

DEPRESIVNÍ PORUCHA A JEJÍ LÉČBA

Nejzávažnějším důsledkem deprese může být sebevražda; život si vezme asi 15 % depresivních pacientů a kolem 50 % má v průběhu svého života minimálně jeden sebevražedný pokus. Deprese také zvyšuje riziko smrti u kardiovaskulárních onemocnění. Stále ještě bývá nedostatečně diagnostikovaná a léčená. Protože začíná v čím dál mladším věku, je ekonomicky nesmírně náročnou situací – ve Spojených státech činí náklady na depresi ročně 43,7 miliard dolarů a ve Spojeném království 417 milionů liber.

DIAGNOSTIKA

Pro diagnózu depresivní epizody (mírné, středně těžké, těžké s/bez psychotických příznaků) je podle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize, nezbytná minimálně dvoutýdenní přítomnost pokleslé nálady, snížené energie a aktivity, snížení zájmů a schopnosti se radovat, zhoršené koncentrace, značné unavitelnosti; dále bývají přítomny následující příznaky:

- zhoršené soustředění a pozornost,
- snížené sebevědomí a sebedůvěra,
- pocity viny a bezcennosti (i při atace mírného typu),
- smutný a pesimistický pohled do budoucnosti,
- myšlenky na sebepoškození a sebevraždu,
- poruchy spánku,
- snížená chuť k jídlu.

Za melancholické či ne zcela správné za tzv. somatické jsou označovány ty příznaky, které mají pro nás klinicky větší význam a svědčí pro větší závažnost poruchy: ztráta zájmu nebo ztráta radosti z aktivit, které jsou normálně příjemné, nepřítomnost emoční reaktivity na normálně příjemné události, ranní probouzení o dvě hodiny (nebo i více) dříve než obvykle, ranní pessimismus (deprese je horší ráno), objektivní psychomotorické zpomalení nebo agitovanost, ztráta chuti k jídlu s úbytkem na váze, výrazná ztráta libida. O tomto „somatickém syndromu“ se obvykle uvažuje jen tehdy, jestliže jsou jasně přítomny nejméně čtyři z těchto příznaků.

LÉČBA

Léčit musíme všechny pacienty, kteří naplní diagnostická kritéria pro depresivní poruchu. Před zahájením léčby je nutné postavit přesný léčebný plán – podle pacientovy anamnézy, předchozích postupů, současného klinického stavu (například přítomnosti psychotických příznaků, agitovanosti, úzkosti), podle závažnosti onemocnění, rizika sebevraždy. Pokud je to možné, měly by být vzaty v potaz také pacien-

MUDr. Jiřina Kosová Psychiatrické centrum, Praha

Deprese je závažné, často rekurentní onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou, které postihuje všechny rasy i věkové kategorie. Předpokládá se, že do roku 2020 bude unipolární deprese druhou nejčastější příčinou nemoci na světě – hned za kardiovaskulárními onemocněními. Střední celoživotní prevalence depresivní poruchy je 16,1 %; roční prevalence u dospělých je od 5 do 10 %; poměr žen k mužům přibližně 2:1. Neléčená depresivní epizoda trvá průměrně 6 a více měsíců; u 50–55 % pacientů se po prodělané depresivní epizodě může vyskytnout epizoda další, čímž se rozvíjí rekurentní porucha. Rodinné studie a studie na dvojčatech svědčí o tom, že deprese je geneticky komplexní onemocnění, které je 1,5–3krát častější u příbuzných 1. stupně než v celé populaci. Nejčastěji zmiňovanými rizikovými faktory z hlediska možného rozvoje depresivní poruchy jsou ženské pohlaví, předchozí epizoda a pozitivní rodinná anamnéza u nejbližších příbuzných. Prognóza jednotlivých epizod je velmi dobrá, většina pacientů se po skončení epizody vrací k původní úrovni fungování; u 20–30 % mohou depresivní příznaky perzistovat a epizoda přechází do chronicity. Míra postižení kvality života u pacientů s depresivním onemocněním je přibližně srovnatelná s postižením u lidí trpících ICHS či diabetem.

tovy preference a dřívější zkušenosti. Hospitalizace je nutná v případě výskytu psychotických příznaků či rizika sebevražedného pokusu.

