονες του CANMAT σημειώνουν ότι η προσθήκη αντιψυχωσικού έχει την πλέον συνεπή τεκμηρίωση στην ανθεκτική κατάθλιψη, η οποία τεκμηρίωση βασίζεται σε τέσσερις μετα-αναλύσεις<sup>1,2,8,9</sup> και μία μετα-ανάλυση πεδίου.<sup>10</sup> Μετα-ανάλυση<sup>8</sup> η οποία συμπεριέλαβε 16 μελέτες με 3.480 ασθενείς έδειξε ότι η προσθήκη αντιψυχωσικών ενισχύει την αντικαταθλιπτική δράση. Σε άλλη μετα-ανάλυση<sup>2</sup> 14 τυχαιοποιημένων μελετών με 3.549 ασθενείς καταδείχθηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης αντιψυχωσικού στην κατάθλιψη, με ήπιες έως μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε νεότερη μετα-ανάλυση,<sup>9</sup> η οποία συμπεριέλαβε 17 εργασίες με συνολικά 3.807 ασθενείς βρέθηκε η προσθήκη κουετιαπίνης, αριπιπραζόλης, ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης να βελτιώνει τη δράση του αντικαταθλιπτικού τόσο εντός 4 εβδομάδων όσο και εντός 6–12 εβδομάδων. Τέλος, σε μετα-ανάλυση πεδίου<sup>10</sup> 18 διπλών-τυφλών μελετών με 4.422 ασθενείς βρέθηκε ότι η προσθήκη αντιψυχωσικού μειώνει την καταθλιπτική συμπτωματολογία.

Οι οδηγίες του Κολλεγίου Ψυχιάτρων Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας<sup>11</sup> προκρίνουν επίσης τη χρήση κουετιαπίνης, αριπιπραζόλης, ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης ως αποτελεσματική στρατηγική ενίσχυσης της δράσης των αντικαταθλιπτικών, λαμβάνοντας υπ' όψη τόσο την εμπειρία των ψυχιάτρων όσο και ερευνητικές μελέτες.

Στις οδηγίες του National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>12</sup> της British Psychological Society και του The Royal College of Psychiatrists σημειώνεται ότι ένας

αριθμός μελετών καταδεικνύει μια στατιστικά σημαντική αλλά μετρίου βαθμού ενίσχυση στην απόκριση του αντικαταθλιπτικού, αν προστεθεί αντιψυχωσικό. Σε νεότερη σύντομη έκδοση (NICE 2018) –η νέα πλήρης έκδοση των οδηγιών του NICE αναμένεται το 2020– ο ίδιος οργανισμός προτείνει την προσθήκη αριπιπραζόλης, κουετιαπίνης, ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης, σε ψυχιατρικό πλαίσιο ή μετά από συνεργασία με ψυχίατρο, γεγονός που ισχύει και στο πρωτόκολλο συνταγογράφησης που προτείναμε. Σημειώνει επίσης ότι η χορήγηση αμισουλπρίδης προτείνεται για χρόνια καταθλιπτικά συμπτώματα.

Οι οδηγίες του Korean College of Neuropsychopharmacology<sup>13</sup> προτείνουν την προσθήκη άτυπων νευροληπτικών όταν υπάρχουν μεικτά στοιχεία, έντονο άγχος, καθώς και στην επιλόχεια κατάθλιψη, εκτός φυσικά της ψυχωσικής κατάθλιψης.

Οι εμπειρογνώμονες του Korean Medication Algorithm Project for Major Depressive Disorder 2012,<sup>14</sup> για την περίπτωση της ανεπαρκούς απόκρισης σε αντικαταθλιπτικό, συνιστούν την προσθήκη κάποιου άλλου αντικαταθλιπτικού ή ενός άτυπου αντιψυχωσικού, με την κουετιαπίνη και την αριπιπραζόλη να προτιμώνται.

