

FARMAKOTERAPIE DEPRESE

doc. MUDr. Ján Praško¹, CSc., MUDr. Hana Prašková²

¹Psychiatrické centrum, Praha

¹3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

¹Centrum neurofarmakologických studií, Praha

²1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

²Denní sanatorium, Horní Palata

Zavedení antidepresiv způsobilo revoluci nejen v léčbě deprese, ale také v pohledu, jak této poruše rozumět. V tomto článku diskutujeme léčbu deprese se zaměřením na hodnocení pacienta, výběr léků a strategie v případě rezistence na léčbu.

Klíčová slova: depresivní porucha, antidepresiva, psychiatrické vyšetření, somatické vyšetření, komorbidita, interakce léků, nežádoucí účinky, specifické populace, akutní fáze léčby, udržovací léčba, profylaktická léčba.

Klíčové slova MeSH: porucha depresivní – farmakoterapie, diagnostika; antidepresiva – účinky nežiaduce; komorbidita; interakcie liekov.

THE PHARMACOTHERAPY OF DEPRESSION

The introduction of antidepressants revolutionized not only the treatment of depression but also the way we view the disease itself. In this article, we discuss the treatment of depression, with a focus on proper evaluation, choice of an agent and strategies in the case of resistance to the treatment.

Key words: depression, antidepressants, psychiatric evaluation, medical evaluation, comorbidity, drug-drug interaction, side effects, specific populations, acute treatment period, continuation period, maintenance period.

Key words MeSH: depressive disorder – drug therapy, diagnosis; antidepressive agents – adverse effects; comorbidity; drug interactions.

Psychiatr. prax; 2006; 5: 203–213

Úvod

Léčba depresivní poruchy patří mezi nejčastější úlohy psychiatra. První látkou, u které byl zjištěn jasný antidepresivní účinek, byl iproniazid. Byl na počátku 50. let zkoušen jako antituberkulotikum, vyvolával však 3 nečekané účinky: inhiboval monoaminoxidázu, odstraňoval sedaci indukovanou reserpinem a měl psychostimulační efekt. Krátce po iproniazidu byl při hledání nového antipsychotika syntetizován z chlorpromazinu imipramin, první tricyklické antidepresivum. Následující látky, které byly v té době syntetizovány, byly nazvány 1. generací antidepresiv. Mechanismus účinku tricyklických antidepresiv (TCA) spočívá v inhibici zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (v různém poměru) s následným zvýšením jejich koncentrace v synaptické štěrbině. TCA blokují také muskarinové M_1 receptory, adrenergické α_1 a histaminové H_1 receptory, což vede k jejich nežádoucím účinkům: suchost sliznic, zácpa, poruchy močení, zrychlený pulz, ospalost, snížení krevního tlaku a závratě. Určena jsou pro léčbu těžších nebo na léčbu rezistentních forem deprese. Patří mezi ně imipramin, amitriptylin, dosulepin, clomipramin. K novějším látkám s tetracyklickou strukturou, ale podobným mechanismem účinku patří maprotilin, dibenzepin a další. Výhodou TCA je dobrá účinnost v léčbě těžkých depresí, která podle některých autorů předčí účinnost SSRI. Platí to zejména pro terciární aminy (klomipramin, amitriptylin, imipramin) (8, 19). TCA

jsou nevhodná pro pacienty netolerující útlum, trpící hypertrofií prostaty, zácpou či hypotenzí, kardiálním onemocněním a demencí. Jsou kontraindikována při glaukomu a při ileozních stavech. U pacientů ohrožených rizikem suicidia je pro vysokou toxicitu při předávkování lze doporučit pouze za hospitalizace.

Z inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) byl u nás k dispozici tranlylcypromin. Nyní IMAO na našem trhu chybí. Mechanizmem účinku je ireverzibilní inhibice enzymu monoaminoxidázy (odbourává noradrenalin, serotonin dopamin, tyramin a jiné látky), což vede ke zvýšení koncentrací neurotransmiterů v synaptické štěrbině. Jejich nevýhodou jsou nežádoucí účinky, a to především riziko hypertenzní krize, serotoninového syndromu a elevace jaterních enzymů. Hypertenzní krizi při léčbě IMAO mohou spustit potraviny bohaté na tyramin nebo léky zvyšující koncentraci noradrenalinu. Protože je monoaminoxidáza inhibována, nedojde k inaktivaci tyraminu a noradrenalinu, které působí presoricky. IMAO jsou účinná antidepresiva, která mohou pomoci i v situacích, kdy jiná antidepresiva byla neúčinná, i u depresivních pacientů s atypickými příznaky (s panickými záchvaty, nadměrnou chutí k jídlu, sociální fobii, obsesemi apod.). Nevýhodou je, že při jejich užívání je nutné dodržovat přísnou dietu – vyhnout se všem potravinám, které obsahují tyramin (např. aromatické sýry, banány, červené víno, kuřecí játra). Rovněž jsou kontraindikované kombinace s některými léky

jiných skupin (jiná antidepresiva, léky na srdce, řada neurologických léků a další). Při zanedbání této kontraindikace hrozí prudké zvýšení krevního tlaku.

Další generace antidepresiv vznikla z potřeby maximalizovat účinek a snížit nežádoucí vedlejší účinky. Došlo k vývoji selektivně působících preparátů, z nich vzešla další (druhá dle amerického pojetí, v dělení našich psychofarmakologů třetí) generace antidepresiv – selektivní inhibitory serotoninu (SSRI) a později i noradrenalinu (NARI). Mechanizmem účinku SSRI je inhibice zpětného vychytávání serotoninu, což vede k normalizaci serotoninergní transmise a ke snížení aktivity noradrenalinových receptorů v locus coeruleus. Tato antidepresiva jsou zatížena pouze serotoninovými nežádoucími účinky. Nedošlo sice ke zvýšení účinků, ale podařilo se snížit toxicitu i nežádoucí vlivy. SSRI jsou v současné době lékem první volby při léčbě deprese. Nežádoucí účinky jsou méně časté než u předešlé generace; především na počátku léčby se může objevit pocit nevolnosti s mírným průjemem, excitace, nespavost, neklid. Většinou stačí snížit dávku a zvyšovat dávky léku pomaleji (82). Při dlouhodobější léčbě se mohou objevit potíže v sexuální oblasti, především snížení libida. Mezi SSRI patří citalopram, sertralín, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin a nejnovější escitalopram. Metaanalýzy ukazují na srovnatelnou účinnost SSRI a TCA, ale také pravděpodobně nižší účinnost SSRI u hospitalizovaných pacientů s těžkou

Tabulka 1. Přehled antidepresiv (20)

| Generický název | Obvyklá terapeutická dávka (mg/den) |
|--|-------------------------------------|
| tymoleptika (tricycklická, tetracycklická) | |
| amitriptylin | 75–200 |
| nortriptylin | 75–150 |
| klomipramin | 75–225 |
| dosulepin | 75–225 |
| desipramin | 75–200 |
| dibenzepin | 240–720 |
| dosulepin | 100–300 |
| imipramin | 75–250 |
| maprotilin | 75–150 |
| SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu | |
| citalopram | 20–60 |
| fluoxetin | 20–80 |
| fluvoxamin | 100–300 |
| paroxetin | 20–60 |
| sertralin | 50–200 |
| escitalopram | 10–30 |
| SARI – serotoninové antagonisty a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu | |
| trazodon | 150–600 |
| SNRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu | |
| venlafaxin | 75–375 |
| milnacipran | 75–200 |
| NaSSA – noradrenergní a specifické serotoninergní antidepresiva | |
| mirtazapin | 30–45 |
| mianserin | 30–120 |
| NARI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu | |
| reboxetin | 4–12 |
| NDRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu | |
| bupropion | 150–300 |
| IMAO – ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A | |
| tranlylcypromin | 10–40 |
| RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A | |
| moclobemid | 300–900 |
| ostatní | |
| tianeptin | 37,5 |
| extrakt z třezalky | 1200–1800 |

Upraveno dle Höschl, 2002

depresí (7, 59). SSRI jsou vhodné i pro léčbu pacientů se somatickou komorbiditou a ve vyšším věku (55, 81). Nejsou vhodná k léčbě pacientů trpících sexuální dysfunkcí, dlouhodobou insomnií, nočním myoklonem a agitovaností.

