

Farmakoterapie hospitalizovaných depresí

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

V současné době máme k dispozici širokou paletu antidepresiv, avšak pouze u části léčených dosáhneme remise. Jedním z důvodů je nepochybně skutečnost, že depresivní porucha je velmi heterogenní skupina. Chybí nám markery onemocnění a diagnostika spočívá na počtu a do určité míry závažnosti příznaků. V klinických studiích je základní vstupní kritérium určitá výše skóre hodnotících škál. V běžné, zvláště ambulantní klinické praxi zatím stále používáme spíše obecnější hodnocení efektu léčby. V poslední době se ukazuje, že mezi novějšími antidepresivy nejsou jenom rozdíly ve snášenlivosti, ale také v účinnosti. Potvrzuje se, že efekt antidepresiv vůči placebo se zvyšuje se závažností deprese. Toto zatím není zohledněno v současně platných algoritmech.

Klíčová slova: závažná deprese, diagnóza, léčba, účinnost, snášenlivost.

Pharmacotherapy in hospitalized depressed patients

Nowadays, we have at our disposal a large spectrum of antidepressants; however, only in a part of patients a remission is achieved. One of the reasons, undoubtedly, is the fact that depressive disorder represents a very heterogeneous group. We have no robust markers of the disease and the diagnosis is based on the number and to a certain degree on the severity of the symptoms. In clinical trials an important inclusion criterion is a score of the evaluation scales. In a common, especially out-patient clinical practice, we are using a more general evaluation of the treatment effect. Among newer ADs there are differences not only in tolerability but also efficacy. Effect of AD again placebo is increasing with the severity of depression. These findings have not yet been taking into consideration in the contemporary recommended guidelines.

Key words: severe depression, diagnosis, treatment, efficacy, tolerability.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(3): 103–106

Depresi dnes léčí praktičtí (rodinní lékaři) a specialisté, psychiatři v ambulancích. K hospitalizaci v psychiatrických zařízeních přichází převážně těžké a/nebo farmakorezistentní deprese. Přesné údaje o zastoupení středně těžkých a těžkých depresí u hospitalizovaných nemocných v psychiatrických zařízeních v ČR nejsou dostupné. Orientačně vycházíme z našeho rozboru nemocných s depresivní poruchou, kteří byli během dvou roků hospitalizováni na Psychiatrické klinice v Brně. Zjistili jsme, že u 79,2 % hospitalizovaných v průběhu dvou roků se jednalo o středně těžkou a těžkou depresi, u 11 % o psychotickou depresi dle propouštěcí diagnózy (1). Zjednodušeně lze říci, že pokud mluvíme o léčbě deprese za hospitalizace, mluvíme převážně o středně těžkých a těžkých depresích a o depresích, které nezareagovaly z jakýchkoliv důvodů na ambulantní léčbu. Chronické subsyndromální nebo mírné deprese, i když nereagují dobře na léčbu, zůstávají spíše v péči ambulantních specialistů.

Současná léčba deprese

V současné době máme k dispozici několik desítek antidepresiv (AD), a přesto není u řady nemocných první farmakoterapeutická kúra úspěšná. Je také známo, že s každou další antidepresivní kúrou se šance na úspěch snižuje (2). Jaké jsou možné důvody této situace?

1. Diagnostika

Depresivní porucha představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění. Robustní neurobiologické markery zatím chybí, i když máme řadu kandidátů.

Hypotéza o patofyziologii deprese a mechanismu účinku AD se v posledních letech velmi změnila. Dle současné představy je v etiopatogenezi deprese významná kromě monoaminergní dysfunkce neuroplasticita a důležitý mediátor neuroplasticity glutamát. Častá je hyperaktivace imunitního systému (zvýšení prozánětlivých cytokinů), která hraje roli v regulaci synaptické plasticity. U deprese nacházíme strukturální a funkční změny, i když méně konzistentně než u schizofrenní po-

ruchy (nejčastěji snížení objemu prefrontálního kortexu, hippocampu, snížení velikosti neuronů a denzity glie). Uvedené změny souvisí s geneticky podmíněnou vulnerabilitou a vlivem zevních faktorů. Hypotézy o patofyziologii a farmakoterapii deprese se postupně vyvíjely od jednoduché monoaminergní hypotézy přes receptorovou hypotézu a hypotézu o adaptaci přenosu signálu ke změnám přenosu signálu za receptorem a genové expresi až k aktuální hypotéze neuroplasticity (3, 4).

