

# METODICKÝ LIST

## RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

### 27.

## LIEČBA DEPRESIE

**Depresia** patrí medzi afektívne psychické poruchy, pri ktorých je v popredí klinického obrazu porucha nálady. Ide o častú psychickú poruchu. Celoživotná **prevalencia** vo všeobecnej populácii sa pre depresiu spĺňajúca štandardné diagnostické kritériá uvádza v rozmedzí 4-6%, pri širšom chápaní diagnózy 16 - 17,1%. Depresívne poruchy sú častejšie u žien ako u mužov (pomer 2:1), najvyššia prevalencia v Európe je vo vekovej skupine 40-55 rokov. Predpokladá sa, že výskyt depresí v populácii sa bude ďalej zvyšovať (rýchle civilizačné zmeny, predlžovanie ľudského veku, zvýšený výskyt chronických chorôb, častejšie užívanie látok s depresogénnymi účinkami).

Včasná diagnostika a adekvátna liečba priaznivo ovplyvňujú zdravotné a sociálno-ekonomické dôsledky depresie: riziko samovraždy, priebeh sprievodných telesných chorôb (vrátane ich mortality), subjektívne utrpenie pacienta, práceschopnosť, potrebu zdravotnej starostlivosti apod. Nerozpoznanie alebo oneskorá diagnóza a liečba depresie sú však pomerne časté (až v 60-70% prípadov v podmienkach ambulancie praktického lekára, najmä

v prípade prvej fázy ochorenia, prítomnosti atypických príznakov (telesné príznaky ako ekvivalenty depresie), alebo chybného presvedčenia lekára aj pacienta, že depresia je obvyklou súčasťou ťažkostí vyššieho veku alebo telesnej choroby. Ku chronickej depresie prichádza približne u 13% pacientov.

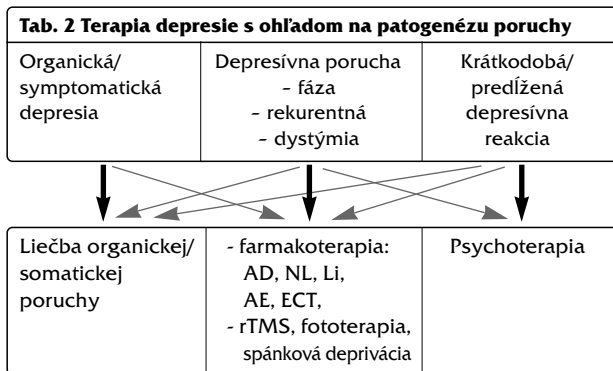
Podľa európskej štúdie DEPRES len polovica depresívnych osôb pre svoje ťažkosti kontaktovala lekára. Z nich len 30-50% dostalo nejakú terapiu. Z tých, čo dostalo terapiu, len 18% dostalo antidepresívnu terapiu. Z tých, čo dostali antidepresíva, len 10-40% dostalo antidepresíva v terapeutickú dávku.

### 1. Klasifikácia depresie, diagnóza a základné terapeutické postupy

10. revízia Medzinárodnej klasifikácie chorôb zaraďuje depresie do diagnostických kategórií podľa príznakov a priebehu. Len čiastočne zohľadňuje etiológiu poruchy (tab.1). Na vzniku depresie sa zvyčajne podieľajú rôzne *predispozičné* a *precipitačné* faktory.

Tab. 1 Klasifikácia depresie podľa MKCH-10

Hlavná forma (dg.kód)	Kód MKCH-10	Podforma
Depresívna fáza F-32	F-32	Mierna Stredne ťažká Ťažká/psychotická
Recidivujúca (rekurentná) depresívna porucha Monopolárna Bipolárna	F-33 F-31.3 - 31.5	Mierna Stredne ťažká Ťažká/psychotická
Dlhodobá/trvalá porucha nálady - dystýmia	F-34.1	-
Krátka periodická /rekurentná depresívna porucha	F-38.1	-
Krátkodobá/predĺžená depresívna reakcia	F-43.20-43.21	-
Organická/symptomatická depresívna porucha	F-06.32	-
Návykovými látkami vyvolaná depresívna porucha	F1x54, F1x72	-



AD = antidepresíva, Li = lítium, ECT = elektrokonvulzívna liečba, NL = neuroleptiká, AE = antiepileptiká, r TMS = repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia

Základným prostriedkom diagnostiky je klinické psychiatrické vyšetrenie, doplnené o potrebné laboratórne a pomocné klinické aj prístrojové vyšetrenia. Dôležitou súčasťou je lieková anamnéza (účinnosť, znášateľnosť predchádzajúcej antidepresívnej liečby, depresogénne látky). V ambulancii praktického lekára a na somatických lôžkových oddeleniach možno využiť rôzne skríningové metódy (dotazníky, hodnotiace stupnice). Správna diagnóza, s prihliadnutím na podiel faktorov, ktoré sa zúčastňujú na patogenéze depresie (predispo-

zičné, organické/somatické, psychologické), je predpokladom voľby adekvátneho terapeutického postupu (tab.2), pričom je dôležité aj časové hľadisko, t.j. či ide o akútnu, pokračujúcu (udržiavaciu) alebo profylaktickú fázu liečby.

