

Farmakoterapie hospitalizovaných depresí

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

V současné době máme k dispozici širokou paletu antidepresiv, avšak pouze u části léčených dosáhneme remise. Jedním z důvodů je nepochybně skutečnost, že depresivní porucha je velmi heterogenní skupina. Chybí nám markery onemocnění a diagnostika spočívá na počtu a do určité míry závažnosti příznaků. V klinických studiích je základní vstupní kritérium určitá výše skóre hodnotících škál. V běžné, zvláště ambulantní klinické praxi zatím stále používáme spíše obecnější hodnocení efektu léčby. V poslední době se ukazuje, že mezi novějšími antidepresivy nejsou jenom rozdíly ve snášenlivosti, ale také v účinnosti. Potvrzuje se, že efekt antidepresiv vůči placebo se zvyšuje se závažností deprese. Toto zatím není zohledněno v současně platných algoritmech.

Klíčová slova: závažná deprese, diagnóza, léčba, účinnost, snášenlivost.

Pharmacotherapy in hospitalized depressed patients

Nowadays, we have at our disposal a large spectrum of antidepressants; however, only in a part of patients a remission is achieved. One of the reasons, undoubtedly, is the fact that depressive disorder represents a very heterogeneous group. We have no robust markers of the disease and the diagnosis is based on the number and to a certain degree on the severity of the symptoms. In clinical trials an important inclusion criterion is a score of the evaluation scales. In a common, especially out-patient clinical practice, we are using a more general evaluation of the treatment effect. Among newer ADs there are differences not only in tolerability but also efficacy. Effect of AD again placebo is increasing with the severity of depression. These findings have not yet been taking into consideration in the contemporary recommended guidelines.

Key words: severe depression, diagnosis, treatment, efficacy, tolerability.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (5–6): 154–157

Depresi dnes léčí praktičtí (rodinní lékaři) a specialisté, psychiatři v ambulancích. K hospitalizaci v psychiatrických zařízeních přichází převážně těžké a/nebo farmakorezistentní deprese. Přesné údaje o zastoupení středně těžkých a těžkých depresí u hospitalizovaných nemocných v psychiatrických zařízeních v ČR nejsou dostupné. Orientačně vycházíme z našeho rozboru nemocných s depresivní poruchou, kteří byli během dvou roků hospitalizováni na Psychiatrické klinice v Brně. Zjistili jsme, že u 79,2 % hospitalizovaných v průběhu dvou roků se jednalo o středně těžkou a těžkou depresi, u 11 % o psychotickou depresi dle propouštěcí diagnózy (1). Zjednodušeně lze říci, že pokud mluvíme o léčbě deprese za hospitalizace, mluvíme převážně o středně těžkých a těžkých depresích a o depresích, které nezareagovaly z jakýchkoliv důvodů na ambulantní léčbu. Chronické subsyndromální nebo mírné deprese, i když nereagují dobře na léčbu, zůstávají spíše v péči ambulantních specialistů.

Současná léčba deprese

V současné době máme k dispozici několik desítek antidepresiv (AD), a přesto není u řady nemocných první farmakoterapeutická kúra úspěšná. Je také známo, že s každou další antidepresivní kúrou se šance na úspěch snižuje (2). Jaké jsou možné důvody této situace?

1. Diagnostika

Depresivní porucha představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění. Robustní neurobiologické markery zatím chybí, i když máme řadu kandidátů.

