

# ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

## 49. metodický list racionálnej farmakoterapie

### Racionálna liečba depresie

#### 1 Úvod

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 uvádza **4 – 6 %** pre depresiu spĺňajúcu štandardné diagnostické kritériá. Pri širšom chápaní depresie bola zistená priemerná celoživotná prevalencia 16 – 17,1 %. Na Slovensku podľa štúdie EPID sa zistila 6-mesačná prevalencia 12,8 %. Depresívne poruchy sú **častejšie u žien ako u mužov (2 : 1)**. Najvyššia prevalencia je vo vekovej skupine 40 – 55 rokov. Predpokladá sa, že **výskyt depresii sa bude zvyšovať** v súvislosti s rýchlymi civilizáčnymi zmenami, s predlžovaním ľudského veku, zvýšeným výskytom chronických chorôb a častejším užívaním látok s depresogénnymi účinkami.

**Včasná diagnostika a adekvátna liečba** priaznivo ovplyvňujú bezprostredné aj dlhodobé zdravotné a ekonomické **dôsledky depresie**: riziko samovraždy, priebeh sprievodných telesných chorôb (vrátane mortality), subjektívne utrpenie pacienta, stratu práceschopnosti, spotrebu zdravotnej starostlivosti a ďalšie. Významným **rizikom** je **chronický priebeh**, ku ktorému prichádza asi u 13 % pacientov s depresiou.

Prvotnú diagnostiku a liečbu depresie v mnohých krajinách zabezpečujú praktickí lekári (až 90 % pacientov), 10 % pacientov liečia psychiatri a cca 1 % je hospitalizovaných. Viaceré európske krajiny využívajú tzv. **integrováný systém starostlivosti** o depresiu. V Slovenskej republike starostlivosť o pacientov s depresiou zabezpečujú viac ako v 80 % prípadov psychiatri. Praktickí lekári liečia menej ako 10 % pacientov. Závažným problémom u nás aj vo svete je pomerne **časté nerozpoznanie**, resp. **neskorá diagnostika a liečba** depresie.

Napriek rozširujúcim sa možnostiam modernej farmakoterapie problémom ostáva nedostatočná účinnosť súčasnej liečby: až u približne 30 % pacientov v akútnej fáze ochorenia a u 20 % pacientov v dlhodobej liečbe sa ústup (remisia) príznakov nedosiahne.

Predkladané **odporúčania** predstavujú **aktualizáciu** predchádzajúcich odborných usmernení (Metodický list č. 8 – 9/2002, Metodický list č. 42/2007). Dôvodom sú nové hodnotenia účinnosti a bezpečnosti viacerých dosiaľ používaných liekov a zavedenie nových liečiv zo skupiny antidepressív do praxe. Ako zdroje hodnotenia účinnosti a bezpečnosti antidepressív sme použili systematické prehľadové práce a meta-analýzy. **Odporúčania sú určené všetkým lekárom, ktorí liečia depresiu**. Obsahujú odkazy na všetky v súčasnosti aktuálne liečebné postupy, avšak ich **ťažisko** je vzhľadom na charakter a poslanie metodických listov v **oblasti racionálnej farmakoterapie**. Kompetencie pre nepsyhiatrov (praktických lekárov a iných špecialistov) sú uvedené v kapitole diagnostiky aj liečby depresie.

#### 2 Klasifikácia depresii

V súčasnom pohľade na **klasifikáciu depresie** sa „rozmazali“ pôvodné nozologické hranice (reaktívna, somatogénna, endogénna). Pre diagnostiku je dôležitá **prítomnosť príznakov, ich trvanie a vplyv na fungovanie pacienta**. Aktuálna 10. revízia Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH -10) zaraďuje depresie do diagnostických kategórií podľa príznakov a priebehu. Len čiastočne zohľadňuje nozologické kritériá, t.j. etiológiu poruchy (tab.1).

Etiologicky „čisté“ depresie sú zriedkavé. Na vzniku poruchy sa zvyčajne podieľajú **predispozičné** aj **precipitačné** faktory. V patofyziológii depresie sa predpokladá porucha dostupnosti neuromediátorov alebo zmena citlivosti ich špecifických receptorov. Kľúčovými neuromediátormi vo vzťahu k vzniku a priebehu depresii sú sérotonín, noradrenalin a dopamín. Dispozícia ku vzniku depresie môže byť „vrodená“ (uvažované genetické aspekty nie sú zatiaľ dostatočne preskúmané) alebo získaná v ťtľom veku. Podiel dispozičných faktorov na vzniku depresívnej poruchy je asi 30%. Na precipitácii a na ďalšom priebehu depresie sa významne podieľa aj hyperaktivita hypothalamo-nadobličkovej osi. Pri „silnej“ predispozícii môže vyvolať depresiu aj fyziologický podnet – napríklad sezónne vplyvy, gravidita, pôrod, menopauza, alebo aj relatívne mierna záťaž životnými udalosťami alebo chorobou. V prípade „slabej“ predispozície zvyčajne ide o vyvolávajúce podnety s významným „depresogénnym“

Tabuľka 1. Klasifikácia depresie podľa MKCH-10

Hlavná forma	Kód diagnózy	Podforma
Depresívna epizóda	F 32.0	Lahká
	F 32.1	Stredne ťažká
	F 32.2	Ťažká
	F 32.3	Ťažká/psychotická
Recidivujúca (rekurentná) depresívna porucha	F 33	Lahká
Monopolárna	F 33.0 – F 33.3	Stredne ťažká
Bipolárna porucha, depresívna fáza	F 31.3 – F 31.5	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 – F 43.21	
Organická/symptomatická depresívna porucha	F 06.32	
Návykovými látkami vyvolaná depresívna porucha	F 1x.54	
	F 1x.72	

potenciálom – napríklad vplyv liekov (glukokortikoidy, interferón, cyprofloxacin, statíny a i.), toxických látok (alkohol, psychostimulancia, toxické látky v pracovnom alebo životnom prostredí), poškodenie centrálného nervového systému (napríklad postihnutie frontálneho laloku, bazálnych ganglií a i.), psychologické vplyvy (psychotrauma). Na vyvolaní ďalších epizód sa podieľajú reziduálne príznaky z predchádzajúcich epizód. Výsledný klinický obraz depresie ovplyvňujú okrem **patogenetických** aj tzv. **patoplastické** faktory. Patria k nim vek, pohlavie, osobnostné charakteristiky. Dávajú „pečať“ klinickým prejavom depresie a prispievajú k variabilite jej klinického obrazu.

### 3 Diagnostický postup

Základným diagnostickým prostriedkom je **klinické psychiatrické vyšetrenie**, doplnené o potrebné laboratórne a pomocné klinické aj prístrojové vyšetrenia. Diagnózu stanovíme podľa kritérií MKCH-10. Dôležitou súčasťou vyšetrenia je dôkladná **lieková anamnéza** (účinnosť, znášanlivosť predchádzajúcej antidepressívnej liečby, depresogénne látky).

V ambulancii **praktického lekára, iného špecialistu**, ako aj na nepsychiatrických lôžkových oddeleniach je pri klinickom podozrení na prítomnosť depresívnej poruchy možné využiť jednoduché **skrínigové metódy**. Príkladom je deväťbodový **Dotazník zdravia pre pacienta** (príloha 1), ktorý má prijateľnú senzitivitu (94%) a špecificitu (86%), jeho administrácia nie je časovo náročná. Inú možnosť predstavuje sekcia na hodnotenie depresie z dotazníka **MINI (Mini-International-Neuropsychiatric-Interview)** (príloha 2) (udávaná senzitivita 96%, špecificita 88%).

Diagnózu depresie je vždy potrebné potvrdiť klinickým vyšetrením. Treba na ňu pamätať najmä vtedy, keď pacienti udávajú poruchy spánku a rôzne somatické ťažkosti, ktoré však nemajú „zrozumiteľné“ vysvetlenie, sú difúzne, menlivé vo svojej intenzite aj lokalizácii. Pacienti s depresiou častejšie užívajú analgetiká a hypnotiká a častejšie navštevujú lekára.