Fáze léčby odpovídají (podle Kupferova modelu) průběhovým stadiím deprese. V akutní fázi léčby se snažíme dosáhnout remise; za kompletní remisi je označován stav, kdy nejsou přítomny žádné příznaky a je nastolena původní úroveň fungování. V pokračovací fázi terapie se snažíme remisi stabilizovat, slouží k prevenci relapsu. O úzdavě z depresivní epizody hovoříme v případě, že je pacient přibližně 6 měsíců asymptomatický a tento stav je přítomen i přes vysazení medikace; úzdava se týká pouze jednotlivých epizod a neznamena, že další epizoda již nepřijde, pokud bude profylaktická léčba nedostatečná. Dlouhodobá udržovací léčba je zaměřená na prevenci recidivy, to znamená profylaxi budoucích epizod.

ZAHÁJENÍ LÉČBY

K zahájení terapie přistupujeme po správném stanovení diagnózy podle uznávaných diagnostických kritérií (DSM-IV či MKN-10), po rozpoznání dalších případných psychických poruch (např. závislosti, úzkostných poruch, poruch příjmu potravy, poruch osobnosti) a somatických onemocnění (např. endokrinních, autoimunitních, neurologických, infekčních, nádorových); a po zhodnocení konkomitantní medikace či psychosociálních stresorů, které mohou s depresí souviset či interferovat. Nezávisle na zvoleném specifickém terapeutickém postupu využíváme po celou dobu léčby všech dostupných možností psychiatrické péče, režimu i celkovou psychotherapeutickou podporu: stálé determinování léčebného plánu, získání a udržování terapeutického vztahu, monitorování a opětovné hodnocení příznaků (včetně rizika sebevražedných pokusů), adekvátnosti diagnózy a terapeutické odpovědi, nežádoucích účinků, celkového stavu, zvyšování léčebné adherence stálou edukací pacienta i rodiny atd. Během akutní fáze léčby jsou doporučovány týdenní (nejdéle 14denní) kontroly. Během pokračovací fáze se frekvence návštěv mění, ale doporučuje se minimálně jednou za 1–2 měsíce.

ANTIDEPRESIVA

Od roku 1957, kdy bylo představeno první tricyklické antidepresivum imipramin, bylo do léčebného armamentária depresí přidáno mnoho léčiv – již minimálně přes 30 různých antidepresiv. Při vývoji nových léků se klade důraz na dosažení alespoň stejného terapeutického účinku jako po tricyklických antidepresivech, ale s pokud možno nižším výskytem nežádoucích účinků, rychlejším nástupem účinku, vyšší účinností u rezistentních pacientů a sníženou toxicitou. Všechny v současnosti dostupné skupiny antidepresiv se ve svém účinku liší vlastně jen málo, podle různých studií je jimi dosahováno u středních a těžkých depresí podobné terapeutické odpovědi, a to 50–75 %.

Jednotlivý lék vybíráme podle různých faktorů: dostupných znalostí a zkušeností, celkového zdravotního stavu, který může být vybraným lékem zhoršen, podle přidružené nepsychiatrické medikace, která by mohla vést k negativním lékovým interakcím, podle krátkodobých i dlouhodobých nežádoucích účinků, atypických projevů depresivní epizody, podle typu deprese, anamnézy pacienta ohledně spolupráce při užívání, podle rodinné anamnézy u příbuzných 1. stupně, zaměřené

na případnou terapeutickou odpověď, a také podle pacientových preferencí, ceny přípravku a jeho dostupnosti.