Hypotéza o patofyziologii deprese a mechanismu účinku AD se v posledních letech velmi změnila. Dle současné představy je v etiopatogenezi deprese významná kromě monoaminergní dysfunkce neuroplasticita a důležitý mediátor neuroplasticity glutamát. Častá je hyperaktivace imunitního systému (zvýšení prozánětlivých cytokinů), která hraje roli v regulaci synaptické plasticity. U deprese nacházíme strukturální a funkční změny, i když méně konzistentně než u schizofrenní poruchy (nejčastěji snížení objemu prefrontálního kortexu, hippocampu, snížení velikosti neuronů a denzity glie). Uvedené změny souvisí s geneticky podmíněnou vulnerabilitou a vlivem zevních faktorů. Hypotézy o patofyziologii a farmakoterapii deprese se postupně vyvíjely od jednoduché monoaminergní hypotézy přes receptorovou hypotézu a hypotézu o adaptaci přenosu signálu ke změnám přenosu signálu za receptorem a genové expresi až k aktuální hypotéze neuroplasticity (3, 4).

V klinické praxi proto stále vycházíme při stanovení diagnózy a její závažnosti ze stanovení příznaků a jejich počtu. Dle platné Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10) je středně těžká a těžká deprese dána 6, respektive 8 z uvedených přízna-

ků. Zatímco u mírné deprese může být dostačující psychoterapie, u středně těžké a těžké deprese je na místě léčba biologická, na prvním místě AD. Při hodnocení závažnosti deprese je důležité, jak onemocnění narušuje fungování nemocného. Pokud je narušeno zvládnání problémů všedního dne na subjektivní úrovni, považujeme depresi spíše za mírnou, pokud dochází objektivně k narušení fungování, máme tendenci hodnotit depresi jako těžkou.

Pro přesnější diagnostiku jsou vhodná strukturovaná diagnostická interview, např. M.I.N.I. (Mini-International Neuropsychiatric Interview) a SCID-CV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder, Clinician Version), která se však běžně v klinické praxi neuvžívají (5, 6).

2. Farmakoterapie deprese

Současné trendy – měřitelný efekt léčby

Dle současných trendů by léčba měla být založená na důkazech („evidence-based“) a její efekt měřitelný („measurement-based“). V rámci běžné klinické praxe je požadavek měření účinnosti problematický a není zatím psychiatry zcela akceptován. Pohled do historie ukazuje, že v počátcích 60. let byly publikovány první studie poukazující na účinnost antidepresiv. V 80. letech byla uvedena Hamiltonova škála deprese (HAMD), později doplněná škálou Montgomeryho-Asbergové (MADRS). V 90. letech byla definována odpověď

na léčbu ($\geq 50\%$ redukce celkového skóre uvede-
ných škál) a remise (tabulka 1).

Dosažení remise je dnes již pevně zabudo-
váno do standardů léčby a stává se primárním
cílem. Další vývoj spočívá v zahrnutí funkčních
kritérií. Přínos ČR spočíval ve vývoji originálních
českých AD včetně jejich klinického zkoušení.
Nesmírným přínosem byly také vlastní hodnotící
škály (FKD, 7). Použití různých škál kromě měření
efektu léčby také pomáhá stanovit závažnost
deprese a její dynamiku. Dnes patří ke známým
nástrojům pro měření deprese kromě již uve-
dených škál 16položkový Quick Inventory of
Depressive Symptomatology. Má 2 verze – sebe-
hodnotící (QUIDS-SR16) a hodnocenou lékařem
(QUIDS-C16). Dále se prosazuje Patient Health
Questionnaire (PHQ) a Beckův sebehodnotící do-
tazník (BDI) je dlouhodobě znám (8) (tabulka 1).

Pro primární péči bylo vyvinuto struktu-
rované interview PRIME-MD (Primary Care
Evaluation of Mental Disorders), které zahr-
nuje dvě základní otázky týkající se deprese
a má více verzí včetně počítačové, kterou lze
aplikovat telefonicky (9).

Psychiatrii nejsou příliš ochotni tyto škály
používat. Na základě dotazu 5 000 psychiatrů
v Anglii se zjistilo, že více než polovina psychiatrů
nikdy žádnou škálu neužila. Řada z nich uváděla,
že jde o přílišné zjednodušování problematiky, je
to pseudovědecké, aplikace škál odvádí terapeuty
od navození terapeutického vztahu (10).

