

ZÁSADY DLOUHODOBÉ LÉČBY DEPRESE

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice

Význam dlouhodobé léčby deprese v posledních letech roste, protože se prokázalo, že opakování depresivních fází zhoršuje prognózu onemocnění. Po odeznění akutních příznaků se rozlišuje pokračovací a udržovací léčba. V obou fázích zůstává dávka antidepresiva stejná jako při akutní léčbě. Podskupina depresivních pacientů se může zlepšit na placebo v akutní fázi léčby, tento efekt však nepřetrvává při pokračovací léčbě. Postup při dlouhodobé léčbě se liší podle typu deprese. U bipolární afektivní poruchy jsou lékem volby thymoleptika a antidepresiva jsou nevhodná. U unipolární deprese je stejně účinné lithium i antidepresiva. Díky malému výskytu nežádoucích účinků mají přednost antidepresiva 3. a 4. generace před ostatními antidepresivy i před lithiem. Význam psychoterapie v dlouhodobé léčbě deprese není dostatečně prozkoumaný. Zdá se, že se uplatňuje především u lehkých depresí s normálním EEG záznamem pomalovlnného spánku.

Klíčová slova: dlouhodobá léčba deprese, unipolární deprese, bipolární afektivní porucha, antidepresiva, thymoprophylaktika, psychoterapie, placebo reaktori.

PRINCIPLES OF LONG-TERM TREATMENT OF DEPRESSION

The significance of long-term treatment of depression has been rising in the past years, as it became known that repeated depressive phases aggravate the prognosis of the disease. Normally, once the acute symptoms have receded, a distinction is made between continuing treatment and maintenance treatment; but in both phases the dosage of antidepressants remains the same as for acute treatment. A subgroup of depressive patients may achieve progress by taking a placebo in the acute phase of the treatment; however this effect is not persistent during maintenance treatment. In long-term therapy, however, the approach varies depending on the type of depression. With bipolar affective disorders, thymoleptics are the treatment of choice and antidepressants are inappropriate. With unipolar disorders lithium and antidepressants are equally effective. Because of the low incidence of their side effects, third-and fourth-generation antidepressants are given priority over other antidepressants and lithium. The significance of psychotherapy in the long-term treatment of depression has not been sufficiently studied. It seems to be applicable chiefly to slight depressions with a normal slow-wave sleep EEG.

Keywords: long-term treatment of depression, unipolar depression, bipolar affective disorder, antidepressants, thymoprophylactics, psychotherapy, placebo responders.

Velká deprese je chronické onemocnění se sklonem k recidivám. Lavori et al. (25) zjistili, že při desetiletém sledování se deprese vrací u 75 % nemocných a při patnáctiletém sledování u plných 87 % pacientů. S počtem fází přitom roste riziko jejich dalšího opakování a zkracuje se období plného zdraví (17). Po 1. fázi se riziko nové fáze blíží 50 %, po 2. fázi je mezi 50–90 % a po 3. a další fázi je vyšší než 90 % (1, 25). S počtem epizod také stoupá farmakorezistence, prodlužuje se pracovní neschopnost a klesá kvalita života nemocného (17). V roce 2020 by měla být velká deprese druhým nejvíce zatěžujícím onemocněním v medicíně (18). Je zřejmé, že čím dříve se začne deprese léčit, tím lepší bude její prognóza. Stejně důležitá jako akutní léčba je následná profylaxe.

Řada studií prokazuje, že antidepresiva jsou účinná v předcházení novým fázím deprese, udržují euthymii a zaručují dobrou kvalitu života. Při výběru antidepresiva se přihlíží k předchozí terapeutické odpovědi na akutní léčbu, psychické a somatické komorbiditě, interakci s dalšími ordinovanými léky a k subjektivní snášenlivosti léku. Silnější nežádoucí účinky mohou spolupráci při léčbě narušit.