Další skupinou jsou reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy (RIMA). U nás je na trhu jediný preparát této skupiny moclobemid. Mechanismus

Tabulka 2. Tělesná onemocnění, která se mohou projevit depresivními příznaky

| | |
|-------------------|---|
| Neurologická | Alzheimerova choroba, sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba, trauma hlavy, epilepsie, narkolepsie, mozkové tumory (zejména frontální a temporální laloky), mozková mrtvice, spánková apnoe, hepatální encefalopatie, migréna |
| Kardiovaskulární | kardiomyopatie, mozková ischemie, městnavá choroba srdeční, infarkt myokardu |
| Onkologická | zejména ty, které produkují paraendokrinní hormony: bronchogenní karcinom (ACTH), lymfom (parathyroidální hormon), hepatom (inzulin) pankreatu, plicní karcinom (antidiuretický hormon), karcinom hlavy pankreatu, diseminovaná karcinomatóza |
| Endokrinní | insuficience hypofýzy, hypotyreóza, hypertyreóza, Cushingova nemoc, Addisonova nemoc, hyperparatyroidismus, hypoparatyroidismus, hypoglykemie, feochromocytom, karcinoid, selhání ovarií, selhání testes |
| Infekční | nitrolební infekce, virová pneumonie, syfilis, mononukleóza, hepatitida, AIDS, tuberkulóza, chřipka, encefalitida, lymfatická nemoc, tuberkulóza |
| Nutriční deficity | nedostatek folátů, vitamínu B ₁₂ , pyridoxinu (B ₆), riboflavinu (B ₂), pyridoxinu (B ₆), thiaminu pyridoxinu (B ₆), železa |
| Těžké kovy | olovo, thalium, rtuť |
| Jiné choroby | kolagenózy: (systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida), Wilsonova choroba |

Tabulka 3. Druhy léků, které mohou způsobit depresivní příznaky

| | |
|----------------------------------|--|
| Návykové látky | fenylcyklin, marihuana, amfetaminy, kokain, opioidy, sedativa-hypnotika, alkohol |
| Léky pro kardiovaskulární systém | digitalis, reserpin, propranolol, methyropa, guanethidin, clonidin |
| Thiazidová diuretika | |
| Gastrointestinální léky | cimetidin, ranitidin |
| Interferon | |
| Cytostatika | cykloserin, vinkristin, vinblastin |
| Kortikosteroidy | |
| Hormony | orální kontraceptiva, acta glukokortikoidy, anabolické steroidy |

účinku RIMA je podobný jako u IMAO, ale jde o reverzibilní vazbu na MAO, jsou z ní kompetitivně vytěšňovány tyraminem a noradrenalinem. Proto je riziko vzniku hypertenzní krize minimální. Výrobce však přesto doporučuje před nasazením jiného léku krátkou vymývací periodu. Také se doporučuje upozornit pacienty, aby se vyvarovali požití většího množství potravin obsahujících tyramin (120). Podle metaanalýzy jsou RIMA podobně účinné jako TCA a SSRI a snášené lépe než TCA a stejně dobře jako SSRI (80). Stejná metaanalýza konstatuje nižší účinnost RIMA proti IMAO.

Další (třetí dle amerických a čtvrtá dle našich autorů) generace pak vznikla zejména s cílem zvýšit účinnost antidepresiv. Místo selektivního vlivu na jeden neurotransmiterový systém působí tyto preparáty cíleně na více systémů. Záměrem bylo nejen zvýšit účinnost, ale i zachovat nebo snížit nežádoucí účinky a snížit interakce s dalšími léky (27). Mezi tuto generaci patří specifické inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI – bupropion), látky selektivně inhibující zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI – venlafaxin, milnacipran, duloxetin), antagonisté serotoninu a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SARI – trazodon), noradrenergní a specifické serotoninergní látky (NaSSA – mirtazapin, blokující noradrenergní α_2 -autoreceptory, antagonistující

5-HT₂ a 5-HT₃ receptory a později potencující terapeuticky důležité 5-HT_{1A} receptory).

Rozdílnou látkou od předešlých je tianeptin. Jde o „antistresovou látku“, jež v části mozku, která souvisí s emoční pamětí (hippokampus), napravuje důsledky dlouhodobého stresu. Tianeptin má být podobně účinný jako ostatní skupiny antidepresiv a má málo nežádoucích účinků (někdy zvýšení energie s neklidem na počátku užívání).

Jediné fytofarmakum – antidepresivum je třezalka tečkovaná (hypericum perforatum). Mechanismus účinku není úplně jasný, uvádí se mírná inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu, serotoninu a dopaminu a působení na kyseliny gamaaminomáselnou (GABA) a L – glutamát. Třezalka obsahuje více než 15 aktivních substancí. Nejdůležitější jsou hyperforiny, hypericiny a flavonoidy. Za antidepresivně působící je pokládán hlavně hyperforin. Extrakt třezalky je účinnější než placebo u mírné až středně těžké deprese (79). V léčbě těžké deprese není účinnější než placebo (60, 116).

Farmakoterapie akutní depresivní epizody

Terapeutická účinnost jednotlivých antidepresiv je podobná – terapeutické odezvy dosáhne 50–75 % léčených pacientů (5). Rozdíly se mohou

objevit ve frekvenci a intenzitě nežádoucích účinků. O výběru vhodného anti-depresiva by měl rozhodnout lékař po poradě s pacientem a zvážení poměru zisku z léčby proti možným rizikům. Důležitá je účinnost, rychlost nástupu účinku, výskyt a typ nežádoucích účinků, pohodlnost dávkování (přednost mají léky podávané 1x denně), předchozí zkušenosti s lékem, věk a tělesná nemocnost, cena i nezbytnost doplácení na lék (20).

Psychiatrické vyšetření

Psychiatrické vyšetření by kromě stanovení diagnózy mělo ujasnit, zda je u pacienta vhodné podávat antidepresiva, či je na místě jiná léčba (psychoterapie, fototerapie, elektrokonvulzivní léčba). Dále by mělo pomoci rozhodnout, které antidepresivum budeme u daného pacienta preferovat. Určitou pomocí může být dřívější dělení na endogenní a exogenní typ (které v rámci ateoretického přístupu k diagnostice bylo opuštěno). Deprese „endogenního typu“ (biologicky spojené se zkrácenou REM latencí a pozitivním dexamethasonovým supresivním testem) reagují spíše na biologickou léčbu, zatímco „exogenního typu“ (související se zjevnými psychosociálními problémy, na které depresivní epizoda nasedá) reagují lépe na psychoterapii (91). Toto rozdělení je ovšem velmi simplifikované, protože je často složité říct, zda psychosociální problémy jsou důvodem deprese, nebo jejím důsledkem. Někdy také zjevné psychosociální stresory (jako je například ztráta blízké osoby) mohou iniciovat depresi, které má „endogenní rysy“. Mezi ty patří psychomotorické zpomalení, anhedonie, nálada nereagující na zevní podněty, cirkadiální variabilita s ranními pesimy a předčasným probouzením, neodklonitelné pocity viny. Zejména psychomotorická retardace bývá považována za prediktor pravděpodobnějšího úspěchu biologické léčby (91). To neznamená, že deprese, kde dominují „neurotické rysy“ (jako jsou zjevná souvislost se ztrátou, změnou životní role, interpersonálními konflikty a intrapsychickými konflikty, v psychopatologii s úzkostností, iritabilitou, potížemi s usínáním, biologicky bez zkrácení REM latence a s normální supresí v dexamethasonovém supresivním testu), nereagují dostatečně na antidepresiva, nicméně u těchto pacientů často potřebujeme kromě antidepresiv také použít psychoterapii (67).

Terapeutickou odezvu mohou také ovlivnit komorbidní psychiatrické poruchy. Přítomnost dystymie, na kterou depresivní epizoda nasedá (tzv. dvojitá deprese), predikuje horší průběh deprese s častějšími relapsy a neúplnou remisí (65). Horší průběh deprese, s delším časem do dosažení remise, mají také pacienti s komorbidní úzkostnou poruchou, OCD či poruchou příjmu potravy (32). Výrazně zhoršuje průběh deprese komorbidní závislost na návykových látkách. Depresivní pacienti s komorbidní závislostí na alkoholu dosahují remise z epizody deprese v polovině případů ve srovnání s pacienty bez této závislosti (83).

Lékařské hodnocení

Před zahájením léčby antidepresiv je důležité udělat důkladné somatické a laboratorní vyšetření. To proto, že řada somatických onemocnění se může projevit depresivními příznaky nebo deprese jejich příznaky může přerušovat. Je doporučováno provést vyšetření krevního obrazu, biochemická vyšetření séra (ionty, glykemie, albumin, celková bílkovina, urea, kreatinin, bilirubin, ALT, AST, GMT, cholesterol, rozbor moči chemicky a rozbor sedimentu, tyreoidální hormony) a EKG (20). EEG a CT mozku bývají provedena při podezření na organické onemocnění centrálního nervového systému. K rozšíření vyšetřovacího spektra bychom měli přistoupit u pacientů starších 65 let a pacientů užívajících drogy (RTG plic, vyšetření na TBC, HIV, panel hepatitid aj.). Při nejistotě ohledně gravidity je na místě těhotenský test. Nejdůležitější tělesná onemocnění, která mohou vést k depresivním příznakům, jsou uvedena v tabulce 2.



