

Nejčastější chyby při léčbě deprese v primární péči

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

Psychiatrická ambulance, Plzeň

Deprese patří mezi velmi častá a většinou dobře léčitelná onemocnění. V jeho léčbě je důležité dodržet doporučené postupy. V článku se zabýváme farmakoterapií deprese a chybami, kterým je důležité se vyhnout.

Klíčová slova: deprese, léčba, antidepresiva, doporučené postupy, adherence.

The most common mistakes in the treatment of depression in primary care

Depression belongs among very frequent and well treated disorders. It is important to follow the guidelines in the treatment depression. We are concerned with pharmacotherapy of depression, what is important and witch mistakes are more frequent in the pharmacotherapy.

Key words: depression, treatment, antidepressants, guidelines, adherence.

Úvod

Depresivní porucha patří mezi velmi častá psychická onemocnění, se kterým se setkávají nejen psychiatři, ale ve velké míře i lékaři primární péče. Je důležité depresi včas rozpoznat, diagnostikovat a co nejdříve zahájit správnou léčbu. V tomto článku se zaměříme na oblasti v léčbě depresivní poruchy, které jsou podstatné a kterým chybám v nich je důležité se vyhnout.

Depresivní porucha je kromě zhoršení psychického stavu včetně sebevražedného jednání spojena i s vyšším výskytem somatických onemocnění. Zhoršuje jejich průběh, včetně prognózy a mortality. Během depresivní poruchy dochází k poškození určitých mozkových struktur. Je řada prací, které nám dokumentují atrofii v oblasti hipokampu. Míra atrofie hipokampu koreluje s délkou neléčené deprese a s její mírou, tíží psychopatologie (1, 2). Během léčby antidepresivy (AD) dochází zase k návratu do původního stavu, AD tedy mají tzv. neuroprotektivní vliv (pozitivní vliv na neurogenезi, tj. tvorbu nových neuronů) (3). I proto je důležité depresi zaléčit co nejdříve, abychom zmírnili její další dopady na život pacienta včetně změn v oblasti centrální nervové soustavy.

Léčbu deprese rozdělujeme do 2 fází: akutní, která vede k zaléčení akutních příznaků a měla by vést k dosažení remise (trvá cca 3 měsíce); a fáze profylaktická (preventivní), která zabraňuje relapsu onemocnění, trvá od několika měsíců do několika let (viz podrobněji níže).

Volba a nasazení antidepresivní medikace

V současné době máme k dispozici poměrně rozsáhlou škálu antidepresiv s různým mechanismem účinku, přehled je uveden v tabulce 1. Ne všechna antidepresiva však mohou být předepsána jako lék první volby anebo lékařem první linie, což jsou u nás praktičtí lékaři.

Antidepresivní medikaci vybíráme podle její účinnosti, snášenlivosti, tj. výskytu nežádoucích účinků (NÚ) a podle toho, jaká antidepresiva jsou pro danou odbornost preskripčně uvolněna. Dále při jejím výběru hraje roli psychický i somatický stav pacienta, zda byl již pro depresi v minulosti léčen, zda se jedná o první nebo opakovanou depresivní epizodu. Pokud byl již v minulosti léčen, jaké léky užíval, s jakým efektem (odpověď na léčbu v minulosti) a odpověď na léčbu v rámci rodinné anamnézy.

Obecně mezi léky první volby v léčbě depresivní poruchy patří SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Dále jsou pro praktické lékaře preskripčně uvolněna tato další antidepresiva: mirtazapin, trazodon, tianeptin a tricyklická antidepresiva (TCA) (tabulka 1).

Jednotlivé preparáty se od sebe liší účinností a profilem nežádoucích účinků. Je řada studií, které srovnávaly účinnost jednotlivých antidepresiv. V roce 2009 byla publikována metaanalýza, která srovnávala účinnost a snášenlivost AD v léčbě deprese. Do analýzy bylo zařazeno 117 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií (n = 25 928) z let 1991 až 2007. Mezi neúčinnější AD podle tohoto srovnání patřily: mirtazapin, escitalopram, venlafaxin a sertralin. Nejlepší snášenlivost byla popsána u escitalopramu a sertalinu (4).