V kompetencii lekára-nepsychiatra je identifikácia poruchy na úrovni syndrómu, vylúčenie somatogénnej farmakogénnej príčiny depresie, identifikácia rizík (suicídium, riziko nežiaducich účinkov farmakoterapie), liečba nekomplikovanej depresie a v prípade potreby odoslanie pacienta do ambulatnej alebo nemocničnej psychiatrickej starostlivosti.

### 4 Všeobecné zásady liečby depresie – indikácia, terapeutický plán

Indikácia farmakoterapie depresie sa zakladá na stanovení správnej diagnózy depresie a zhodnotení jej subjektívnej a objektívnej závažnosti. Pri zostavení **terapeutického plánu** prihliadame na uvažovaný podiel a význam jednotlivých etiopatogenetických faktorov (dispozičných, organických, somatogénnych, psychologických). Liečba depresie musí byť komplexná. Jej organickou súčasťou je adekvátne informovanie a edukácia pacienta. Pre výber terapeutických postupov je dôležité aj časové hľadisko, t.j. či ide o akútne, pokračujúcu (udržiavaciu) alebo profylaktickú fázu liečby.

V liečbe **organických** alebo **symptomatických** depresii (kategória F 06.3, F 1x.54) je primárnym postupom **liečba vyvolávajúcej príčiny**. Antidepressíva (AD) sú indikované skôr výnimočne pri dlhodobej liečbe depresívnej poruchy. Podmienkou je splnenie diagnostických kritérií a rešpektovanie registrovanych indikácií pre depresívnu afektívnu poruchu.

V liečbe **Pahkého stupňa jednotlivej epizódy**, resp. **recidivujúcej depresívnej poruchy** (kategória F 32.0 a F 33.0) je **liečbou prvej voľby psychoterapia**. AD sú indikované v prípade somatickej a psychiatrickej komorbidity alebo pri anamnéze depresívnych epizód so závažným priebehom.

Pri liečbe **stredne ťažkej a ťažkej jednotlivej epizódy**, resp. **recidivujúcej depresívnej poruchy** (kategória F 31.3 – F 32.1-2, F 33.2) ako aj pretrvávajúcich porúch nálady (F 34) sú **liečbou prvej voľby AD**, a to vo všetkých fázach liečby. Psychoterapia má v akútnej fáze liečby podporný

charakter. Ďalšie formy psychoterapie sa indikujú až po podstatnom klinickom zlepšení depresie. Ich význam sa zvyšuje v stabilizačnej a profylaktickej fáze liečby (zníženie rizika relapsu).

V liečbe **psychotickej depresie** sú **liekmi prvej voľby antipsychotiká** druhej generácie (atypické antipsychotiká s registrovanou indikáciou) v monoterapii alebo v kombinácii s AD. V prípade závažných zdravotných rizík (suicídium, závažné ohrozenie zdravotného stavu) alebo ako liečba 3. výberu pri neúčinnosti predchádzajúcich postupov je indikovaná elektrokonvulzívna liečba (EKT) alebo repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia (rTMS), ktorá má v porovnaní s EKT nižší výskyt nežiaducich účinkov ale aj nižšiu terapeutickú účinnosť.

V liečbe **depresie s poruchami biorytmov** je popri AD (napr. agomelatin) indikovaná **liečba svetlom** (fototerapia) alebo liečba pomocou **spánkovej deprivácie**.

Pri liečbe (a v ďalšom pri profylaxii) **depresívnej epizódy bipolárnej afektívnej poruchy – mierny a stredne ťažký stupeň** (F 31), sú **liekmi prvej voľby thymostabilizátory/thymoprofylaktiká** (lítium, vybrané antiepileptiká) a vybrané **antipsychotiká** s registrovanou indikáciou v monoterapii alebo ich kombinácia s SSRI. Monoterapia AD je totiž spojená s rizikom prešmyku do manickej fázy a rizikom indukcie rýchleho cyklovania.

Pri liečbe **psychogénnych depresii** (kategória F43.2) je **liečbou prvej voľby systematická psychoterapia**. AD sú indikované v prípade závažnej depresie. Zásady liečby sú rovnaké ako pri liečbe jednotlivej epizódy depresie.

Väčšina prípadov depresie je terapeuticky zvládnuteľná v ambulantných podmienkach. **Indikáciou na psychiatrickú hospitalizáciu** sú: ťažké depresie s rizikom suicídia, psychotické depresie, intolerancia alebo neúčinnosť aktuálnej liečby, riziko intolerancie liečby pri súčasnej telesnej chorobe (nestabilnej, polymorbidity), komorbidity s inou psychickou poruchou, „misch“ syndróm (prítomnosť manických aj depresívnych príznakov súčasne).

V ďalšom sa obmedzíme na zásady liečby **jednotlivej epizódy depresie** (F 32) alebo **rekurentnej depresívnej poruchy** (t. j. monopolárnej depresívnej poruchy) alebo **depresívnej epizódy bipolárnej afektívnej poruchy** (F 33 a F 31.2 – 31.5), ktoré predstavujú hlavnú indikačnú oblasť AD (a čiastočne aj thymoprofylaktík).

### 5 Všeobecné zásady farmakoterapie depresie

Antidepressíva (AD) sú liekmi prvej voľby v prípade jednotlivej epizódy depresie, ako aj v prípade rekurentnej monopolárnej depresívnej poruchy stredne ťažkej a ťažkej bez psychotických príznakov.

Preferujeme monoterapiu. Plánovanú terapeutickú dávku dosahujeme obvykle v titračnom režime v priebehu jedného týždňa. U viacerých antidepressív je úvodná dávka aj dostatočnou terapeutickou dávkou. **Imipramínový ekvivalent** (150 mg/d) má význam ako orientačný ukazovateľ dávkovania iba pri liečbe klasickými AD. Novšie AD nemajú analogickú štandardnú látku. V tab. 2 uvádzame odporúčané iniciálne dávky a terapeutické rozpätie dávkovania AD.

Pacienta informujeme o možnom zhoršení príznakov depresie v úvode liečby (napr. zvýraznenie úzkosti, objavenie sa suicídálnych myšlienok). Dohovoríme s pacientom častejšie kontroly počas prvých dvoch týždňoch liečby, ako aj postup pri riešení možných komplikácií. Počas liečby starostlivo monitorujeme nežiaduce účinky (NÚ).

Pacienta informujeme o latencii – oneskorenom nástupe účinku AD zvyčajne 10 – 21 dní liečby zvolenou terapeutickou dávkou AD, ktorý súvisí s ich mechanizmom účinku (postupné zmeny intracelulárnej signalizácie a ovplyvnenie neuronálnej plasticity (neurogenézy)).

Terapeutický účinok AD hodnotíme až po minimálne 3-týždňovom trvaní liečby terapeutickými dávkami AD. V prípade nedostatočného alebo chýbajúceho účinku postupujeme podľa odporúčaní uvedených v podkapitole 7.7.