Fáze dlouhodobé léčby

Dlouhodobá léčba deprese má pokračovací a udržovací fázi. Placebem kontrolované pokračovací studie prokázaly, že pokud byli pacienti po akutní fázi léčby převedeni na placebo, docházelo k největšímu množství relapsů v následujících 4–6 měsících (22, 27, 39). Pokračovací léčba, za-

hájená po odeznění akutních příznaků nemoci, má proto trvat 4–6 měsíců, do spontánního ústupu depresivní fáze (21). Při jejím předčasném ukončení dojde rychle k relapsu (novému vzplanutí původní fáze). Udržovací léčba začíná po vyléčení depresivní fáze a má zabránit vzniku nových fází (rekurenci). Její trvání není jednoznačně vymezeno, ale ukazuje se, že je méně riskantní v léčbě pokračovat, než ji přerušovat. Po ukončení profylaxe lithiem u bipolární afektivní poruchy (35) nebo klasickými antidepresivy u unipolární deprese (11) totiž přetrvává vysoké riziko návratu potíží. Nebezpečí vyšší rekurence nebylo prokázáno u selektivního blokátoru zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) citalopramu a je menší při pomalém, než při rychlém vysazování dlouhodobé léčby lithiem (3).

A. Pokračovací léčba

Typ léku. Bylo publikováno několik kontrolovaných studií, prokazujících v pokračovací léčbě během 4–8 měsíců účinnost lithia a antidepresiv 1.–4. generace v prevenci relapsu deprese (tabulka 1). Z antidepresiv 1. a 2. generace se významně vyšší účinnost proti placebo prokázala pro amitriptylin (3 studie – 21, 27, 44), imipramin (3 studie, v jedné účinnost stejná jako po placebo – 27, 38, 41) a maprotilin (1 studie – 40). Vyšší profylaktická účinnost byla prokázána také pro lithium (1 studie – 38). Naopak u dothiepinu nebyla při analýze po 6 měsících nalezena vyšší účinnost než u placebo (16). S antidepresivy typu SSRI se uskutečnilo po jedné studii s paroxetinem, citalopramem a fluo-

xetinem (užití jak běžné, tak depotní formy podávané jednou týdně) (30, 32, 42) a po dvou studiích se sertralinem (9, 26). Všechny preparáty byly v prevenci relapsu deprese úspěšnější než placebo (tabulka 2). Ze 4. generace antidepresiv se serotoninergním i noradrenergním působením byla vyšší účinnost než u placeba prokázána v kontrolovaných pokračovacích studiích s venlafaxinem (metaanalýza 4 studií – 10) a s mirtazapinem, který byl současně stejně účinný jako amitriptylin (1 studie – 4).

B. Udržovací léčba

Typ léku. Udržovací léčba bývá často podceňována. Kontrolované studie přitom jasně ukazují ve srovnání s placebem vyšší profylaktickou účinnost antidepresiv 1.–4. generace, lithia a inhibitoru monoaminooxidázy (IMAO) phenerganu. Při sledování 1–3 roky byl prokázán profylaktický účinek u amitriptylinu (2 studie – 5, 33), imipraminu (5 studií, v jedné současně imipramin účinnější než lithium – 2, 11, 24, 38, 39) a desipraminu (1 studie – 22) (tabulka 3). Efekt lithia byl prokázán v jedné studii (38), zatímco v další byl srovnatelný s placebem a slabší než efekt imipraminu (39). Nortriptylin nebyl v jedné studii v profylaxi účinnější než placebo (13). V placebem kontrolované studii byl v thymoprofylaxi účinný také IMAO phenergan (ibid.). Skupina SSRI byla v udržovací léčbě úspěšná jako celek (tabulka 4). Fluoxetin, sertralin, paroxetin a fluvoxamin jeví v jednorocní udržovací fázi léčby signifikantně větší účinnost než placebo v prevenci nových fází deprese (1 studie u každého SSRI – 30, 31, 47; 2 studie u sertralinu – 9, 20). Vedlejší účinky dlouhodobého podávání SSRI byly, na rozdíl od jiných skupin antidepresivních profylaktik, srovnatelné s placebem. Také tianeptin byl v šestnáctiměsíční prevenci recurence deprese významně účinnější než placebo (8). Placebem kontrolované studie v trvání 1 – 2 let potvrdily profylaktickou účinnost antidepresiv 4. generace se serotoninergním a noradrenergním působením – venlafaxinu (metaanalýza 4 studií – 10), nefazodonu (1 studie – 2), mirtazapinu (1 studie – 33) a noradrenergního reboxetinu (1 studie – 49). U většiny ověřovaných preparátů došlo asi k poloviční redukci výskytu nových fází.