V roce 2015 byla publikována singapurskými autory další rozsáhlá metaanalýza srovnávající účinnost (odpověď na léčbu a dosažení remise) a snášenlivost (vysazení pro NÚ) AD v monoterapii depresivní poruchy. Mezi neúčinnější a nejlépe snášená AD v léčbě deprese patřila trojice: mirtazapin, agomelatin a escitalopram (5).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Sylva Racková, Ph.D., rackova.sylva@gmail.com
Psychiatrická ambulance, Slovanská 69, 326 00 Plzeň

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(1): 33–37

Článek přijat redakcí: 22. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 19. 1. 2018

Tab. 1. Přehled u nás dostupných antidepresiv včetně dávkovacího rozmezí, které je účinné v léčbě deprese (barevně jsou odlišena antidepresiva, která nepodléhají preskripčním omezením)

| Antidepresiva – skupina | Zástupci | Doporučená denní dávka (mg) |
|---|--------------|----------------------------------|
| TCA (tricyklická antidepresiva) | amitriptylin | 50–150 |
| | imipramin | 75–300 |
| | nortriptylin | 100–200 |
| | clomipramin | 75–250 |
| | dosulepin | 150–300 |
| SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) | fluvoxamin | 50–300, účinná dávka od 100 |
| | fluoxetin | 20–60 |
| | citalopram | 20–40 |
| | escitalopram | 5–20 |
| | paroxetin | 20–50 |
| | sertralín | 50–200 |
| SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) | venlafaxin | 75–375 |
| | duloxetin | 60–120 |
| NaSSA (noradrenergí a specifické serotonergní látky) | mianserin | |
| | mirtazapin | 15–45 |
| NDRI (inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu) | bupropion | 150–300 (400) |
| SARI (antagonisté serotoninu a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) | trazodon | 75–300 (max. 600), účinná od 300 |
| RIMA (reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy) | moclobemid | 300–600 |
| RUE (reuptake enhancer-facilitace zpětného vychytávání serotoninu) | tianeptin | 37,5 |
| Agonista melatoerg. (MT1, MT2), antagonist serotonerg. rec.5-HT2C | agomelatin | 25–50 |
| Antagonista, agonista a parciální agonista serotonerg. rec., inhibice serotoninového transportéru | vortioxetin | 5–20 |

Tab. 2. Srovnatelné dávky (ekvivalenty) jednotlivých antidepresiv vztaženo k dávce 40 mg fluoxetinu, upraveno podle Haysaka a kol. 2015

| Antidepresivum | Denní dávka mg (ekvivalent fluoxetinu 40 mg) |
|----------------|--|
| agomelatin | 53,2 |
| amitriptylin | 122,3 |
| bupropion | 348,5 |
| clomipramin | 116,1 |
| escitalopram | 18 |
| fluoxetin | 40 |
| fluvoxamin | 143,3 |
| mianserin | 101,1 |
| mirtazapin | 50,9 |
| moclobemid | 575,2 |
| paroxetin | 34 |
| sertralín | 98,5 |
| venlafaxin | 149,4 |

Ve výše uvedených srovnáních chybí vortioxetin, což je antidepresivum, které přišlo na náš trh v roce 2016. Jedná se o velmi účinné antidepresivum, ale podobně jako agomelatin je v České republice hrazen pouze na předpis specialisty (PSY, NEU, SEX) a pouze ve druhé (při nesnášenlivosti předchozího antidepresiva) či třetí volbě (při neúčinnosti předchozích antidepresiv).

Dávkování AD medikace a úprava dávky

V léčbě deprese je důležité užití dostatečných terapeutických dávek antidepresiv. Pacienti

poměrně často užívají nízké, tudíž neúčinné dávky.

Zpočátku užíváme nižší nebo střední dávky (na dolní hranici doporučených účinných terapeutických dávek) podle doporučeného terapeutického rozmezí. Teprve při nedostatečné odpovědi na léčbu navyšujeme na horní hranici. Doporučené terapeutické dávky jednotlivých antidepresiv viz tabulka 1.

V roce 2015 vyšla práce, která uvádí ekvivalenty terapeutických dávek jednotlivých antidepresiv, což je důležité při změně (při převodu) antidepresivní medikace na jiný druh preparátu.

