

# FARMAKOTERAPIE DEPRESE

doc. MUDr. Ján Praško<sup>1</sup>, CSc., MUDr. Hana Prašková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrické centrum Praha

<sup>1</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>1</sup>Centrum neurofarmakologických studií, Praha

<sup>2</sup>1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>2</sup>Denní sanatorium Horní Palata

**Zavedení antidepresiv způsobilo revoluci nejen v léčbě deprese, ale také v pohledu, jak této poruše rozumět. V tomto článku diskutujeme léčbu deprese se zaměřením na hodnocení pacienta, výběr léků a strategie v případě rezistence na léčbu.**

**Klíčová slova:** depresivní porucha, antidepresiva, psychiatrické vyšetření, somatické vyšetření, komorbidita, interakce léků, nežádoucí účinky, specifické populace, akutní fáze léčby, udržovací léčba, profylaktická léčba.

## THE PHARMACOTHERAPY OF DEPRESSION

The introduction of antidepressants revolutionized not only the treatment of depression but also the way we view the disease itself. In this article, we discuss the treatment of depression, with a focus on proper evaluation, choice of an agent and strategies in the case of resistance to the treatment.

**Key words:** depression, antidepressants, psychiatric evaluation, medical evaluation, comorbidity, drug-drug interaction, side effects, specific populations, acute treatment period, continuation period, maintenance period.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 5: 214–224

## Úvod

Léčba depresivní poruchy patří mezi nejčastější úlohy psychiatra. První látkou, u které byl zjištěn jasný antidepresivní účinek, byl iproniazid. Byl na počátku 50. let zkoušen jako antituberkulotikum, vyvolával však 3 nečekané účinky: inhiboval monoaminoxydázu, odstraňoval sedaci indukovanou reserpinem a měl psychostimulační efekt. Krátce po iproniazidu byl při hledání nového antipsychotika syntetizován z chlorpromazinu imipramin, první tricyklické antidepresivum. Následující látky, které byly v té době syntetizovány, byly nazvány 1. generací antidepresiv. Mechanismus účinku tricyklických antidepresiv (TCA) spočívá v inhibici zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (v různém poměru) s následným zvýšením jejich koncentrace v synaptické štěrbině. TCA blokují také muskarinové M<sub>1</sub> receptory, adrenalinové α<sub>1</sub> a histaminové H<sub>1</sub> receptory, což vede k jejich nežádoucím účinkům: suchost sliznic, zácpa, poruchy močení, zrychlený pulz, ospalost, snížení krevního tlaku a závratě. Určena jsou pro léčbu těžších nebo na léčbu rezistentních forem deprese. Patří mezi ně imipramin, amitriptylin, dosulepin, clomipramin. K novějším látkám s tetracyklickou strukturou, ale podobným mechanismem účinku patří maprotilin, dibenzepin a další. Výhodou TCA je dobrá účinnost v léčbě těžkých depresí, která podle některých autorů předčí účinnost SSRI. Platí to zejména pro terciární aminy (klomipramin, amitriptylin, imipramin) (8, 19). TCA jsou nevhodná pro pacienty netolerující útlum, trpící hypertrofií prostaty, zácpou či hypotenzí, kardiálním onemocněním a demencí. Jsou kontraindikována při glaukomu a při ileoálních

stavech. U pacientů ohrožených rizikem suicidia je pro vysokou toxicitu při předávkování lze doporučit pouze za hospitalizace.

Z inhibitorů monoaminoxydázy (IMAO) byl u nás k dispozici tranlycypromin. Nyní IMAO na našem trhu chybí. Mechanizmem účinku je ireverzibilní inhibice enzymu monoaminoxidázy (odbourává noradrenalin, serotonin dopamin, tyramin a jiné látky), což vede ke zvýšení koncentrací neurotransmiterů v synaptické štěrbině. Jejich nevýhodou jsou nežádoucí účinky, a to především riziko hypertenzní krize, serotoninového syndromu a elevace jaterních enzymů. Hypertenzní krizi při léčbě IMAO mohou spustit potraviny bohaté na tyramin nebo léky zvyšující koncentraci noradrenalinu. Protože je monoaminoxidáza inhibována, nedojde k inaktivaci tyraminu a noradrenalinu, které působí presoricky. IMAO jsou účinná antidepresiva, která mohou pomoci i v situacích, kdy jiná antidepresiva byla neúčinná, i u depresivních pacientů s atypickými příznaky (s panickými záchvaty, nadměrnou chutí k jídlu, sociální fobií, obsesemi apod.). Nevýhodou je, že při jejich užívání je nutné dodržovat přísnou dietu – vyhnout se všem potravinám, které obsahují tyramin (např. aromatické sýry, banány, červené víno, kuřecí játra). Rovněž jsou kontraindikované kombinace s některými léky jiných skupin (jiná antidepresiva, léky na srdce, řada neurologických léků a další). Při zanedbání této kontraindikace hrozí prudké zvýšení krevního tlaku.

Další generace antidepresiv vznikla z potřeby maximalizovat účinek a snížit nežádoucí vedlejší účinky. Došlo k vývoji selektivně působících pre-

parátů, z nich vzešla další (druhá dle amerického pojetí, v dělení našich psychofarmakologů třetí) generace antidepresiv – selektivní inhibitory serotoninu (SSRI) a později i noradrenalinu (NARI). Mechanizmem účinku SSRI je inhibice zpětného vychytávání serotoninu, což vede k normalizaci serotoninergní transmise a ke snížení aktivity noradrenalinových receptorů v locus coeruleus. Tato antidepresiva jsou zatížena pouze serotoninovými nežádoucími účinky. Nedošlo sice ke zvýšení účinků, ale podařilo se snížit toxicitu i nežádoucí vlivy. SSRI jsou v současné době lékem první volby při léčbě deprese. Nežádoucí účinky jsou méně časté než u předcházející generace; především na počátku léčby se může objevit pocit nevolnosti s mírným průjemem, excitace, nespavost, neklid. Většinou stačí snížit dávku a zvyšovat dávky léku pomaleji (82). Při dlouhodobější léčbě se mohou objevit potíže v sexuální oblasti, především snížení libida. Mezi SSRI patří citalopram, sertralín, paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin a nejnovější escitalopram. Metaanalýzy ukazují na srovnatelnou účinnost SSRI a TCA, ale také pravděpodobně nižší účinnost SSRI u hospitalizovaných pacientů s těžkou depresí (7, 59). SSRI jsou vhodné i pro léčbu pacientů se somatickou komorbiditou a ve vyšším věku (55, 81). Nejsou vhodná k léčbě pacientů trpících sexuální dysfunkcí, dlouhodobou insomnií, nočním myoklonem a agitovaností.

Další skupinou jsou reverzibilní inhibitory monoaminoxydázy (RIMA). U nás je na trhu jediný preparát této skupiny moclobemid. Mechanismus účinku RIMA je podobný jako u IMAO, ale jde o reverzibilní vazbu na MAO, jsou z ní kompetitivně vy-

těsňovány tyraminem a noradrenalinem. Proto je riziko vzniku hypertenzní krize minimální. Výrobce však přesto doporučuje před nasazením jiného léku krátkou vymývací periodu. Také se doporučuje upozornit pacienty, aby se vyvarovali požití většího množství potravin obsahujících tyramin (120). Podle metaanalýzy jsou RIMA podobně účinné jako TCA a SSRI a snášené lépe než TCA a stejně dobře jako SSRI (80). Stejná metaanalýza konstatuje nižší účinnost RIMA proti IMAO.

Další (třetí dle amerických a čtvrtá dle našich autorů) generace pak vznikla zejména s cílem zvýšit účinnost antidepressiv. Místo selektivního vlivu na jeden neurotransmiterový systém působí tyto preparáty cíleně na více systémů. Záměrem bylo nejen zvýšit účinnost, ale i zachovat nebo snížit nežádoucí účinky a snížit interakce s dalšími léky (27). Mezi tuto generaci patří specifické inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI – bupropion), látky selektivně inhibující zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI – venlafaxin, milnacipran, duloxetin), antagonisté serotoninu a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SARI – trazodon), noradrenergní a specifické serotonergní látky (NaSSA – mirtazapin, blokující noradrenergní  $\alpha_2$ -autoreceptory, antagonistizující 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub> receptory a později potencující terapeuticky důležité 5-HT<sub>1A</sub> receptory).

Rozdílnou látkou od předešlých je tianeptin. Jde o „antistresovou látku“, jež v části mozku, která souvisí s emoční pamětí (hippokampus), napravuje důsledky dlouhodobého stresu. Tianeptin má být podobně účinný jako ostatní skupiny antidepressiv a má málo nežádoucích účinků (někdy zvýšení energie s neklidem na počátku užívání).

Jediné fytofarmakum – antidepressivum je třezalka tečkovaná (hypericum perforatum). Mechanismus účinku není úplně jasný, uvádí se mírná inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu, serotoninu a dopaminu a působení na kyselinu gamaaminomáselnou (GABA) a L – glutamát. Třezalka obsahuje více než 15 aktivních substancí. Nejdůležitější jsou hyperforiny, hypericiny a flavonoidy. Za antidepressivně působící je pokládán hlavně hyperforin. Extrakt třezalky je účinnější než placebo u mírné až středně těžké deprese (79). V léčbě těžké deprese není účinnější než placebo (60, 116).

## Farmakoterapie

### akutní depresivní epizody

Terapeutická účinnost jednotlivých antidepressiv je podobná – terapeutické odezvy dosáhne 50–75 % léčených pacientů (5). Rozdíly se mohou objevit ve frekvenci a intenzitě nežádoucích účinků. O výběru vhodného antidepressiva by měl rozhodnout lékař po poradě s pacientem a zvážení poměru zisku z léčby proti možným rizikům. Důležitá je účinnost, rychlost nástupu účinku, výskyt a typ nežádoucích účinků, pohodlnost dávkování (přednost mají léky podávané 1x denně), předchozí zkušenosti s lékem, věk a tělesná nemocnost, cena i nezbytnost doplácení na lék (20).