Indikace profylaxe. Zahájení udržovací léčby se zvažuje jen u části pacien-

tů. Obecně je indikována u nemocných s vysokým rizikem rozvoje depresivního onemocnění. Patří sem především osoby s první fází deprese ve vyšším nebo relativně nižším věku a lidé s rodinnou zátěží afektivní poruchy. Ohrožení jsou také nemocní s větším počtem depresivních nebo manických fází během života, především v posledních 5 letech.

Indikací k zahájení thymoprofylaxe je u unipolární deprese výskyt

Tabulka 1. Kontrolované studie pokračovací antidepresivní léčby – I. (antidepresiva 1. a 2. generace a lithium)

Studie	Látka	Trvání (měsíce)	N	Výsledek
Seager & Bird (1962)	IMI – PL	6	28	IMI > PL
Midham et al (1973)	AMI – PL, IMI – PL	6	92	AMI > PL, IMI = PL
Prien et al (1973)	IMI – LI – PL	4	78	IMI, LI > PL
Klerman et al (1974)	AMI – PL	8	92	AMI > PL
Stein et al (1980)	AMI – PL	6	55	AMI > PL
Rouillon et al (1989)	MAP 75 mg – 37,5 mg – PL	12	1142	MAP 75 > MAP 37,5 > PL
Jacoby et al (1993)	DOT – PL	8	69	DOT = PL

AMI = amitriptylin, IMI = imipramin, MAP = maprotilin, DOP = dothiepin, LI = lithium, PL = placebo

Tabulka 2. Kontrolované studie pokračovací studie antidepresivní léčby – II. (antidepresiva 3. a 4. generace)

Studie	Látka	Trvání (měsíce)	N	Výsledek
Montgomery & Dunbar (1993)	PAR – PL	4	135	PAR > PL
Doogan & Caillard (1992)	SER – PL	4	184	SER > PL
Montgomery et al (1993)	CIT 20 mg – 40 mg – PL	6	147	CIT 20 > PL CIT 40 > PL
Malt et al (1995)	SER – MIA – PL	6	370	SER > MIA = PL
Entsuah et al (1996)	VLF – PL	6		VLF > PL
Bremner et al (1996)	MIR – AMI – PL	5	118	MIR = AMI > PL
Schmidt et al (2000)	FLX 20/d – FLX 90/t – PL	6	501	FLX 20/d = FLX 90/t > PL

PAR = paroxetin, SER = sertralin, CIT = citalopram, FLX = fluoxetin, MIR = mirtazapin, VLF = venlafaxin, AMI = amitriptylin, PL = placebo

Tabulka 3. Kontrolované studie udržovací antidepresivní léčby – I (antidepresiva 1. a 2. generace, lithium a IMAO)

Studie	Látka	Trvání (měsíce)	N	Výsledek
Coopen et al (1978)	AMI – PL	1	29	AMI > PL
Prien et al (1973)	IMI – LI – PL	2	56	IMI > PL LI > PL
Prien et al (1984)	IMI – LI – PL	2	110	IMI > LI, PL LI = PL
Georgotas et al (1989)	PHE – NOR – PL	1	51	PHE > PL PHE > NOR
Frank et al (1990)	IMI – PL – IPT	3	77	IMI > PL IMI > IPT
Kupfer et al (1996)	IMI – PL – IPT	2	20	IMI > PL
Kocsis et al (1996)	DES – PL	2	129	DES > PL