Ke srovnání byly využity dvojitě zaslepené randomizované studie srovnávající paroxetin nebo fluoxetin s ostatními antidepresivy. Do srovnání bylo zařazeno 83 studií s vysokým počtem pacientů (n = 14 131), ekvivalenty dávek antidepresiv uvádíme v tabulce 2 (6).

Nástup účinku AD medikace, jak dlouho čekat na antidepresivní účinek?

Podle doporučených postupů lze účinnost AD léčby spolehlivě hodnotit až 4.–6. týden od nasazení. Prvním krokem při neúčinnosti nebo při nedostatečné účinnosti je zvýšení dávky na horní hranici terapeutického rozmezí (7). Jako odpověď (responze) na léčbu označujeme stav, kdy dojde k poklesu depresivních příznaků minimálně o polovinu. Řada pacientů však na léčbu odpovídá dříve než za 4–6 týdnů. Existuje řada prací, které popisují rychlý nástup účinku AD medikace, tzn. odpověď na léčbu již po 2 týdnech léčby. Rychlá odpověď na léčbu je spojena s lepší prognózou onemocnění, s vyšší šancí dosažení plné remise (plné úzdravy) (8).

Odlíšení časnější odpovědi na léčbu by nám pomohlo již na počátku o něco dříve odlíšit pacienty, kteří budou na léčbu odpovídat, a tím i zkrátit dobu čekání na efekt léčby, eventuálně časnější výměnu za jiné antidepresivum. Byly hledány markery, které jsou spojeny s časnou odpovědí na léčbu a které by nám pomohly odlíšit respondéry od nonrespondérů. Jsou práce, které popisují vliv AD na zánětlivé parametry, snížení hladin CRP (C-reaktivního proteinu) nebo na hladiny růstových proteinů. Tyto změny byly spojeny s vyšší odpovědí na AD léčbu (9, 10). V dalších studiích se zaměřovali na změnu klinického stavu. Bylo prokázáno, že pokud se pacienti zlepšili ve vnímání pozitivních emocí (radost, štěstí...) v prvních 2 týdnech léčby, tak měli výrazně vyšší šanci, že dosáhnou plné úzdravy (remise). Netýkalo se to však snížení intenzity negativních pocitů (jako je smutek, úzkost...), které patří mezi základní příznaky deprese (11, 12, 13). Musíme si však uvědomit, že se jedná o výzkum, a i když byly vyšetřeny velké soubory pacientů, stále platí dodržení minimálně měsíčního podávání antidepresiva a čekání na efekt podle doporučených postupů psychiatrické péče (7). Podle doporučených postupů pro praktické lékaře, které byly publikovány v roce 2013, lze spolehlivě hodnotit účinnost AD léčby po 4–6 týdnech. Ale lze se

rozhodnout ke změně již po 2 týdnech, pokud je antidepresivum podáváno v maximální dávce a není žádná odpověď na léčbu (14).

Postupná titrace při nasazení AD medikace

Při nasazení AD medikace lze postupovat několika způsoby: nasazení cílové dávky najednou, anebo postupná titrace. Při postupné titraci se alespoň zčásti vyhneme některým NÚ, které nasazení AD medikace mohou provázet.

V roce 2012 Wu a kol. publikovali výsledky velké retrospektivní observační studie ($n = 40873$). Zařazení byli pacienti s diagnózou deprese, kterým byla nasazena AD medikace SSRI, SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) nebo bupropionem. Autoři sledovali souvislost mezi náhlým nasazením AD medikace nebo postupnou titrací (po dobu 60 dnů) a spoluprací (adherencí) v léčbě v prvním půl roce. Postupná titrace byla spojena s výrazně vyšší adherencí než okamžité nasazení plné dávky antidepresiva (67,5 % versus 45,2 %, $p < 0,01$) (15). Důvodem vyšší adherence v léčbě při postupné titraci je lepší snášenlivost antidepresiva a nižší výskyt některých vedlejších účinků, které se po náhlém nasazení mohou vyskytovat.