### Psychiatrické vyšetření

Psychiatrické vyšetření by kromě stanovení diagnózy mělo ujasnit, zda je u pacienta vhodné podávat antidepressiva, či je na místě jiná léčba (psychoterapie, fototerapie, elektrokonvulzivní léčba). Dále by mělo pomoci rozhodnout, které antidepressivum budeme u daného pacienta preferovat. Určitou pomocí může být dřívější dělení na endogenní a exogenní typ (které v rámci ateoretického přístupu k diagnostice bylo opuštěno). Deprese „endogenního typu“ (biologicky spojené se zkrácenou REM latencí a pozitivním dexamethasonovým supresivním testem) reagují spíše na biologickou léčbu, zatímco „exogenního typu“ (související se zjevnými psychosociálními problémy, na které depresivní epizoda nasedá) reagují lépe na psychoterapii (91). Toto rozdělení je ovšem velmi simplifikované, protože je často složité říct, zda psy-

**Tabulka 1. Přehled antidepresiv (20)**

| Generický název                                                              | Obvyklá terapeutická dávka (mg/den) |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| tymoleptika (tricyklická, tetracyklická)                                     |                                     |
| amitriptylin                                                                 | 75–200                              |
| nortriptylin                                                                 | 75–150                              |
| klomipramin                                                                  | 75–225                              |
| dosulepin                                                                    | 75–225                              |
| desipramin                                                                   | 75–200                              |
| dibenzepin                                                                   | 240–720                             |
| dosulepin                                                                    | 100–300                             |
| imipramin                                                                    | 75–250                              |
| maprotilin                                                                   | 75–150                              |
| SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu                 |                                     |
| citalopram                                                                   | 20–60                               |
| fluoxetin                                                                    | 20–80                               |
| fluvoxamin                                                                   | 100–300                             |
| paroxetin                                                                    | 20–60                               |
| sertralin                                                                    | 50–200                              |
| escitalopram                                                                 | 10–30                               |
| SARI – serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu |                                     |
| trazodon                                                                     | 150–600                             |
| SNRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu |                                     |
| venlafaxin                                                                   | 75–375                              |
| milnacipran                                                                  | 75–200                              |
| NaSSA – noradrenergní a specifické serotoninergní antidepresivum             |                                     |
| mirtazapin                                                                   | 30–45                               |
| mianserin                                                                    | 30–120                              |
| NARI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu                         |                                     |
| reboxetin                                                                    | 4–12                                |
| NDRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu   |                                     |
| bupropion                                                                    | 150–300                             |
| IMAO – ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A                       |                                     |
| tranylcypromin                                                               | 10–40                               |
| RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A                        |                                     |
| moclobemid                                                                   | 300–900                             |
| ostatní                                                                      |                                     |
| tianeptin                                                                    | 37,5                                |
| extrakt z třezalky                                                           | 1200–1800                           |

Upraveno dle Höschl, 2002

chosociální problémy jsou důvodem deprese, nebo jejím důsledkem. Někdy také zjevné psychosociální stresory (jako je například ztráta blízké osoby) mohou iniciovat depresi, které má „endogenní rysy“. Mezi ty patří psychomotorické zpomalení, anhedonie, nálada nereagující na zevní podněty, cirkadiánní variabilita s ranními pesimy a předčasným probuzením, neodklonitelné pocity viny. Zejména

**Tabulka 2. Tělesná onemocnění, která se mohou projevit depresivními příznaky**

|                  |                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neurologická     | Alzheimerova choroba, sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba, trauma hlavy, epilepsie, narkolepsie, mozkové tumory (zejména frontální a temporální laloky), mozková mrtvice, spánková apnoe, hepatální encefalopatie, migréna              |
| Kardiovaskulární | kardiomyopatie, mozková ischemie, městnavá choroba srdeční, infarkt myokardu                                                                                                                                                                  |
| Onkologická      | zejména ty, které produkují paraendokrinní hormony: bronchogenní karcinom (ACTH), lymfom (parathyroidální hormon), hepatom (inzulin) pankreatu, plicní karcinom (antidiuretický hormon), karcinom hlavy pankreatu, diseminovaná karcinomatóza |
| Endokrinní       | insuficience hypofýzy, hypotyreóza, hypertyreóza, Cushingova nemoc, Addisonova nemoc, hyperparatyroidismus, hypoparatyroidismus, hypoglykemie, feochromocytom, karcinoid, selhání ovarii, selhání testes                                      |
| Infekční         | nitrolební infekce, virová pneumonie, syfilis, mononukleóza, hepatitida, AIDS, tuberkulóza, chřipka, encefalitida, lymská nemoc, tuberkulóza                                                                                                  |
| Nutriční deficit | nedostatek folátu, vitamínu B <sub>12</sub> , pyridoxinu (B <sub>6</sub> ), riboflavinu (B <sub>2</sub> ), pyridoxinu (B <sub>6</sub> ), thiaminu pyridoxinu (B <sub>6</sub> ), železa                                                        |
| Těžké kovy       | olovo, thalium, rtuť                                                                                                                                                                                                                          |
| Jiné choroby     | kolagenózy: (systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida), Wilsonova choroba                                                                                                                                                         |

**Tabulka 3. Druhy léků, které mohou způsobit depresivní příznaky**

|                                  |                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Návykové látky                   | fenylcyklin, marihuana, amfetaminy, kokain, opioidy, sedativa-hypnotika, alkohol |
| Léky pro kardiovaskulární systém | digitalis, reserpin, propranolol, methyldopa, guanethidin, clonidin              |
| Thiazidová diuretika             |                                                                                  |
| Gastrointestinální léky          | cimetidin, ranitidin                                                             |
| Interferon                       |                                                                                  |
| Cytostatika                      | cykloserin, vinkristin, vinblastin                                               |
| Kortikosteroidy                  |                                                                                  |
| Hormony                          | orální kontraceptiva, acta glukokortikoidy, anabolické steroidy                  |

psychomotorická retardace bývá považována za prediktor pravděpodobnějšího úspěchu biologické léčby (91). To neznamená, že deprese, kde dominují „neurotické rysy“ (jako jsou zjevná souvislost se ztrátou, změnou životní role, interpersonální konflikty a intrapsychickými konflikty, v psychopatologii s úzkostností, iritabilitou, potížemi s usínáním, biologicky bez zkrácení REM latence a s normální supresí v dexamethasonovém supresivním testu), nereagují dostatečně na antidepresiva, nicméně u těchto pacientů často potřebujeme kromě antidepresiv také použít psychoterapii (67).

Terapeutickou odezvu mohou také ovlivnit komorbidní psychiatrické poruchy. Přítomnost dystymie, na kterou depresivní epizoda nasedá (tzv. dvojí deprese), predikuje horší průběh deprese s častějšími relapsy a neúplnou remisi (65). Horší průběh deprese, s delším časem do dosažení remise, mají také pacienti s komorbidní úzkostnou poruchou, OCD či poruchou příjmu potravy (32). Výrazně zhoršuje průběh deprese komorbidní závislost na návykových látkách. Depresivní pacienti s komorbidní závislostí na alkoholu dosahují remise z epizody deprese v polovině případů ve srovnání s pacienty bez této závislosti (83).

## Lékařské hodnocení

Před zahájením léčby antidepresivy je důležité udělat důkladné somatické a laboratorní vyšetření.

To proto, že řada somatických onemocnění se může projevit depresivními příznaky nebo deprese jejich příznaky může překrývat. Je doporučováno provést vyšetření krevního obrazu, biochemická vyšetření séra (ionty, glykemie, albumin, celková bílkovina, urea, kreatinin, bilirubin, ALT, AST, GMT, cholesterol, rozbor moči chemicky a rozbor sedimentu, tyreoidální hormony) a EKG (20). EEG a CT mozku bývají provedena při podezření na organické onemocnění centrálního nervového systému. K rozšíření vyšetřovacího spektra bychom měli přistoupit u pacientů starších 65 let a pacientů užívajících drogy (RTG plic, vyšetření na TBC, HIV, panel hepatitid aj.). Při nejistotě ohledně gravidity je na místě těhotenský test. Nejdůležitější tělesná onemocnění, která mohou vést k depresivním příznakům, jsou uvedena v tabulce 2.

Podobně některé léky a chemické látky mohou vyvolat jak depresivní příznaky, tak plně vyvinutý depresivní syndrom. Nejčastější z těchto látek jsou uvedeny v tabulce 3.