Pri liečbe **organických/symptomatických depresíí** je primárna liečba telesnej príčiny. **Antidepresíva (AD)** sú indikované v akútnej fáze liečby (symptomatické pôsobenie), pri dlhodobej liečbe (zlepšenie prejavov a priebehu somatickej poruchy, napr. kognitívnych funkcií a správania pri Parkinsonovej chorobe, pri Alzheimerovej demencii a pod.), ako aj v profylaktickej fáze liečby.

V liečbe **jednotlivej fázy**, aj v liečbe **rekurentnej depresívnej poruchy** je primárne použitie AD alebo inej biologickej liečby. Psychoterapia má v akútnej fáze liečby charakter podpornej psychoterapie, ďalšie formy psychoterapie (napr. kognitívne-behaviorálna, interpersonálna) indikujeme až po podstatnom zlepšení depresie. Význam psychoterapie sa zvyšuje v stabilizačnej a profylaktickej fáze liečby (zníženie rizika relapsu a opakovania depresívnych epizód).

Pri liečbe **psychogénnych depresíí** je primárnou liečbou psychoterapia. AD sa indikujú v akútnej fáze liečby závažnej psychogénnej depresie.

**Tab. 3 Mechanizmus účinku a dávkovanie antidepresív**

Liečivo (generický názov)	Skupina / Hlavný mechanizmus účinku	Iničiálna dávka (mg/deň)	Terapeutická dávka (mg/deň)	Riziko toxicity pri predávkovaní
Amitriptylín	Klasické TCA, NRI > SRI	25-50	100-300	Vysoké
Desipramín	Klasické TCA, NRI	20-50	100-300	Vysoké
Dibenzepín	Klasické TCA, NRI > SRI	120-180	240-720	Vysoké
Dosulepín	Klasické TCA, NRI > SRI	75	75-150	Vysoké
Imipramín	Klasické TCA, NRI > SRI	25-50	100-300	Vysoké
Klomipramín	Klasické TCA, SRI > NRI	25-50	100-250	Vysoké
Maprotilín	Klasické TeCA, NRI	25-50	150-225	Vysoké
Viloxazín	Klasické BiCA, NRI	100	200-500	Nízke
Citalopram	SSRI	20	20-40	Nízke
Escitalopram	SSRI	5	10	Nízke
Fluoxetín	SSRI	20	20-40	Nízke
Fluvoxamín	SSRI	50	100-250	Nízke
Mianserín	NaSSA, 5-HT <sub>2</sub> , $\alpha$ 1 + $\alpha$ -2	30	60-120	Vysoké
Milnacipran	SNRI, SRI > NRI	50-100	100-200	Nízke
Mirtazapín	NaSSA, 5-HT <sub>2</sub> + 5-HT <sub>3</sub> , $\alpha$ 1 > $\alpha$ -2	15	15-45	Nízke
Moklobemid	RIMA (IMAO-A)	150	300-600	Nízke
Paroxetín	SSRI	20	20-40	Nízke
Reboxetín	NRI	4-8	8-12	Nízke
Sertralín	SSRI	50	50-200	Nízke
Tianeptín	SRS	12,5	25-37,5	Nízke
Tranycypromín	IMAO	10	20-60	Vysoké
Trazodón	SARI, 5-HT <sub>2</sub> , $\alpha$ 1 > SRI	50-100	200-600	Nízke
Venlafaxín	SNRI, SRI+NRI	37,5-75	75-375	Nízke

(modifikované podľa Bauera a spol., 2002)

#### LEGENDA

$\alpha$ 1 >  $\alpha$ -2 = blokáda adrenergických receptorov  
 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> = blokáda sérotonínových receptorov  
 IMAO = ireverzibilná blokáda MAO  
 NaSSA = noradrenergén a špecificky sérotoninergné AD  
 NRI = blokáda spätného vychytávania noradrenalinu  
 SARI = blokáda sérotonínu (5HT-2 receptorov) a spätného vychytávania sérotonínu

SNRI = blokáda spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu  
 SRI = blokáda spätného vychytávania sérotonínu  
 SRS = stimulácia spätného vychytávania sérotonínu  
 SSRI = selektívna blokáda spätného vychytávania sérotonínu  
 TCA = tricyklické AD  
 TeCA = tetracyklické AD  
 BiCA = bicyklické AD

K obvyklým indikáciám na **hospitalizáciu** pacienta s depresiou patria: ťažké a psychotické depresie, prítomnosť samovražedných myšlienok, vyšší vek, nepriaznivá sociálna situácia, prítomnosť vážnejšej telesnej choroby, intolerancia alebo neúčinnosť súčasnej antidepresívnej liečby, tzv. „misch sy“ (prítomné príznaky z depresívneho i manického okruhu).

## 2. Ciele a všeobecné zásady farmakoterapie depresie

V ďalšom sa sústredíme na liečbu **jednotlivej fázy** (F-32) a na liečbu **rekurentnej depresívnej poruchy (monopolárnej alebo bipolárnej)** (F-33 a F-31.2-31.5).