Změna AD medikace

Při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti nasazené AD medikace přistupujeme k výměně AD za jinou. Při neúčinnosti předchází AD medikace volíme spíše antidepresivum s jiným mechanismem účinku, ale lze i zaměnit za lék ze stejné skupiny (např. v rámci SSRI při neúčinnosti sertalinu můžeme podat escitalopram). Při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti SSRI je vhodnou volbou změna na mirtazapin, který patří mezi velmi účinná antidepresiva. Tricyklická AD nepatří zcela jistě mezi léky první nebo druhé volby pro vysoký výskyt NÚ, riziko při předávkování. Není možné je podávat u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními, glaukomem, poruchami paměti, hypertrofií prostaty.

Při změně nebo ukončení antidepresivní medikace lék vysazujeme postupně, abychom se vyhnuli syndromu z vysazení, který se může projevit nervozitou, pocením, závratěmi, záživacími potížemi. Většinou snížíme cca o 1/3 původní dávky a po několika dnech až týdnu snížení opakujeme až do úplného vysazení. V praxi se musíme řídit i tím, jakou sílu tablet máme k dispozici a zda je možné tablety vůbec dělit. Při

náhlém vysazení se může rozvinout pro pacienta výše zmiňovaný syndrom z vysazení, který trvá cca 7–14 dní podle typu antidepresiva a jeho poločasu. Výjimkou z tohoto pravidla je vortioxetin a agomelatin, které je možné vysadit ze dne na den bez rizika výskytu příznaků z vysazení.

Při přechodu na jiné antidepresivum dávku původního snížíme a druhý preparát začneme postupně nasazovat (postupná, zkřížená titrace). Pacienta je vhodné upozornit na možné příznaky z vysazení, aby je nepovažoval mylně za nežádoucí účinky nově nasazovaného preparátu (7, 14).

Všechny léky mají nežádoucí účinky, některé z nich jsou pouze přechodné, během prvních týdnů podávání odezní, některé mají tendenci přetrvávat. Obecně výskyt nežádoucích účinků vede k vyššímu riziku předčasného ukončení léčby. Nejrizikovější jsou ty nežádoucí účinky, které jsou pro pacienta subjektivně nepříjemné (např. nárůst hmotnosti, ospalost, narušení spánku, sexuální dysfunkce...) (16).

Dávka a délka a užívání AD medikace

Podle doporučených postupů, které byly publikovány v roce 2014 (7), je doporučeno pokračovat v léčbě takovou dávkou antidepresiva, která byla užitá v akutní fázi léčby (tzn. v prvních 12 týdnech) a na kterou bylo dosaženo odpovědi a plné úzdravy (remise).

Po první epizodě deprese by pacient měl užívat antidepresivní medikaci minimálně po dobu 6–9 měsíců po dosažení remise, tj. tedy stavu bez příznaků deprese. Většinou se tedy dostáváme cca na 1 rok užívání AD medikace od jejího nasazení při první nekomplikované epizodě deprese. Po 2. epizodě deprese je doporučována léčba 2 roky; po 3. epizodě pět let a při 4 a více epizodách depresivní poruchy doporučujeme celoživotní léčbu.

K 2letému podávání přistupujeme ještě v několika dalších případech: 1. epizodě předcházel nebo provázel vážný sebevražedný pokus, pacient má pozitivní rodinnou anamnézu depresivní poruchy. Z dalších situací je doporučena minimálně 2letá léčba antidepresivy, pokud je věk první epizody deprese vyšší než 65 let nebo během léčby není dosaženo plné remise, tzn. že přetrvávají reziduální příznaky deprese. V tomto případě by vysazení AD medikace znamenalo velmi vysoké riziko návratu depresivních potíží.

Dalším důvodem pro dlouhodobou antidepresivní medikaci může být i přání pacienta, kdy mají strach léky vysadit.

Podle doporučených postupů při úplném vysazení je doporučována postupná redukce dávky o 25–30% a vysazování trvá cca 6–8 týdnů (7).

Závěr a diskuze

Deprese je ve většině případů velmi dobře léčitelné onemocnění. Její léčbu je však důležité zahájit co nejdříve, abychom zabránili její chronifikaci a dalšímu prohloubení. Zjednodušeně je možné říci, že čím dříve začneme s léčbou, tím lépe a tím je větší šance na úplnou úzdravu.

Léky první volby v léčbě deprese v ambulantních praktických lékařů jsou SSRI (s ohledem na účinnost, snášenlivost a nízké riziko lékových interakcí lze na prvním místě doporučit escitalopram a sertralin). Podle řady studií mezi nejúčinnější a nejlépe snášený preparát mezi SSRI patří escitalopram.