Základní léčbou v těchto případech je odstranit vyvolávající příčinu. Antidepresiva se tu podávají tehdy, pokud příznaky přetrvávají, i když je odstraněna příčina, nebo když odstranění či léčba příčiny není možná (například vysazení cytostatik u Hodgkinovy choroby). Zdá se také, že deprese související s tělesnou nemocí („sekundární deprese“) všeobec-

Tabulka 4. Typ depresivní poruchy a výběr způsobu léčby (20)

| DIAGNÓZA                                                                                   | DOPORUČENÍ LÉČBY                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| depresivní epizoda mírná až středně těžká                                                  | medikace na depresi cílené, časově omezená psychoterapie, bez profylaktické léčby     |
| periodická depresivní porucha                                                              | zvážit profylaktickou léčbu                                                           |
| depresivní porucha těžká s psychotickými příznaky                                          | antipsychotika v kombinaci s antidepresivem či elektrokonvulze                        |
| depresivní porucha závažná event. se somatickým syndromem                                  | medikace je nezbytná                                                                  |
| depresivní porucha s atypickými rysy* (DSM IV)                                             | jiná antidepresiva než tricyklická                                                    |
| sezónní afektivní porucha (DSM IV)*                                                        | léčba světlem či medikace                                                             |
| dystymie                                                                                   | medikace, časově omezená na depresi cílená psychoterapie, zvážit profylaktickou léčbu |
| chronická depresivní porucha či deprese s komorbiditou jiné psychické či somatické choroby | medikace v kombinaci s psychoterapií                                                  |

Vysvětlivky: DSM IV – Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické společnosti, 4. revize,

\* – Subtypy depresivní poruchy uvedené v DSM IV

ně méně reaguje na léčbu antidepresivy než primární deprese (98). Ovšem existuje již několik studií, které ukazují, že antidepresiva mohou výrazně pomoci k odstranění depresivních příznaků u somaticky nemocných pacientů, zejména u pacientů po infarktu myokardu a po náhlé cévní mozkové příhodě. Podobně u farmakogenní deprese je nejlepší vysadit léky, které vyvolaly depresi. Někdy to ale není možné pro léčbu základního tělesného onemocnění. Při odstranění depresivních příznaků pak mohou pomoci antidepresiva (77).

Zvláštní pozornost vyžadují některé skupiny somatických pacientů. Zvlášť vysokou prevalenci deprese mají např. pacienti s kardiovaskulárními nemocemi. Proto je potřebné depresi léčit. Některá antidepresiva však mohou být u těchto nemocných problematická. TCA mohou zpomalovat kardiální vedení v Hisově svazku (způsobem podobným, jako to dělá 1A typ antiarytmických léků, jako je quinidin). Naproti tomu tento efekt nemají SSRI a bupropion (103, 104). Dalším nežádoucím kardiovaskulárním účinkem může být vliv antidepresiv na krevní tlak. TCA a trazodon mohou způsobit pokles krevního tlaku, zejména ortostatickou hypotenzi, s možným kolapsem. Naopak venlafaxin může způsobit zvý-

šení krevního tlaku, zejména ve vyšších dávkách (vyšších než 300 mg na den) (124). SSRI vliv na výši krevního tlaku nemají.

Na dobu eliminace antidepresiv z organismu může mít vliv postižení ledvin. Výrobci vesměs doporučují snížení dávek v případě postižení ledvin. Ovšem důkazy pro toto doporučení jsou založeny pouze na studii s podáváním jedné dávky paroxetinu (39). Ještě větší pozornost musí být věnována pacientům s jaterním poškozením, protože řada antidepresiv může zapříčinit poškození jater. I když většina těchto sekundárních poškození má benigní charakter s mírnou alterací jaterních enzymů, u citlivých pacientů vzniká riziko vážných komplikací (hepatitida, cholestázy). Tento problém se může objevit po TCA. Je nepredikovatelný a není závislý na dávce léků (27). SSRI se u pacientů s poškozením jater zdají být relativně bezpečné. Dávky by však měly být sníženy na polovinu. U bupropionu se zdá, že jaterní funkce může ovlivnit jen minimálně (38).

K depresi může predisponovat také řada endokrinních poruch. Všeobecně u těchto pacientů platí, že endokrinní funkce by měly být stabilizovány dříve, než se začne s podáváním antidepresiv. Některá antidepresiva mohou u endokrinních poruch přímo po-

moci – například fluoxetin může zvýšit účinek inzulínu u diabetes mellitus II. typu (31).

Většina antidepresiv snižuje záchvatovitý práh. To je obzvlášť důležité pro pacienty trpící epilepsií, kde je relativně vysoká incidence deprese. I když riziko u SSRI na vyvolání epileptických záchvatů existuje, je podstatně nižší než u ostatních antidepresiv a bývá závislé na dávce (89). Nejvyšší riziko vyvolání epileptických záchvatů je u bupropionu, maprotilinu a clomipraminu.

### Faktory ovlivňující výběr antidepresiva

V průměru jsou všechna antidepresiva podobně účinná, avšak konkrétní nemocný může lépe reagovat na určitou skupinu antidepresiv než na jinou. Nejlepším prediktorem takové odpovědi na lék je anamnestický údaj o účinnosti léku v minulosti a efektivita určitého léku u příbuzných.

Výběr způsobu léčby by měl být výslednicí zhodnocení klinického stavu pacienta (včetně rizik a funkčního stavu), přání pacienta a dostupnosti léčby. Vztah typu a závažnosti depresivní poruchy a způsobu léčby uvádí tabulka 4.

Volbu medikace mohou také ovlivnit komorbidní psychiatrické příznaky. Například pacient s komorbidní obsedantně kompulzivní poruchou by měl být přednostně léčen lékem se serotonergním působením (clomipramin, SSRI). Podobně může být volba léků ovlivněna symptomovou skladbou: například pacient s komorbidní insomnií nebo úzkostností může být léčen látkami, které mají sedativní účinek. Tento přístup zvyšuje pacientovu spolupráci, protože zažívá rychlejší ústup některých příznaků (nespavosti). Na druhé straně žádné důkazy o tom, že pro příznaky úzkosti a insomnie jsou sedativní antidepresiva účinnější než nesesedativní, nemáme (117).

Dalším aspektem, který by měl předepisující vzít do úvahy, je farmakokinetika. I když začátek terapeutického účinku se u jednotlivých preparátů výrazně neliší, porozumění tomu, jak jsou léky distribuovány v těle, metabolizovány, eliminovány a ja-



**Tabulka 5. Neurotransmiterové receptory a jejich vztah k nežádoucím účinkům antidepresiv (27)**

| Subtyp receptoru                      | Vliv na receptor                | Účinek                                                                                                                                                                                                                                                            | Látky s vysokou afinitou k tomuto účinku                |                                                                        |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                   | vysoká                                                  | velmi vysoká                                                           |
| muskari-<br>nové acetyl-<br>cholinové | blokáda                         | GIT: ↓ salivace, ↓ peristaltiky,<br>urinární: kontrakce močového mě-<br>chýře<br>vizuální: inhibice akomodačního re-<br>flexu, exacerpace glaukomu s uza-<br>vřeným úhlem<br>kardiovaskulární: ↓ tonu vagu, ta-<br>chykardie<br>CNS: narušení kognitivních funkcí | trimipramin, doxepin,<br>imipramin                      | amitriptylin, prot-<br>riptylin, clomipra-<br>min                      |
| histamino-<br>vé, (H <sub>1</sub> )   | blokáda                         | CNS: sedace, dyskoordinace, ↑<br>apetit<br>kardiovaskulární: hypotenze                                                                                                                                                                                            | maprotilin, amitriptylin                                | mirtazapin, doxe-<br>pin, trimipramin                                  |
| noradrener-<br>gní                    | potenciace                      | CNS: úzkost, tremor<br>kůže: diaforeza<br>kardiovaskulární: tachykardie<br>urinární: kontrakce hrdla močového<br>měchýře a uretry                                                                                                                                 | nortriptylin, maprotilin                                | desipramin,<br>protriptylin                                            |
|                                       | blokáda (α <sub>1</sub> )       | kardiovaskulární: posturální<br>hypotenze, reflexní tachykardie                                                                                                                                                                                                   | amoxapin, nortripty-<br>lin, imipramin, ma-<br>protilin | trimipramin,<br>doxepin, amitripty-<br>lin, trazodon, clomi-<br>pramin |
| serotoninu                            | potenciace                      | GIT: anorexie, nauzea, zvracení,<br>průjem<br>CNS: neklid, úzkost, akathisie, seda-<br>ce anebo insomnie<br>sexuální: anorgasmie, dysfunkční<br>ejakulace                                                                                                         | fluoxetin, citalopram,<br>imipramin, fluvoxamin         | paroxetin, clomipra-<br>min, sertralin                                 |
|                                       | blokáda<br>(5-HT <sub>2</sub> ) | kardiovaskulární: hypotenze<br>sexuální: dysfunkce ejakulace<br>CNS: craving uhlohydrátů, přírůs-<br>tek na váze                                                                                                                                                  | trazodon, mirtazapin                                    | amoxapin                                                               |
| dopamin                               | potenciace                      | CNS: psychomotorická aktivace, ag-<br>ravace psychózy                                                                                                                                                                                                             | paroxetin, bupropion                                    | sertralin                                                              |
|                                       | blokáda                         | CNS: extrapyramidové nežádoucí<br>účinky, dystonie, tardivní dyskinezy<br>endokrinní: hyperprolaktinémie                                                                                                                                                          | trimipramin, clomipra-<br>min, maprotilin               | amoxapin                                                               |

CNS = centrální nervový systém; GIT: gastrointestinální systém

kou mají interakci s jinými léky, může výrazně po-  
moci ujasnit, který lék spíše u daného pacienta pou-  
žít. Většina antidepresiv je dobře absorbována v ten-  
kém střevě, podrobena extenzivnímu metabolismu,  
má velký distribuční prostor, vysoce se váže na bíl-  
koviny, je metabolizována jaterními mikrozomálními  
enzymy (některá na aktivní metabolity) a je vylučo-  
vána ledvinami.

Ve výběru antidepresiva může mít roli i pohlaví.  
Farmakokinetika je u žen odlišná. Mají větší distri-  
buční prostor a některé studie ukazují, že plazmatic-  
ké hladiny antidepresiv u nich bývají vyšší. Některé  
nálezy ukazují na to, že ženy lépe reagují na SSRI  
a muži na TCA (71), ovšem vědecké důkazy na toto  
téma zatím chybí.

Jedním z největších problémů v léčbě depresiv-  
ních pacientů je jejich nedostatečná spolupráce při  
užívání léků. V různých studiích s TCA kolísá po-  
čet takto nespolupracujících pacientů mezi 7–44 %,  
u SSRI to bylo 7–23 % (35). Výběr léků, které pacient  
snáší, výrazně zvyšuje pravděpodobnost, že je bude

užívat. Vyšetření pacienta nám může také pomoci si  
ujasnit, které nežádoucí účinky léků bude spíše to-  
lerovat a které nikoliv.