AMI = amitriptylin, IMI = imipramin, NOR = nortriptylin, PHE = phenergan, LI = lithium, DES = desipramin, PL = placebo, IPT = interpersonální psychoterapie

Tabulka 4. Kontrolované studie udržovací antidepresivní léčby – II (antidepresiva 3. a 4. generace)

Studie	Látka	Trvání (měsíce)	N	Výsledek
Montgomery et al (1988)	FLX – PL	1	182	FLX > PL
Doogan & Caillard (1992)	SER – PL	1	184	SER > PL
Montgomery & Dunbar (1993)	PAR – PL	1	135	PAR > PL
Terra & Montgomery (1998)	FLV – PL	1	204	FLV > PL
Anton et al (1994)	NEF – IMI – PL	1	700	NEF = IMI > PL
Entsuah et al (1996)	VLF – PL	1		VLF > PL
Dalery et al (1997)	TIA – PL	1,5	185	TIA > PL
Montgomery et al (1998)	MIR – AMI – PL	2	217	MIR = AMI > PL
Keler et al (1998)	SER – PL	1,5	161	SER > PL
Versiani et al (1999)	REB – PL	46 týdnů	283	REB > PL

FLX = fluoxetin, PAR = paroxetin, SER = sertralin, FLV = fluvoxamin, NEF = nefazodon, IMI = imipramin, VLF = venlafaxin, TIA = tiapridal, MIR = mirtazapin, AMI = amitriptylin, REB = reboxetin, PL = placebo

1. tří depresivních fází nebo
2. dvou depresivních fází, jestliže
 - a) hrozí suicidium,
 - b) je rodinná zátěž,
 - c) pacient je starší než 50 let.

U bipolární afektivní poruchy se doporučuje udržovací léčbu zahájit při

1. dvou afektivních fázích (mánie nebo deprese) nebo
2. jedné závažné manické fázi, jestliže je u mladých mužů s rodinnou zátěží bipolární poruchou.

Vhodnou indikací k dlouhodobé léčbě je také tzv. dvojité deprese (velká deprese kombinovaná s dystymií). Dystymie je totiž z obou poruch chroničtější a vyžaduje dlouhodobou antidepresivní léčbu stejnými dávkami jako velká deprese.

Udržovací dávka léku. Původně se předpokládalo, že při udržovací antidepresivní léčbě lze dávky léků redukovat. Studie s amitriptylinem skutečně prokázala profylaktickou účinnost nižší dávky, než v akutní fázi léčby (27). Dodatečná analýza dosud nejdelší studie Frankové et al. (12) ale ukázala lepší účinnost vyšších dávek imipraminu. Přímé srovnání dvou dávek jednoho léku bylo prováděno jen ve studiích s maprotilinem (40) a citalopramem (32). V obou byly účinné nižší i vyšší dávky, u maprotilinu ale byly vyšší dávky signifikantně lepší. Publikované práce užívaly vesměs nižší dávky léků než v akutní fázi léčby. Studie s fluvoxaminem jako první testovala účinnost plné dávky antidepresiva (100 mg pro die) v udržovací léčbě (47). Její kladný výsledek podporuje názor, že v udržovací léčbě se mají užívat stejné dávky antidepresiv jako v akutní fázi.

Trvání profylaxe. Otázka trvání udržovací léčby není jednoznačně dořešená. Doporučuje se pokus o ukončení profylaxe nejdříve po 5 letech plné remise. Předčasné nebo rychlé přerušování léčby zvyšuje podle různých studií riziko recidivy, sebevražděného jednání a při opakovaném přerušování vznik rychlého cyklování. Po vysazení jednoho profylaktika na něj také vzniká rezistence. Léky se mají snižovat pomalu, maximálně o 25 % denní dávky každé 3 měsíce (17).