V této souvislosti je nutné si uvědomit,
že na obecný dotaz obvykle obdržíme obec-
nou odpověď. U nemocného s depresí je nutné
klást specifické dotazy dle dg. kritérií, které nejsou
časově náročné a trvají kolem 5 minut. Konkrétně
se jedná o dotazy na náladu, spánek a chuť k jídlu,
únavu, zájem a prožitky radosti, soustředivost,
sebehodnocení a pocity viny, myšlenky na sebe-
vraždu, dotaz na zvládnutí běžných povinností.

Současné trendy – léčba založená na důkazech

Největší důraz je kladen v různých algorit-
mech (standardech či vodítcích) na látky, kte-
ré mají dostatečně silný důkaz účinnosti – tj.
pozitivní placeboem a aktivním komparátorem
kontrolované studie, s dostatečným počtem
nemocných a více měřitelnými výstupy.

Algoritmy farmakoterapie deprese

Účinnost

Dostupná AD většinou mají dostatečné dů-
kazy o své účinnosti, proto jsou v současných
algoritmech uváděna jako první volba. Avšak

Tabulka 1. Aktuálně nejvíce používané škály (modifikováno dle 8)

	Hodnotitel	Co měří	Skóre remise
Hamiltonova škála pro depresi (HAMD)	Lékař	Závažnost příznaků	≤ 7 (HAMD 17) ≤ 8 (HAMD 21)
Montgomeryho-Asbergové škála pro depresi (MADRS)	Lékař	Závažnost příznaků	≤ 10
Quick Inventory for Depressive Symptomatology (QUIDS)	Lékař nebo nemocný	16 položek identifikuje příznaky	≤ 5
Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	Sebehodnotící dotazník	9 položek frekvence příznaků	≤ 4
Beckův dotazník (BDI)	Sebehodnotící dotazník	21 položek depresivní postoje	≤ 9

s rozšiřující se paletou AD si psychiatři začali klást
otázku, zda jsou všechna stejně účinná. S přicho-
dem a masivním rozvojem užívání specifických
inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)
se ukázalo, že klasická tricyklická AD jsou účinnější
u hospitalizovaných nemocných a závažnějších
depresí a SSRI se stala nejoblíbenější léčbou v am-
bulantní praxi. S dostupností duálních AD se opět
otázka rozdílné účinnosti jednotlivých AD otevřela.
Z teoretického hlediska je pochopitelné, že u řady
nemocných bude širší záběr účinnější než ovlivně-
ní jednoho neurotransmiterového systému.

Metaanalýza kontrolovaných studií srovná-
vājících 2 AD ukázala na jasnou superioritu
klomipraminu, venlafaxinu a escitalopramu,
u závažné deprese escitalopramu (11). Nedávno
byl publikován systematický přehled a metaana-
lýza 117 randomizovaných kontrolovaných stu-
dií (25 928 pacientů ve studiích realizovaných
v období 1991–2007) srovnávājících novější AD
(bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram,
fluoxetin, fluvoxamin, milnacipran, mirtazapin,
paroxetin, reboxetin, sertralin, venlafaxin) v akut-
ní léčbě deprese. Když byla zohledněna odpověď
na léčbu a tolerance, uvedli autoři jako optimální
volbu sertralin a escitalopram (12).

Nepochybně jsou SSRI nejčastěji předepiso-
vaná AD hlavně v primární péči a v ambulantní
psychiatrické praxi a jsou obvykle užívána jako
první volba. Aktuální údaje ukazují, že sertralin je
účinnější než fluoxetin a SSRI, jako třída, a proto
byla položena otázka, zda sertralin by neměl být
první volbou. Sertralin jako jediné SSRI ve vyš-
ších dávkách také inhibuje zpětné vychytávání
dopaminu, což lze interpretovat do určité míry
jako duální efekt (12, 13).