Antidepresiva mají jak idiopatické, tak predikova-  
telné nežádoucí účinky. Idiopatické nelze předvídat,  
obvykle nejsou závislé na dávce, nemusí souviset  
s žádnou určitou fází léčby a obvykle je jejich etio-  
logie neznámá (27). Mezi tyto idiopatické nežádoucí  
účinky patří nečekané kožní reakce, krevní dyskra-  
zie, precipitace epileptických záchvatů či jaterní lé-  
ze. Pacienta na ně nemůžeme připravit a nepomo-  
hou nám při volbě antidepresiva. Predikovatelné ne-  
žádoucí účinky očekáváme a pacienta na ně mů-  
žeme připravit, navíc nám mohou pomoci při roz-  
hodování o výběru antidepresiva. Mohou být spo-  
jeny s farmakodynamickým efektem léku na určité  
neurotransmiterové systémy a jsou obvykle závislé  
na dávce. Většinou se objevují časně po začátku léč-  
by. Seznam takových účinků je uveden v tabulce 5.

Důležité při výběru antidepresiva je také zvá-  
žit lékové interakce. Některé z těchto interakcí mo-

hou být nebezpečné. Například interakce s IMAO,  
když jsou kombinovány se sympatomimetiky nebo  
antidepresivy, může precipitovat hypertenzní kri-  
zi. Kombinace IMAO s narkotiky, obzvláště s me-  
peridinem, může vést k fatální reakci. SSRI, pokud  
jsou kombinovány s jinými léky, které potencují se-  
rotonergní transmissi (IMAO, pentazocin, L-tryptofan),  
mohou vést k serotoninovému syndromu s bolestmi  
břicha, průjmy, způsobit hyperpyrexii, tachykardii,  
hypertenzi, myoklon, iritabilitu, agitaci, epileptické  
záchvaty a delirium. V nejtěžších případech mů-  
že kombinace vést ke komatu, oběhovému kolapsu  
a smrti.

Nejčastější lékové interakce se týkají metabo-  
lizmu v játrech. Antidepresiva jsou metabolizována  
jaterními cytochromy P450 a mohou inhibovat me-  
tabolismus jiných léků, které jsou metabolizovány  
stejnými systémy. Cytochromy P450 izoenzymy  
3A4 a 2D6 metabolizují dohromady kolem 70 % lé-  
ků. Další klinicky důležité cytochromální izoenzymy  
P450 jsou 2C9, 2C19 a 1A2. V tomto sdělení však  
pro nedostatek místa není možné toto téma náležitě  
rozevřít. Doporučujeme však interakce studovat při  
každé kombinaci léků.

Často ovlivňuje výběr antidepresiva také jeho  
cena. Místo medicínského zájmu se do popředí do-  
stává zájem ekonomický. Tlak pojišťoven může nu-  
tit lékaře psát levnější preparáty bez ohledu na to,  
co by pacient doopravdy potřeboval. Finanční tla-  
ky tak začínají být faktorem, který může být při pro-  
skripci důležitější než poměr efektivity/tolerability/  
bezpečnosti. Dalším z nemedicínských tlaků je po-  
litika a působení firem a jejich reklamy. Z trhu mi-  
zí některé důležité preparáty, za které není náhrada  
(u nás například IMAO), a jiné jsou kvůli potřebám fi-  
rem prosazovány, je o nich častěji přednášeno a pu-  
blikováno.

## Léčba speciálních populací

### Děti a adolescenti

Antidepresiva jsou užívána u dětí a adolescentů  
nejen pro léčbu deprese, ale také pro léčbu enurézy,  
ADHD, poruch příjmu potravy, OCD, úzkostných po-  
ruch. U této populace je ovšem zatím nedostatek  
kontrolovaných studií. SSRI jsou pokládány za lé-  
ky první volby (4). Některá antidepresiva, jako je flu-  
oxetin (43) a paroxetin (68), mají alespoň nějaké po-  
tvrzení ve dvojité slepých studiích u dětí. O dalších  
SSRI se ví, že jsou účinné a bezpečné u dětské OCD  
(fluvoxamin, sertralin) (101) nebo sociální fobie (ser-  
tralin) (34). Bupropion se ukázal také bezpečný i efek-  
tivní u dětí, ale může exacerbovat tikovou poruchu.  
Děti jsou obvykle dobrými metabolizéry antidepresiv  
a potřebují podobné dávky jako dospělí s adjustací  
na tělesnou váhu. U SSRI se obvykle začíná nejniž-

ší možnou dávkou (výhodné jsou tekuté formy), ale obvykle se vystupuje na dávky podobné jako u dospělých. U TCA se obvykle začíná s dávkou 0,5 mg/kg ve dvou nebo třech denních dávkách na 2 nebo 3 dny a pak se dávka zvyšuje o 0,05 mg/kg/den každých 3–5 dnů k cílové dávce 0,5 až 2,5 kg/kg/den (61). I když TCA se u dětí podávají běžně (jak pro depresi, tak pro enurézu), jsou přece jen obavy z jejich kardiálních nežádoucích účinků. Ojedinelé byla popsána náhlá úmrtí u dětí léčených desipraminem (100), která se objevila po aktivitě, není však jasné, nakolik léčba desipraminem s náhlými úmrtími souvisí. Nicméně vybízí to k opatrnosti.

### Geriatrickí pacienti

U seniorů dochází k poklesu poměru svaly/tuk a ke snížení účinnosti hepatálního mikrooxidázového systému. Výsledkem těchto změn může být zvýšení plazmatické hladiny antidepresiv a prodloužení jejich poločasu. Starší lidé mohou tedy zažívat více nežádoucích účinků než mladší, proto zde platí zásada „začít nízkou dávkou a jen pomalu zvyšovat“. Většina starších pacientů užívajících SSRI má minimální nežádoucí účinky a prodloužení poločasu vylučování léků je jen minimální. Účinnost většiny antidepresiv je u starší populace dobrá (2, 33, 41, 57, 110). Ovšem většina těchto studií byla dělána u somaticky zdravých pacientů a studie u starších pacientů se somatickým postižením zatím chybí.

### Pacientky v těhotenství a po porodu

Rozhodnutí, zda podávat antidepresivum v těhotenství, je rozhodnutí, ve kterém musíme zvážit poměr rizik a zisků; na jedné straně jsou nežádoucí účinky a možná rizika pro plod, na druhé morbidita a mortalita neléčené depresivní epizody. Největší množství údajů u těhotných zatím máme u TCA. Vzhledem ke slabším nežádoucím účinkům je však většina depresivních těhotných v současné době léčena SSRI. O fluoxetinu se tvrdí, že má nízkou teratogenitu v těhotenství, ovšem údaje jsou založeny na otevřených, nekontrolovaných zprávách (92). Další SSRI kromě paroxetinu se zdají být rovněž málo teratogenní, nicméně údajů je zde mnohem méně (72). O novějších lécích je informací ještě méně. Jen bezpečnost venlafaxinu v těhotenství podporují data z prospektivní, multicentrické kontrolované studie (42).

Všechna antidepresiva jsou vylučována do mateřského mléka. Izolované kazuistiky popsaly pravděpodobně související nežádoucí účinek (kolika) a absorpci antidepresiv z mateřského mléka (76), systematických informací je však nedostatek.

### Suicidální pacienti

Na počátku 90. let se zvýšila pozornost pro riziko rozvoje suicidálních představ a pokusů spojených

s podáváním fluoxetinu (122). Následovaly podobné zprávy u sertralinu (17). Výsledkem byla spekulace o tom, že SSRI by mohly být „sebevražedné prášky“. Následující metaanalýza (62) a prospektivní studie (75) ukázaly, že pokud i nějaký prosuicidální potenciál existuje, je extrémně vzácný a nespecifický pro nějaké antidepresivum. Minimálně jedna studie naopak ukazuje, že fluoxetin může mít u suicidálních pacientů protektivní účinek (109). Navíc u neléčených pacientů je suicidální riziko mnohem vyšší. Vzhledem k tomu, že suicidium bývá nejčastěji páchano předepsanými léky, je důležité při jakémkoliv podezření TCA nepředepisovat.

### Průběh léčby

Každá fáze léčby má svoje problémy a cíle. V léčbě depresivní poruchy je našim cílem potlačení symptomů depresivní epizody a dosažení remise (*akutní fáze léčby*) a dále její udržení a prevence vzniku relapsu (*pokračovací léčba*) či rekurence (*profylaktická léčba*). Průběh depresivní poruchy v souvislosti s výsledky léčby je standardně popisován několika termíny. Při *odpovědi na léčbu* je dosaženo alespoň 50 % redukce symptomů oproti výchozímu stavu při vyšetření standardní psychiatrickou škálou hodnotící depresi, kupř. Hamiltonovou psychiatrickou stupnicí pro posuzování deprese (dále HAMD). *Částečná odpověď na léčbu* je definována jako redukce symptomů o 25 až 50 %. Při *nedostatečné či chybějící odpovědi* dojde během léčby k snížení skóre v hodnotící škále o méně než 25 %. *Remise* je vymizení všech depresivních symptomů, nikoliv pouze jejich redukce (skóre ve škále HAMD < 8). Někteří autoři dodávají, že bezpříznakové stadium musí trvat nejméně 8 týdnů (40). Alternativně je používáno jako kritérium remise více než 75 % redukce depresivní symptomatologie (20). *Úzdrava* je stav dlouhodobé remise. Časové ohraničení nástupu úzdravy je udáváno různě, nejčastěji po 6–12 měsících remise. *Relaps* je návrat symptomů v období remise, tj. nové vzplanutí příznaků původní depresivní epizody. *Rekurence* je návrat symptomů v období úzdravy, tj. nová epizoda depresivní poruchy.