Dlouhodobá léčba placebo reaktorů

Někteří autoři se snažili předpovědět reakci na dlouhodobou léčbu. Je například dlouhodobá farmakoterapie účinnější u pacientů s velmi rychlým zlepšením na začátku léčby? Analýza studie Stewarta et al. (45) ukázala, že udržovací léčba fluoxetinem nebyla dostatečná u pacientů s kolísavým nebo extrémně rychlým zlepšením v akutní fázi pokusu. Autoři studie předpokládali, že tuto podskupinu tvořili placebo reaktori. Osoby reagující po delší době se naopak v udržovací léčbě zlepšily. Nabízí se ihned další otázka, zda akutní reakce na placebo předpovídá úspěšnost pokračovací léčby placebem. V dvojité slepé studii (32) byli po 6 týdnech léčby velké deprese reaktori na citalopram převedeni buď na placebo nebo pokračovali v aktivní léčbě. Placebo reaktori pokračovali dál v léčbě placebem. Průběh deprese byl po 6 měsících pokračovací léčby horší u osob s placebem než s citalopramem, bez ohledu na to, zda na začátku pokusu reagovaly na aktivní látku nebo

na placebo. Akutní zlepšení u placebo reaktorů tedy dlouhodobě nepřetržovalo. Ve skupině placebo reaktorů, stejně jako u ostatních pacientů, tedy zůstává základem dlouhodobé léčby farmakoterapie.

Dlouhodobá léčba podle typu deprese

Při volbě antidepresivní léčby se musí jasně rozlišovat mezi unipolární a bipolární afektivní poruchou. (K bipolárním poruchám se řadí i depresivní pacienti s farmakogenní hypománií, hypertymní osobnosti trpící velkou depresí a osoby s výskytem bipolární poruchy v příbuzenstvu.) Godwin a Jamison (15) v přehledu kontrolovaných studií udržovací léčby unipolární a bipolární deprese uvádějí, že v jednorokém sledování bylo u bipolární poruchy lithium v prevenci relapsu a rekurence signifikantně lepší než placebo, klasická antidepresiva se ale od placeba nelišila. Naopak u unipolární poruchy byl signifikantně nižší výskyt relapsů i rekurencí po lithiu, tricyklických antidepresivech, SSRI a po IMAO. Lithium a antidepresiva se jeví v metaanalýze u unipolární deprese profylakticky stejně účinné (43).

U bipolární deprese se přihlíží také k vysokému riziku přesmyku do mánie, které bylo popsáno ve více studiích po tricyklických antidepresivech (29). IMAO přes terapeutickou účinnost silně provokují manické přesmyky, v různých studiích od 35 do 50 % (ibid.). Riziko je proti předchozím skupinám podstatně nižší u SSRI. Metaanalýza dat zjistila jen 2–3 % mánií nebo hypománií po paroxetinu proti 11 % po tricyklických antidepresivech (ibid.).

A. Léčba bipolární deprese

Základem je monoterapie thymoleptiky (lithium, carbamazepin, valproát sodný). Lithium je účinné také v prevenci rozvoje deprese, i když působí hlavně na mánie (29). Snižuje až pětikrát riziko sebevraždy proti období před zahájením léčby (ibid.). V prevenci sebevraždy je účinnější než carbamazepin (40, 48). Výrazně se zvyšuje riziko relapsu, především mánie, po jeho vysazení (ibid.). Carbamazepin se jeví proti lithiu méně účinný a nejlépe se osvědčuje v kombinaci s ním. Účinnější než lithium se zdá být jedině při převaze manických fází. Při organických změnách se ale dává přednost carbamazepinu nebo valproátu. Valproát je účinnější než lithium také u schizoafektivních psychóz (14) a lepší než lithium a carbamazepin při rychlém cyklování (6). Při opakovaných epizodách by vzhledem k předpokládanému „kindling modelu“ rozvoje afektivní poruchy měl mít přednost carbamazepin a valproát. (14).