Úspěšná léčba depresivních pacientů antidepresivy zahrnuje edukaci pacientů i rodiny o možnostech dostupné terapie, době do dosažení prvního účinku, nežádoucích účincích (a jak při nich postupovat), o očekávaném průběhu léčby. K omezení nežádoucích účinků, které by mohly zhoršit spolupráci, je dobré začínat pomalu, hlavně u tricyklických antidepresiv (TCA).

MECHANISMUS ÚČINKU A DĚLENÍ ANTIDEPRESIV

Antidepresiva zvyšují různým způsobem nádobku monoaminů (serotoninu, noradrenalinu, dopaminu) v centrálním nervovém systému: mohou působit blokádu jejich zpětného vychytávání do neuronů, přímo ovlivňovat receptory pro jednotlivé neurotransmitery (adrenergní, serotonergní, dopaminergní), mohou blokovat enzymy, které se účastní jejich metabolické biodegradace, event. mohou ovlivňovat druhotné posly a neuropeptidy.

Inhibitory zpětného vychytávání (reuptake) monoaminů dělíme podle mechanismu účinku do pěti skupin. **První generace** zahrnuje tricyklická a tetracyklická antidepresiva, která blokují zpětné vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu, ale také (bohužel) působí na muskarinové, histaminové a α_1 -adrenoreceptory, takže mají nežádoucí anticholinergní, antihistaminové a adrenolytické účinky. K antidepresivům **druhé generace** patří heterocyklicka inhibující reuptake serotoninu a noradrenalinu, ale bez anticholinergních nežádoucích účinků. **Třetí generaci** tvoří léky, které inhibují jen jeden monoamin a nemají anticholinergní ani adrenolytické nežádoucí účinky. **Čtvrtá generace** je charakterizována léky s kombinovaným (duálním) inhibičním účinkem (například současně na serotonin a noradrenalin, nebo na noradrenalin a dopamin), bez anticholinergních, adrenolytických i antihistaminových vedlejších účinků. **Pátá generace** má zahrnovat inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu bez nežádoucích účinků dříve jmenovaných.

Látky blokující presynaptické α_2 -adrenoreceptory na noradrenalinových a serotoninových neuronech vedou ke zvýšení tvorby a uvolňování noradrenalinu i serotoninu do synaptické štěrby; patří mezi ně mianserin a mirtazapin. Více protiúzkostných než antidepresivních vlastností mají antidepresiva, která agonizují serotoninové 1A receptory (buspiron, gepiron).

Poslední skupinou antidepresiv jsou **inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)** – enzymu, který je nutný pro rozklad monoaminů. Dělíme je na první a druhou generaci; první působí neselektivně na oba izoenzymy, MAO-A i MAO-B, a k tomu navíc je vazba ireverzibilní; druhá generace funguje selektivně na MAO-A (moklobemid) či MAO-B (selegilin), a u moklobemidu je navíc vazba reverzibilní (reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy – RIMA).

V dalším textu se budeme podrobněji věnovat jen historicky nejvyužívanějším antidepresivům (AD) a jejich rizikům.