VELAXIN®

ekonomicky
nejvýhodnější
venlafaxin

RÝCHLA POMOC PRI LIEČBE DEPRESIÍ



KEĎ ŠŤASTIE PRICHÁDZA PREKVAPIVO RÝCHLO

Velaxin®

Účinná látka: venlafaxin. **Indikácie:** Depresia spojená s úzkosťou alebo bez nej. **Dávkovanie:** Odporúčaná denná dávka je zvyčajne 75 mg rozdelená na dve dávky. Dennú dávku je možné zvyšovať o 75 mg každý druhý alebo tretí deň pokiaľ sa nedosiahne želaná odpoveď. Maximálna odporúčaná denná dávka je 375 mg. Dávka sa má v závislosti od odpovede a znášanlivosti pacienta postupne redukovat' na minimálnu účinnú hodnotu. Velaxin sa odporúča užívať spolu s jedlom. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na venlafaxin alebo na niektorú z pomocných látok. Súčasná liečba antidepresivami inhibujúcimi MAO (IMAO), alebo nasledujúcich 14 dní po vysadení ireverzibilných inhibítorov MAO, liečba inhibítormi MAO nesmie začať skôr ako 7 dní po úplnom ukončení liečby venlafaxinom. Venlafaxin sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov s veľkou depresívnou poruchou, pacientom s ochorením srdca. **Liekové a iné interakcie:** Inhibítory monoaminoxidázy: kombinácia venlafaxinu s inhibítormi MAO je kontraindikovaná. Preto sa venlafaxin nesmie podať do 14 dní po vysadení inhibítora MAO. Liečba inhibítormi MAO sa nesmie začať skôr ako 7 dní po úplnom vysadení venlafaxinu. **Serotonergné lieky:** na základe známeho mechanizmu účinku venlafaxinu a jeho potenciálu pre vznik serotonínového syndrómu je potrebná mimoriadna opatrnosť pri súčasnom podávaní venlafaxinu a liekov, ktoré ovplyvňujú serotonergný neurotransmiterový systém (ako sú napr. triptány, SSRI a lítium). **Iné lieky ovplyvňujúce CNS:** interakcia venlafaxinu s liekmi ovplyvňujúcimi CNS okrem tých, ktoré sú popísané vyššie nebola skúmaná, napriek tomu zvýšená pozornosť sa musí venovať aj v týchto prípadoch: lítium, imipramín, haloperidol, diazepam, klobazín, risperidón, alkohol, elektrokonvulzívna terapia (ECT). **Lieky metabolizované izoenzymami cytochrómu P450:** na rozdiel od mnohých iných antidepresív, nie je potrebné prispôbenie dávky. **Cimetidín:** nežadá sa nevyhnutné upravovanie dávky, ak sa venlafaxin podáva s cimetidínom. Súčasné podávanie venlafaxinu s *bylinnými prípravkami* obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (hypericum perforatum) môže viesť k potencovaniu serotonergnej aktivity. **Antihypertenzíva a antidiabetické lieky:** V klinických štúdiách nebola zistená žiadna klinicky významná interakcia. **Lieky s vysokou väzbou na proteíny:** Liekové interakcie na tejto úrovni sú nepravdepodobné. **Warfarin:** Bola popísaná potenciácia antikoagulačného účinku. **Indinavir:** Klinický význam tejto interakcie nie je známy. **Gravidita a laktácia:** Venlafaxin sa nemá podávať počas gravidity alebo pri podozrení na graviditu a u dojčiacich matiek. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje:** Dávkovanie, ktoré umožní tieto činnosti musí byť stanovené individuálne. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie boli pozorované nauzea, nespavosť, sucho v ústach, somnolencia, závraty, konštipácia, potenie, nervozita, asténia a abnormálna ejakulácia/orgazmus. Výskyt väčšiny nežiaducich účinkov bol závislý od dávky a väčšina z nich strácala časom na intenzite a frekvencii. Vo všeobecnosti neboli príčinou prerušenia liečby. **Balenie:** Tablety 30x50 mg, 60x50 mg, 56x75 mg.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: EGIS Pharmaceuticals Ltd., Keresztúri út 30-38, 1106 Budapešť, Maďarsko.

Dátum poslednej revízie textu: December 2005

Pred použitím lieku si pozorne prečítajte príbalový leták alebo súhrn charakteristických vlastností lieku.

EGIS Slovakia spol. s r.o.

Klincová 24, 821 08 Bratislava
tel.: +421 2 5070 0922, fax: +421 2 5070 0955
www.egis.sk



Tabulka 4. Typ depresivní poruchy a výběr způsobu léčby (20)

| DIAGNÓZA | DOPORUČENÍ LÉČBY |
|--|---|
| depresivní epizoda mírná až středně těžká | medikace na depresi cílené, časově omezená psychoterapie, bez profylaktické léčby |
| periodická depresivní porucha | zvážit profylaktickou léčbu |
| depresivní porucha těžká s psychotickými příznaky | antipsychotika v kombinaci s antidepresivem či elektrokonvulze |
| depresivní porucha závažná event. se somatickým syndromem | medikace je nezbytná |
| depresivní porucha s atypickými rysy* (DSM IV) | jiná antidepresiva než tricyklická |
| sezónní afektivní porucha (DSM IV)* | léčba světlem či medikace |
| dystymie | medikace, časově omezená na depresi cílená psychoterapie, zvážit profylaktickou léčbu |
| chronická depresivní porucha či deprese s komorbiditou jiné psychické či somatické choroby | medikace v kombinaci s psychoterapií |

Vysvětlivky: DSM IV – Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické společnosti, 4. revize,
* – Subtypy depresivní poruchy uvedené v DSM IV

Podobně některé léky a chemické látky mohou vyvolat jak depresivní příznaky, tak plně vyvinutý depresivní syndrom. Nejčastější z těchto látek jsou uvedeny v tabulce 3.

Základní léčbou v těchto případech je odstranit vyvolávající příčinu. Antidepresiva se tu podávají tehdy, pokud příznaky přetrvávají, i když je odstraněna příčina, nebo když odstranění či léčba příčiny není možná (například vysazení cytostatik u Hodgkinovy choroby). Zdá se také, že deprese související s tělesnou nemocí („sekundární deprese“) všeobecně méně reaguje na léčbu antidepresivy než primární deprese (98). Ovšem existuje již několik studií, které ukazují, že antidepresiva mohou výrazně pomoci k odstranění depresivních příznaků u somaticky nemocných pacientů, zejména u pacientů po infarktu myokardu a po náhlé cévní mozkové příhodě. Podobně u farmakogenní deprese je nejlepší vysadit léky, které vyvolaly depresi. Někdy to ale není možné pro léčbu základního tělesného onemocnění. Při odstranění depresivních příznaků pak mohou pomoci antidepresiva (77).

Zvláštní pozornost vyžadují některé skupiny somatických pacientů. Zvláště vysokou prevalenci deprese mají např. pacienti s kardiovaskulárními nemocemi. Proto je potřebné depresi léčit. Některá antidepresiva však mohou být u těchto nemocných problematická. TCA mohou zpomalovat kardiální vedení v Hisově svazku (způsobem podobným, jako to dělá 1A typ antiarytmických léků, jako je quinidin). Naproti tomu tento efekt nemají SSRI a bupropion (103, 104). Dalším nežádoucím kardiovaskulárním účinkem může být vliv antidepresiv na krevní tlak. TCA a trazodon mohou způsobit pokles krevního tlaku, zejména ortostatickou hypotenzi, s možným kolapsem. Naopak venlafaxin může způsobit zvýšení krevního tlaku, zejména ve vyšších dávkách (vyšších než 300 mg na den) (124). SSRI vliv na výši krevního tlaku nemají.

Na dobu eliminace antidepresiv z organismu může mít vliv postižení ledvin. Výrobci vesměs doporučují snížení dávek v případech postižení ledvin. Ovšem důkazy pro toto doporučení jsou založeny pouze na studii s podáváním jedné dávky paroxetinu (39). Ještě větší pozornost musí být věnována pacientům s jaterním poškozením, protože řada antidepresiv může zapříčinit poškození jater. I když většina těchto sekundárních poškození má benigní charakter s mírnou alterací jaterních enzymů, u citlivých pacientů vzniká riziko vážných komplikací (hepatitida, cholestázy). Tento problém se může objevit po TCA. Je nepredikovatelný a není závislý na dávce léků (27). SSRI se u pacientů s poškozením jater zdají být relativně bezpečné. Dávky by však měly být sníženy na polovinu. U bupropionu se zdá, že jaterní funkce může ovlivnit jen minimálně (38).