B. Léčba unipolární deprese

Podle řady kontrolovaných studií je účinnost thymoprofylaktik a antidepresiv srovnatelná (43) a výskyt přesmyků do mánie se po antidepresivech neliší od placeba (29). Z thymoprofylaktik je nejvíce srovnávacích a placebem kontrolovaných studií s lithiem, u valproátu jen jedna kontrolovaná studie, u carbamazepinu pouze studie otevřené. Účinnost jednotlivých antidepresiv je srovnatelná.

V I. linii pokračovací i udržovací léčby unipolární deprese se nabízejí dvě možnosti:

1. lithium nebo
2. antidepresiva 3. a 4. generace.

Příznivý profil vedlejších příznaků při dlouhodobé léčbě jednoznačně zvyhodňuje antidepresiva 3. a 4. generace jak proti thymoleptikům, tak proti tricyklickým antidepresivům. Léčba tricyklickými antidepresivy je zatížena podstatně silnějšími vedlejšími účinky, především anticholinergními efekty, z nichž nejzávažnější je delirium u starších osob, kognitivní poruchy a možnost návyku. Subjektivně nepříjemný je častý útlum a zažívací potíže. Nebezpečná je kardiotoxicita (např. po amitriptylinu) vázaná na antiadrenergní působení. Lepší snášenlivost antidepresiv 3. a 4. generace zaručuje jak lepší kontinuitu, tak dlouhodobě lepší kvalitu života pacientů (7, 46). Snižují riziko sebevraždy a mají velmi malou pravděpodobnost letálních komplikací při předávkování. Připočte-li se malé riziko přesmyku do mánie, stávají se nejvhodnějším lékem při dlouhodobé léčbě nejen u unipolárních depresí, ale také u dystymie a v kombinaci s neuroleptiky u schizoafektivní psychózy s převahou deprese.

Literatura

1. Angst J, Baasrup P, Grof P, et al.: The course of monopolar depression and bipolar psychosis. *Psychiat Neurol Neurochir* 1973, 76, 489–500.
2. Anton SF, Robinson DS, Roberts DL, et al.: Long-term treatment of depression with nefazodone. *Psychopharmacol Bull* 1994, 30, 165–169.
3. Baldessarini RJ, Tonto L, Faedda GL, et al.: Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiat* 1996, 57, 441–448.
4. Bremner JD, Smith WT: Org 3770 vs amitriptyline in the continuation treatment of depression: a placebo controlled trial. *Eur J Psychiat* 1996, 10, 5–15.
5. Coopen A, Ghose K, Montgomery SA, et al.: Continuation therapy with amitriptyline in depression. *Br J Psychiat* 1978, 133, 28–33.
6. Calabrese JR, Woysville MJ: A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling?. *J Clin Psychiat* 1995, 56 (suppl 3), 11–18.
7. Česková E: Úskalí dlouhodobé antidepresivní léčby. *ČS Psychiat* 2000, 96, 244–247.
8. Dalery J, Dagens-Lafant V, de Bodinat C: Value of tianeptine in treating major recurrent unipolar depression. Study versus placebo for 16 1/2 months of treatment. *Encephale* 1997, 23, 56–64.
9. Doogan DP, Caillard V: Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiat* 1992, 160, 217–222.
10. Entsuah AR, Rudolph RL, Hackett D, Miska S: Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: a pooled analysis of relapse rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1996, 11, 137–145.
11. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al.: Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiat* 1990, 47, 1093–1099.
12. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al.: Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993, 27, 139–145.
13. Georgotas A, McCue RE, Cooper TB: A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiat* 1989, 46, 783–786.
14. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Steller B, et al.: Lithium – oder Carbamazepin-prophylaxe bei affektiven Psychosen? Ergebnisse einer kontrollierten, multizentrischen Studie. In: Müller – Oerlinghausen B, Berghöfer A, (eds): Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiven Psychosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1994, 113–119.
15. Goodwin FK, Jamison KR: Course and outcome. In: Goodwin FK, Jamison KR (eds): Manic-depressive illness. Oxford University Press, New York 1990, 127–156.
16. Jacoby R, Lunn MA, Arden M, et al.: How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *Br J Psychiat* 1993, 162, 175–182.
17. Kasper S: Long-term treatment of depression with antidepressants: Evidence from clinical trials, prediction and practical guidelines. In: Honig A, van Praag HM (eds): Depression: Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances. 1st edn. Wiley and Sons Ltd, New York 1997, 499–518.
18. Keller MB: The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiat* 1999, 60 (suppl. 17), 41–45.