### Akutní léčebná perioda

Cílem akutní etapy léčby je plné potlačení symptomů a dosažení remise (50). Při léčbě lehkých forem depresivní poruchy může být při preferenci pacientem užita farmakoterapie. Druhou možností je specifická psychoterapie. Léčba antidepresivy by měla být užita při terapii středně těžkých a těžkých forem onemocnění (86). Při léčbě těžkých depresivních epizod s psychotickými příznaky by měla být užita kombinace antidepresiv s antipsychotiky nebo elektrokonvulzivní terapií (6). O akutní léčebné periodě mluvíme v době od nasazení antidepresi-

va po čas, kdy se objeví jeho terapeutický účinek. V případech příznivé odpovědi na léčbu trvá asi 6–16 týdnů. Efekt antidepresiv není okamžitý, ale zpravidla se zřetelněji projevuje za 3–6 týdnů podávání, do dosažení remise to však může trvat i více týdnů. Účinnost antidepresivní léčby je srovnatelná jak mezi skupinami, tak v rámci jednotlivých skupin (8, 25). V tomto období se objevují nejvýraznější nežádoucí účinky medikace a je riziko nedostatečné spolupráce pacienta. Pokud po 4 týdnech antidepresivní léčby není dosaženo odpovědi, nelze již podle některých autorů očekávat další zlepšení (96). Přesto je doporučováno titrovat dávku antidepresiva na maximální tolerovanou dávku a pokračovat v léčbě další 4 týdny u dosavadních nonrespondérů a až 6 týdnů u partiálních respondérů (78, 113). Maximální doba léčby jedním antidepresivem bez dosažení alespoň partiální odpovědi bývá 8 týdnů (5, 36). Důležité je *pokračovat v léčbě dostatečně dlouho a v dostatečné dávce*. Nejlepší cestou k vytvoření farmakorezistence je brát lék týden nebo 14 dní a pak přejít pro údajnou neúčinnost na jiný. Je proto důležité užívat léky dostatečně dlouhou dobu, i když zpočátku se pacientovi může zdát, že jejich vedlejší účinky (např. útlum, sucho v ústech, zácpa, občas rozmazané vidění, závratě při náhlé změně polohy) jsou výraznější než pomoc, kterou přinášejí. Na vedlejší účinky se však pacient již během 1–2 týdnů adaptuje. Zvládání nežádoucích účinků začíná přípravou pacienta při psychoedukaci. Má být v době nasazení léků informován o nejčastějších nežádoucích účincích, které se mohou objevit. Kontakt s pacientem v této fázi léčby má být častý, protože nemocný potřebuje ujištění, posilování naděje na zlepšení, povzbuzování v užívání léků, povzbuzování, aby pro nežádoucí účinky léčbu nepřerušil, pokud jsou únosné, s vysvětlením, že v průběhu času dojde k jejich zmírnění nebo vymizení. Pokud podpora a ujišťování ke zvládnutí nežádoucích účinků nestačí, mohou být zvládnuty snížením dávky léků, změnou časového režimu jejich podávání nebo podáním přídatné medikace (např. anxiolytika při insomnii nebo úzkosti způsobené na počátku podávání SSRI, laxativa při zácpě). Cholinergní agonisté mohou být použity pro léčbu anticholinergních účinků TCA. Pokud tyto strategie nepomohou a antidepresivum pacient nesnáší, je na místě změna medikace. Často pomůže i jednoduchá změna za jiný lék stejné skupiny, protože pacienti mívají různé reakce na podobné léky.

Než určitou léčbu označíme za selhávající a pacienta za rezistentního k určitému léku, měl by být podroben přiměřenému léčebnému pokusu. Takový pokus je definován jako léčba adekvátní dávkou antidepresiva podávaná dostatečně dlouhou dobu. Doporučené dávky jsou publikovány u všech antidepresiv a antidepresivum by mělo být podáváno

minimálně 4–6 týdnů (i když někteří experti doporučují rozmezí 8–12 týdnů), než lék u daného pacienta označíme za neúčinný. Hladiny antidepressiva v krvi mohou pomoci klinickovi optimalizovat léčbu. Krevní koncentrace jsou stanoveny pro TCA (např. terapeutické okno pro imipramin a desipramin je 150–300 ng/mL, pro nortriptylin 50 až 150 ng/mL), nemají však větší klinický význam u IMAO ani u SSRI (pokud neměříme možnou toxicitu či adheenci pacienta).

Všechny další intervence doplňující primární léčbu antidepressivy jsou označovány jako přídatná léčba (126) a zahrnují postupy farmakologické i nefarmakologické. Kombinace AD s benzodiazepiny v akutní léčbě snižuje pravděpodobnost vyrazení pacienta z léčby celkově i pro nežádoucí účinky. Kombinovaná léčba přináší rychlejší zlepšení stavu, ale rozdíl v účinnosti oproti monoterapii antidepressivem již není statisticky významný mezi 6.–8. týdnem léčby (53). Podávání benzodiazepinů v akutní fázi léčby snižuje úzkost a napětí. Podáváme je krátkodobě (několik týdnů), protože jejich rizikem je vznik závislosti, která se objevuje u 1/3 pacientů již za 4 týdny (87, 118). To je také důvod, proč by benzodiazepiny měly být postupně vysazeny po nástupu účinku antidepressiva. Pacient by měl být s tímto rizikem vzniku závislosti seznámen (20). Zvážen musí být přínos léčby oproti možným vedlejším účinkům (útlum psychomotorického tempa, snížení pozornosti, poruchy paměti a jiná kognitivní postižení). Benzodiazepiny by neměly být podávány pacientům, v jejichž anamnestických údajích nalézáme údaje o předchozím abúzu alkoholu nebo jiných psychoaktivních látek. Trvání léčby by mělo být časově omezené, doporučená doba jsou 4 týdny. Hypnotikum ordinujeme tehdy, jestliže mezi hlavní příznaky deprese patří také některá z forem insomnie, antidepressiva dosud nezačala plně účinkovat nebo jejich podávání vyvolalo vznik nespavosti a nebyla efektivní opatření související se spánkovou hygienou (zejména restrikce kofeinových nápojů, alkoholu, nepřiměřeného cvičení či jídla v pozdních hodinách). Psychotické symptomy při depresích odpovídají na kombinovanou léčbu antidepressivy a antipsychotiky výrazněji a rychleji než při použití jednoho každého zvlášť (105, 119).

Je nutné zdůraznit, že cílem léčby depresivní poruchy je dosažení remise a nikoliv pouze odpovědi na léčbu. Jak již bylo uvedeno, přítomnost reziduálních symptomů zvyšuje riziko následného relapsu. Pro praktický postup v léčbě to znamená pečlivé sledování reziduálních příznaků, a pokud k jejich vymizení nedojde v průběhu další léčby po dosažení odpovědi, je na místě zvážení obdobných postupů (augmentace, kombinace, psychoterapie) jako při parciální odpovědi na léčbu (15). Na prvním místě

**Tabulka 6. Antidepressiva a přírůstek na hmotnosti**

| Neutrální účinek        | Equivokální účinek                                   | Pravděpodobně hmotnost zvyšují                     |
|-------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| bupropion<br>venlafaxin | fluoxetin<br>sertralin<br>citalopram<br>escitalopram | většina TCA<br>paroxetin<br>trazodon<br>mirtazapin |

**Tabulka 7. Antidepressiva a jejich sexuální nežádoucí účinky**

| Minimální účinek | Malý až střední účinek                                | Významný účinek                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| bupropion        | venlafaxin<br>sertralin<br>citalopram<br>escitalopram | většina TCA<br>paroxetin<br>fluoxetin<br>trazodon<br>mirtazapin |

je opět zvýšení dávky, augmentace či psychoterapie. Kognitivně behaviorální psychoterapie je účinná v léčbě reziduálních depresivních příznaků (45, 93).

## Pokračovací léčba

V případě dobrého efektu je velmi důležité nepřerušit léčbu antidepressivy předčasně. Hlavním úkolem této etapy léčby je udržení plné remise a psychosociální adaptace v průběhu následujících měsíců (23). Antidepressivum a jeho dávka by měly být zachovány stejné jako v akutní fázi léčby. Cílem pokračovací léčby je tedy zabránit relapsu. To by mohlo způsobit rychlý návrat příznaků. Doporučení o tom, jak dlouhá by měla být udržovací léčba, se mezi odborníky liší. WHO doporučuje období minimálně 6 měsíců a APA (5) 16 až 20 týdnů od dosažení plné remise příznaků (97). V případě těžké depresivní epizody je na místě zvážit její prodloužení (36, 108). Keller et al. (64) zjistili, že pokud měl pacient více než 3 předchozí epizody deprese nebo pokud trpí komorbidní dystymií, predikuje to vyšší incidenci relapsů a pacient by měl mít i delší periodu pokračovací léčby a mělo by se uvažovat o profylaktické léčbě. Raboch a Anders (97) uvádějí, že po první epizodě léčbu podáváme devět měsíců od chvíle dosažení remise. Dva roky jsou doporučeny po druhé epizodě onemocnění nebo v případě, že předcházel vážný suicidální pokus, je přítomna pozitivní rodinná zátěž depresivní poruchy, nemocný je ve věku 65 let a starší nebo je remise neúplná. Pokud proběhly již tři epizody onemocnění, měla by léčba trvat pět let. K celoživotnímu podávání bychom měli přistoupit po čtvrté epizodě depresivní poruchy (29, 86). Všeobecně se doporučuje pokračovat během pokračovací léčby se stejným preparátem ve stejné dávce, jaká byla použita během akutní léčby (51).