Tabuľka 2. Mechanizmus účinku, dávkovanie a riziko toxicity antidepresív (AD)

Generický názov (abecedné poradie)	Skupina / hlavný mechanizmus účinku	Iniciálna dávka (mg/deň)	Terapeutická dávka (mg/deň)	Riziko toxicity pri predávkovaní
Agomelátin	MASSA	25	25-50	Nízke
Amitriptylín*	Klasické TCA NRI > SRI	25 – 50	100 – 300	Vysoké
Bupropión	NDRI	150	150 – 300	Nízke
Citalopram *	SSRI	20	29 – 60	Nízke
Dosulepín *	Klasické TCA NRI > SRI	75	75 – 300	Vysoké
Duloxetín	SNRI SRI=NRI	60	60 – 120	Nízke
Escitalopram	ASRI	5	5 – 20	Nízke
Fluoxetín *	SSRI	20	20 – 60	Nízke
Fluvoxamín	SSRI	50	100 – 300	Nízke
Imipramín	Klasické TCA NRI > SRI	25 – 50	100 – 250	Vysoké
Klomipramín	Klasické TCA SRI > NRI	25-50	100 – 250	Vysoké
Mianserín	NaSSA 5-HT <sub>2</sub> , $\alpha$ 1+ $\alpha$ 2	30	60 – 120	Vysoké
Milnacipran	SNRI NRI > SRI	50 – 100	100 – 200	Nízke
Mirtazapín	NaSSA 5-HT <sub>2</sub> + 5-HT <sub>3</sub> , $\alpha$ 1 > $\alpha$ -2	15	15 – 60	Nízke
Moklobemid	RIMA (IMAO-A)	150	300 – 600	Nízke
Paroxetín *	SSRI	20	20 – 40	Nízke
Sertralín *	SSRI	50	50 – 200	Nízke
Tianeptín	SRS	12,5	25 – 37,5	Nízke
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

Vysvetlenie skratiek: \* – AD bez preskripčného obmedzenia, ASRI – alosterický inhibitor spätného vychytávania sérotonínu (Alosteric Serotonin Reuptake Inhibitor);  $\alpha$ 1 >  $\alpha$ 2 – blokáda adrenergných receptorov; 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> – blokáda sérotonínových receptorov; IMAO – ireverzibilná blokáda MAO; MASSA – agonista melatonín M1, M2 receptorov a antagonist 5HT<sub>2C</sub> receptorov, NaSSA – noradrenergne a špecificky sérotoninergné AD; NRI – inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu; NDRI – inhibícia spätného vychytávania dopamínu a noradrenalínu; SARI – inhibícia sérotonínu (5HT-2 receptorov) a spätného vychytávania sérotonínu; SNRI – inhibícia spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu; SRI – inhibícia spätného vychytávania sérotonínu; SRS – stimulácia spätného vychytávania sérotonínu; SSRI – selektívna inhibícia spätného vychytávania sérotonínu; TCA – tricyklické AD. (Modifikácia podľa Kofínková a spol., 2007).

Trvanie akútnej fázy liečby je obvykle 6 – 8 týždňov. Cieľom je odstránenie príznakov depresie (dosiahnutie remisie).

Na hodnotenie účinku liečby možno využiť klinické hodnotenie a štrukturované stupnice (napríklad škála podľa Hamiltona (HAM-D), Montgomery-Asbergovej (MADRS). Efekt na úrovni „odpovede“ je definovaný ako  $\geq 50\%$  redukcia celkového skóre pred liečbou. Efekt na úrovni remisie je definovaný ako hodnota HAM-D  $\leq 7$ , MADRS  $\leq 12$ . Na hodnotenie fungovania pacienta v základných oblastiach jeho životných činností je vhodná Posudzovacia stupnica Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO Disability Scale: WHO-DS).

Hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti liečby sa zakladá na sledovaní subjektívnych a objektívnych zmien stavu pacienta (klinická relevancia, závažnosť, miera kauzálnej súvislosti s liečbou). Povinnosťou lekára je hlásenie NÚ Štátnemu úradu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL). Osobitne dôležité je v prípade novoregistrovaných liekov.

Cieľom pokračujúcej (udržiavacej) fázy liečby je predísť relapsu depresie. Jej trvanie má presahovať obvyklé trvanie jednotlivých fáz depresie, t. j. zvyčajne 6 – 9 mesiacov od ústupu klinických príznakov. Dávkovanie AD je rovnaké ako v akútnej fáze liečby.

V prípadoch rekurentnej monopólarnej alebo bipolárnej depresívnej poruchy s rizikovými príznakmi, s reziduálnymi príznakmi, s nepriaznivým priebehom je potrebná dlhodobá, aj niekoľkoročná liečba. Indikované sú AD, resp. klasické thymopropylaktiká.

Pri ukončení liečby AD vysadzujeme postupne pre riziko vzniku „príznakov z vysadenia“.

## 6 Výber antidepresíva

Pri porovnateľnej účinnosti klasických a novších AD v liečbe stredne ťažkej depresie je hlavným prínosom vyššia bezpečnosť novších liekov (nižšia toxicita pri predávkovaní, menej závažné NÚ). Klinická skúsenosť a výsledky randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií (RCT) poukazujú na porovnateľnú celkovú účinnosť jednotlivých AD. Významným faktorom celkového efektu je závažnosť depresie na začiatku liečby. Rozdiely medzi skupinami AD, resp. jednotlivými AD sú v klinickom profile antidepresívneho pôsobenia a v profile NÚ. Súvisia s daným farmakodynamickým mechanizmom a sekundárnou väzobnou aktivitou AD.

V tab. 2 sú uvedené základné charakteristiky AD dostupných v klinickej praxi v Slovenskej republike.

**Pri výbere konkrétneho AD** (tab. 3) sú dôležité farmakologické vlastnosti daného liečiva, klinická charakteristika depresie, vek pacienta, sprievodné somatické choroby a iná medikácia, ako aj primerané zohľadnenie preferencií pacienta, vrátane doplatku za predpísaný liek. **Hlavným kritériom výberu je bezpečnosť liečby.**

## 7 Terapeutický postup pre vybrané podtypy depresie – akútna fáza liečby

Odporúčané algoritmy pre liečbu depresie sa postupne aktualizujú podľa výsledkov RCT. Ich praktický význam však relatívne klesá so stúpajúcou atypickosťou liečenej depresívnej poruchy a s narastajúcou klinickou skúsenosťou lekára. Problémom ostáva extrapolácia výsledkov RCT na podmienky bežnej klinickej praxe, nedostatok údajov z RCT

pre jednotlivé podtypy depresie, pre augmentačné alebo kombinačné postupy, ako aj nedostatok relevantných farmakoekonomických štúdií.

**Tabuľka 3.** Faktory pacienta dôležité pri výbere antidepresíva

<p><b>Bezpečnosť liečby:</b> vek, sprievodné telesné choroby, sprievodná medicína, lieková anamnéza: účinnosť/nežiaduce účinky predchádzajúcej farmakoterapie depresie</p> <p><b>Charakteristiky depresie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• priebeh: monopólmny/bipolárny</li> <li>• hĺbka: nepsychotická/psychotická</li> <li>• poradie: prvá/opakovaná epizóda</li> <li>• klinický profil osového syndrómu depresie</li> <li>• riziko suicídia (v anamnéze, aktuálne)</li> <li>• preferencie a predpokladaná spolupráca pacienta, vrátane doplatku na konkrétny liek</li> </ul>
---

V ďalšom uvedieme odporúčané liečebné postupy pre jednotlivú depresívnu epizódu (F 32) a pre aktuálnu epizódu pri rekurentnej depresívnej poruche alebo bipolárnej afektívnej poruche (F 33 a F 31).

Postup 1. voľby spĺňa kritérium bezpečnosti pre väčšinu liečených pacientov a súčasne stupeň odporúčania A. Pri jednotlivých odporúčaných postupoch uvádzame „silu odporúčania“, t. j. stupne A – C podľa klasifikácie odporúčaní medicíny založenej na dôkazoch (angl. *Evidence Based Medicine – EBM*). Stupeň A: podporovaný úrovňou dôkazov I. (a, b), stupeň B: podporovaný úrovňou II. (a, b), stupeň C: podporovaný úrovňou III.

### 7.1 Liečba prvej a opakovanej epizódy depresívnej poruchy (monopolárnej) – stredne ťažký stupeň

Ide o najčastejší typ depresie. K dispozícii je najviac kontrolovaných štúdií. Pri porovnateľnej účinnosti jednotlivých AD rozhodujúcim kritériom výberu je **bezpečnosť** (tab. 4).