Základom liečby je použitie liekov zo skupiny **anti-depresív (AD)**. Sú liekom voľby v prípade jednotlivej fázy, aj rekurentnej monopolárnej depresívnej poruchy (F-32 a F.33). V liečbe a profylaxii bipolárnej depresie (F-31) majú prednosť AD s nízkym potenciálom pre prešmyk do mánie. Pri liečbe psychotickú depresie je liečbou voľby kombinácia klasických tricyklických AD (TCA) a neuroleptík alebo elektrokonvulzívna liečba. V liečbe depresie s poruchami biorytmov sa popri podávaní AD indikuje liečba svetlom (fototerapia) alebo spánkovou depriváciou.

**Cieľom** akútnej fázy liečby je dosiahnutie remisie ochorenia, tj. odstránenie príznakov depresie. Obvyklé trvanie tejto fázy liečby je 6 - 8 týždňov. Cieľom pokračujúcej (udržiavacej) fázy liečby je zamedziť relapsu ochorenia. Jej trvanie je zvyčajne 6 - 8 mesiacov od dosiahnutia remisie. Dávkovanie AD je rovnaké ako v akútnej fáze liečby. V prípadoch rekurentnej mono- alebo bi-polárnej depresie je indikovaná dlhodobá liečba - tymoprofylaxia, ktorej cieľom je prevencie rekurencie. Indikujú sa klasické tymoprofylaktiká alebo AD.

K **všeobecným zásadám** patrí použitie adekvátnych terapeutických dávok AD a dostatočná dĺžka liečby. Preferujeme monoterapiu. Dávkovanie AD: tzv. *imipramínový ekvivalent* (200mg/d) má význam ako orientačný ukazovateľ dávkovania pri liečbe klasickými AD. Pri novších AD podobná štandardná látka nebola určená. Pre tieto liečivá sa

v dávkovacích režimoch uvádzajú iniciálne, terapeutické a maximálne dávky (tab.3). Stanovenú terapeutickú dávku je potrebné dosiahnuť postupne, zvyčajne v priebehu jedného týždňa. Počítame s latenciou nástupu účinku AD (10-14 dní liečby plnou terapeutickou dávkou, u TCA 21 dní). Starostlivo monitorujeme *nežiaduce účinky (NÚ)* podávaných liekov. Pri ukončení liečby sa AD vysadzujú postupne (riziko príznakov z vysadenia).

**Účinok AD** sa hodnotí buď z hľadiska dosiahnutia remisie, alebo terapeutickú odpovede (angl. response; napr. redukcia intenzity príznakov depresie o viac ako 50% v porovnaní so stavom pred liečbou). Hodnotíme ho najskôr po 3 týždňoch podávania terapeutických dávok daného lieku. V prípade nedostatočného alebo chýbajúceho účinku liečebný postup modifikujeme (viď 3.6).

## Antidepresíva (AD)

Liečivá zo skupiny AD, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii v SR, sú uvedené v tab. 3 a 12. Rozdeľujú sa na tzv. *klasické AD*, ďalej na *selektívne* (pôsobia prevažne na jeden neuromediátorový systém) a „*duálne*“ (účinkujú na viaceré neuromediátory). V tab. 3 je vysvetlený aj význam skratiek používaných na označenie jednotlivých skupín AD podľa **mechanizmu antidepresívneho účinku**. Jeho podstatou je „normalizácia“ sérotonínergickej, noradrenergickej a čiastočne aj dopaminergickej neurotransmisie na základe preferenčnej alebo selektívnej *blokády spätného vychytávania* (väčšina klasických AD, novšie SSRI, SNRI) alebo *biodegradácie* uvoľnených neuromediátorov (klasické IMAO, novšie selektívne inhibitory MAO-A: RIMA), alebo pôsobením na niektoré *podtypy sérotonínových a adrenergických receptorov* (mianserín a trazodon, z novších NaSSA). Afinita molekuly AD k ďalším receptorovým systémom (napr. histamínovému, alfa-adrenergickému, muskarínovému) zodpovedá za riziko toxicity pri predávkovaní, alebo za rizikové NÚ lieku (najmä klasické AD).

Pri porovnateľnej účinnosti klasických a novších AD v liečbe *miernej a stredne ťažkej depresie* (dosiahnutie terapeutickú odpovede v 50-75% a remisie v 30-50% prípadov) je výhodou najmä lepší bezpečnostný profil novších AD (nižšia toxicita pri predávkovaní, nižší výskyt rizikových NÚ).

V prípade *ťažkých depresíí* alebo niektorých *podtypov* depresie podľa profilu príznakov sa na základe klinickej skúsenosti a výsledkov meta-analýz popisujú potenciálne rozdiely (výhody) niektorých skupín AD - napr. vyššia účinnosť „duálnych“ AD v porovnaní so selektívnymi SSRI pri liečbe ťažkej depresie, vyššia účinnosť SSRI a RIMA v porovnaní s klasickými AD pri liečbe atypickej depresie, ai.

Faktory, ktoré zvažujeme pri výbere konkrétneho AD, sú uvedené v tab. 4.