Během pokračovací léčby mohou být určité nežádoucí účinky důležitější než během léčby akutní. Jak přibírání na váze, tak sexuální dysfunkce mohou pacienta odradit od užívání antidepressiva i přesto, že mu v akutní fázi velmi pomohlo. Etiologie těchto nežádoucích účinků souvisí převážně s jejich účinkem na receptory. Někdy se tyto receptorové účinky špatně

předpovídají, protože mohou být mnohočetně determinovány a mohou být důsledkem blokady histaminových a serotonergních receptorů, ale také mohou souviset s jejich down-regulací. To může vysvětlit, proč určitá medikace, jako jsou např. SSRI, vede na počátku ke snížení apetitu a později při chronickém užívání může naopak vést k přibírání. Ze třetí generace léků způsobuje největší váhové přírůstky mirtazapin (56). I když je těžké sumarizovat z řady otevřených a metodologicky odlišných studií, srovnání přírůstků na hmotnosti u některých antidepressiv je uvedeno v tabulce 6.

Prevence přírůstků na váze v průběhu léčby je podobná jako u obezity a patří sem různé přístupy – od behaviorální intervence po užívání medikace. Zdá se, že inhibitor lipázy orlistat by mohl proti iatrogennímu přibírání pomoci (10). Rozhodnutí převést pacienta pro nadměrný váhový přírůstek na jiný preparát je na místě. U některých pacientů je přibírání na váze naopak žádoucí vedlejší účinek – pak je podávání látek jako je mirtazapin velmi doporučováno.

Nejčastější nežádoucí sexuální účinky antidepressiv jsou opožděný orgasmus a pokles libida. Velmi řídké se může objevit po antidepressivech impotence. Priapismus se někdy objeví při podávání trazodonu. Souhrn sexuálních vedlejších účinků antidepressiv je uveden v tabulce 7.

K léčbě sexuálních nežádoucích účinků antidepressiv jsou podávány různé preparáty: yohimbin, bupiron a bupropion, které mají omezený nebo diskutabilní efekt. Jedna studie popsala účinnost podávání sildenafilu u mužů s erektilní dysfunkcí po antidepressivech (88). Podobně jako u přibírání na váze někdy může pomoci přeměna na jiné antidepressivum ze stejné skupiny.

## Ukončení léčby

U pacientů s jedinou epizodou deprese bývá léčba po udržovací periodě ukončena. Některá antidepressiva, zejména ta s krátkým poločasem vylučování, potřebují postupné snižování dávek před úplným vysazením, jinak hrozí příznaky z vysazení. Nemělo by dojít k rychlejšímu vysazování než

Tabulka 8. Indikace profylaktické léčby depresivní poruchy (20)

1. Pacient prodělal 3 a více epizod depresivní poruchy
2. Pacient prodělal 2 epizody depresivní poruchy s rychlou rekurencí či jejím zvýšeným rizikem (rodinná anamnéza, psychotická deprese, závažná předchozí epizoda)
3. Pacient, u kterého začala deprese po 60. roce věku
4. Přání pacienta

Upraveno dle Rush, 1999

Tabulka 9. Dávkování léků používaných v augmentaci a jejich obvyklé nežádoucí účinky (podle Bareš a Praško 2004)

| AUGMENTUJÍCÍ LÁTKA | DÁVKA                             | OBVYKLÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY                                                                         |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lithium            | 600–1200 mg/d<br>(0,4–0,6 mmol/l) | třes, svalová slabost, žízeň, zvracení, polyurie, útlum, kognitivní zpomalení                    |
| buspiron           | 25–50 mg/d                        | závrť, zvracení, sucho v ústech, insomnie, nervozita                                             |
| trijodtyronin      | 25–50 mg/d                        | insomnie, třes, cefalgie, nauzea, průjem, zvýšení či snížení chuti k jídlu, nesnášenlivost tepla |
| pindolol           | 7,5 mg/d                          | nauzea, zvracení, bolest hlavy, únava                                                            |
| risperidon         | 1–3 mg/d                          | extrapyramidové nežádoucí účinky                                                                 |
| olanzapin          | 5–20 mg/d                         | nárůst hmotnosti, sedace, anticholinergní nežádoucí účinky                                       |

o 25 % dávky za 1 týden (123). To platí pro všechny TCA, která mají cholinergní rebound, pokud jsou vysazena náhle; venlafaxin; a z SSRI pro sertralin, citalopram a paroxetin, u kterých se při náhlém vysazení objevují příznaky z vysazení, jako je únava, nespavost, žaludeční potíže, příznaky jako u chřipky. TCA se obvykle snižují o 25–50 mg/den každé 2–3 dny, SSRI vyžadují postupné snižování po 1–2 týdnech. Fluoxetin s dlouhým poločasem vylučování se dá vysadit i najednou. Po vysazení je pacient upozorněn na příznaky rekurence poruchy. Časná detekce příznaků umožňuje časně zahájení léčby.

### Profylaktická léčba

Pro některé pacienty není přerušení léčby po udržovací periodě vhodné nebo možné. K tomu, zda se rozhodnout pro dlouhodobou profylaktickou léčbu, bývá jako rozhodující faktor považována chronická onemocnění. Profylaktická léčba je určena k zabránění rekurence deprese, snižuje riziko rekurence o cca 70–80 % (54). Pacienti, kteří prodělali tři nebo více epizod deprese, a pacienti s chronickým průběhem onemocnění jsou typickými kandidáty pro profylaktickou léčbu. K rizikovým faktorům rekurence depresivní poruchy patří vícečetné depresivní epizody v anamnéze, přetrvávání dystymních či reziduálních příznaků v udržovací fázi, komorbidita neafektivních psychických poruch a přítomnost somatického onemocnění (5). K dalším faktorům, které mohou přispět k rozhodnutí o potřebě profylaktické léčby, je závažnost indexové epizody deprese. Indikace profylaktické léčby uvádí tabulka 8.

Data ze studií svědčí o tom, že vysazení antidepressiv i po 3leté remisi ještě může znamenat zvý-

šené riziko rekurence (128). O tom, jak má být profylaktická léčba dlouhá, není jasná shoda. Pokud jde o opakovanou depresi, je vhodné prodloužit podávání antidepressiv na dobu nejméně 2 let. Profylaktická léčba má v zásadě délkou trvání přesahovat období mezi dvěma epizodami a antidepressivum by mělo být podáváno v dávce, která měla účinek v léčbě akutní (50, 51, 58) – při 3 a více epizodách na pět let. Názory autorů však kolísají mezi 5 lety a celoživotní profylaxi. V případě vyššího počtu rekurencí v anamnéze je vhodné pokračovat v podávání léků celý život. Účinnost profylaktické léčby může zvýšit přidání psychoterapie k farmakoterapii. Kontrolované studie ukázaly, že samotná psychoterapie byla v udržovací léčbě méně účinná než farmakoterapie (1, 12, 50, 70), v kombinaci s AD však účinnější než samotná antidepressiva (20, 26, 46, 99).

### Přístupy k léčbě rezistentních pacientů

Ve většině případů se objevuje terapeutická odezva na podávané antidepressivum za 3–4 týdny. Když pacient referuje o částečné odpovědi, léčba může jednoduše pokračovat a můžeme čekat na další zlepšování. Dokud není dosaženo prohloubení léčebné odpovědi, není nutná další intervence. Na první nasazené antidepressivum reaguje klinicky významným zlepšením kolem 50–75 % léčených. Kolem 30–45 % pacientů však nereaguje na léčbu prvním antidepressivem, či ji netoleruje (44). Plné remise dosáhne asi jen kolem 30–50 % léčených.

Prvním krokem v léčbě pacienta neodpovídajícího na léčbu je vyloučení tzv. pseudorezistence, tj. stavu, který skutečnou rezistenci imituje (20):

1. Vyloučit přítomnost somatického onemocnění, které může způsobovat sekundární depresi, a ověřit možnost depresogenního působení léků.
2. Ověřit diagnózu deprese a eventuálně komorbiditu jiného psychiatrického onemocnění. Depresivní příznaky se vyskytují u mnohých psychiatrických poruch, které však vyžadují jiný způsob léčby, či mají odlišný průběh a prognózu (závislosti, poruchy osobnosti, demence, psychotické deprese).
3. Ověřit předchozí způsoby léčby (farmakologická antidepressivní léčba – dávka a doba podání, způsob psychoterapie, EKT, spolupráce v léčbě).

K překonání rezistence na antidepressivní léčbu máme k dispozici několik přístupů. Patří k nim prodloužení léčby, zvýšení dávky antidepressiva, změna antidepressiva (ve stejné farmakologické skupině či mezi různými farmakologickými skupinami), augmentace a kombinace antidepressiv, elektrokonvulze, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a psychoterapie (20).

V případech částečné terapeutické odezvy, když nejsou signály dalšího zlepšování, je vhodné uvažovat o kombinační (s jiným antidepressivem) či augmentační (přidání jiné látky) léčbě. Možné léky pro augmentaci jsou lithium, další tymoprofylaktika, tyreoidální hormony, buspiron, stimulancia a antipsychotika.

Lithium je v léčbě unipolární deprese používáno především v augmentaci TCA a SSRI při nedostatečné odpovědi na léčbu (14, 22, 24). Obvykle se začíná s nízkou dávkou lithia (300 mg dvakrát denně), která se zvyšuje do dosažení terapeutické hladiny (0,6–0,8 mEq/l). Obvykle trvá 3–6 týdnů do terapeutické odezvy (95). Pokud bylo lithium použito úspěšně v augmentaci, tak jeho kombinace s AD v pokračovací léčbě zvyšuje jejich účinnost (21).