K depresi může predisponovat také řada endokrinních poruch. Všeobecně u těchto pacientů platí, že endokrinní funkce by měly být stabilizovány dříve, než se začne s podáváním antidepresiv. Některá antidepresiva mohou u endokrinních poruch přímo pomoci – například fluoxetin může zvýšit účinek inzulínu u diabetes mellitus II. typu (31).

Většina antidepresiv snižuje záchvatovitý práh. To je obzvláště důležité pro pacienty trpící epilepsií, kde je relativně vysoká incidence deprese. I když riziko u SSRI na vyvolání epileptických záchvatů existuje, je podstatně nižší než u ostatních antidepresiv a bývá závislé na dávce (89). Nejvyšší riziko vyvolání epileptických záchvatů je u bupropionu, maprotilinu a clomipraminu.

Faktory ovlivňující výběr antidepresiva

V průměru jsou všechna antidepresiva podobně účinná, avšak konkrétní nemocný může lépe reagovat na určitou skupinu antidepresiv než na jinou. Nejlepším prediktorem takové odpovědi

na lék je anamnestický údaj o účinnosti léku v minulosti a efektivita určitého léku u příbuzných.

Výběr způsobu léčby by měl být výslednicí zhodnocení klinického stavu pacienta (včetně rizik a funkčního stavu), přání pacienta a dostupnosti léčby. Vztah typu a závažnosti depresivní poruchy a způsobu léčby uvádí tabulka 4.

Volbu medikace mohou také ovlivnit komorbidní psychiatrické příznaky. Například pacient s komorbidní obsedantně kompulzivní poruchou by měl být přednostně léčen lékem se serotonergním působením (clomipramin, SSRI). Podobně může být volba léků ovlivněna symptomovou skladbou: například pacient s komorbidní insomnií nebo úzkostností může být léčen látkami, které mají sedativní účinek. Tento přístup zvyšuje pacientovu spolupráci, protože zažívá rychlejší ústup některých příznaků (nespavosti). Na druhé straně žádné důkazy o tom, že pro příznaky úzkosti a insomnie jsou sedativní antidepresiva účinnější než nesesativní, nemáme (117).

Dalším aspektem, který by měl předepisující vzít do úvahy, je farmakokinetika. I když začátek terapeutického účinku se u jednotlivých preparátů významně neliší, porozumění tomu, jak jsou léky distribuovány v těle, metabolizovány, eliminovány a jakou mají interakci s jinými léky, může výrazně pomoci ujasnit, který lék spíše u daného pacienta použít. Většina antidepresiv je dobře absorbována v tenkém střevě, podrobena extenzivnímu metabolismu, má velký distribuční prostor, vysoce se váže na bílkoviny, je metabolizována jaterními mikrozomálními enzymy (některá na aktivní metabolity) a je vylučována ledvinami.

Ve výběru antidepresiva může mít roli i pohlaví. Farmakokinetika je u žen odlišná. Mají větší distribuční prostor a některé studie ukazují, že plazmatické hladiny antidepresiv u nich bývají vyšší. Některé nálezy ukazují na to, že ženy lépe reagují na SSRI a muži na TCA (71), ovšem vědecké důkazy na toto téma zatím chybí.

Jedním z největších problémů v léčbě depresivních pacientů je jejich nedostatečná spolupráce při užívání léků. V různých studiích s TCA kolísá počet takto nespoupracujících pacientů mezi 7–44 %, u SSRI to bylo 7–23 % (35). Výběr léků, které pacient snáší, výrazně zvyšuje pravděpodobnost, že je bude užívat. Vyšetření pacienta nám může také pomoci si ujasnit, které nežádoucí účinky léků bude spíše tolerovat a které nikoliv.

Antidepresiva mají jak idiopatické, tak predikovatelné nežádoucí účinky. Idiopatické nelze předvídat, obvykle nejsou závislé na dávce, nemusí souviset s žádnou určitou fází léčby a obvykle je jejich etiologie neznámá (27). Mezi tyto idiopatické nežádoucí účinky patří nečekané kožní reakce, krevní dyskra-

zie, precipitace epileptických záchvatů či jaterní léze. Pacienta na ně nemůžeme připravit a nepomohou nám při volbě antidepresiva. Predikovatelné nežádoucí účinky očekáváme a pacienta na ně můžeme připravit, navíc nám mohou pomoci při rozhodování o výběru antidepresiva. Mohou být spojeny s farmakodynamickým efektem léku na určité neurotransmiterové systémy a jsou obvykle závislé na dávce. Většinou se objevují časně po začátku léč-

tachykardii, hypertenzi, myoklon, iritabilitu, agitaci, epileptické záchvaty a delirium. V nejtěžších případech může kombinace vést ke komatu, oběhovému kolapsu a smrti.

Nejčastější lékové interakce se týkají metabolismu v játrech. Antidepresiva jsou metabolizována jaterními cytochromy P450 a mohou inhibovat metabolismus jiných léků, které jsou metabolizovány stejnými systémy. Cytochromy P450 izoenzymy

proskripci důležitější než poměr efektivity/tolerability/bezpečnosti. Dalším z nemedicínských tlaků je politika a působení firem a jejich reklamy. Z trhu mizí některé důležité preparáty, za které není náhrada (u nás například IMAO), a jiné jsou kvůli potřebám firem prosazovány, je o nich častěji přednášeno a publikováno.

Léčba speciálních populací

Děti a adolescenti

Antidepresiva jsou užívána u dětí a adolescentů nejen pro léčbu deprese, ale také pro léčbu enurézy, ADHD, poruch příjmu potravy, OCD, úzkostných poruch. U této populace je ovšem zatím nedostatek kontrolovaných studií. SSRI jsou pokládány za léky první volby (4). Některá antidepresiva, jako je fluoxetin (43) a paroxetin (68), mají alespoň nějaké potvrzení ve dvojitě slepých studiích u dětí. O dalších SSRI se ví, že jsou účinné a bezpečné u dětské OCD (fluvoxamin, sertralín) (101) nebo sociální fobie (sertralín) (34). Bupropion se ukázal také bezpečný i efektivní u dětí, ale může exacerbovat tikovou poruchu. Děti jsou obvykle dobrými metabolizéry antidepresiv a potřebují podobné dávky jako dospělí s adjustací na tělesnou váhu. U SSRI se obvykle začíná nejnižší možnou dávkou (výhodně jsou tekuté formy), ale obvykle se vystupuje na dávky podobné jako u dospělých. U TCA se obvykle začíná s dávkou 0,5 mg/kg ve dvou nebo třech denních dávkách na 2 nebo 3 dny a pak se dávka zvyšuje o 0,05 mg/kg/den každých 3–5 dnů k cílové dávce 0,5 až 2,5 kg/kg/den (61). I když TCA se u dětí podávají běžně (jak pro depresi, tak pro enurézu), jsou přece jen obavy z jejich kardiálních nežádoucích účinků. Ojediněle byla popsána náhlá úmrtí u dětí léčených desipraminem (100), která se objevila po aktivitě, není však jasné, nakolik léčba desipraminem s náhlými úmrtími souvisí. Nicméně vybízí to k opatrnosti.

Geriatrickí pacienti

U seniorů dochází k poklesu poměru svaly/tuk a ke snížení účinnosti hepatálního mikrooxidázového systému. Výsledkem těchto změn může být zvýšení plazmatické hladiny antidepresiv a prodloužení jejich poločasu. Starší lidé mohou tedy zažívat více nežádoucích účinků než mladší, proto zde platí zásada „začít nízkou dávkou a jen pomalu zvyšovat“. Většina starších pacientů užívajících SSRI má minimální nežádoucí účinky a prodloužení poločasu vylučování léků je jen minimální. Účinnost většiny antidepresiv je u starší populace dobrá (2, 33, 41, 57, 110). Ovšem většina těchto studií byla dělána u somaticky zdravých pacientů a studie u starších pacientů se somatickým postižením zatím chybí.