Při nasazení antidepresiva je vhodnější postupná titrace na cílovou dávku, která je spojena s lepší snášenlivostí (snížení výskytu NÚ) a zvýšením spolupráce v léčbě.

Dalším důležitým bodem je dostatečná doba podávání AD, tj. nevysazovat léčbu předčasně, protože pak roste riziko relapsu. Za udržovací dávku považujeme tu, na které bylo dosaženo remise a nesnižujeme na nižší dávky.

Ke změně antidepresiva přistupujeme po měsíci, kdy nedojde ke zlepšení stavu nebo při výskytu NÚ. Při částečném zlepšení je doporučeno navýšení na maximální povolené dávky.

Musíme si však uvědomit, že ačkoli máme k dispozici velkou škálu účinných a velmi dobře snášených antidepresiv, spolupráce v léčbě deprese není příliš vysoká. Odhad je, že přibližně polovina pacientů neužívá antidepresiva, tak jak má. V roce 2017 vyšla rozsáhlá práce hodnotící adherenci v léčbě deprese ($n = 527\ 907$ pacientů) v intervalech 3, 6, 9 a 12 měsíců, spolupráce v těchto měsících byla: 41, 31, 24 a 21%. Nejčastějším důvodem předčasného ukončení léčby je výskyt nežádoucích účinků. Mezi další důvody však patří i zlepšení psychického stavu a pocit, že pacient léky již nepotřebuje, obava z jejich užívání a možné závislosti (17). Spolupráci v léčbě a lepší výsledek můžeme tedy ovlivnit dostatečnou a opakovanou edukací pacienta, vhodným výběrem antidepresiva v dostatečné dávce a po dostatečnou dobu.

LITERATURA

1. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160(8): 1516–1518.
2. Neumeister A, Wood S, Bonne O, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry* 2005; 57(8): 935–937.
3. Anacker P, Zunszain A, Cattaneo LA, Carvalho MJ, Garabedian, Pariante CM. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry* 2011; 16(7): 738–750.
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665): 746–758.
5. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29(8): 695–712.
6. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2015; 180: 179–184.
7. Raboch J, Anders M, Hellerová P, Uhlíková P, Šusta M. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. 2014: 56–68.
8. Machado-Vieira R, Salvatore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate Jr. CA. Rapid Onset of Antidepressant Action: A New Paradigm in the Research and Treatment of Major Depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6): 946–958.
9. De Berardis D, Fornaro M, Orsolini L, et al. Effect of agomelatine treatment on C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder: an exploratory study in "real-world," everyday clinical practice. *CNS Spectr* 2017; 22(4): 342–347.
10. Martinotti G, Pettorruso M, De Berardis D, et al. Agomelatine Increases BDNF Serum Levels in Depressed Patients in Correlation with the Improvement of Depressive Symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 29: 19(5).
11. Gorwood P, Demyttenare K, Vaiva G, Corruble E, Llorca PM, Bayle F, Courtet P. An increase in joy after two weeks is more specific of later antidepressant response than a decrease in sadness. *J Affect Disord* 2015; 185: 97–103.
12. Gorwood P, Bayle F, Vaiva G, Courtet P, Corruble E, Llorca PM. Is it worth assessing progress as early as week 2 to adapt antidepressive treatment strategy? Results from a study on agomelatine and a global meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2013; 28(6): 362–371.
13. Gorwood P, Vaiva G, Corruble E, Llorca PM, Bayle FJ, Courtet P. The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2875–2882.
14. Laňková J, Raboch J. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře-deprese, novelizace 2013. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře Společnost všeobecného lékařství.
15. Wu CH, Farley JF, Gaynes BN. The association between antidepressant dosage titration and medication adherence among patients with depression. *Depress Anxiety* 2012; 29(6): 506–514.
16. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, et al. Adverse reactions to antidepressants. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 195, 202–210.
17. Keyloun KR, Hansen RN, Hepp Z, Gillard P, Thase ME, Devine EB. Adherence and Persistence Across Antidepressant Therapeutic Classes: A Retrospective Claims Analysis Among Insured US Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *CNS Drugs* 2017; 31(5): 421–432.