Dlouhodobá psychoterapie

Pro hodnocení významu různých psychotherapeutických postupů v dlouhodobé léčbě deprese není zatím dost podkladů. Dvě studie srovnávaly dlouhodobou psychoterapii s léčbou antidepresiv nebo s kombinací antidepresiva a psychoterapie u unipolární deprese (11, 21). V obou byla účinnost interpersonální psychoterapie v prevenci relapsů menší než účinnost farmakoterapie. Po ukončení udržovací interpersonální psychoterapie v druhé studii bylo méně relapsů deprese ve skupině s normálním EEG záznamem pomalovlnného spánku (3.–4. stádium NREM spánku) (23). Tyto osoby se přitom klinicky nelišily od ostatních nemocných. Zdá se, že lepší spánkový EEG by mohl být markerem nižší neurobiologické vulnerability. Podle současných názorů má samostatná psychoterapie v udržovací léčbě velké deprese význam především u mírných forem onemocnění a základem profylaxe je farmakoterapie (17), přesto má význam v kombinaci s dlouhodobou farmakoterapií.

Dlouhodobá psychoterapie pomáhá ke zlepšení spolupráce s nemocným, která je základem jakékoliv úspěšné léčby.

19. Keller MB, Shapiro RW: Double depression: Superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiat* 1982, 139, 438–442.
20. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, et al.: Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998, 280, 1665–1672.
21. Klerman GL, DiMascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES: Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiat* 1974, 131, 186–191.
22. Kocsis JH, Friedman RA, Markowitz JC, et al.: Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Arch Gen Psychiat* 1996, 53, 769–774.
23. Kupfer DJ, Frank E, McEachran, et al.: Delta sleep ratio: a biological correlate of early recurrence in unipolar disorder. *Arch Gen Psychiat* 1990, 47, 1100–1105.
24. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al.: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiat* 1992, 49, 769–773.
25. Lavori PW, Keller MB, Scheftner W, et al.: Recurrence after recovery in unipolar MDD: an observational follow-up study of clinical predictors and somatic treatment as a mediating factor. *Int J Methods Psychiat* 1994, 211–229.
26. Malt UF: Practical aspects of long-term treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995, 5, 288.
27. Mindham RHS, Howland C, Shepherd M: An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illnesses. *Psychol Med* 1973, 3, 5–17.
28. Montgomery SA: Long-term treatment of depression. *Br J Psychiat* 1994, 165 (suppl 26), 31–36.
29. Montgomery SA, Cassano GB: Management of bipolar disorder. Martin Dunitz Ltd, 1st edn, London 1996.
30. Montgomery SA, Dunbar GC: Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993, 8, 198–195.
31. Montgomery SA, Dufour H, Brion S: The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiat* 1988, 153 (suppl 3), 69–76.
32. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Tanghøj P: A 24 week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993, 8, 181–188.
33. Montgomery SA, Reimnitz PE, Zivkov M: Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998, 13, 63–73.
34. NIMH consensus development conference statement. Mood disorders: Pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiat* 1985, 142, 469–476.
35. Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikalaukas K: Lithium discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiat* 1992, 149, 1727–1729.
36. Prien RF, Kupfer DJ: Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiat* 1986, 143, 18–23.
37. Prien RF, Kocsis JH: Long-term treatment of mood disorders. In: Bloo FE, Kupfer DJ, (eds). *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, Raven Press, New York 1995, 1067–1079.

FLUOXETIN