Tabulka 5. Neurotransmiterové receptory a jejich vztah k nežádoucím účinkům antidepresiv (27)

| Subtyp receptoru | Vliv na receptor | Účinek | Látky s vysokou afinitou k tomuto účinku | |
|---|---------------------------------|---|---|--|
| | | | vysoká | velmi vysoká |
| muskari- nové acetyl- cholinové | blokáda | GIT: ↓ salivace, ↓ peristaltiky, urinární: kontrakce močového mě- chýře vizuální: inhibice akomodačního re- flexu, exacerbace glaukomu s uza- vřeným úhlem kardiovaskulární: ↓ tonu vagu, ta- chykardie CNS: narušení kognitivních funkcí | trimipramin, doxepin, imipramin | amitriptylin, pro- triptylin, clomipra- min |
| histamino- vé ₁ (H ₁) | blokáda | CNS: sedace, dyskoordinace, ↑ apetit kardiovaskulární: hypotenze | maprotilin, amitriptylin | mirtazapin, doxe- pin, trimipramin |
| noradrener- gní | potenciace | CNS: úzkost, tremor kůže: diaforeza kardiovaskulární: tachykardie urinární: kontrakce hrdla močového měchýře a uretry | nortriptylin, maprotilin | desipramin, protriptylin |
| | blokáda (α ₁) | kardiovaskulární: posturální hypotenze, reflexní tachykardie | amoxapin, nortripty- lin, imipramin, ma- protilin | trimipramin, doxepin, amitripty- lin, trazodon, clomi- pramin |
| serotoninu | potenciace | GIT: anorexie, nauzea, zvracení, průjem CNS: neklid, úzkost, akathisie, seda- ce anebo insomnie sexuální: anorgasmie, dysfunkční ejakulace | fluoxetin, citalopram, imipramin, fluvoxamin | paroxetin, clomipra- min, sertralín |
| | blokáda (5-HT ₂) | kardiovaskulární: hypotenze sexuální: dysfunkce ejakulace CNS: craving uhlohydrátů, přírůs- tek na váze | trazodon, mirtazapin | amoxapin |
| dopamin | potenciace | CNS: psychomotorická aktivace, ag- ravace psychózy | paroxetin, bupropion | sertralín |
| | blokáda | CNS: extrapyramidové nežádoucí účinky, dystonie, tardivní dyskinezy endokrinní: hyperprolaktinemie | trimipramin, clomipra- min, maprotilin | amoxapin |

CNS = centrální nervový systém; GIT: gastrointestinální systém

by. Seznam takových účinků je uveden v tabulce 5.

Důležité při výběru antidepresiva je také zvážit lékové interakce. Některé z těchto interakcí mohou být nebezpečné. Například interakce s IMAO, když jsou kombinovány se sympatomimetiky nebo antidepresivy, může precipitovat hypertenzní krizi. Kombinace IMAO s narkotiky, obzvláště s meperidinem, může vést k fatální reakci. SSRI, pokud jsou kombinovány s jinými léky, které potencují serotoninergní transmissi (IMAO, pentazocin, L-tryptofan), mohou vést k serotoninovému syndromu s bolestmi břicha, průjmy, způsobit hyperpyrexii,

3A4 a 2D6 metabolizují dohromady kolem 70% léků. Další klinicky důležité cytochromální izoenzymy P450 jsou 2C9, 2C19 a 1A2. V tomto sdělení však pro nedostatek místa není možné toto téma náležitě rozvést. Doporučujeme však interakce studovat při každé kombinaci léků.

Často ovlivňuje výběr antidepresiva také jeho cena. Místo medicínského zájmu se do popředí dostává zájem ekonomický. Tlak pojišťoven může nutit lékaře psát levnější preparáty bez ohledu na to, co by pacient doopravdy potřeboval. Finanční tlaky tak začínají být faktorem, který může být při

Pacientky v těhotenství a po porodu

Rozhodnutí, zda podávat antidepresivum v těhotenství, je rozhodnutí, ve kterém musíme zvážit poměr rizik a zisků; na jedné straně jsou nežádoucí účinky a možná rizika pro plod, na druhé morbidita a mortalita neléčené depresivní epizody. Největší množství údajů u těhotných zatím máme u TCA. Vzhledem ke slabším nežádoucím účinkům je však většina depresivních těhotných v současné době léčena SSRI. O fluoxetinu se tvrdí, že má nízkou teratogenitu v těhotenství, ovšem údaje jsou založeny na otevřených, nekontrolovaných zprávách (92). Další SSRI kromě paroxetinu se zdají být rovněž málo teratogenní, nicméně údajů je zde mnohem méně (72). O novějších lécích je informací ještě méně. Jen bezpečnost venlafaxinu v těhotenství podporují data z prospektivní, multicentrické kontrolované studie (42).

Všechna antidepresiva jsou vylučována do mateřského mléka. Izolované kazuistiky popsaly pravděpodobně související nežádoucí účinek (kolika) a absorpci antidepresiv z mateřského mléka (76), systematických informací je však nedostatek.

Suicidální pacienti

Na počátku 90. let se zvýšila pozornost pro riziko rozvoje suicidálních představ a pokusů spojených s podáváním fluoxetinu (122). Následovaly podobné zprávy u sertralinu (17). Výsledkem byla spekulace o tom, že SSRI by mohly být „sebevražedné prášky“. Následující metaanalýza (62) a prospektivní studie (75) ukázaly, že pokud i nějaký prosuicidální potenciál existuje, je extrémně vzácný a nespecifický pro nějaké antidepresivum. Minimálně jedna studie naopak ukazuje, že fluoxetin může mít u suicidálních pacientů protektivní účinek (109). Navíc u neléčených pacientů je suicidální riziko mnohem vyšší. Vzhledem k tomu, že suicidium bývá nejčastěji páčáno předepsanými léky, je důležité při jakémkoliv podezření TCA nepředepisovat.

Průběh léčby

Každá fáze léčby má svoje problémy a cíle. V léčbě depresivní poruchy je našim cílem potlačení symptomů depresivní epizody a dosažení remise (*akutní fáze léčby*) a dále její udržení a prevence vzniku relapsu (*pokračovací léčba*) či rekurence (*profylaktická léčba*). Průběh depresivní poruchy v souvislosti s výsledky léčby je standardně popisován několika termíny. Při *odpovědi na léčbu* je dosaženo alespoň 50% redukce symptomů oproti výchozímu stavu při vyšetření standardní psychiatrickou škálou hodnotící depresi, kupř. Hamiltonovou psychiatrickou stupnicí pro posuzování deprese (dále HAMD). *Částečná odpověď na léčbu* je definována jako redukce symptomů o 25 až 50%. Při *nedostatečné*

či chybějící odpovědi dojde během léčby k snížení skóre v hodnotící škále o méně než 25%. *Remise* je vymizení všech depresivních symptomů, nikoliv pouze jejich redukce (skóre ve škále HAMD < 8). Někteří autoři dodávají, že bezpříznakové stadium musí trvat nejméně 8 týdnů (40). Alternativně je používáno jako kritérium remise více než 75% redukce depresivní symptomatologie (20). *Úzdrava* je stav dlouhodobé remise. Časové ohraničení nástupu úzdravy je udáváno různě, nejčastěji po 6–12 měsících remise. *Relaps* je návrat symptomů v období remise, tj. nové vzplanutí příznaků původní depresivní epizody. *Rekurence* je návrat symptomů v období úzdravy, tj. nová epizoda depresivní poruchy.

Akutní léčebná perioda

Cílem akutní etapy léčby je plné potlačení symptomů a dosažení remise (50). Při léčbě lehkých forem depresivní poruchy může být při preferenci pacientem užita farmakoterapie. Druhou možností je specifická psychoterapie. Léčba antidepresivy by měla být užita při terapii středně těžkých a těžkých forem onemocnění (86). Při léčbě těžkých depresivních epizod s psychotickými příznaky by měla být užita kombinace antidepresiv s antipsychotiky nebo elektrokonvulzivní terapií (6). O akutní léčebné periodě mluvíme v době od nasazení antidepresiva po čas, kdy se objeví jeho terapeutický účinek. V případě příznivé odpovědi na léčbu trvá asi 6–16 týdnů. Efekt antidepresiv není okamžitý, ale zpravidla se zřetelněji projevuje za 3–6 týdnů podávání, do dosažení remise to však může trvat i více týdnů. Účinnost antidepresivní léčby je srovnatelná jak mezi skupinami, tak v rámci jednotlivých skupin (8, 25). V tomto období se objevují nejvýraznější nežádoucí účinky medikace a je riziko nedostatečné spolupráce pacienta. Pokud po 4 týdnech antidepresivní léčby není dosaženo odpovědi, nelze již podle některých autorů očekávat další zlepšení (96). Přesto je doporučováno titrovat dávku antidepresiva na maximální tolerovanou dávku a pokračovat v léčbě další 4 týdny u dosavadních nonrespondérů a až 6 týdnů u parciálních respondérů (78, 113). Maximální doba léčby jedním antidepresivem bez dosažení alespoň parciální odpovědi bývá 8 týdnů (5, 36). Důležité je *pokračovat v léčbě dostatečně dlouho a v dostatečné dávce*. Nejlepší cestou k vytvoření farmakoresistence je brát lék týden nebo 14 dní a pak přejít pro údajnou neúčinnost na jiný. Je proto důležité užívat léky dostatečně dlouhou dobu, i když zpočátku se pacientovi může zdát, že jejich vedlejší účinky (např. útlum, sucho v ústech, zácpa, občas rozmazané vidění, závratě při náhlé změně polohy) jsou výraznější než pomoc, kterou přinášejí. Na vedlejší účinky se však pacient již během 1–2 týdnů adaptuje. Zvládnání nežádoucích účinků začíná přípravou