**Tabuľka 4.** Odporúčania na liečbu depresívnej epizódy – stredne ťažký stupeň

Poradie výberu	Depresívna epizóda – stredne ťažký stupeň
1. voľba	citalopram, sertralín, fluvoxamín, paroxetín, escitalopram, venlafaxín, tianeptín, trazodon, mirtazapín, agomelatin (A)
2. voľba	klomipramín, duloxetín, bupropión (A) milnacipran (B)
3. voľba	iné TCA (B)

### 7.2 Liečba prvej a opakovanej epizódy monopolárnej depresívnej poruchy – ťažký stupeň bez psychotických príznakov

Predstavuje 16 – 54 % liečených prípadov depresie a  $\geq 25\%$  pacientov hospitalizovaných pre depresiu (tab. 5). Vysoké riziko suicídia. V súčasnosti narastajúci počet RCT. Nižší efekt monoterapie AD (21 – 40 % remisii). V aktuálnych metaanalýzach relatívne vyššiu účinnosť dosiahli escitalopram, venlafaxín a klomipramín. Podmienkou liečby klasickými AD je adekvátne monitorovanie pacienta (nežiaduce účinky, suicidálne riziko). Potreba vyšších dávok AD od začiatku liečby.

### 7.3 Liečba prvej a opakovanej epizódy rekurentnej depresívnej poruchy alebo bipolárnej afektívnej poruchy – ťažký stupeň s psychotickými príznakmi

Menej častý ako predchádzajúci podtyp, indikácia na hospitalizáciu bez súhlasu pacienta, vysoké riziko suicídia a sebaopoškodzujúceho konania. Chýbajú RCT, údaje extrapolované z RCT liečby ťažkých depresií a z metaanalýz (tab. 6). EKT je účinnejšia ako monoterapia AD alebo antipsychotikami (AP). EKT je liečbou voľby pri ťažkom stupni depresívnej poruchy spojenej so stuporom, výraznou psychomotorickou retardáciou, suicidálnym pokusom, výraznými suicidálnymi ideáciami alebo s život ohrozujúcim stavom kvôli odmietaniu jedla a tekutín. Nevýhodou EKT je

krátkodobý efekt. Súbežná farmakoterapia je nevyhnutná. Vybrané AP majú registrovanú indikáciu profylaktickú u bipolárnej afektívnej poruchy. Na akútnu liečbu psychotickú depresie pri monopólmnom alebo bipolárnom priebehu nemá žiadne AP registrovanú indikáciu. Výhodou je, ak pacient užíva AP v profylaktickej indikácii pri bipolárnej poruche. Monoterapia AD v úvode liečby nie je vhodná. Kombinácia AP s AD je vhodnejšia až po EKT. V prípade bipolárnej poruchy je pred EKT potrebná úprava dávky lítia/antiepileptík/benzodiazepínov kvôli ich vplyvu na záchvatový prah.

**Tabuľka 5.** Odporúčania pre liečbu depresívnej epizódy – ťažký stupeň, bez psychotických príznakov

Poradie výberu	Depresívna epizóda – ťažký stupeň bez psychotických príznakov
1. voľba	escitalopram, venlafaxín, citalopram, paroxetín, mirtazapín (A) agomelatin (B)
2. voľba	klomipramín (A) milnacipran, sertralín (B)
3. voľba	fluoxetín, EKT/rTMS (B)

**Tabuľka 6.** Odporúčania pre liečbu depresívnej epizódy – ťažký stupeň, s psychotickými príznakmi

Poradie výberu	Depresívna epizóda, ťažký stupeň s psychotickými príznakmi
1. voľba	kvetiapín (A) olanzapín, EKT (B)
2. voľba	SSRI + kvetiapín (A) SSRI + olanzapín (B) SSRI + risperidón, SSRI+ TCA (C)

### 7.4 Liečba depresívnej epizódy pri bipolárnej afektívnej poruche (druhá a ďalšie epizódy)

Celoživotná porucha, prevalencia 1,2 – 3,3 %. V rámci bipolárnej poruchy I. sú často prítomné aj psychotické príznaky, v rámci bipolárnej poruchy II. je častejší chronický priebeh. Častejšie sú prítomné krátke epizódy s tzv. atypickými príznakmi (hyperrhexia, hypersomnia). Zvýšené riziko suicídia (15 %). Nedostatok RCT. V hodnotení efektu liečby je významnejšie ovplyvnenie celoživotného priebehu poruchy (thymoprofylaktický efekt) než odpoveď na liečbu jednotlivých epizód.

Monoterapia AD je spojená s rizikom prešmyku do manickej fázy a rizikom indukcie rýchleho cyklovania. Preto pri liečbe miernej a stredne ťažkej depresie sú liekom prvej voľby thymoprofylaktiká (lítium, vybrané antiepileptiká a vybrané antipsychotiká) v monoterapii alebo ich kombinácia s SSRI (tab. 7). Podmienkou je celkové zhodnotenie telesného stavu, ako aj monitorovanie plazmatických koncentrácií lítia a/alebo valproátu počas liečby. V prípade nedostatočného účinku možná kombinácia s AD (sérotóninergné sú vhodnejšie pre nižšie riziko prešmyku). Kontraindikovaná je kombinácia lítia s IMAO alebo RIMA (tab. 2). Algoritmus pre ťažkú depresiu s psychotickými príznakmi je uvedený v tab. 6.

**Tabuľka 7.** Odporúčania pre liečbu bipolárnej afektívnej poruchy – súčasnej depresívnej epizódy – mierny a stredne ťažký stupeň

Poradie výberu	Bipolárna depresívna porucha – akútna liečba depresívnej epizódy
1. voľba	<b>Monoterapia:</b> kvetiapín (stupeň A), valproát (stupeň B), lamotrigín (stupeň B), olanzapín (stupeň B), lítium (stupeň D) ale vzhľadom na množstvo odliečených pacientov sa posúva na miesto prvého výberu) <b>Kombinácie:</b> olanzapín/fluoxetín (stupeň B), lamotrigín/lítium (stupeň B), sertralín/lítium alebo valproát (stupeň C), venlafaxín/lítium alebo valproát (stupeň C), lítium/karbamazepín/valproát/SSRI (stupeň B)
2. voľba	kvetiapín, kvetiapín + SSRI
3. voľba	lítium (stupeň D), karbamazepín (stupeň D), lamotrigín (C), aripiprazol (D), spánková deprivácia (stupeň C), EKT (stupeň C), mTCS, VNS – tieto v kombinácii s bežiacou liečbou

## 7.5 Liečba depresie v staršom veku

Depresia v staršom veku má rovnaké subtypy ako depresívna porucha v mladšom veku. Zvyčajne je menej výrazná depresívna nálada a depresívne obsahy v myslení. V popredí ťažkosti je skôr pokles motivácie, nedostatočná koncentrácia pozornosti, spomalenie a telesné symptómy. Depresie v tomto životnom období majú častejšie podprahový charakter. Väčšia prímes „organicity“ vedie k chronickému priebehu. Prevalencia depresie v staršom veku je okolo 13%. V štúdiu EPID bola prevalencia veľkej depresie vo vekovej skupine 60 – 69 rokov 15,7 %, pomer výskytu ženy : muži je 3 : 1. Liečba depresie v staršom veku musí zohľadniť multifaktoriálnosť jej vzniku (organické príčiny, somatické choroby, sprievodná medikácia, životné udalosti). Častejšia je psychiatrická a somatická komorbidita. (tab. 8)

**Tabuľka 8** Zásady liečby antidepresívami (AD) vo vyššom veku

<p><b>AD a vyšší vek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• titrácia dávky: vhodná pri všetkých AD (zníženie výskytu a závažnosti nežiaducich účinkov)</li> <li>• AD, ktoré nevyžadujú úpravu dávky: fluvoxamín, paroxetín, moklobemid, mirtazapín, bupropión, agomelatín</li> <li>• AD s výhodou lineárnej farmakokinetiky: citalopram, escitalopram, sertralín, venlafaxín, mirtazapín, bupropión</li> </ul> <p><b>AD a porucha funkcie obličiek/pečene</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nižšie dávkovanie AD</li> </ul>
--

Liečba v akútnej fáze spočíva v podávaní AD (stupeň A). Dostatočná úroveň dôkazov je pre EKT, a to najmä u psychotických foriem depresie (stupeň A). Z psychoterapeutických metód sa volia kognitívno – behaviorálne a interpersonálne postupy (stupeň A). Z biologických terapeutických metód fototerapia (ako augmentácia – stupeň B). Z AD sa v súčasnosti preferujú SSRI pre nižší výskyt nežiaducich účinkov liečby a nižšie suicidálne riziko. V prípade súčasného výskytu depresie a demencie sa odporúčajú SSRI, venlafaxín alebo moklobemid. V iných prípadoch komorbidných depresívnych pacientov sa okrem SSRI odporúča venlafaxín a mirtazapín. Vhodným liekom je tiež trazodón pre svoje antidepresívne, anxiolytické a spánok normalizujúce účinky, pri relatívne nízkom riziku nežiaducich účinkov.