O účinnosti dalších tymoprofylaktik valproátu a karbamazepinu v léčbě unipolární deprese jsou až na výjimku 1 kontrolované studie s karbamazepinem k dispozici pouze data z otevřených studií, která hovoří o nízké účinnosti (16, 37, 113). Lamotrigin prokázal dobrou účinnost v monoterapii v léčbě bipolární deprese (28). V léčbě unipolární deprese jeho účinnost prokázaly zatím pouze dvě malé otevřené studie (18, 49).

Trijodtyronin (T-3) je v augmentaci TCA účinnou metodou k překonání nedostatečné odpovědi na léčbu a urychluje nástup účinku antidepressiv (3, 13). Kontrolovaná data o augmentaci neúspěšné léčby SSRI pomocí T-3 nejsou k dispozici. Suplementace tyreoidálními hormony obvykle začíná podáváním 25 µg trijodtyroninu na den, která se zvyšuje na 50 µg na den (pokud je potřeba), a podává se nejméně



Tabulka 10. Terapeutické možnosti pro pacienty s farmakorezistentní depresí (27)

| Léčba                                   | Účinnost | Replikabilita |
|-----------------------------------------|----------|---------------|
| augmentace lithiem                      | +++      | +++           |
| elektrokonvulze                         | +++      | +++           |
| augmentace trijodtyroninem              | ++/+++   | ++            |
| augmentace stimulanty                   | +/++     | ++            |
| estrogeny                               | 0/+      | ++            |
| kombinace TCA-SSRI                      | +        | +             |
| kombinace SSRI-atypická anti-psychotika | ++       | ++            |
| rTMS                                    | ++       | +             |
| stimulace nervus vagus                  | ++       | +             |

rTMS = repetitivní transkraniální stimulace

účinnost: 0 = neúčinné; + = mírně účinné; ++ = středně účinné; +++ = vysoce účinné

replikabilita: + = otevřené studie a pilotní studie; ++ = několik kontrolovaných studií podporuje, ale jsou nutné další; +++ = četné kontrolované studie s konzistentními výsledky

3 týdny (27). Mezi psychostimulanty byla úspěšně použita augmentace methylfenidátem a dextroamfetaminem. Také atypická antipsychotika byla úspěšně použita k augmentaci terapeutického efektu antidepresiv: v jedné studii měla u rezistentních pacientů kombinace olanzapinu s fluoxetinem větší efekt než každý z léků samotný (116).

Přidání buspironu k SSRI při nedostatečné odpovědi na léčbu bylo úspěšné v otevřených studiích, ale placebem kontrolované studie jejich výsledky nepotvrdily (11, 74). Buspiron se podává v dávce 25–50 mg/den alespoň po dobu 3–4 týdnů.

Antipsychotika 1. generace (perfenazin, levomepromazin, thioridazin, haloperidol, pimozid, chlorpromoxen, chlorpromazin aj.) mají dlouhou tradici použití v léčbě depresivní poruchy, a to především v léčbě psychotické deprese, kde jejich kombinace s TCA zůstává metodou volby (20). Antipsychotika 2. generace (klozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, amisulprid, aripiprazol aj.) jsou však v dnešní době u depresivní poruchy používána častěji. Některé studie prokázaly antidepresivní účinek antipsychotik 2. generace v monoterapii (84, 121). Použití antipsychotik 2. generace v augmentaci SSRI je relativně novým postupem léčby rezistentní de-

presivní poruchy. Po úspěšném použití risperidonu v malé otevřené studii (90) byla účinnost augmentace ověřena i v dvojité slepé studii pro olanzapin (115). Předností kombinované léčby SSRI s olanzapinem byl rychlejší nástup účinku (konec 1. týdne).

V případě, že první lék neměl žádný nebo minimální účinek, je na místě jeho záměna za jiný. Jsou sice nějaké důkazy o tom, že po nedostatečné odezvě na jeden lék z určité skupiny může mít jiný lék téže skupiny efekt (126), zdá se, že větší naděje na určitý efekt je při změně na lék jiné skupiny (127). Při přechodu na lék inkompatibilní skupiny (např. z SSRI na IMAO) je potřebné ponechat adekvátní čas pro klearanci antidepresiva.

Kombinace AD dosahují v léčbě rezistentní deprese odpovědi u 2/3 léčených pacientů (73). Použití kombinace či augmentace antidepresiv by mělo vycházet z logiky jejich mechanismu účinku. Kombinujeme mechanismy účinku, nikoliv pouze léky. Naším cílem by mělo být dosažení synergie účinku. Dvěma různými farmakologickými přístupy zesílujeme účinek na jeden neurotransmiterový či jemu odpovídající receptorový systém (SSRI a buspiron – serotonin) či ovlivňujeme více neurotransmiterových či receptorových systémů (SSRI + NDRI

– serotonin, dopamin, noradrenalin). Není však možné hledat pouze synergické působení ordinovaných látek, ale je nutné i ověřit, zda byly využity možnosti ovlivnění jednotlivých neurotransmiterových a receptorových systémů, tj. zda nebylo opomenuto ovlivnění některého ze systémů, zda naplánovaná léčba je z hlediska předpokládaného mechanismu účinku nová, či je pouze replikací předešlého postupu, a zda kombinace nemůže vést k nebezpečné interakci mezi léky. K často uváděným kombinacím antidepresiv v literatuře patří SSRI + TCA (při kombinaci fluoxetinu a desimipraminu je nutné monitorovat hladinu TCA v plazmě, hrozí její několikanásobné zvýšení) a NaSSA + SSRI, jejichž účinnost je ověřena dvojitě slepými studiemi vůči placebu či komparátoru (30, 85). Kombinace NDRI + SSRI či SNRI a NARI + SSRI byla studována pouze v otevřených studiích (63, 111). Ve starší literatuře je doporučována i kombinace dvou TCA, například maprotilinu a klomipraminu v infuzích, kterou ověřila rozsáhlá otevřená studie (69).

Použití nefarmakologické augmentace je nejvíce známo při přidání psychoterapie. Studie Kellera et al. (2000) ukazuje, že kombinovaná farmakoterapie s psychoterapií má významně větší efekt než kterákoliv léčba samotná. Elektrokonvulzivní léčba může pomoci řadě pacientů, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu antidepresiv. Další zatím spíše experimentální možností je použití rTMS anebo stimulace nervus vagus.

Tabulka 10 uvádí terapeutické možnosti pro pacienty s farmakorezistentní depresí (podle 27).

*Práce byla podpořena projektem  
1M0002375201*

**doc. MUDr. Ján Praško, CSc.**

Psychiatrické centrum, Ústavní 91,  
181 03, Praha 8,  
e-mail: prasko@pcp.f3.cuni.cz

## Literatura

- Agosti V a Ocepek-Welikson K. The efficacy of imipramine and psychotherapy in early-onset chronic depression: a reanalysis of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Affect Disord* 1997; 43: 181–186.
- Altamura AC, DeNovellis F, Guercetti G et al. Fluoxetine compared with amitriptylin in elderly depression: a controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989; 9: 391–396.
- Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1617–1622.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(suppl): 63S–83S.
- American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(Suppl.): 1–45.
- American Psychiatric Association: Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders, Compendium 2002. American Psychiatric Association, United States of America, Washington, D.C., 2002: 463–547.
- Anderson IM. SSRIs versus tricyclic antidepressant in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998; 7(Suppl. 1): 11–17.
- Anderson IM. Selective reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19–36.
- Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *British Medical Bulletin* 2001; 57: 161–178.
- Angheliescu I, Klawe C, Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain (letter). *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 716–717.
- Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: Results from a placebo-controlled, randomized, double blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 448–452.
- Appleby L, Warner R, Whittton A, Faragher B. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioral counseling in the treatment of postnatal depression. *Br Med J* 1997; 314: 932–936.
- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 842–848.
- Austin MPV, Souza FGM, Goodwin GM. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients: a quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 510–514.
- Bakish D. New standard of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 2): 5–9.