**Odporúčania a algoritmy** pre liečbu depresie sa neustále vyvíjajú, pričom sa uplatňujú kritériá *me-*

**Tab. 4 Faktory dôležité pri výbere antidepresíva**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakteristiky depresie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- priebeh: monopolárny/ bipolárny, sezónny, rýchle cyklovanie,</li> <li>- hĺbka: nepsychotická/psychotická,</li> <li>- poradie: prvá/opakovaná fáza,</li> <li>- sypťomy: atypické, hypochondrické, zmiešaný podtyp,</li> <li>- riziko suicídia: v anamnéze, aktuálne</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vek, sprievodné telesné choroby, sprievodná medikácia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lieková anamnéza: účinnosť/nežiaduce účinky predchádzajúcej psychiatrickej i nepsychiatrickej farmakoterapie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferencie pacienta</li> </ul>

Tab. 5 Liečba depresívnej poruchy mierneho a stredne ťažkého stupňa, s typickými a atypickými rysmi		
Poradie výberu	Depresia s typickými rysmi	Depresia s atypickými rysmi
1. voľba	SSRI všetky (stupeň A), tianeptín (stupeň A), venlafaxín, mirtazapín (stupeň A)	fluoxetín, sertralín (stupeň B) moklobemid (stupeň B)
2. voľba	amitriptylín, klomipramín (stup. B)	fenzelzín (stupeň B)
3. voľba	iné TCA (stupeň B)	imipramín (stupeň B)

Tab. 6 Liečba depresívnej poruchy ťažkého stupňa, bez psychotických príznakov	
Poradie výberu	Liečivo
1. voľba	venlafaxín, mirtazapín, paroxetín (stupeň A)
2. voľba	amitriptylín, klomipramín, moklobemid (stupeň A)
3. voľba	citalopram, fluoxetín (stupeň B)

Tab.7 Liečba depresívnej poruchy ťažkého stupňa s psychotickými príznakmi	
Poradie výberu	Liečba
1. voľba	ECT (stupeň B), TCA + typické NL (stupeň B)
2. voľba	atypické NL: olanzapín, quetiapín, risperidón + AD (stupeň C)

dicíny založenej na dôkazoch (angl. *EBM - evidence based medicine*). Význam ich aplikácie v praxi však relatívne klesá so stúpajúcou atypickosťou liečenej poruchy a s narastajúcou skúsenosťou lekára. Problémom ostáva aj extrapolácia výsledkov kontrolovaných klinických štúdií na bežnú klinickú prax, chýbanie samostatných kontrolovaných štúdií pre jednotlivé podtypy depresie, nedostatok kontrolovaných štúdií pre augmentačné a kombinované postupy, ako aj vhodných farmakoekonomických štúdií.

### 3. Farmakoterapia vybraných podtypov depresie

V nasledujúcom prehľade uvádzame, pokiaľ je známe, aj hodnotenie jednotlivých odporúčaných postupov podľa kritérií medicíny založenej na dôkazoch (*EBM*): stupeň A - podporovaný úrovňou dôkazov I. (a, b); stupeň B - podporovaný úrovňou II. (a, b); stupeň C - podporovaný úrovňou III. Postup podľa „1. voľby“ spĺňa kritérium bezpečnosti pre väčšinu liečených pacientov a súčasne stupeň odporúčania A alebo B.

**3.1. Prvá alebo opakovaná epizóda monopolárnej depresívnej poruchy mierneho alebo stredne ťažkého stupňa** (Tab.5). Ide o najčastejší typ depresie. Mierny stupeň je spojený s vysokou mierou placebo reaktivity, zvýšenou citlivosťou na NÚ. Je k dispozícii najviac kontrolovaných štúdií. Pri porovnateľnej účinnosti jednotlivých AD rozhodujúcim kritériom výberu je bezpečnosť liečby.

**3.2. Prvá alebo opakovaná epizóda monopolárnej depresívnej poruchy ťažkého stupňa bez psychotických príznakov** (Tab.6). Predstavuje 16 - 54% všetkých depresí, viac ako 25% pacientov hospitalizovaných pre depresiu. Vysoké riziko suicídia. Je k dispozícii málo kontrolovaných štúdií, väčšina údajov pochádza z meta-analýz. Nízky efekt monoterapie AD (21-40%). Duálne pôsobiace klasické aj novšie AD pravdepodobne účinnejšie ako selektívne v počte dosiahnutých remisií. Podmienkou liečby klasickými AD je zaistenie bezpečnosti (monitorovanie NÚ a suicidálneho rizika). Potreba vyšších dávok AD od začiatku liečby.

**3.3. Prvá a opakovaná epizóda monopolárnej depresívnej poruchy ťažkého stupňa s psychotickými príznakmi** (Tab.7). Menej častý ako predchádzajúci podtyp (3.2), indikácia na hospitalizáciu bez súhlasu pacienta. Vysoké riziko suicídia a seba-poškodzujúceho konania. Chýbajú kontrolované štúdie, údaje pochádzajú z meta-analýz otvorených retro- a prospektívnych štúdií. Elektrokonvulzívna liečba (ECT) účinnejšia ako monoterapia AD alebo neuroleptikami (NL). V prípade extrémneho útlmu konania alebo rizika suicidálneho alebo seba-poškodzujúceho konania je ECT vitálne indikovaná. Výber NL s minimálnym vplyvom na záchvatový prah a minimálnym rizikom interakcií. Monoterapia AD nie je vhodná. Kombinácia s AD vhodná až po ECT. Väčšina údajov sa týka klasických AD a NL.