Από την άλλη πλευρά, οι οδηγίες του Υπουργείου Υγείας της Σιγκαπούρης αναφέρονται στις στρατηγικές ενίσχυσης εκτός της προσθήκης άλλου αντικαταθλιπτικού, λιθίου, ή θυροξίνης και στην προσθήκη «άλλης αγωγής ή άλλου παράγοντα» που δεν προσδιορίζει. Επί πλέον, ο θεραπευτικός αλγόριθμος του Texas Medication Algorithm Project καθώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες του German Association for Psychiatry and Psychotherapy<sup>15</sup> δεν έχουν κάποια αναφορά στα αντιψυχωσικά ως θεραπευτικούς παράγοντες ενίσχυσης, με τις τελευταίες οδηγίες<sup>15</sup> να αναφέρονται κάπως αόριστα στην ανάγκη προσθήκης «κάποιου άλλου φαρμακευτικού παράγοντα».

Στους πιθανούς μηχανισμούς της αντικαταθλιπτικής δράσης των άτυπων αντιψυχωσικών έχουν προταθεί ο ανταγωνισμός των 5-HT<sub>2A/2C</sub> και 5-HT<sub>7</sub> υποδοχέων για την ολανζαπίνη, ο ανταγωνισμός των 5-HT<sub>2A</sub>, α-2, 5-HT<sub>7</sub> για τη ρισπεριδόνη, ο ανταγωνισμός των α-2, και 5-HT<sub>7</sub>, καθώς και η αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης για την κουετιαπίνη και η μερικώς αγωνιστική δράση της αριπιπραζόλης επί των 5-HT<sub>1A/2C</sub> υποδοχέων, ο ανταγωνισμός των 5-HT<sub>2A/2B</sub> και 5-HT<sub>6</sub> υποδοχέων, καθώς και ο ασθενής ανταγωνισμός των 5-HT<sub>7</sub> υποδοχέων και η μερικώς αγωνιστική δράση επί των D<sub>2/3</sub> υποδοχέων της ίδιας ουσίας. Αντίστοιχα, ο ανταγωνισμός των 5-HT<sub>7</sub> υποδοχέων και ο ανταγωνισμός των προσυναπτικών D<sub>2/3</sub> αυτοϋποδοχέων σε χαμηλές δόσεις θεωρείται ότι εξηγεί την αντικαταθλιπτική δράση της αμισουλπρίδης.

Ωστόσο, η προσθήκη δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικών σε συναισθηματικούς ασθενείς μπορεί να συνεπάγεται ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ανάπτυξη καταστολής, εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, πτώσεων, ακαθής, μεταβολικού συνδρόμου, ορθοστατικής υπότασης, διαταραχών στην καρδιακή αγωγιμότητα κ.ά., γεγονός που τα καθιστά λιγότερο καλώς ανεκτά από τη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό,<sup>1,2</sup> ιδίως όταν χορηγούνται σε υψηλότερες δόσεις.<sup>10</sup> Άλλωστε, για τον λόγο αυτόν οι οδηγίες μας προτείνουν η αγωγή να περιορίζεται στο χρονικό διάστημα του καταθλιπτικού επεισοδίου και να συνοδεύεται από κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Επίσης, έχουμε προτείνει η χορήγηση αντιψυχωσικών να γίνεται μόνο από ψυχιάτρους και όταν αυτά συνταγογραφούνται να εμφανίζεται στην οθόνη ένδειξη (pop up) που να τονίζει ότι «η χορήγηση αντιψυχωσικών στην κατάθλιψη πρέπει να γίνεται όταν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για περιορισμένο χρονικό διάστημα και με επαναξιολόγηση του ασθενούς».