pacienta při psychoedukaci. Má být v době nasazení léků informován o nejčastějších nežádoucích účincích, které se mohou objevit. Kontakt s pacientem v této fázi léčby má být častý, protože nemocný potřebuje ujištění, posilování naděje na zlepšení, povzbuzování v užívání léků, povzbuzování, aby pro nežádoucí účinky léčbu nepřerušil, pokud jsou únosné, s vysvětlením, že v průběhu času dojde k jejich zmírnění nebo vymizení. Pokud podpora a ujišťování ke zvládnutí nežádoucích účinků nestačí, mohou být zvládnuty snížením dávky léků, změnou časového režimu jejich podávání nebo podáním přídatné medikace (např. anxiolytika při insomnii nebo úzkosti způsobené na počátku podávání SSRI, laxativa při zácpě). Cholinergní agonisté mohou být použity pro léčbu anticholinergních účinků TCA. Pokud tyto strategie nepomohou a antidepresivum pacient nesnáší, je na místě změna medikace. Často pomůže i jednoduchá změna za jiný lék stejné skupiny, protože pacienti mívají různé reakce na podobné léky.

Než určitou léčbu označíme za selhávající a pacienta za rezistentního k určitému léku, měl by být podroben přiměřenému léčebnému pokusu. Takový pokus je definován jako léčba adekvátní dávkou antidepresiva podávaná dostatečně dlouhou dobu. Doporučené dávky jsou publikovány u všech antidepresiv a antidepresivum by mělo být podáváno minimálně 4–6 týdnů (i když někteří experti doporučují rozmezí 8–12 týdnů), než lék u daného pacienta označíme za neúčinný. Hladiny antidepresiva v krvi mohou pomoci klinikovi optimalizovat léčbu. Krevní koncentrace jsou stanoveny pro TCA (např. terapeutické okno pro imipramin a desipramin je 150–300 ng/mL, pro nortriptylin 50 až 150 ng/mL), nemají však větší klinický význam u IMAO ani u SSRI (pokud neměříme možnou toxicitu či adherenci pacienta).

Všechny další intervence doplňující primární léčbu antidepresivy jsou označovány jako přídatná léčba (126) a zahrnují postupy farmakologické i nefarmakologické. Kombinace AD s benzodiazepiny v akutní léčbě snižuje pravděpodobnost vyřazení pacienta z léčby celkově i pro nežádoucí účinky. Kombinovaná léčba přináší rychlejší zlepšení stavu, ale rozdíl v účinnosti oproti monoterapii antidepresivem již není statisticky významný mezi 6.–8. týdnem léčby (53). Podávání benzodiazepinů v akutní fázi léčby snižuje úzkost a napětí. Podáváme je krátkodobě (několik týdnů), protože jejich rizikem je vznik závislosti, která se objevuje u 1/3 pacientů již za 4 týdny (87, 118). To je také důvod, proč by benzodiazepiny měly být postupně vysazeny po nástupu účinku antidepresiva. Pacient by měl být s tímto rizikem vzniku závislosti seznámen (20). Zvážen musí být přínos léčby oproti možným vedlejším účinkům (útlum psychomotorického tempa,

snížení pozornosti, poruchy paměti a jiná kognitivní postižení). Benzodiazepiny by neměly být podávány pacientům, v jejichž anamnestických údajích nalézáme údaje o předchozím abúzu alkoholu nebo jiných psychoaktivních látek. Trvání léčby by mělo být časově omezené, doporučená doba jsou 4 týdny. Hypnotikum ordinujeme tehdy, jestliže mezi hlavní příznaky deprese patří také některá z forem insomnie, antidepressiva dosud nezačala plně účinkovat nebo jejich podávání vyvolalo vznik nespavosti a nebyla efektivní opatření související se spánkovou hygienou (zejména restrikce kofeinových nápojů, alkoholu, nepřiměřeného cvičení či jídel v pozdních hodinách). Psychotické symptomy při depresích odpovídají na kombinovanou léčbu antidepressivy a antipsychotiky výrazněji a rychleji než při použití jednoho každého zvlášť (105, 119).

Je nutné zdůraznit, že cílem léčby depresivní poruchy je dosažení remise a nikoliv pouze odpovědi na léčbu. Jak již bylo uvedeno, přítomnost reziduálních symptomů zvyšuje riziko následného relapsu. Pro praktický postup v léčbě to znamená pečlivé sledování reziduálních příznaků, a pokud k jejich vymizení nedojde v průběhu další léčby po dosažení odpovědi, je na místě zvážení obdobných postupů (augmentace, kombinace, psychoterapie) jako při parciální odpovědi na léčbu (15). Na prvním místě je opět zvýšení dávky, augmentace či psychoterapie. Kognitivně behaviorální psychoterapie je účinná v léčbě reziduálních depresivních příznaků (45, 93).

Pokračovací léčba

V případě dobrého efektu je velmi důležité nepřerušit léčbu antidepressivy předčasně. Hlavním úkolem této etapy léčby je udržení plné remise a psychosociální adaptace v průběhu následujících měsíců (23). Antidepressivum a jeho dávka by měly být zachovány stejné jako v akutní fázi léčby. Cílem pokračovací léčby je tedy zabránit relapsu. To by mohlo způsobit rychlý návrat příznaků. Doporučení o tom, jak dlouhá by měla být udržovací léčba, se mezi odborníky liší. WHO doporučuje období minimálně 6 měsíců a APA (5) 16 až 20 týdnů od dosažení plné remise příznaků (97). V případě těžké depresivní epizody je na místě zvážit její prodloužení (36, 108). Keller et al. (64) zjistili, že pokud měl pacient více než 3 předchozí epizody deprese nebo pokud trpí komorbidní dystymií, predikuje to vyšší incidenci relapsů a pacient by měl mít i delší periodu pokračovací léčby a mělo by se uvažovat o profylaktické léčbě. Raboch a Anders (97) uvádějí, že po první epizodě léčbu podáváme devět měsíců od chvíle dosažení remise. Dva roky jsou doporučeny po druhé epizodě onemocnění nebo v případě, že předcházel vážný suicidální pokus, je přítomna pozitivní rodinná zátěž depresivní poruchy, nemocný je ve věku 65 let a starší nebo je remise

Tabulka 6. Antidepressiva a přírůstek na hmotnosti

| Neutrální účinek | Equivokální účinek | Pravděpodobně hmotnost zvyšují |
|-------------------------|--|--|
| bupropion venlafaxin | fluoxetin sertralin citalopram escitalopram | většina TCA paroxetin trazodon mirtazapin |

Tabulka 7. Antidepressiva a jejich sexuální nežádoucí účinky

| Minimální účinek | Malý až střední účinek | Významný účinek |
|------------------|---|---|
| bupropion | venlafaxin sertralin citalopram escitalopram | většina TCA paroxetin fluoxetin trazodon mirtazapin |

neúplná. Pokud proběhly již tři epizody onemocnění, měla by léčba trvat pět let. K celoživotnímu podávání bychom měli přistoupit po čtvrté epizodě depresivní poruchy (29, 86). Všeobecně se doporučuje pokračovat během pokračovací léčby se stejným preparátem ve stejné dávce, jaká byla použita během akutní léčby (51).

Během pokračovací léčby mohou být určité nežádoucí účinky důležitější než během léčby akutní. Jak přibírání na váze, tak sexuální dysfunkce mohou pacienta odradit od užívání antidepressiva i přesto, že mu v akutní fázi velmi pomohlo. Etiologie těchto nežádoucích účinků souvisí převážně s jejich účinkem na receptory. Někdy se tyto receptorové účinky špatně předpovídají, protože mohou být mnohčetně determinovány a mohou být důsledkem blokády histaminových a serotoninových receptorů, ale také mohou souviset s jejich down-regulací. To může vysvětlit, proč určitá medikace, jako jsou např. SSRI, vede na počátku ke snížení apetitu a později při chronickém užívání může naopak vést k přibírání. Ze třetí generace léků způsobuje největší váhové přírůstky mirtazapin (56). I když je těžké sumarizovat z řady otevřených a metodologicky odlišných studií, srovnání přírůstků na hmotnosti u některých antidepressiv je uvedeno v tabulce 6.

Prevence přírůstků na váze v průběhu léčby je podobná jako u obezity a patří sem různé přístupy – od behaviorální intervence po užívání medikace. Zdá se, že inhibitor lipázy orlistat by mohl proti iatrogennímu přibírání pomoci (10). Rozhodnutí převést pacienta pro nadměrný váhový přírůstek na jiný preparát je na místě. U některých pacientů je přibírání na váze naopak žádoucí vedlejší účinek – pak je podávání látek jako je mirtazapin velmi doporučováno.