Pokračujúca fáza liečby má v staršom veku trvať minimálne 12 mesiacov, profylaktická fáza až 36 mesiacov. Dôkazy pre profylaktické podávanie v staršom veku sú pre dosulepín, nortriptylín, citalopram a paroxetín. V prípade potreby je možné indikovať aj lítium, a to buď samostatne alebo ako augmentáciu. Princípy liečby sú zhodné s akútnou fázou liečby. Základným princípom farmakoterapie je začať malou dávkou lieku a postupne ju zvyšovať.

## 7.6 Antidepresíva v gravidite a v laktácii

Incidencia depresie u žien v gravidite je 9 – 11 %. Vyššie riziko vzniku depresie je v popôrodnom období. Incidencia bipolárnej afektívnej poruchy v gravidite je 0,4 – 1,2 %, vyššie riziko relapsu je pri náhlom vysadení tymoprofylaxie.

Riziko pre plod a novorodenca: v prvom trimestri je v popredí možná teratogenita (napr. paroxetín – vyššie riziko srdcových malformácií), v druhom a treťom trimestri poruchy rastu a predčasný pôrod (napr. fluoxetín). U novorodenca sa môžu objaviť „príznaky z vysadenia“ (napr. sérotonínerné AD), prípadne včasné a neskoršie poruchy vývoja a učenia. Relatívne najviac údajov z medzinárodných databáz je o citaloprame, bupropione, venlafaxíne a údajov z kohortových štúdií o fluoxetíne.

Kategorizácia liekov z hľadiska ich rizika v gravidite vo všeobecnosti je uvedená v tab. 9. Poznatky o riziku jednotlivých AD v gravidite sú uvedené v tab. 10.

### Postup pri liečbe afektívnej poruchy v gravidite

1. V prípade remisie depresívnej poruchy postupné vysadenie psychofarmák (pri lítii veľmi pomalé znižovanie dávok) pred plánovanou graviditou.
2. Monitorovanie symptómov rekurencie afektívnej poruchy.

3. Aplikovať nefarmakologickú liečbu (v prípade potreby): psychoterapia, fototerapia.
4. Indikáciou na pokračovanie/začatie farmakoterapie je rýchly vznik a/alebo závažné príznaky depresie v anamnéze.
5. Pri výbere lieku zohľadniť pomer riziko/prínos, môže byť odlišné v rôznych štádiách gravidity (tab. 10), adekvátne informovanie pacientky (dokumentovaný informovaný súhlas).
6. V prípade depresie so závažným rizikom je indikovaná EKT ako liečba prvého výberu v podmienkach hospitalizácie.
7. Zaisťujeme kontrolu plodu, pôrodu. Pred pôrodom postupné zníženie/vysadenie farmakoterapie. Po pôrode postupné nasadenie pôvodnej farmakoterapie.
8. Zastavenie laktácie podľa indikácie (ťažkej/psychotickej epizódy depresie).

**Tabuľka 9.** Kategórie liekov z hľadiska ich rizika pre plod počas gravidity. Podľa Food and Drug Administration (FDA), USA

<b>Skupina A:</b> Kontrolované klinické štúdie nepreukázali teratogenitu lieku, ktorý užívali ženy v prvom trimestri gravidity.
<b>Skupina B:</b> Experimentálne štúdie nepreukázali riziko teratogenity, ale neexistujú klinické dôkazy.
<b>Skupina C:</b> Experimentálne údaje poukazujú na riziko teratogenity, ale neexistujú kontrolované štúdie, resp. nie sú k dispozícii aniálne ani humánne štúdie.
<b>Skupina D:</b> Existujú dôkazy o riziku teratogenity, ale v závažných (napr. život zachraňujúcich) situáciách môže byť liek použitý.
<b>Skupina X:</b> Teratogenita potvrdená experimentálne a/alebo údajmi z klinickej praxe. Riziko lieku pre plod prevažuje nad potenciálnym prínosom pre pacientku.

**Tabuľka 10** Kategórie antidepresív (AD) a tymoprofylaktík z hľadiska ich rizika pre plod počas gravidity. Upravené podľa Bazire, 2007. \*FDA – Food and Drug Administration.

Skupina AD/ tymoprofylaktík	Kategória z hľadiska rizika pre plod podľa FDA* (A-X)
Klasické TCA, tetracyklické AD	Maprotilín (B), nortriptylín, imipramín (D), ostatné (C), nezvyšujú výskyt kongenitálnych abnormalít, kazuisťky: syndróm z vysadenia, prechádzajú do materského mlieka.
SSRI	Fluoxetín, paroxetín, sertralín (B), citalopram, escitalopram, fluvoxamín (C) nezvyšujú výskyt kongenitálnych abnormalít. Paroxetín, kazuisťky: syndróm z vysadenia, kardiálne malformácie. Prechádzajú do materského mlieka (paroxetín, sertralín minimálne).
NARI	Reboxetín – neodporúča sa (D), nie sú údaje.
NDRI	Bupropión: skupia B. V laktácii sa užívanie neodporúča, prechádza významne do materského mlieka a koncentrácie u dieťaťa sú významne vyššie.
SNRI	Venlafaxín, duloxetín (C), riziko príznakov z vysadenia. O milnaciprane nie sú údaje.
NaSSA	Mirtazapín (C), mianserín (X).
IMAO	D – malformácie.
RIMA	C
Lítium	D, malformácie 4-11% (kardiovaskulárne).
Antiepileptiká	Valproát (D), karbamazepín (D): riziko malformácií tvára, spina bifida. Lamotrigín, gabapentín (C) – zatiaľ málo údajov.

## 7.7 Postupy v prípade nedostatočného efektu liečby

Nedostatočný efekt liečby iniciálnym AD ostáva naďalej závažným problémom. V akútnej fáze liečby sa týka približne 30 – 45 % pacientov, pri dlhodobej liečbe ide o približne 20 % pacientov. Pri dlhodobej liečbe je jeho častou príčinou nedostatočná spolupráca (*compliance*) pacienta. Zistilo sa, že po prvej epizóde depresie až 60 % pacientov prestalo užívať ordinované AD preto, že sa cítili dobre, len 23 % kvôli nežiaducim účinkom liečby. Po druhej epizóde to bolo približne 50 % pacientov. Z pacientov, hodnotených ako respondéri, len 30 % dosahuje úplný ústup príznakov depresie (remisiu). Rozlišujeme *čiasťový efekt* (26 – 49 % redukcia intenzity príznakov) a *chýbajúci efekt* (≤ 25% redukcia intenzity príznakov).

K prvým opatreniam v prípade konštatovania nedostačného efektu liečby patria: prehodnotenie diagnózy (komplikujúce faktory), kontrola užívania (*compliance*), dávkovania a dostupnosti ordinovaných liekov.