**3.4. Bipolárna depresia (druhá a ďalšie epizódy)** (Tab. 8). Celoživotná porucha, prevalencia 1,2-3,3%, v rámci bipolárnej poruchy I. aj psychotické príznaky, v rámci bipolárnej poruchy II. častejšie chronický priebeh. Monoterapia AD spojená s rizikom prešmyku do manickej fázy a indukcie rýchleho cyklovania. Preto pri liečbe *miernej a stredne ťažkej depresie* sú liekmi prvého výberu tymoprofylaktiká v monoterapii. Podmienkou je vyšetrenie telesného stavu (kontraindikácie), monitorovanie plazmatických hladín lítia alebo valproátu počas liečby. V prípade nedostatočného efektu kombinácia s AD (sérotonínerné vhodnejšie pre nižšie riziko prešmyku). Kontraindikovaná je kombinácia lítia s IMAO alebo RIMA.

**3.5. Depresia v staršom veku** (Tab.9). Má rovnaké subtypy ako v mladšom veku, avšak s menej výraznou depresívnou symptomatológiou, v popredí sú skôr pokles motivácie, nedostatočná koncentrácia pozornosti, retardácia a telesné symptómy. Prevalencia je približne 13 - 14% (u žien je vyššia než u mužov), pomer medzi veľkou a malou depresiou býva 3:1. Terapia musí zohľadniť multifaktoriálnosť vzniku a častejšiu psychiatrickú a somatickú komorbiditu. V akútnej fáze liečba spočíva predovšetkým na AD (stupeň A). Vhodné je uprednostniť SSRI pre nižší výskyt NÚ a nižšie suicidálne riziko.

Poradie výberu	Liečba
1. voľba	lítium (stupeň A), karbamazepín, valproát (stupeň B)
2. voľba	lítium/karbamazepín/valproát + klomipramín /SSRI (stupeň B)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nevyžadujú úpravu dávky:</b> fluvoxamín, paroxetín, moklobemid, mirtazapín</li> <li>• <b>Titrácia dávky:</b> vhodná pri všetkých AD (redukcia NÚ)</li> <li>• <b>Výhoda linárnej farmakokinetiky:</b> citalopram, sertralín, venlafaxín, mirtazapín</li> <li>• <b>Porucha funkcie obličiek/pečene:</b> zvyčajne potrebné nižšie dávkovanie</li> </ul>
--

Možno podávať aj TCA (druhá voľba), avšak za monitorovania EKG, krvného tlaku a pulzu. Pri komorbide depresie a demencie sa odporúčajú SSRI, venlafaxín alebo moklobemid. U iných komorbidných depresívnych pacientov sa okrem SSRI odporúčajú venlafaxín, mirtazapín. Pokračujúca fáza liečby má trvať minimálne 12 mesiacov, profylaktická až 36 mesiacov. Účinnosť v profylaxii bola preukázaná pre dosulepin, nortriptylín, citalopram a paroxetín. Lítium možno indikovať samostatne alebo ako augmentáciu. Základným pravidlom je „začni nízkou dávkou a pomaly ju zvyšuj“ (angl. „start low, go slow“).

ECT je efektívna, najmä u foriem s psychotickými príznakmi (stupeň A) - pokiaľ nie sú prítomné jej kontraindikácie. Z psychoterapeutických metód bola preukázaná efektívnosť kognitívne-behaviorálnych a interpersonálnych prístupov (stupeň A). Z biologických terapeutických metód možno odporúčať aj fototerapiu, najmä ako augmentáciu (stupeň B).

### 3.6. Postupy v prípade nedostatočného efektu liečby

Nedostatočný efekt liečby iniciálnym AD sa v akútnej fáze liečby vyskytuje u 30 - 45%, v dlhodobej

liečbe asi u 20% pacientov. Pritom len asi 30% responderov dosahuje kvalitu efektu na úrovni remisie. Rozlišujeme čiastočný efekt (26-49% redukcia intenzity príznakov) a chýbajúci efekt (menej ako 25% redukcia intenzity príznakov).

V prípade nedostatočného efektu podávaného AD je potrebné: prehodnotenie správnosti diagnózy (komplikujúce faktory), kontrola compliance pacienta, prípadne zvýšenie dávky AD (podmienkou je dobrá tolerancia). Medzi ďalšie odporúčané postupy patria: *augmentácia* (podporuje hlavný mechanizmus účinku iniciálneho AD), *výmena AD* (v rámci resp. mimo rámca danej skupiny) a *kombinácia* (uplatňujú sa rôzne mechanizmy antidepresívneho účinku). Výber postupu závisí od zhodnotenia jeho výhod a rizík pre individuálneho pacienta. Výhodou augmentácie je zachovanie dosiahnutého terapeutického efektu, vyhnutie sa príznakom z vysadenia. Podmienkou je čiastočný efekt a dobrá tolerancia pôvodnej medikácie, výber augmentačnej/kombinačnej medikácie s minimálnym rizikom interakcií, prispôbenie dávkovania a monitoring NÚ. Výhodou výmeny AD je menšia pravdepodobnosť vzniku NÚ. Podmienkou je chýbajúci efekt resp. čiastočný efekt a NÚ pôvodnej medikácie, dodržanie postupného znižovania/vysadenia pôvodného AD a titrácie nového AD. Výhodou kombinácie je zachovanie dosiahnutého terapeutického efektu, resp. rozšírenie jeho profilu, použitie nižších dávok jednotlivých AD. Podmienkou je čiastočný efekt a dobrá tolerancia pôvodnej medikácie, výber kombináčnej medikácie s minimálnym rizikom interakcií, prispôbenie dávkovania a monitoring NÚ.