Tricyklická antidepresiva 1. generace

Do této skupiny patří klasická AD, jako je imipramin (například pod obchodním názvem Melipramin), amitriptylin, dosulepin (Prothiaden), nortriptylin (Nortrilen), klomipramin (Anafranil nebo Hydiphen) a další. Tyto přípravky jsou velmi dobře vyzkoušené a vlastně jsou první, které prokázaly svou vysokou účinnost při léčbě deprese. Pro mnoho kliniků jsou to stále léky volby u závažných melancholických či refrakterních depresí. Nevzniká na ně závislost a kromě depresivních dobře pokrývají i úzkostné příznaky. Léky z této skupiny mají, jak název napovídá, tricyklickou chemickou strukturu a působí převážně nespecificky na více neuromediátorů CNS. Z toho také pramení jejich vedlejší účinky, které silně limitují jejich podávání – anticholinergní, antihistaminové a z blokády α_1 -adrenergních receptorů. K známým anticholinergním účinkům (způsobeným blokádu muskarinových receptorů) patří sucho v ústech, zácpa, poruchy vizu, retence moči a poruchy kognitivních funkcí. Antihistaminový účinek se projevuje hlavně jako sedace, při dlouhodobém podávání také přispívá ke zvýšení hmotnosti, blokáda α_1 -adrenergních receptorů může způsobit posturální hypotenzi, reflexní tachykardii, závrať a poruchy ejakulace. TCA také zhoršují sexuální funkci (od poklesu libida až po anorgasmii). U bipolárních afektivních poruch mohou vést klasická AD k přesmyku do manické fáze. K dalším velkým nevýhodám patří vysoká toxicita při předávkování, může dojít k srdečnímu selhání (TCA stabilizují membrány a při vyšších dávkách dochází k prodloužení srdečního vedení).

TCA se také vyznačují silnými lékovými interakcemi, protože jsou v plazmě z velké části vázána na bílkoviny a metabolizují se primárně jaterním izoenzymem IID6 cytochromového systému P-450. Jejich hladiny zvyšují například SSRI, cimetidin, perorální kontraceptiva, isoniazid, valproát. Léky, které indukují metabolismus TCA a tím jejich hladiny snižují, jsou hlavně

karbamazepin, fenytoin a barbituráty. Při kombinaci TCA s warfarinem dochází k prodloužení krvácivosti, při kombinaci se sympatomimetiky a IMAO se může rozvinout hypertenzní krize a toxický účinek na CNS.

Tricyklická antidepresiva 2. generace

Tyto léky mají velmi podobné vlastnosti i účinnost jako klasická AD, liší se jen nižšími anticholinergními účinky, což znamená i méně nežádoucích účinků. Patří sem například dibenzepin (Noveril), mianserin (Levion), který působí o něco sedativněji, naopak více aktivující je viloxazin (Vivalan). Do této podskupiny patří i maprotilin (Ludiomil), který převážně inhibuje jen zpětné vychytávání noradrenalinu, při předávkování ale zvyšuje záchvatovou pohotovost. Mezi nežádoucími účinky nacházíme nauzeu, insomni, bolesti hlavy, tachykardie, kolapsy, třes, přesmyk do mánie, dysurii; u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním mohou vyvolat poruchu rytmu. Poněkud atypickým zástupcem této skupiny je také bupropion (Wellbutrin), který zvyšuje koncentraci noradrenalinu a dopaminu v CNS. Využívá se při léčbě deprese, ke zlepšení sexuálních funkcí a při odvykání kouření. U určitého procenta pacientů může působit epileptogenně. Mezi nežádoucími účinky nacházíme dále insomni, agitovanost, tenzi, úzkost, bolesti hlavy, třes, provokaci psychózy, anorexii, tachykardii, závrať, nauzeu, pocení, dokonce deliria.

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) – 3. generace

Tato skupina látek znamenala revoluci v léčbě jak deprese, tak úzkostných stavů. Jejich snášenlivost je mnohem vyšší, než tomu bylo u předešlých skupin, méně pacientů je vysazuje. Patří sem citalopram (Seropram), fluoxetin (Prozac, Deprex nebo Portal), fluvoxamin (Fevarin), paroxetin (Seroxat), a sertralín (Zoloft). Jsou velmi účinné hlavně u mírných a středně těžkých depresí, v několika studiích byla prokázána i jejich účinnost u těžkých forem deprese. Jsou podstatně bezpečnější než TCA, tzn. i při předávkování jsou pro organismus málo toxické. Nevykazují noradrenergní působení a jen zanedbatelně blokují muskarinové a α -adrenergní receptory, s výjimkou paroxetinu (mírný anticholinergní účinek) a sertralínu (mírný anti- α_1 -adrenergní účinek). K nejčastějším nežádoucím účinkům patří trávicí obtíže (hlavně nauzea), insomnie, úzkost, agitovanost, tremor, bolesti hlavy, sucho v ústech, pocení a závrať; k hůře snášeným pak sexuální dysfunkce – anorgasmie, opožděný orgasmus, snížení libida a genitální