V súčasnosti sa odporúča skôr *výmena AD* než: *augmentačné* alebo *kombinačné* postupy. Pôvodné chápanie *augmentácie* (pridaná látka nie je antidepresívum, ale podporuje hlavný mechanizmus účinku antidepresíva) sa už striktné nedodríava a často sa prekrýva s pojmom kombinácie (AD navzájom alebo s látkami s antidepresívnym účinkom). Anglická terminológia využíva všeobecnejší pojem „*add-on*“ („pridaná“) liečba. Výber konkrétneho postupu závisí od hodnotenia jeho prínosu/rizika pre daného pacienta.

Výhodou *výmeny AD* je menšia pravdepodobnosť vzniku nežiaducich účinkov. Indikáciou je chýbanie efektu resp. čiastočný efekt a/alebo nežiaduce účinky pôvodného AD. Obvyklý je skrížený model výmeny, t.j. postupné zníženie pôvodného AD a súčasne postupné zvyšovanie dávky nového AD.

Výhodou *augmentácie* je zachovanie dosiahnutého terapeutického efektu, vyhnutie sa príznakom z vysadenia. Indikáciou je čiastočný efekt a dobrá tolerancia pôvodnej medikácie. Výber *augmentačnej/kombinačnej* medikácie má byť založený na minimálnom riziku interakcií, prispôbení dávkovania a náležitom monitorovaní nežiaducich účinkov liečby.

Výhodou *kombinácie AD* je zachovanie dosiahnutého terapeutického efektu, resp. rozšírenie jeho profilu, použitie nižších dávok jednotlivých AD. Indikáciou je čiastočný efekt a dobrá tolerancia pôvodnej medikácie, výber kombinovanej medikácie s minimálnym rizikom vzniku interakcií, prispôbenie dávkovania a monitorovanie nežiaducich účinkov liečby. Vzhľadom na relatívne vyššie riziko nežiaducich účinkov sa tento postup odporúča až ako 3. v poradí (po výmene a *augmentácii*).

### 7.7.1 Výmena AD

Využíva sa približne v 45 – 60 % prípadov. Je dobre dokumentovaný výsledkami klinických štúdií. Očakávaným prínosom výmeny AD v rámci skupiny je zmena vyplývajúca z farmakologických vlastností daného lieku, napr. ovplyvnenie spektra nežiaducich účinkov. Výmena AD z rôznych skupín zvyčajne znamená uplatnenie odlišného mechanizmu účinku nového AD.

Účinnosť výmeny AD vykazuje značnú variabilitu: 28 – 65 %. Podiel respondérov klesá s každou ďalšou výmenou AD. Dobre dokumentovanú účinnosť majú escitalopram a venlafaxín. Nezistili sa podstatné rozdiely v účinnosti pri výmene AD v rámci skupiny a pri výmene medzi skupinami. Obvykle nie je potrebná vyplavovacia perióda, postačuje postupne znížiť dávku pôvodného AD a začať s nízkou iniciálnou dávkou nového AD. Výnimku predstavuje výmena IMAO za iné AD. Kvôli riziku závažných nežiaducich účinkov je potrebné dodržanie časového odstupu 15 dní (klasické IMAO), resp. 3 dni (RIMA: moklobemid). Rovnako aj pri prechode na IMAO je potrebné dodržať časový odstup v trvaní päťnásobku polčasu vylučovania pôvodného AD. V prípade prechodu z fluoxetínu je potrebný časový interval minimálne 4 týždne!

### 7.7.2 Augmentačné postupy

Kvalita vedeckých dôkazov je limitovaná dosiaľ malým počtom RCT pre novšie antidepresíva. Okrem toho niektoré látky (kvetiapín), používané pôvodne v *augmentácii*, už dokumentovali svoju účinnosť v liečbe depresie aj v monoterapii. Zmenilo sa tiež chápanie *augmentácie* (pozri 7.7.4.).

V tab. 11 sa uvádzajú najčastejšie využívané stratégie a „sila odporúčania“ pre daný postup (stupeň A – C). Účinok *augmentácie* sa zvyčajne prejaví v priebehu prvých 2 – 3 týždňov liečby. Pokiaľ sa nedostaví, možno danú medikáciu vysadiť.

### 7.7.3 Kombinácia AD

Ide o postup pomerne často využívaný v praxi. Cieľom je dosiahnutie aditívneho alebo synergického pôsobenia liečiv s odlišným mechanizmom účinku (napr. SSRI + mirtaza-

pín, SSRI + mianserin). Iným dôvodom môže byť korekcia NÚ pôvodného AD (napr. kombinácia SSRI + trazodon/bupropión (zníženie nežiaducich účinkov na sexuálne funkcie). Mierne pozitívny efekt sa pozoroval aj pri kombinácii dvoch SSRI. Vzhľadom na viaceré nevýhody, napr. zvýšené riziko NÚ, zvýšené náklady na liečbu a i., sa odporúča po výmene a *augmentácii* až ako 3. v poradí.

Tabuľka 11. Augmentačné postupy

Pôvodné AD	Augmentácia	Predpokladaný mechanizmus	Stupeň odporúčania	Poznámka
TCA Citalopram Fluoxetín	Lítium	sérotonínerný	B	litémia 0,5 – 0,8 mmol/l, efekt 50 – 60 %
SSRI	Buspirón	sérotonínerný	C	n.s. versus PL
Klomi- pramín SSRI	Pindolol	5HT1a + b-blokátor	C	n.s. versus PL
SSRI Venlafaxín	Olanzapín Risperidón Kvetiapín Aripiprazol	5HT-2 blokáda  noradrenergny	A-B	rezistentné depresie
TCA	Trijód- tyronín	modulačný na monoamíny	B	25 – 37,5 mcg/d T3 kontrola EKG
SSRI	Estrogény	sérotonínerný, glutamátergny	C	ženy (klimakté- rium)
AD	EKT	viac mechanizmov	A	
AD	Lamotrigín	viac mechanizmov	C	pomalá titrácia lamotrigínu, ↑ NÚL

### 7.7.4 Kombinácia AD a atypických antipsychotík (AAP)

V posledných rokoch bolo publikovaných 15 RCT porovnávajúcich účinnosť kombinácie resp. *augmentácie* AD + AAP a AD + placebo. Pridanie AAP (olanzapín, kvetiapín, risperidón) zvýšilo pravdepodobnosť remisie u pacientov s farmakorezistentnou depresiou až o 47 %. Podľa viacerých štúdií ide o významný spôsob prelomenia nedostatočnej odpovede na liečbu antidepresívami. Novšie štúdie dokumentovali pozitívny účinok aripiprazolu v *augmentácii*.

## 8 Bezpečnosť a znášanlivosť liečby AD

Z hľadiska akútnej bezpečnosti majú širšie terapeutické rozpätie novšie AD, preto sa stali liekmi prvej voľby.

Z hľadiska dlhodobej bezpečnosti liečby novšími AD je predmetom štúdia napríklad zmena metabolického fenotypu pri dlhodobej liečbe inhibítormi cytochrómu P450 (napr. paroxetín, fluoxetín).

Farmakodynamické interakcie sú charakteristické pre skupinu TCA a IMAO a sú uvedené v kontraindikáciách a upozorneniach (tab. 12). Terapeutické využitie: *augmentácia/kombinácia* antidepresívneho efektu pre vybrané AD (viď body 7.7.1 – 7.7.4). Z nových AD bolo doplnené varovanie týkajúce sa kombinácie sérotonínerné pôsobiaceho antipsychotika linesolidu a SSRI (riziko sérotonínového syndrómu).

Farmakokinetické interakcie: klinicky významné sa môžu vyskytnúť pri kombinácii stredne silných inhibítorov izoenzýmov cytochrómu P450 (napr.: 1A2: fluvoxamín, duloxetín, 2D6: fluoxetín, paroxetín, duloxetín) a liečiv – substrátov týchto enzýmov (napr.: 1A2: klopazín, 2D6: väčšina antipsychotík). V takýchto prípadoch je potrebné upraviť dávku sprievodnej medikácie, kontrolovať cieľovú funkciu alebo výskyt očakávateľného nežiaduceho účinku.