**3.6.1. Augmentačné postupy.** V tab.10 sú uvedené najčastejšie využívané augmentačné stratégie a ich hodnotenie v zmysle kritérií EBM (stupeň A-C). Pokiaľ sa efekt augmentácie neprejaví v priebehu prvých 2-3 týždňov liečby, možno danú medikáciu vysadiť.

**3.6.2. Výmena AD** - ide o postup, ktorý sa využíva v 25-30% prípadov liečby. Očakávaným efektom

Pôvodné AD	Augmentácia	Predpokladaný mechanizmus	Stupeň odporúčania	Poznámka
TCA Citalopram Fluoxetín	Lítium	Sérotonínerný	A	Litémia 0,5-0,8mmol/l Efekt 50-60%
SSRI	Buspiron	Sérotonínerný	C	n.s. versus PL
Klomipramín SSRI	Pindolol	5HT1a +β-blokátor	C	n.s. versus PL
TCA	Fenotiazínové NL	Farmakokinetický ↑ hladiny AD	C	Kontrola EKG
SSRI	Olanzapín Risperidón	5HT-2blokáda	C	Nepsychotické depresie
TCA	Trijódtyronín		B	25-37,5mcg/d T3 kontrola EKG
SSRI	Estrogény	Sérotonínerný?	C	Ženy (klimaktérium)
AD	ECT	Viac mechanizmov	A	

výmene AD v rámci skupiny je relatívna zmena farmakologických vlastností (napr. kvôli NÚ), kým výmena medzi skupinami môže priniesť podstatnú zmenu mechanizmu účinku. Účinnosť výmeny vykazuje značnú variabilitu: 28-65%. Výmena medzi skupinou SSRI a TCA je dokumentovaná pomerne dobre (stupeň B), je málo adekvátnych štúdií výmeny SSRI alebo TCA za novšie AD (SNRI alebo NaSSA). Obvykle nie je potrebná vymývacia perióda, postačí postupne znížiť dávku pôvodného AD a začať s nízkou iniciálnou dávkou nového AD.

*Výnimku tvorí výmena IMAO za iné AD. Kvôli riziku závažných NÚ je potrebný časový odstup 15 dní (klasické IMAO), resp. 3 dni (RIMA: moklobemid). Rovnako aj pri prechode na IMAO je potrebný časový odstup v trvaní 5-násobku počasu vylučovania pôvodného AD. Pri výmene z fluoxetínu je tento odstup minimálne 4 týždne!!*

**3.6.3. Kombinácia AD.** Ide o postup, ktorý sa často využíva v praxi, ale je dokumentovaný prevažne len otvorenými klinickými štúdiami. Cieľom je kombinácia rôznych mechanizmov účinku (napr. noradrenergický + sérotonínergický, napr. nortriptylín + amitriptylín, maprotilín+klomipramín, desipramín +fluoxetín), korekcia NÚ pôvodného AD (napr. SSRI + trazodon - redukcia sexuálnych NÚ). Vzhľadom na *viaceré nevýhody* (riziká NÚ, zvýšené náklady na liečbu) je tento postup odporúčaný až ako 3. v poradí (po augmentácii a výmene).

#### 4. Bezpečnosť a znášanlivosť liečby anti-depresívami

1. Z hľadiska **akútnej bezpečnosti** majú úzke terapeutické rozpätie (vyššie riziko toxicity pri predávkovaní) klasické TCA a IMAO (tab.3), čo je potrebné zohľadniť pri výbere AD u pacientov so suicidálnym rizikom.
2. Nie sú dostatočné údaje týkajúce sa **dlhodobej bezpečnosti** AD (predmetom štúdia sú napr. náhle úmrtia pri liečbe TCA, zmena metabolického fenotypu pri dlhodobej liečbe inhibítormi CYP 450 (paroxetín, fluoxetín, nefazodon) ai.).
3. **Farmakodynamické interakcie** - sú charakteristické pre skupinu TCA, IMAO. Dôsledkom môžu

byť závažné NÚ (hypertonická kríza, sérotonínový syndróm). Je potrebné prísne rešpektovať kontraindikácie niektorých kombinácií AD, interakcie so súčasťami potravy (klasické IMAO) a s inými látkami - napr. s nepriamymi sympati-komimetikami. Dodržiavať časový odstup pri výmene AD z uvedených skupín. Terapeutické využitie: augmentácia / kombinácia antidepresívneho efektu pre vybrané AD (bod 3.1. a 3.3.)