V klinické praxi proto stále vycházíme při stanovení diagnózy a její závažnosti ze stanovení příznaků a jejich počtu. Dle platné Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10) je středně těžká a těžká deprese dána 6, respektive 8 z uvedených příznaků. Zatímco u mírné deprese může být dostačující psychoterapie, u středně těžké a těžké deprese je na místě léčba biologická, na prvním místě AD. Při hodnocení závažnosti deprese je důležité, jak onemocnění narušuje fungování nemocného. Pokud je narušeno zvládání problémů všedního dne na subjektivní úrovni, považujeme depresi spíše za mírnou, pokud dochází objektivně

k narušení fungování, máme tendenci hodnotit depresi jako těžkou.

Pro přesnější diagnostiku jsou vhodná strukturovaná diagnostická interview, např. M.I.N.I. (Mini-International Neuropsychiatric Interview) a SCID-CV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder, Clinician Version), která se však běžně v klinické praxi neužívají (5, 6).

2. Farmakoterapie deprese

Současné trendy – měřitelný efekt léčby

Dle současných trendů by léčba měla být založená na důkazech („evidence-based“) a její efekt měřitelný („measurement-based“). V rámci běžné klinické praxe je požadavek měření účinnosti problematický a není zatím psychiatry zcela akceptován. Pohled do historie ukazuje, že v počátcích 60. let byly publikovány první studie poukazující na účinnost antidepressiv. V 80. letech byla uvedena Hamiltonova škála deprese (HAMD), později doplněná škálou Montgomeryho-Asbergové (MADRS). V 90. letech byla definována odpověď na léčbu (≥ 50 % redukce celkového skóre uvedených škál) a remise (tabulka 1).

Dosažení remise je dnes již pevně zabudováno do standardů léčby a stává se primárním cílem. Další vývoj spočívá v zahrnutí funkčních kritérií. Přínos ČR spočíval ve vývoji originálních českých AD včetně jejich klinického zkoušení. Nesmírným přínosem byly také vlastní hodnotící škály (FKD, 7). Použití různých škál kromě měření efektu léčby také pomáhá stanovit závažnost deprese a její dynamiku. Dnes patří ke známým nástrojům pro měření deprese kromě již uvedených škál 16položkový Quick Inventory of Depressive Symptomatology. Má 2 verze – sebehodnotící (QUIDS-SR16) a hodnocenou lékařem (QUIDS-C16). Dále se prosazuje Patient Health Questionnaire (PHQ) a Beckův sebehodnotící dotazník (BDI) je dlouhodobě znám (8) (tabulka 1).

Pro primární péči bylo vyvinuto strukturované interview PRIME-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders), které zahrnuje dvě základní otázky týkající se deprese a má více verzí včetně počítačové, kterou lze aplikovat telefonicky (9).

Psychiatrii nejsou příliš ochotni tyto škály používat. Na základě dotazu 5 000 psychiatrů v Anglii se zjistilo, že více než polovina psychiatrů nikdy žádnou škálu neužila. Řada z nich uváděla, že jde o přílišné zjednodušování problematiky, je to pseudovědecké, aplikace škál odvádí terapeuty od navození terapeutického vztahu (10).