Aktuálne analýzy bezpečnosti liečby AD sa týkajú najmä SSRI, ktoré sa stali liekmi prvej voľby. Pri liečbe SSRI sa vyskytujú najčastejšie včasné, od dávky závislé, očakávané NÚ sérotonínového typu. K zriedkavým, ale závažnejším NÚ SSRI patria extrapyramídové prejavy, hyponatrémia, zvýšená krvácanosť (ústa, d'asná, GIT). Riziko zvyšuje vyšší vek, sprievodná liečba (napr. diuretiká, nesteroidové antiflogistiká).

K novším zisteniam patrí aj mierne zvýšené riziko suicidality (suicidálnych myšlienok, úzkosti, ktoré patria k pôvodným príznakom depresie) v úvode liečby AD zo skupín SSRI, SNRI, NaSSA. Platí to predovšetkým pre detskú a dospelú populáciu.

Väčšina NÚ liečby AD je prechodná, niektoré však vznikajú, resp. pretrvávajú počas dlhodobej liečby a negatívne ovplyvňuje spoluprácu pacienta, napr. sexuálne poruchy, zvýšenie hmotnosti. Môžu byť častejšie v určitých skupinách pacientov (symptómový profil, priebehové charakteristiky depresie, sprievodné psychické alebo somatické ochorenie, vyšší vek a pod.) O znížení rizika NÚ sa môže pokúsiť výberom vhodného AD s ohľadom na rizikové faktory pacienta (tab. 12) a titráciou dávky.

**Tabuľka 12. Antidepressíva (AD) a špeciálne upozornenia** (somatické choroby s rizikom špecifických nežiaducich účinkov, profil depresie)

AD	Špeciálne upozornenie
TCA	Kardiálne choroby, hypertrofia prostaty, glaukóm, epilepsia/organická mozgová porucha.
SSRI	Podľa profilu sekundárnej väzbovej aktivity. Depresia s agitovanosťou, úzkosťou, suicidálnymi myšlienkami, sexuálne dysfunkcie.
Bupropión	Epilepsia. Depresia s agitovanosťou, úzkosťou, suicidálnymi myšlienkami, úbytkom hmotnosti.
Venlafaxín	Hypertenzia. Depresia s agitovanosťou, úzkosťou, suicidálnymi myšlienkami.
Duloxetín	Hypertenzia, glaukóm. Depresia s agitovanosťou, úzkosťou, suicidálnymi myšlienkami, úbytkom hmotnosti.
Mianserín	Hematologické.
Mirtazapín	Obezita.
Trazodon	Hypertrofia prostaty.
IMAO	Kardiálne, diabetes mellitus.
Moklobemid	Hypertenzia.
Agomelatin	Hepatálne transaminázy

## 9 Farmakoekonomika liečby depresie

Celkové náklady na liečbu depresie sú pomerne vysoké, porovnateľné napríklad s liečbou diabetes mellitus alebo liečbou ischemickej choroby srdca. V priamych nákladoch tvoria najväčší podiel náklady na hospitalizáciu, farmakoterapia s 4 – 19% zastúpením v štruktúre nákladov zvyčajne nepredstavuje rozhodujúcu položku. Väčšina údajov o vplyve výberu antidepressíva na výšku nákladov pochádza z modelových farmakoekonomických štúdií – národných aj medzinárodných. Používa sa expertný rozhodovací model a analýza efektívnosti nákladov (CEA) alebo analýza nákladov a prínosov (CBA). Dobre dokumentované farmakoekonomické údaje sú predovšetkým o novších AD: citaloprame, escitaloprame a venlafaxíne.

Analýza vývoja spotreby AD na Slovensku ukázala, že od roku 1996 do roku 2010 prišlo k nárastu počtu používaných molekúl. V súčasnosti je registrovaných asi 80 liekov (vrátane generík). Nárast spotreby má lineárny charakter a tento trend sa dá predpokladať aj v budúcnosti. Spotreba AD je nižšia v porovnaní s európskym priemerom aj so spotrebou v susedných krajinách. V priebehu posledných rokov prišlo aj k zvýšeniu denných definovaných dávok (DDD). Napriek tomu sa priemerné celkové náklady na liečbu AD od roku 2001 relatívne stabilizovali a po vstupe generík postupne klesajú. V súčasnosti sú na úrovni roku 1994. Dôvodom je tlak kontrolných inštitúcií liekovej politiky na znižovanie cien liekov, ako aj kontinuálne úsilie o dodržiavanie zásad racionálnej farmakoterapie.

## 10 Záver

Dodržiavanie štandardných postupov pri liečbe depresívnych porúch znižuje riziko vzniku komplikácií a intolerancie lieku, ako aj riziko jeho poddávkovania. Umožňuje aj lepšie porovnanie účinnosti pre jednotlivé podtypy depresie a perspektívne aj relevantné farmakoe-

konomické porovnanie. Odporúčania a algoritmy dávajú všeobecný rámec, ktorý by sa mal dodržať, ale ktorý súčasne vytvára dostatočný priestor pre potrebnú individualizáciu liečebného postupu u konkrétneho pacienta.