4. **Farmakokinetické interakcie** - klinicky relevantné interakcie sa môžu vyskytnúť pri kombinácii stredne potentných inhibítorov izoenzýmov CYP 450 (1A2: fluvoxamín, 3A4: nefazodón, 2D6: fluoxetín, paroxetín) a substrátov týchto enzýmov (napr. 1A2 klozapín, 3A4 antihistaminiká, antikoagulanciá, 2D6: väčšina neuroleptík). Je potrebné upraviť dávku sprievodnej medikácie (substrátu izoenzýmu), kontrolovať cieľovú funkciu, NÚ alebo zvoliť alternatívnu sprievodnú medikáciu
5. **Znášanlivosť/tolerabilita.** Meta-analýzy príčin predčasného prerušenia liečby TCA (19-31%) a SSRI (15-25%) potvrdili lepšiu znášanlivosť SSRI. Z hľadiska profilu NÚ sú pri liečbe TCA častejšie rizikové NÚ (anticholinergické, anti-alfa-adrenergické) a pri liečbe SSRI sérotonínové NÚ. Aj pri liečbe inými AD, vrátane najnovších, sa môžu vyskytovať NÚ. Podrobnejšie údaje zatiaľ chýbajú. Ide najčastejšie o včasné, od dávky závislé, očakávané NÚ (typ A). Väčšina NÚ je prechodná, ale niektoré vznikajú resp. pretrvávajú počas dlhodobej liečby a negatívne ovplyvňujú compliance pacienta (napr. sexuálne NÚ, zvýšenie hmotnosti). Predstavujú vyššie riziko pre vybrané skupiny pacientov (symptómový profil a priebehové charakteristiky depresie, sprievodná psychická/ telesná choroba, vyšší vek). Vznik NÚ môžeme ovplyvniť: výberom AD s ohľadom na rizikové faktory pacienta (tab. 11), titráciou dávky.

#### Záver

Dodržiavanie štandardných postupov v liečbe depresie má prispieť k zvýšeniu účinnosti a bezpečnosti ordinovanej farmakoterapie - cieľom je znížiť riziko komplikácií a intolerancie, ale aj poddávkovania AD a zlyhania liečby. Umožňuje lepšie porovnanie účinnosti pre jednotlivé podtypy depresie a perspektívne aj validne farmakoekonomické porovnanie.

**Pozn.** V tomto metodickom liste nie sú uvedené odporúčania pre liečbu depresie so sprievodnou psychickou poruchou, pre podtypy depresie podľa symptómového profilu, resp. iné klinické podtypy depresie. Dôvodom sú metodologické nejednoznačnosti v definícii týchto stavov, a preto je problematická porovnateľnosť jednotlivých terapeutických postupov.

Tab. 11 Antidepresíva a špeciálne upozornenia (somatické choroby a riziko nežiaducich účinkov)	
Antidepresívum	Špeciálne upozornenie
TCA	Kardiálne choroby, hypertrofia prostaty, glaukóm, epilepsia/organická mozgová porucha
Reboxetín Milnacipran	Hypertrofia prostaty, glaukóm, epilepsia
Venlafaxín	Hypertenzia
Mianserín	Hematologické
IMAO	Kardiálne, diabetes mellitus

**Tab. 11 Zoznam prípravkov registrovaných v Slovenskej republike**

<b>■ Klasické antidepresíva (bi-,tri-, tetra-cyklické)</b>			
<b>Generický názov</b>	<b>Firemný názov</b>	<b>Lieková forma</b>	
amitriptylín	AMITRIPTYLIN LÉČIVA AMITRIPTYLIN SLOVAKOFARMA AMITRIPTYLIN 25,50,75 RETARD DESITIN	inj.á 20mg tbl.á 50mg, 100mg cps ret á 25mg, 50mg, 75mg	
dibenzepín	NOVERIL 240	tbl.á 240mg	
dosulepín	PROTHIADEN 25, PROTHIADEN 75	drg. á 10mg, 75mg	
imipramín	MELIPRAMIN	inj. , tbl. á 25mg	
klomipramín	ANAFRANIL ANAFRANIL SR	drg, inj. á 25mg tbl. obd. á 75mg	
maprotilín	LUDIOMIL LUDIOMIL 75, MAPROLU 75, MAPROLU 10	inj., tbl. á 25mg, tbl. á 10mg tbl. á 10mg, 75mg, .	
viloxazín	VIVALAN	tbl. á 50mg	
<b>■ SSRI antidepresíva</b>			
<b>Generický názov</b>	<b>Firemný názov</b>	<b>Lieková forma</b>	
citalopram	SEROPRAM, CITALEC	tbl. á 10mg, 20mg	
escitalopram	CIPRALEX	tbl. á 10mg	
fluoxetín	PROZAC, DEPREG, DEPRENON, FLUVAL 20mg, FLUXONIL 20mg FLOXET 20mg FLUXONIL 10mg,	cps á 20mg cps á 20mg cps á 10mg	
fluvoxamín	FEVARIN	tbl. á 50mg, 100mg	
paroxetín	SEROXAT 20mg, SEROXAT 30mg	tbl. á 20mg, 30mg	
sertralín	ZOLOFT	tbl. á 50mg, 100mg	
<b>■ SNRI antidepresíva</b>			
<b>Generický názov</b>	<b>Firemný názov</b>	<b>Lieková forma</b>	
milnacipran	IXEL 25mg, IXEL 50mg	cps á 25mg, 50mg	
venlafaxín	EFFECTIN 50mg EFFECTIN ER 75, EFFECTIN ER 150	tbl. á 50mg tbl.ret. á 75mg, 150mg	
<b>■ NaSSA antidepresíva</b>			
<b>Generický názov</b>	<b>Firemný názov</b>	<b>Lieková forma</b>	
mianserín	LERIVON	tbl. á 10mg, 30mg, 60mg	
mirtazapín	REMERON 30mg, REMERON 45mg	tbl. á 30mg, 45mg	
<b>■ Iné antidepresíva</b>			
<b>Skupina</b>	<b>Generický názov</b>	<b>Firemný názov</b>	<b>Lieková forma</b>
<b>RIMA</b>	moklobemid	AURORIX	tbl. á 150mg, 300mg
<b>NRI</b>	reboxetín	EDRONAX	tbl.á 4mg
<b>SARI</b>	trazodon	TRITTICO 100 TRITTICO AC 75, 150	tbl. á 100mg tbl. á 75mg, 150mg
<b>SRS</b>	tianeptín	COAXIL	tbl. á 12,5mg