16. Ballenger JC. The clinical use of carbamazepine in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(Suppl. 4): 83–88.
17. Balon R: Case report 5: suicidal ideation during treatment with sertraline. *Journal of Drug Development* 1993; 6: 77–78.
18. Barbee JG., Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment – resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 737–741.
19. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline vs. the rest: Still leading antidepressant after 40 years of randomized clinical trials. *Br J Psychiatr* 2001; 178: 129–144.
20. Bareš M a Praško J: Depresivní porucha. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C (eds): *Postupy v léčbě psychických poruch*. Amedra, Praha 2004.
21. Bauer M, Bschor T, Dieter Kuntz, Berhöfer A, Stöhle A, Müller – Oerlinghausen B. Double blind, placebo controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1429–1435.
22. Bauer M, Dopfner S. Lithium augmentation in treatment resistant depression: meta- analysis of placebo controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 427–434.
23. Bauer M, Helmchen H. General principles of the treatment of depressive and manic disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer 2000, Heidelberg, pp 305–316.
24. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Lambert S, Uehlinger C, Kasas A, Amey M, Jonzier – Perey M. A double – blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy – resistant depressive patient: a clinical, pharmacokinetic and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 307–314.
25. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. Meta-analysis of randomized controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 421–428.
26. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow – up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out – patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 328–334.
27. Boland RJ a Keller MB: Treatment of depression. In: Schatzberg AF and Nemeroff CB: *Textbook of Psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC, London, England 2004: 847–864.
28. Calabrese JR, Bowden CL Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.
29. The Canadian Journal of Psychiatry, Supplement I (Clinical Practice Guidelines): Clinical Guidelines for The Treatment of Depressive Disorders, June 2001, vol. 46, 91 pages.
30. Carpenter LL, Yasmin SPLH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183–188.
31. Cheer SM a Goa KL: Fluoxetine: a review of its therapeutic potential in the treatment of depression associated with physical illness. *Drugs* 2001; 61: 81–110.
32. Clayton PG, Grove WM, Coryell W et al.: Follow up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1512–1517.
33. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J et al.: Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (suppl B): 28–33.
34. Compton SN, Grant PJ, Chrisman et al.: Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 564–571.
35. Cookson J: Side-effects of antidepressants. *Br J Psychiatry* 1993; 163 (suppl): 20–24.
36. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, De Battista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME. The Texas Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 142–156.
37. Davis LL, Kabel D, Patel D, Choate AD, Foslien-Nash C, Gurguis GNM, Kramer GL, Petty F. Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 647–652
38. Devane CL, Laizure SC, Stewart JT et al.: Disposition of bupropion in healthy volunteers and subjects with alcoholic liver disease. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 328–332.
39. Doyle GD, Laher M, Kelly JG et al.: The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 350 (suppl): 89–90.
40. Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC, eds. *Essentials of clinical psychiatry*. Based on The American Psychiatric Press Textbook of psychiatry 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press Inc., 1999; 277–344.
41. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T et al. Two combined multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (suppl): 57–60.
42. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M et al.: Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1728–1730.
43. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1031–1037.
44. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl.1): 26–32.
45. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestari R, Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1295–1299.
46. Fava GA, Rafanelli C., Grandi S, Conti S, Belluardo P. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 816–820.
47. Fava M, McGrath PJ, Sheu WP. Switching to reboxetine: an efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 365–369.
48. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, McGrath P. Switching to bupropion in fluoxetine – resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15: 17–22.
49. Fornaro P, Giberti F, Albano C, Cultrera S, Lunardi G. Lamotrigine in the treatment of major depression. Preliminary results from an open study on outpatients. *Ital J Psychiatry Behav Sci* 1998; 8: 114–118.
50. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG: Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093–1099.
51. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochowski VJ. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disorder* 1993; 27: 139–145.
52. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissmann MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851–855
53. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD001026.
54. Geddes JR, McCaig SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorder: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653–661.
55. Glassman AH, O'Connor CM, Callif RM, Swedberg K, Schwarz P, Digger JT, Krishnan KKR, Van-Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Madekian J, Harrison WM. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701–709.
56. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L et al.: Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 425–431.
57. Guilibert E, Pelicier Y, Archambault JC: A double-blind multicenter study of paroxetine vs. clomipramine in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350) 132–134.
58. Hirschfeld RMA. Guidelines for the long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(Suppl.): 61–69.
59. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRI's and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 326–335.
60. Hyperuricum Depression Trial Study Group. Effect of Hyperuricum perforatum (St. John's Wort) in major depressive disorder. *JAMA* 2002; 287: 1807–1814.
61. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et al.: Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Baltimore, MD, Williams & Wilkins 1993; 499 p.
62. Kapur S, Mieczkowski T, Mann JJ: Antidepressant medications and the relative risk of suicide attempt and suicide. *JAMA* 1992; 268: 3441–3445.
63. Kennedy SH, McCann M, Masellis M, McIntyre RS, Raskin J, McKay G, Baker GB. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: A preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 181–186.
64. Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW et al.: Relapse in major depressive disorder: analysis with the life table. *Arch Gen Psychiatr* 1982; 39: 911–915.
65. Keller MB, Lavori PW, Rice J et al.: The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of non-bipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *Am J Psychiatry* 1984; 143: 911–915.
66. 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.
67. Keller MB, McCullough JP, Klein D et al.: A comparison of nefazodone, the cognitive-behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342: 1462–1470.
68. Keller MB, Ryan ND, Strober M et al.: Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 2001; 40: 762–772.
69. Kielholz P, Tarzani S, Gastpar M, Adams C. Zur behandlung therapieresistenter depressionen. Ergebnisse einer kombinierten infusionstherapie. *Schweiz Med Wochenschr* 1982; 112: 1090–1095.
70. Klerman GL, DiMascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 186–191.
71. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME et al.: Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1445–1452.
72. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR et al.: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609–610.
73. Lam RW, Wan DDC, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment – resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 685–693.
74. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized double blind, placebo – controlled trial of buspirone with an SSRI in patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 664–668.
75. Leon AC, Keller MB, Warshaw MG et al.: Prospective study of fluoxetine treatment and suicidal behavior in affectively ill subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 195–201.
76. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L et al. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1253–1255.
77. Levenson J a Fallon H: Fluoxetine treatment of depression caused by interferon- $\alpha$ . *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 760–761.
78. Licht RW, Quitza S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment: a randomized study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology* 2002; 161: 143–151.
79. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and meta – analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 1996; 313: 253–258.
80. Lotufo – Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 226–247.

81. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lancot KL, Liu BA, Shulman KI, Silver IL, Narango CA, Shear NH. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Dis* 1997; 46: 191–217.
82. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, Clare A, Nutt D. Selective serotonin reuptake inhibitors. Meta – analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9: 47–52.
83. Mueller TI, Lavori PW, Keller MB et al.: Prognostic effect of the variable course of alcoholism on the 10-year course of depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 7701–706.
84. Muller – Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetz el H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 111–120.
85. Nelson JC, Mazure C, Bowers MB. Synergistic effects of fluoxetine and desipramine: a prospective study. 21st meeting of the CINP Congress 1998; Glasgow, Scotland.
86. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.
87. Noyes R Jr, Garvey MJ, Cook BL, Perry PJ. Benzodiazepine withdrawal: a review of evidence. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 382–389.
88. Nurnberg HG, Gelenberg A, Hargreave TB et al.: Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1926–1928.
89. Oke A, Adhiyaman V, Aziz K et al.: Dose-dependent seizure activity associated with fluoxetine therapy. *QJM* 2001; 94: 113–114.
90. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 256–259.
91. Parker G: Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1195–1203.
92. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C et al.: Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269: 2246–2248.
93. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, Jenaway A, Cornwall PL, Hayhurst H, Abbott R, Pope M. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 829–835.
94. Praško J, Ondráčková I, Johanovská E, Šípek J, Klár I, Klaschka J, Pěč O, Prašková H: Socioterapie a farmakoterapie v léčbě rekurentních depresí. Závěrečná zpráva o řešení grantu Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky, č. projektu 0295–5, 1996; 41 s. + přílohy.
95. Price LH, Charney DS, Heninger G. Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1387–1392.
96. Quitkin FM, McGrath JP, Stewart JW. Chronological milestones to guide drug change: when should clinician switch antidepressant? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 785–792.
97. Raboch J a Anders M: Vodítka pro léčbu depresivních poruch dospělých. Galen 2006, in press.
98. Reynolds CF: Treatment of depression in special populations. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (9 suppl): 45–53.
99. Reynolds III CF, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. A randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999; 281: 39–45.
100. Riddle MA, Geller B, and Ryan N: Another sudden death in a child treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 792–797.
101. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA et al.: Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 222–229.
102. Roose SP a Glassman AH: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with and without heart disease. *J Clin Psychiatry* 1989; 7 (2, monogr): 1–18.
103. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, et al.: Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 512–516.
104. Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al.: Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 660–665.
105. Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 338–342.
106. Rothschild AJ, Duval SE. How long should patients with psychotic depression stay on the antipsychotic medication? *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 390–396.
107. Rush AJ. Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl.14): 21–26.
108. Rush AJ. Mood disorders: The treatment of depression. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan’s and Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 1377–1385.
109. Sachetti E, Vita A, Guarneri L, et al.: The effectiveness of fluoxetine, clomipramine, nortriptyline and desipramine in major depressives with suicidal behavior: preliminary findings. In: Casano GB, Akiskal HS (Eds): Serotonin-Related Syndromes: Clinical and Therapeutic Links. London, Royal Society of Medicine Services, 1991: pp 47–53.
110. Salzman C, Schneider L, Lebowitz B: Antidepressant treatment of very old patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1993; 1: 21–29.
111. Serretti A, Lucca A, Cusin C, Smeraldi E. Effect of reboxetine augmentation in SSRI resistant patients. *G Ital Psicopatol.* 2001; 7: 9–14.
112. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russel J, Lydiard RB, Crits – Cristoph P, Galop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. Effectiveness of St. John’s wort in major depression. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1978–1986.
113. Shelton RC. Mood – stabilizing drugs in depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl.2): 37–40.
114. Shelton RC. Treatment options for refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl.4): 57–61.
115. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russel J, Lydiard RB, Crits – Cristoph P, Galop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. Effectiveness of St. John’s wort in major depression. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1978–1986.
116. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buran WH, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131–134.
117. Simon GE, Heiligenstein JH, Grothaus L, et al.: Should anxiety and insomnia influence antidepressant selection: a randomized comparison of fluoxetine and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 49–55.
118. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 393 (Suppl.): 95–101.
119. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ, Soloff PH. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 430–436.
120. Švestka J. Antidepressiva. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J, eds. Psychiatrie. Praha: Tisig, spol.s.r.o., 2002; 704–717.
121. Švestka J, Synek O. Účinkuje olanzapin antidepressivně? Dvojitě slepé amitriptylinem kontrolované srovnání. In: 42. Česko-Slovenská psychofarmakologická konference. Sborník abstrakt. Praha: Nakladatelství Galén, 2000; 127.
122. Teicher M, Glod C, Cole J: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 207–210.
123. Thase ME. Long-term treatments of recurrent depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1992; 56 (Suppl.): 32–44.
124. Thase ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a metanalysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 502–508.
125. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, et al.: Fluoxetin treatment in patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16–21.
126. Thase ME, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 5): 5–12.
127. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al.: Double-blind switch study of imipramine or sertraline of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 233–239.
128. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard Review of Psychiatry* 1998; 5: 293–306.
129. World Health Organization Mental Health Collaborating Centers: Pharmacotherapy of depressive disorders: a consensus statement. *J Affect Disord* 1989; 17: 197–198.