## Literatúra

1. APA: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd Edition, Nov. 2010. www.psychiatryonline.com
2. Baldwin, R.C., Anderson, D., Black, S., Evans, S. et al.: Guidelines for the management of late-life depression in primary care. *Inter.J.Geriatric Psychiatry*, 2003, 18: 829 – 838.
3. Bareš, M., Novák, T.: Kombinace antidepressiv v akutní léčbě rezistentní depresivní poruchy: přehled randomizovaných studií. *Psychiatrie*, 2010; 14(1): 27-33
4. Bazire, S.: Pregnancy. In: Bazire, S.(Ed): Psychotropic Drug Directory. Fivepin Limited, Salisbury 2007, 371s.
5. Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanto, G., Higgins, J.P. et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373, 2009, 9665, s. 746-758.
6. Demyttenaere, K.: Optimising efficacy through optimising adherence to treatment. *European Neuropsychopharmacol.*, 16, 2006 (Suppl 4): 574.
7. DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde): S-3 Leitlinie/ Nationale Versorgungsleitlinie. Unipolare Depression, AZQ, Berlin, 2009, s. 90-95.
8. Fleischer, J.: Zákonitosti výstavby osového depresívneho syndrómu. *BLL*, 91, 1990, č. 5, s. 285 – 289.
9. Forgáčová, E.: Odporúčané postupy pre liečbu unipolárnej depresívnej poruchy. *Psychiatr. prax*, 11, 2010, 4, s.139-144.
10. Hemels, M. E., Kasper, S., Walter, E., Einarson T. R.: Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. *Curr. Med. Res. Opin.*, 20. 2004, 6, s. 869 – 878.
11. Heretik, A. sr., Heretik, A., jr., Novotný, V., Pečeňák, J., Ritomský, A.: EPID: epidemiológia depresie na Slovensku. *Nové Zámky, Psychoprof*, 2003, 200s.
12. Kennedy, S. H., O'Donovan, C., Perikh, S. et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT): Treatment Guidelines for the management of patients with bipolar disorders: consensus and controversies. *Bipolar Disorder*, 2005, 7, Suppl 3: 5 – 69.
13. Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Swartz, M.: Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J. Affective Disord.*, 29, 1993, 1, s. 85-96.
14. Kitzlerová, E., Howardová, A., Púbal, K. a spol.: Ekonomické aspekty dennej psychiatrickéj péče II. *Čes. a slov. Psychiat.*, 101, 2005, č. 3, s. 135 – 141.
15. Kořínková, V.: Farmakoterapia v psychiatrii. In: Džurík, R., Trnovec, T. (Eds): *Standardné terapeutické postupy*. Osveta Martin, 2002, 804s.
16. Kořínková, V., Novotný, V., Pálová, E.: Liečba depresie. *Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZSR*, 6, 2002, č. 8 – 9, s. 33 – 40.
17. Kořínková V., Novotný, V.: Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZSR, 11, 2007, č. 3 – 4, s. 1 – 8.
18. Kořínková, V.: Možnosti diagnostiky a liečby depresie v ambulancii praktického lekára. *Via practica*, 2, 2005, č. 10, s. 412 – 416.
20. Kroenke a Spitzer: PHG 9 - Patient Health Questioner 9. *J. of Psychiatric Practice*, 7, 2001, 1, s. 5 – 9.
21. Lam, R.W., Kennedy, S.H., Grigoriadis, S., McIntyre, R.S. et al.: Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J. Affect. Disord.*, 117, 2009, s. 526-543.
22. Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület: *Pszichiátriai útmutató, unipoláris depresszió*, Budapest, január 2010, s.8 – 13.
23. Marko, V.: Spotreba antidepressív na Slovensku II. Porovnanie so spotrebou v Európe. *Farmakoekon. Liek. Polit.*, 2008, 4, s. 2 – 4.
24. Montgomery, S.A., Baldwin D.S., Blier, P., Fineberg, N.A. et al: Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence.. *Int.J. Clin. Psychopharm.*, 22, 2002, 6, s. 323 – 329.
25. NICE – National Institute for Clinical Excellence: *Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23*, London, 2004, 56s.
26. Olié, J.P., Kasper, S.: Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 10, 2007, 5, s. 661 – 673.
27. Papakostas, G.I.: Managing partial response or nonresponse: Switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J. Clin. Psychiat.*, 70, 2009, suppl. 6, s. 16 – 25.
28. Raboch, J., Anders, M., Hellerová, P., Uhlíková, P.: *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče III., kap.9 Depresivní porucha*, Česká psychiatrická společnost, Praha, 20190, s. 141 – 155.
29. RANZCP (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist : Australia and New Zealand clinical practice guidelines for treatment of depression. *Australian and New Zealand J. Psychiatry*, 2004, 38: 389 – 407.
30. Rush, A.J., Trivedi, M., Fava, M.: STAR-D treatment trial for depression. *Am. J. Psychiat.*, 160, 2003, 2, s. 237 – 242.
31. Seifertová, D., Praško, J., Horáček, J., Höschl, C.: *Postupy v léčbě psychických poruch*. 2. rev. vyd., Academia Medica Pragensis, Medical Tribune, Praha, 2008, 616 s.
32. Stahl, S.M.: *Stahl's essential psychopharmacology*. 3rd ed., Cambridge University Press, 2008, s. 1117.
33. Vavrušová, L.: Cirkadiálne rytmy a depresia. *Čes. Slov. Psychiat.*, 104, 2008, 5, s. 241 – 245.
34. WHO-DS (posudzovacia stupnica SZO na stupeň postihnutia): In: Smolík, P.: *Duševní a behaviorální poruchy*. Maxdorf, Praha, 1996, 503s.

**Autori:**

Doc. MUDr. Viera Kořínková, CSc., Psychiatrická klinika LF UK a UN, Bratislava  
 Prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc., Psychiatrická klinika LF UK a UN, Bratislava  
 MUDr. Lívia Vavrušová, PhD., Psychiatrická klinika SZÚ a UN, Bratislava

**Oponenti:**

Doc. MUDr. Ivan Dóci, PhD., 2. psychiatrická klinika UN LP a LF UPJŠ, Košice  
 Doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc., Psychiatrická klinika LFUK a FN, Bratislava  
 Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD., ÚFKEF LF SZU, Bratislava

**Príloha 1**

**Dotazník zdravia pre pacienta 9 (PHQ-9)** (podľa: PHG 9 – Patient Health Questionnaire 9, Kroenke a Spitzer, 2001)

**Otázka:** V priebehu posledných dvoch týždňov ako často ste mali niektorý z týchto problémov?

1. Znížený záujem o obvyklé veci alebo schopnosť tešiť sa z nich	0	1	2	3
2. Bez nálady, „na dne“	0	1	2	3
3. Ťažké zaspávanie, plytký spánok alebo nadmerná spavosť	0	1	2	3
4. Pociť únavy a straty energie	0	1	2	3
5. Znížená /zvýšená chuť do jedla	0	1	2	3
6. Znížené sebahodnotenie, pocity viny voči sebe alebo voči rodine	0	1	2	3
7. Ťažkosti sústrediť sa na niečo, napr. na čítanie alebo na pozeranie TV	0	1	2	3
8. Spomalenie pohybov alebo reči, ktoré si všimlo aj Vaše okolie. Alebo naopak nepokoj a nervozita, ktoré Vás nútili pohybovať sa viac ako je obvyklé.	0	1	2	3
9. Myšlienky, že lepšie by bolo byť mŕtva/-y alebo nejako si ublížiť.	0	1	2	3
<b>Spočítaj stĺpce</b>		+	+	+
<b>Celkové skóre</b>				

0 – nikdy/vôbec nie; 1 – niektoré dni; 2 – viac ako polovicu dní; 3 – skoro každý deň

10. Prosím uveďte do akej miery Vám tieto problémy sťažovali fungovanie v práci, pri zabezpečovaní bežnej starostlivosti o seba a v kontakte s inými ľuďmi
Vôbec nie . . . . .
Trochu sťažovali . . . . .
Veľmi sťažovali . . . . .
Úplne sťažovali . . . . .

V prípade, že sú 4 pozitívne odpovede v hrubo vyznačených stĺpcoch (vrátane odpovedí na otázku 1. a 2.) je podozrenie na depresívnu poruchu. Je možné bližšie určiť závažnosť podľa celkového skóre  
 ľahká depresia 5 – 9 bodov      mierna depresia 10 – 14 bodov      stredne ťažká depresia 15 – 19 bodov      ťažká depresia 20 – 27 bodov

**Príloha 2**

MINI - The Mini-International Neuropsychiatric Interview, diagnostické kritériá depresie (podľa Lépine et. al. 1997)

MINI otázky/symptómy (zjednodušené)		“Depresia”	Kategorické depresie		
			“Veľká depresia”	“Malá depresia”	“Depresívne symptómy”
O1	Periódna depresívnej nálady po dobu aspoň dvoch týždňov	pozitívna odpoveď na O1 a/alebo O2 a najmenej jedna pozitívna odpoveď na položky O3	pozitívna odpoveď na O4 a päť alebo viac pozitívnych odpovedí na O1 – O3	pozitívna odpoveď na O4 a 2 – 4 pozitívne odpovede na O1, O2 alebo O3	negatívna odpoveď na O4, bez ohľadu na počet pozitívnych odpovedí na O1 – O3
O2	Zníženie záujmov pod dobu aspoň dvoch týždňov				
O3	Symptómy: zmena chuti/váhy problémy so spánkom psychomotorické spomalenie/ agitovanosť únavnosť/strata energie bezcnosť/ pocity viny problémy s koncentráciou/ myslením suicídálne myšlienky				
O4	vplyv symptómov na prácu/sociálne aktivity				

**Poznámka**

Veľká depresia = jednotlivá epizóda depresie alebo fáza/epizóda rekurentnej depresie.

Malá depresia = depresívna reakcia.

Depresívne symptómy = depresívne symptómy, nespĺňajú kritériá na depresívnu epizódu alebo fázu rekurentnej depresie.

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

**Redakčná rada:** Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Peter Krišťufek, Jozef Hal'ko, Jozef Holomán – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**, Ľubomír Jurgoš, Milan Kriška, Milan Pavlovič, Eva Čikelová  
 SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel. 02/5936 9557, 5936 9505, fax: 02/5936 9507, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel./fax: 02/5477 6683, [www.herba.sk](http://www.herba.sk)