Escitalopram je alosterický inhibitor zpět-
ného vychytávání serotoninu (ASRI). Má duální
serotonergní účinek, který je dán vazbou na dvě
místa serotoninového transportéru (primární
místo a alosterické místo) a z toho hypoteticky
vyplývá delší vazba a delší inhibice serotoninov-
ého transportéru. Je nejselektivnější dostupné
serotoninové AD (14). I metaanalýza 16 studií

srovnávājících escitalopram s SSRI a SNRI ukázala,
že escitalopram byl účinnější než SSRI a SNRI (15).
Uvedené výsledky nejsou překvapující, zatím však
do stávājících algoritmů zabudovány nebyly.

Závažnost deprese

Rozdíl účinku AD vůči placebo se zvyšuje
s tíží deprese. U mírné a středně těžké deprese
nemusí být AD příliš účinnější než placebo (16).
Závažnost deprese lze hodnotit dle škál. U klinic-
kého zkoušení AD je jako jedno z významných
zařazovacích kritérií uváděno minimální celko-
vé skóre nejčastěji používaných škál, tj. MADRS
a HAMD, které např. u MADRS bývá minimálně
22–24. Současné algoritmy léčby depresivní
poruchy většinou nerozlišují mezi hospitalizo-
vanými a ambulantně léčenými nemocnými
a mírnou, středně těžkou nebo těžkou depresí.
Nejnoveji publikované kanadské algoritmy ale
uvádějí závažnost jako jeden z faktorů, který
ovlivňuje volbu (17).

Doba podávání a dávka

Dle stávājících algoritmů bychom měli po-
dávat AD v adekvátní dávce po dobu 4 týdnů,
než použijeme jinou strategii při nedostatečném
efektu. Novější údaje poukazují na predikční
význam časného nástupu léčebného účinku.
Toto bylo potvrzeno i u hospitalizovaných ne-
mocných se závažnou depresí (18, 19).

I když v současné době je možnost moni-
torování krevních hladin a rozmezí optimálních
hladin je i u AD známo, není tato možnost využí-
vána, kromě jiného zřejmě i proto, že pojišťovna
tuto metodu neplatí.

Cíl akutní léčby – dosažení remise

Cílem akutní léčby depresivní poruchy je
remise, avšak asi 1/3 léčených remise nedosáhne.
Pro vypracování kvalitních algoritmů je nutné
farmakorezistenci přesně definovat. V běžné
praxi vystačíme s tím, že je farmakorezistentní
nemocný, u kterého dvě antidepressivní kúry
nebyly dostačující. V poslední době byl navržen

Tabulka 2. Několicastupňový model pro kvantifikace rezistence deprese (modifikováno dle 20)

Parametr	Specifikace parametrů	Skóre
Trvání	Akutní (≤ 12 měsíců)	1
	Subakutní (13–24 měsíců)	2
	Chronický (> 24 měsíců)	3
Závažnost	Subsyndromální	1
	Syndromální: mírná	2
	střední	3
	závažná bez psychózy	4
	závažná s psychózou	5
Selhání léčby:		
Antidepresiva	5 úrovní dle počtu medikace:	1–5
Augmentace	ano/ne	1/0
Elektrokonvulze	ano/ne	1/0
Celkem		(15)

několicastupňový model, zahrnující trvání, závažnost a předchozí léčbu (20) (tabulka 2).

Zatím žádné AD nebylo v této indikaci schváleno. K příčinám rezistence kromě pravé biologické rezistence patří nepochybně komorbidita. Kromě úzkostných poruch to jsou poruchy osobnosti a somatická onemocnění. Možnosti léčby farmakorezistentních nemocných zahrnují změnu AD, augmentaci, hlavně atypickými antipsychotiky, a kombinaci AD. Přehledné práce týkající se této problematiky byly opakovaně publikovány i v naší odborné literatuře (1, 21).