**ZOZNAM SKRATIEK**

AD	- antidepresívum, antidepresíva	SNRI	- blokáda spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu
AE	- antiepileptiká	SRI	- blokáda spätného vychytávania sérotonínu
Li	- lítium	SRS	- stimulácia spätného vychytávania sérotonínu
NL	- neuroleptikum, neuroleptiká	SSRI	- selektívna blokáda spätného vychytávania sérotonínu
NÚ	- nežiaduce účinky	TCA	- tricyklické AD
$\alpha 1 > \alpha 2$	- blokáda adrenergických receptorov	TeCA	- tetracyklické AD
5-HT <sub>2</sub> , 5-HT <sub>3</sub>	- blokáda sérotonínových receptorov	BiCA	- bicyklické AD
IMAO	- ireverzibilná blokáda MAO	ECT	- elektrokonvulzívna liečba
NaSSA	- noradrenergické a špecificky sérotonínergné AD	r TMS	- repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia
NRI	- blokáda spätného vychytávania noradrenalínu		
SARI	- blokáda sérotonínu (5HT-2 receptorov) a spätného vychytávania sérotonínu		

## LITERATÚRA

1. Angst, J.: How recurrent and predictable is a depressive illness? In: S. Montgomery a F. Rouillon (Eds.): Long – term treatment of depression. J. Wiley, Sussex, 1992, 1-13.
2. APA: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision). Am.J.Psychiatry, 157, 2000, 4, Supplementum, 45s.
3. Baldwin, R.C., Chiu, E., Katona, C., Graham, N.: Guidelines on Depression in Older People. Martin Dunitz, London, 2002, s. 162.
4. Bauer, M., Whybrow, C.P., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J., WFSBP Task for on Treatment Guidelines for unipolar Depressive Disorders: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of major Depressive Disorder. World Biol.Psychiatry, 2002, 3, pp.5-43
5. Beekman, A.T., Copeland, J.R., Prince, M.J.: Review of community prevalence of depression in later life. Brit. J. Psychiat., 174, 1999, s. 307-311.
6. Kennedy, S.H., Lam, R.W., Cohen, N.L., Ravindran, A.V., CANMAT Depression Work Group: Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. IV. Medication and others biological treatment. The Canadian Journal of Psychiatry, 46, 2001, suppl.1, pp.385-585
7. Kasper, S., H.J.Moller-Spahn: Depression. Diagnose und Pharmakotherapie. G.Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997, 100s.
8. Kasper, S.(Ed): European Algorithm project. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 1, 1997, suppl.1, 30 s.
9. Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, K.A., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H., Kendler, K.S.: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders on the United States: results from the national Comorbidity Survey. Arch. Gen. Psychiat, 51, 1994, 1, s. 8-19.
10. Kořínková, V.: Farmakoterapia v psychiatrii. In: Dzúrik, R., Trnovec, T. (Eds): Štandardné terapeutické postupy. Osveta Martin, 2002, 804s.
11. Lépine, J.P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., Tylee, A.: Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). International Clinical Psychopharmacology., 12, 1997, 1, s. 19-29.
12. Vinař, O., Švestka, J.: Vzorové standardy léčby afektivních poruch. Česká a slovenská psychiatrie, 93, 1997, supplementum 4, s. 20-28.
13. Vinař, O.: Afektivní poruchy. In: Raboch, J. (Ed.): Standardy psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče. První vydání. Galén, 1999, s. 33-40.

**A u t o r i :** Doc. MUDr. V. Kořínková, CSc., Psychiatrická klinika LF UK a FN, Bratislava  
Doc. MUDr. V. Novotný, CSc., Psychiatrická klinika LF UK a FN, Bratislava  
MUDr. E. Pálová, PhD., Psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNŠP, Košice

**O p o n e n t i :** MUDr. L. Vavrušová, predsedkyňa Psychiatrickej spoločnosti  
MUDr. P. Černák, hlavný odborník pre psychiatriu, člen výboru PS SLS  
Prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LF UK, Bratislava  
PharmDr. L. Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie, FNŠP Nitra  
Doc. MUDr. J. Glasa, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie, SZU Bratislava  
PharmDr. D. Tomek, CHZP Apollo

### Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

---

**Redakčná rada ML:** Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky  
**SPAM**, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5477 3739**  
**e-mail: subkatedra@upkm.sk**  
**Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683**