anestezie. Ke zmírnění sexuálních poruch dojde po přidání např. bupropionu, cyproheptadinu, amantadinu či yohimbinu k základní terapii. K nebezpečnějším nežádoucím vedlejším účinkům léčby, na které by se mělo pamatovat vždy, patří relativní vzestup energie po zahájení podávání léku (většinou v prvním týdnu), který může znamenat nejen zvýšený neklid a nespavost, ale také agitovanost a vyšší riziko uskutečnění suicidálního pokusu. Protože SSRI inhibují některé subtypy hepatického cytochromového systému P-450, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace jiných podávaných léků, které se metabolizují touto cestou. Izoenzym IID6 inhibuje nejsilněji paroxetin a fluoxetin, méně fluvoxamin, sertralin a citalopram. Fluvoxamin je silným inhibitorem systému IIIA4, který je primární metabolickou cestou například cisapridu, ketokonazolu, astemizolu a terfenadinu. Při kombinaci fluvoxaminu s některým z těchto léků může dojít k vzestupu jeho hladin a kardiotoxickému účinku. Kombinace SSRI a IMAO může vyústit v serotoninový syndrom (hyperpyrexie, hypertenze, pocení, salivace, průjmy, hyperreflexie, tremor, myoklonus, dysartrie, neklid a zmatenost). Po vysazení fluoxetinu, který má z inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu nejdelší biologický poločas, musíme počkat minimálně 5 týdnů, pokud bychom chtěli nasadit IMAO (a obráceně), u ostatních SSRI postačují 2 týdny vymývací periody.

Duální inhibitor venlafaxin – zástupce 4. generace

Tento lék využívá kombinovaného účinku na dva mediátory – noradrenalin a serotonin, přičemž se jedná o účinek více selektivní, a tak se zachovává nízké procento nežádoucích účinků. Neblokuje muskarinové, histaminové ani α -receptory, nepůsobí tedy ortostatickou hypotenzi, sedací ani změny hmotnosti, není kardiotoxický a nezvyšuje záchvatovou pohotovost. Z nežádoucích účinků je popisována nejčastěji nauzea, dále bolesti hlavy, nervozita, pocení, nespavost či somnolence, a sexuální dysfunkce. V jedné práci bylo popsáno zvýšení diastolického tlaku při vyšších dávkách – nad 300 mg pro die. Některé metaanalýzy dokládají vyšší účinnost venlafaxinu oproti SSRI (Einarson a spol. 1999; Thase a spol. 2001).

Inhibitory monoaminoxidázy

Zástupci této skupiny působí hlavně uvnitř buněk inhibicí enzymu odbourávajícího monoaminy, čímž opět zvyšují nabídku či dostupnost neuromediátorů v CNS. Z původních léků této skupiny, které inhibovaly monoami-

nooxidázu ireverzibilně, býval u nás k dispozici jen tranlycypromin (Parnate), velmi účinné antidepresivum, které pomáhalo i v situacích, kdy jiné léky nebyly účinné, či u depresivních pacientů s atypickými příznaky (s panickými záchvaty, nadměrnou chutí k jídlu, sociální fobii, obsesemi apod.). K jeho nežádoucím účinkům patří závratě, ortostatická hypotenze, insomnie, stimulace, změny hmotnosti, edémy a sexuální dysfunkce. Vzhledem ke svému ireverzibilnímu a nespecifickému působení má řadu velmi nebezpečných interakcí. Jedná se o interakce nejen lékové (s psychostimulancií a budivými aminy, anorektiky, jinými antidepresivy, opiáty, antiparkinsoniky, narkotiky a dalšími), ale i potravinové, hlavně u jídel zvýšeně obsahujících aminokyselinu tyramin. V takových případech se může rozvinout i hypertenzní krize. Proto byli pacienti užívající IMAO nuceni pečlivě dodržovat nařízení lékaře a dietu, ve které se by se varovali všech „zakázaných“ potravin (např. fermentovaných sýrů, výrobků z kyselého mléka, různých salámů, masových extraktů, slanečků a herinků, ale i kvasnic, banánů, fíků, hroznového vína, fazolí, nadměrného množství kofeinu, čokolády, červeného vína, piva, vermutů a mnoha dalších).

Reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy

Reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy jsou skupinou léků s mechanismem účinku podobným IMAO, ale bez nebezpečných nežádoucích účinků a lékových interakcí, není potřeba držet dietu. Zástupcem této skupiny je moklobemid (Aurorix), RIMA typu A. Relativně selektivně zvyšuje svým působením koncentraci serotoninu, takže má podobné terapeutické charakteristiky jako SSRI. Při léčbě depresí je vhodný u pacientů s anhedonickými, utlumenými a atypickými příznaky a při výskytu komorbidních úzkostných poruch.

VÝSLEDKY SROVNÁNÍ

Účinnost jednotlivých skupin AD v léčbě depresivní poruchy je v průběhu let potvrzována mnoha randomizovanými kontrolovanými studiemi, z nichž právě vychází, že na AD odpoví 50–75 % pacientů v porovnání s 25–33 % pacientů, kteří odpoví na placebo. Přes srovnatelnou účinnost nebyla IMAO nikdy používána jako léky první linie pro své riziko potenciálně fatální hypertenzní krize při serotoninovém syndromu. Řešením mohla být z tohoto hlediska bezpečná antidepresiva s reverzibilní inhibicí MAO (RIMA), ale ta jsou bohužel poněkud méně účinná.

SSRI se sice v klinické účinnosti celkově neliší od tricyklických antidepresiv, ale určité poznatky svědčí pro to, že TCA jsou o něco výhodnější například u hospitalizovaných pacientů, pacientů s melancholickými příznaky a se závažným onemocněním; na druhou stranu SSRI a novější AD mají lepší profil bezpečnosti, jsou obecně lépe snášena a vykazují menší procento přerušení léčby (méně anticholinergních NÚ a kardiovaskulární toxicity), proto jsou první volbou u mírných až středně těžkých depresí, hlavně u ambulantních pacientů, v primární péči a u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

Vzhledem ke konkomitantní nepsychiatrické medikaci jsou zase vhodnější léky, které nesnižují TK či nemají vliv na převodní srdeční funkce – například bupropion, SSRI, mianserin.

Léčba deprese ale rozhodně nesestává pouze z farmakologické intervence. I když antidepresiva hrají ve většině případů nejdůležitější roli, přístup k pacientovi musí být komplexní a integrovaný, to znamená, že kromě antidepresiv musí obsahovat zajištění bezpečnosti pacienta (u všech větších depresí hospitalizace), diferenciální diagnostiku a sestavení podrobného terapeutického plánu. V tomto plánu nesmí chybět psychoterapeutické intervence a pokus o případné snížení individuálních životních stresorů.

Literatura

Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19–36.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157 (Suppl April):1–45.

Bauer M, Whybrow PC, Unützer J, Möller HJ & The Task Force on Affective Disorders, Division Unipolar Disorders, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *Guidelines for treatment of unipolar major depressive disorder. Part 1. Acute and continuation treatment*.

Kupfer DJ. Management of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl 2):29–33.

Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum. (Přeloženo z anglického originálu). Praha: Psychiatrické centrum, 1996.

Švestka J. Antidepresiva. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds). *Psychiatrie*. Praha: Tigris, 2002:704–718.

Wittchen HU. Epidemiology of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (eds). *Contemporary psychiatry*. Vol. 3. Heidelberg: Springer, 2000:231–241.