Συμπερασματικά, υπάρχει πλέον τεκμηρίωση σε επίπεδο αρκετών μετα-αναλύσεων για την αποτελεσματικότητα των άτυπων αντιψυχωσικών στην ενίσχυση του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος, όμως η χρήση τους πρέπει να γίνεται υπό συχνό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο και για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

## ABSTRACT

### Atypical antipsychotics as adjunctive medication to antidepressants for non-psychotic depression

R. GOURNELIS,<sup>1</sup> I. MICHOPoulos,<sup>1</sup> D. PLOUMPIDIS,<sup>2</sup> P. SKAPINAKIS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Second Department of Psychiatry, NKUA "Attikon" University General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, <sup>2</sup>Hellenic Psychiatric Association, Athens, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Ioannina, School of Medicine, Ioannina, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(3):414–417*

Small doses of atypical antipsychotics as an adjunctive treatment of depression are efficacious in reducing depressive symptoms with small-to-moderate sized benefits, as shown by evidence-based meta-analyses of numerous studies. However, atypical antipsychotics should be administered with caution because of their adverse side effects.

**Key words:** Adjunctive therapy, Antipsychotics, Depression, Guidelines

## Βιβλιογραφία

1. KOMOSSA K, DEPPING AM, GAUDCHAU A, KISSLING W, LEUCHT S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 8:CD008121
2. SPIELMANS GI, BERMAN MI, LINARDATOS E, ROSENLICHT NZ, PERRY A, TSAI AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: A meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 2013, 10:e1001403
3. ΖΕΡΒΑΣ Ι, ΓΟΥΡΝΕΛΛΗΣ Ρ, ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Ι. Κατευθυντήριες οδηγίες Ελλήνων εμπειρογνομόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της καταθλιπτικής διαταραχής και της δυσθυμίας. Στο: Μαυρέας Β, Σκαπινάκης Π (Επιμ.) *Κατευθυντήριες οδηγίες Ελλήνων εμπειρογνομόνων για την αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών*. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 2014:8–51
4. BAUER M, PFENNIG A, SEVERUS E, WHYBROW PC, ANGST J, MÖLLER HJ ET AL. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013, 14:334–385
5. BAUER M, SEVERUS E, MÖLLER HJ, YOUNG AH; WFSBP TASK FORCE ON UNIPOLAR DEPRESSIVE DISORDERS. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: Summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017, 21:166–176
6. GELENBERG AJ, FREEMAN MP, MARKOWITZ JC, ROSENBAUM JF, THASE ME, TRIVEDI MH ET AL. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. APA, 2010. Available at: [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic\\_7.aspx](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx)
7. KENNEDY SH, LAM RW, McINTYRE RS, TOURJMAN SV, BHAT V, BLIER P ET AL. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016, 61:540–560
8. NELSON JC, PAPAΚOSTAS GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009, 166:980–991
9. WEN XJ, WANG LM, LIU ZL, HUANG A, LIU YY, HU JY. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res* 2014, 47:605–616
10. ZHOU X, KEITNER GI, QIN B, RAVINDRAN AV, BAUER M, DEL GIOVANE C ET AL. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015, 18:pyv060
11. MALHI GS, BASSETT D, BOYCE P, BRYANT R, FITZGERALD PB, FRITZ K ET AL. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015, 49:1087–1206
12. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (UK). Depression: The treatment and management of depression in adults (updated edition). National clinical practice guideline 90. The British Psychological Society and the Royal Col-

- lege of Psychiatrists, 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132433>
13. SEOK SEO J, RIM SONG H, BIN LEE H, PARK YM, HONG JW, KIM W ET AL. The Korean medication algorithm for depressive disorder: Second revision. *J Affect Disord* 2014, 167:312–321
14. WANG HR, BAHK WM, PARK YM, LEE HB, SONG HR, JEONG JH ET AL. Korean medication algorithm for depressive disorder: Comparisons with other treatment guidelines. *Psychiatry Investig* 2014, 11:1–11
15. HÄRTER M, KLESSE C, BERMEJO I, SCHNEIDER F, BERGER M. Unipolar depression: Diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 2010, 107:700–708

*Corresponding author:*

R. Gournellis, 1 Rimini street, 124 62 Athens, Greece  
e-mail: rgourn@med.uoa.gr

.....