3. Společnost, média a deprese

V životě dnešního člověka mají velký vliv média. Deprese, alespoň ve vyspělejší části světa, není již tabuizována a často se o ní hovoří. Média se soustředí i na odborná témata, která někdy mylně interpretují. Jako příklad může posloužit problematika vztahu mezi podáváním antidepresiv a suicidalitou. K pozitivním důsledkům patří, že popularizace tohoto tématu přispěla k povinným registracím všech klinických studií bez ohledu na výsledek. K negativním důsledkům patří i skutečnost, že povinné varování o možném spojení vedlo ke snížení preskripce AD hlavně u dětí a adolescentů s možnými následky zvýšení suicidality (22, 23).

Budoucnost farmakoterapie

Se znalostí a využitím biomarkerů (včetně molekulárně genetických) budeme schopni farmakoterapii deprese individualizovat, tedy zvolit optimální léčbu pro každého individuálního ne-

mocného. Nepochybně přijde ke slovu využití jiných možných mechanismů než monoaminergních – nadějný se jeví zásah do glutamatergního systému, ovlivnění abnormit stresové osy, poruchy imunity, nebo ovlivnění neurogeneze.

Závěry

V současné době je řada zábran v úspěšné léčbě deprese. Nejvýznamnější je heterogenita depresivní poruchy. Závažná deprese, kterou trpí většina hospitalizovaných nemocných, je definována pouze počtem a intenzitou příznaků. V blízké budoucnosti objektivní ukazatelé onemocnění (biomarkery) umožní individualizovanou léčbu. Dále využití jiných než monoaminergních mechanismů nepochybně zvýší účinnost léčby.

Podpora VZ MŠ ČR: (MSM0021622404).

Literatura

1. Češková E. Léčba hospitalizovaných nemocných s deprezí – stačí nám antidepresiva? Čes a slov Psychiatrie 2009; 105: 196–201.
2. Kessing LV. Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. Br J Psychiatry 2008; 192: 290–293.
3. Khairova RA, Machalo-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2009; 12: 561–578.
4. Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. Dialogues Clin Neurosci 2008; 10: 385–400.
5. Sheehan DSV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998; 59(suppl 20): 22–23.
6. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.
7. Vinař O. Rating scale FKD. Activ Nerv Sup 1966; 8: 411–412.

8. Trivedi MH. Tools and strategies for ongoing assessment of depression: a measurement-based approach to remission. J Clin Psychiatry 2009; 70(suppl 6): 26–31.
9. Kobak KA, Taylor LH, Dotti SL, et al. A computer-administered telephone interview to identify mental disorders. JAMA 1997; 278: 945–946.
10. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Psychiatrists in the UK do not use outcome measures. National survey. Br J Psychiatry 2002; 180: 101–103.
11. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22: 323–329.
12. Cipriani A, Furukawa TA, Halanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373: 746–758.
13. Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2008; 69: 1732–1742.
14. Sánchez C. The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 99: 91–95.
15. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2009; 25: 161–175.
16. Fournier JC, De Rubeis RJ, Hollon SF, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. JAMA 2010; 303: 47–53.
17. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord 2009; 117: S26–S43.
18. Szegeđi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. J Clin Psychiatry 2009; 70: 344–353.
19. Van Calker D, Zobel I, Dykierok P, et al. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. J Affect Disord 2009; 114: 243–253.
20. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley Staging Method. J Clin Psychiatry 2009; 70: 177–184.
21. Bareš M. Atypická antipsychotika v augmentaci antidepresiv v léčbě depresivní poruchy. Psychiatr pro Praxi 2009; 10: 122–124.
22. Nierenberg A. Major depressive disorder. Barriers to treatment. CNS Spectr 2009; 14(Suppl 5): 5–7.
23. Libby AM, Orton HD, Valut RJ. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. Arch Gen Psychiatry 2009; 66: 633–639.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceskova@fnbrno.cz