Nejčastější nežádoucí sexuální účinky antidepressiv jsou opožděný orgasmus a pokles libida. Velmi řídko se může objevit po antidepressivech impotence. Priapismus se někdy objeví při podávání trazodonu. Souhrn sexuálních vedlejších účinků antidepressiv je uveden v tabulce 7.

K léčbě sexuálních nežádoucích účinků antidepressiv jsou podávány různé preparáty: yohimbin,

buspiron a bupropion, které mají omezený nebo diskutabilní efekt. Jedna studie popsala účinnost podávání sildenafilu u mužů s erektilní dysfunkcí po antidepressivech (88). Podobně jako u přibírání na váze někdy může pomoci přeměna na jiné antidepressivum ze stejné skupiny.

Ukončení léčby

U pacientů s jedinou epizodou deprese bývá léčba po udržovací periodě ukončena. Některá antidepressiva, zejména ta s krátkým poločasem vylučování, potřebují postupné snižování dávek před úplným vysazením, jinak hrozí příznaky z vysazení. Nemělo by dojít k rychlejšímu vysazování než o 25 % dávky za 1 týden (123). To platí pro všechna TCA, která mají cholinergní rebound, pokud jsou vysazena náhle; venlafaxin; a z SSRI pro sertralin, citalopram a paroxetin, u kterých se při náhlém vysazení objevují příznaky z vysazení, jako je únava, nespavost, žaludeční potíže, příznaky jako u chřipky. TCA se obvykle snižují o 25–50 mg/den každé 2–3 dny, SSRI vyžadují postupné snižování po 1–2 týdnech. Fluoxetin s dlouhým poločasem vylučování se dá vysadit i najednou. Po vysazení je pacient upozorněn na příznaky rekurence poruchy. Časná detekce příznaků umožňuje časně zahájení léčby.

Profylaktická léčba

Pro některé pacienty není přerušení léčby po udržovací periodě vhodné nebo možné. K tomu, zda se rozhodnout pro dlouhodobou profylaktickou léčbu, bývá jako rozhodující faktor považována chronicita onemocnění. Profylaktická léčba je určena k zabránění rekurence deprese, snižuje riziko rekurence o cca 70–80 % (54). Pacienti, kteří prodělali tři nebo více epizod deprese, a pacienti s chronickým průběhem onemocnění jsou typickými kandidáty pro profylaktickou léčbu. K rizikovým faktorům rekurence depresivní poruchy patří vícečetné depresivní epizody v anamnéze, přetrvávání dystymních či reziduálních příznaků v udržovací fázi, komorbidita neafektivních psychických poruch a přítomnost somatického onemocnění (5). K dalším faktorům,

Tabulka 8. Indikace profylaktické léčby depresivní poruchy (20)

1. Pacient prodělal 3 a více epizod depresivní poruchy
2. Pacient prodělal 2 epizody depresivní poruchy s rychlou rekurencí či jejím zvýšeným rizikem (rodinná anamnéza, psychotická deprese, závažná předchozí epizoda)
3. Pacient, u kterého začala deprese po 60. roce věku
4. Přání pacienta

Upraveno dle Rush, 1999

Tabulka 9. Dávkování léků používaných v augmentaci a jejich obvyklé nežádoucí účinky (podle Bareš a Praško 2004)

| AUGMENTUJÍCÍ LÁTKA | DÁVKA | OBVYKLÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY |
|--------------------|--------------------------------|--|
| lithium | 600–1200 mg/d (0,4–0,6 mmol/l) | třes, svalová slabost, žízeň, zvracení, polyurie, útlum, kognitivní zpomalení |
| buspiron | 25–50 mg/d | závrať, zvracení, sucho v ústech, insomnie, nervozita |
| trijodtyronin | 25–50 mg/d | insomnie, třes, cefalgie, nauzea, průjem, zvýšení či snížení chuti k jídlu, nesnášenlivost tepla |
| pindolol | 7,5 mg/d | nauzea, zvracení, bolest hlavy, únava |
| risperidon | 1–3 mg/d | extrapyramidové nežádoucí účinky |
| olanzapin | 5–20 mg/d | nárůst hmotnosti, sedace, anticholinergní nežádoucí účinky |

kteří mohou přispět k rozhodnutí o potřebě profylaktické léčby, je závažnost indexové epizody deprese. Indikace profylaktické léčby uvádí tabulka 8.

Data ze studií svědčí o tom, že vysazení anti-depresiv i po 3leté remisi ještě může znamenat zvýšené riziko rekurence (128). O tom, jak má být profylaktická léčba dlouhá, není jasná shoda. Pokud jde o opakovanou depresi, je vhodné prodloužit podávání anti-depresiv na dobu nejméně 2 let. Profylaktická léčba má v zásadě délkou trvání přesahovat období mezi dvěma epizodami a anti-depresivum by mělo být podáváno v dávce, která měla účinek v léčbě akutní (50, 51, 58) – při 3 a více epizodách na pět let. Názory autorů však kolísají mezi 5 lety a celoživotní profylaxi. V případě vyššího počtu rekurencí v anamnéze je vhodné pokračovat v podávání léků celý život. Účinnost profylaktické léčby může zvýšit přidání psychoterapie k farmakoterapii. Kontrolované studie ukázaly, že samotná psychoterapie byla v udržovací léčbě méně účinná než farmakoterapie (1, 12, 50, 70), v kombinaci s AD však účinnější než samotná anti-depresiva (20, 26, 46, 99).

Přístupy k léčbě rezistentních pacientů

Ve většině případů se objevuje terapeutická odezva na podávané anti-depresivum za 3–4 týdny. Když pacient referuje o částečné odpovědi, léčba může jednoduše pokračovat a můžeme čekat na další zlepšování. Dokud není dosaženo prohloubení léčebné odpovědi, není nutná další intervence. Na první nasazené anti-depresivum reaguje klinicky významným zlepšením kolem 50–75% léčených. Kolem 30–45% pacientů však nereaguje na léčbu

prvním anti-depresivem, či ji netoleruje (44). Plné remise dosáhne asi jen kolem 30–50% léčených.

Prvním krokem v léčbě pacienta neodpovídajícího na léčbu je vyloučení tzv. pseudorezistence, tj. stavu, který skutečnou rezistenci imituje (20):

1. Vyloučit přítomnost somatického onemocnění, které může způsobovat sekundární depresi, a ověřit možnost depresogenního působení léků.
2. Ověřit diagnózu deprese a eventuálně komorbiditu jiného psychiatrického onemocnění. Depresivní příznaky se vyskytují u mnohých psychiatrických poruch, které však vyžadují jiný způsob léčby, či mají odlišný průběh a prognózu (závislosti, poruchy osobnosti, demence, psychotické deprese).
3. Ověřit předchozí způsoby léčby (farmakologická anti-depresivní léčba – dávka a doba podání, způsob psychoterapie, EKT, spolupráce v léčbě).

K překonání rezistence na anti-depresivní léčbu máme k dispozici několik přístupů. Patří k nim prodloužení léčby, zvýšení dávky anti-depresiva, změna anti-depresiva (ve stejné farmakologické skupině či mezi různými farmakologickými skupinami), augmentace a kombinace anti-depresiv, elektrokonvulze, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a psychoterapie (20).

V případě částečné terapeutické odezvy, když nejsou signály dalšího zlepšování, je vhodné uvažovat o kombinaci (s jiným anti-depresivem) či augmentaci (přidání jiné látky) léčbě. Možné léky pro augmentaci jsou lithium, další tymoprofylaktika, tyreoidální hormony, buspiron, stimulancia a antipsychotika.

Lithium je v léčbě unipolární deprese používáno především v augmentaci TCA a SSRI při nedostatečné odpovědi na léčbu (14, 22, 24). Obvykle se začíná s nízkou dávkou lithia (300 mg dvakrát denně), která se zvyšuje do dosažení terapeutické hladiny (0,6–0,8 mEq/l). Obvykle trvá 3–6 týdnů do terapeutické odezvy (95). Pokud bylo lithium použito úspěšně v augmentaci, tak jeho kombinace s AD v pokračovací léčbě zvyšuje jejich účinnost (21).

O účinnosti dalších tymoprofylaktik valproátu a karbamazepinu v léčbě unipolární deprese jsou až na výjimku 1 kontrolované studie s karbamazepinem k dispozici pouze data z otevřených studií, která hovoří o nízké účinnosti (16, 37, 113). Lamotrigin prokázal dobrou účinnost v monoterapii v léčbě bipolární deprese (28). V léčbě unipolární deprese jeho účinnost prokázaly zatím pouze dvě malé otevřené studie (18, 49).

Trijodtyronin (T-3) je v augmentaci TCA účinnou metodou k překonání nedostatečné odpovědi na léčbu a urychluje nástup účinku anti-depresiv (3, 13). Kontrolovaná data o augmentaci neúspěšné léčby SSRI pomocí T-3 nejsou k dispozici. Suplementace tyreoidálními hormony obvykle začíná podáváním 25 µg trijodtyroninu na den, která se zvyšuje na 50 µg na den (pokud je potřeba), a podává se nejméně 3 týdny (27). Mezi psychostimulanciemi byla úspěšně použita augmentace methylfenidátem a dextroamfetaminem. Také atypická antipsychotika byla úspěšně použita k augmentaci terapeutického efektu anti-depresiv: v jedné studii měla u rezistentních pacientů kombinace olanzapinu s fluoxetinem větší efekt než každý z léků samotný (116).

Přidání buspironu k SSRI při nedostatečné odpovědi na léčbu bylo úspěšné v otevřených studiích, ale placebem kontrolované studie jejich výsledky nepotvrdily (11, 74). Buspiron se podává v dávce 25–50 mg/den alespoň po dobu 3–4 týdnů.

Antipsychotika 1. generace (perfenazin, levomepromazin, thioridazin, haloperidol, pimozid, chlorprothixen, chlorpromazin aj.) mají dlouhou tradici použití v léčbě depresivní poruchy, a to především v léčbě psychotické deprese, kde jejich kombinace s TCA zůstává metodou volby (20). Antipsychotika 2. generace (klozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, amisulprid, aripiprazol aj.) jsou však v dnešní době u depresivní poruchy používána častěji. Některé studie prokázaly anti-depresivní účinek antipsychotik 2. generace v monoterapii (84, 121). Použití antipsychotik 2. generace v augmentaci SSRI je relativně novým postupem léčby rezistentní depresivní poruchy. Po úspěšném použití risperidonu v malé otevřené studii (90) byla účinnost augmentace ověřena i v dvojité slepé studii pro olanzapin (115). Předností kombinované léčby SSRI s olanzapinem byl rychlejší nástup účinku (konec 1. týdne).

Tabulka 10. Terapeutické možnosti pro pacienty s farmakorezistentní depresí (27)

| Léčba | Účinnost | Replikabilita |
|---|----------|---------------|
| augmentace lithiem | +++ | +++ |
| elektrokonvulze | +++ | +++ |
| augmentace trijodtyroninem | ++/+++ | ++ |
| augmentace stimulanciemi | + / ++ | ++ |
| estrogeny | 0/+ | ++ |
| kombinace TCA-SSRI | + | + |
| kombinace SSRI-atypická anti- psychotika | ++ | ++ |
| rTMS | ++ | + |
| stimulace nervus vagus | ++ | + |

rTMS = repetitivní transkraniální stimulace

účinnost: 0 = neúčinné; + = mírně účinné; ++ = středně účinné; +++ = vysoce účinné

replikabilita: + = otevřené studie a pilotní studie; ++ = několik kontrolovaných studií podporuje, ale jsou nutné další; +++ = četné kontrolované studie s konzistentními výsledky

V případech, že první lék neměl žádný nebo minimální účinek, je na místě jeho záměna za jiný. Jsou sice nějaké důkazy o tom, že po nedostatečné odezvě na jeden lék z určité skupiny může mít jiný lék téže skupiny efekt (126), zdá se, že větší naděje na určitý efekt je při změně na lék jiné skupiny (127). Při přechodu na lék inkompatibilní skupiny (např. z SSRI na IMAO) je potřebné ponechat adekvátní čas pro klearenci antidepressiva.

Kombinace AD dosahují v léčbě rezistentní deprese odpovědi u 2/3 léčených pacientů (73). Použití kombinace či augmentace antidepressiv by mělo vycházet z logiky jejich mechanismu účinku. Kombinujeme mechanismy účinku, nikoliv pouze

léky. Naším cílem by mělo být dosažení synergie účinku. Dvěma různými farmakologickými přístupy zesilujeme účinek na jeden neurotransmiterový či jemu odpovídající receptorový systém (SSRI a bupropion – serotonin) či ovlivňujeme více neurotransmiterových či receptorových systémů (SSRI + NDRI – serotonin, dopamin, noradrenalin). Není však možné hledat pouze synergické působení ordinovaných látek, ale je nutné i ověřit, zda byly využity možnosti ovlivnění jednotlivých neurotransmiterových a receptorových systémů, tj. zda nebylo opomenuto ovlivnění některého ze systémů, zda naplánovaná léčba je z hlediska předpokládaného mechanismu účinku nová, či je pouze replikací

předešlého postupu, a zda kombinace nemůže vést k nebezpečné interakci mezi léky. K často uváděným kombinacím antidepressiv v literatuře patří SSRI + TCA (při kombinaci fluoxetinu a desimipraminu je nutné monitorovat hladinu TCA v plazmě, hrozí její několikanásobné zvýšení) a NaSSA + SSRI, jejichž účinnost je ověřena dvojitě slepými studiemi vůči placebo či komparátoru (30, 85). Kombinace NDRI + SSRI či SNRI a NARI + SSRI byla studována pouze v otevřených studiích (63, 111). Ve starší literatuře je doporučována i kombinace dvou TCA, například maprotilinu a klomipraminu v infuzích, kterou ověřila rozsáhlá otevřená studie (69).

Použití nefarmakologické augmentace je nejvíce známo při přidání psychoterapie. Studie Kellera et al. (2000) ukazuje, že kombinovaná farmakoterapie s psychoterapií má významně větší efekt než kterákoliv léčba samotná. Elektrokonvulzivní léčba může pomoci řadě pacientů, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu antidepressivy. Další zatím spíše experimentální možností je použití rTMS anebo stimulace nervus vagus.

Tabulka 10 uvádí terapeutické možnosti pro pacienty s farmakorezistentní depresí (podle 27).

Práce byla podpořena projektem
1M0002375201

doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Psychiatrické centrum, Ústavní 91,

181 03, Praha 8,

e-mail: prasko@pcp.lf3.cuni.cz



SARI
SEROTONIN ANTAGONIST
REUPTAKE INHIBITOR

TRITTICO[®] AC

trazodoni hydrochloridum

KOMPLETNÉ ANTIDEPRESÍVUM S ÚČINKOM

- ANTIDEPRESÍVNÝM
- ANXIOLYTICKÝM
- HYPNOTICKÝM

INHIBÍTOR REUPTAKE SEROTONÍNU + BLOKÁTOR 5-HT_{2A} RECEPTOROV
Minimum serotoninových nežiadúcich účinkov pri zachovanom antidepressívnom účinku.

Zloženie: Trazodoni hydrochloridum. **Indikácie:** Depresie rôznej etiológie, vrátane typov sprevádzaných anxiétou, poruchami spánku, sexuálnymi dysfunkciami neorganického pôvodu. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na trazodon alebo niektorú inú zložku lieku, otrava alkoholom a hypnotikami, čerstvý infarkt myokardu. **Tehotenstvo a laktácia:** Prípravok by nemal byť podávaný najmä v 1. trimestri gravidity a počas laktácie. **Nežiaduce účinky:** Ospalosť, bolesti hlavy, nauzea a zvracanie, slabosť, znížená bdelosť, strata váhy, tremor, suchosť v ústach, bradykardia, posturálna hypotenzia, edém, zápcha, hnačka, rozmazané videnie, nepokoj, konfúzne stavy, nespavosť a kožný raš, poruchy chuti, bolesti svalov alebo kĺbov, sčervenanie očí, pocit upchatého nosa, edém, únava, závraty, asténia, strata chuti k jedlu. Vzácné príznaky: **Dávkovanie:** U ľahších a stredných foriem depresii sa podáva 75 – 150 mg trazodonu v jednej dennej dávke obvykle večer. U stredne závažných foriem sa podáva 150 – 300 mg denne v dvoch čiastkových dávkach, najlepšie popoludní a večer. Pri dosiahnutí plného antidepressívneho účinku možno postupne prejsť na udržiavacie dávkovanie 150 mg denne. V ambulantnej praxi je maximálna denná dávka 400 mg, u hospitalizovaných pacientov 600 mg. Pri liečbe erektilnej dysfunkcie zapríčinené depresívnym ochorením sa odporúča 150 – 200 mg denne. **Veľkosť balenia:** 30×75 mg, 20×150 mg, 60×150 mg. **Datum poslednej revízie SPC:** Október 2000. Výdaj prípravku je viazaný na lekársky predpis, prípravok je hradený zdravotnými poisťovňami.



GSE
PHARMACEUTICALS
HANDELS GMBH

Júnova 33, 831 01 Bratislava, tel. 02/59 20 73 20