V této souvislosti je nutné si uvědomit, že na obecný dotaz obvykle obdržíme obec-

Tabulka 1. Aktuálně nejvíce používané škály (modifikováno dle 8)

	Hodnotitel	Co měří	Skóre remise
Hamiltonova škála pro depresi (HAMD)	Lékař	Závažnost příznaků	≤ 7 (HAMD 17) ≤ 8 (HAMD 21)
Montgomeryho-Asbergové škála pro depresi (MADRS)	Lékař	Závažnost příznaků	≤ 10
Quick Inventory for Depressive Symptomatology (QIDS)	Lékař nebo nemocný	16 položek identifikuje příznaky	≤ 5
Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	Sebehodnotící dotazník	9 položek frekvence příznaků	≤ 4
Beckův dotazník (BDI)	Sebehodnotící dotazník	21 položek depresivní postoje	≤ 9

nou odpověď. U nemocného s depresí je nutné klást specifické dotazy dle dg. kritérií, které nejsou časově náročné a trvají kolem 5 minut. Konkrétně se jedná o dotazy na náladu, spánek a chuť k jídlu, únavu, zájem a prožitek radosti, soustředivost, sebehodnocení a pocity viny, myšlenky na sebevraždu, dotaz na zvládání běžných povinností.

Současné trendy – léčba založená na důkazech

Největší důraz je kladen v různých algoritmech (standardech či vodítcích) na látky, které mají dostatečně silný důkaz účinnosti – tj. pozitivní placebem a aktivním komparátorem kontrolované studie, s dostatečným počtem nemocných a více měřitelnými výstupy.

Algoritmy farmakoterapie deprese

Účinnost

Dostupná AD většinou mají dostatečné důkazy o své účinnosti, proto jsou v současných algoritmech uváděna jako první volba. Avšak s rozšiřující se paletou AD si psychiatři začali klást otázku, zda jsou všechna stejně účinná. S příchodem a masivním rozvojem užívání specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) se ukázalo, že klasická tricyklická AD jsou účinnější u hospitalizovaných nemocných a závažnějších depresí a SSRI se stala nejoblíbenější léčbou v ambulantní praxi. S dostupností duálních AD se opět otázka rozdílné účinnosti jednotlivých AD otevřela. Z teoretického hlediska je pochopitelné, že u řady nemocných bude širší záběr účinnější než ovlivnění jednoho neurotransmiterového systému.

Metaanalýza kontrolovaných studií srovnávajících 2 AD ukázala na jasnou superioritu klomipraminu, venlafaxinu a escitalopramu, u závažné deprese escitalopramu (11). Nedávno byl publikován systematický přehled a metaanalýza 117 randomizovaných kontrolovaných studií (25 928 pacientů ve studiích realizovaných v období 1991–2007) srovnávajících novější AD (bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram,

fluoxetin, fluvoxamin, milnacipran, mirtazapin, paroxetin, reboxetin, sertralin, venlafaxin) v akutní léčbě deprese. Když byla zohledněna odpověď na léčbu a tolerance, uvedli autoři jako optimální volbu sertralin a escitalopram (12).

Nepochybně jsou SSRI nejčastěji předepisovaná AD hlavně v primární péči a v ambulantní psychiatrické praxi a jsou obvykle užívána jako první volba. Aktuální údaje ukazují, že sertralin je účinnější než fluoxetin a SSRI, jako třída, a proto byla položena otázka, zda sertralin by neměl být první volbou. Sertralin jako jediné SSRI ve vyšších dávkách také inhibuje zpětné vychytávání dopaminu, což lze interpretovat do určité míry jako duální efekt (12, 13).

Escitalopram je alosterický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (ASRI). Má duální serotonergní účinek, který je dán vazbou na dvě místa serotoninového transportéru (primární místo a alosterické místo) a z toho hypoteticky vyplývá delší vazba a delší inhibice serotoninového transportéru. Je nejselektivnější dostupné serotoninové AD (14). I metaanalýza 16 studií srovnávajících escitalopram s SSRI a SNRI ukázala, že escitalopram byl účinnější než SSRI a SNRI (15). Uvedené výsledky nejsou překvapující, zatím však do stávajících algoritmů zabudovány nebyly.

Závažnost deprese

Rozdíl účinku AD vůči placebu se zvyšuje s tíží deprese. U mírně a středně těžké deprese nemusí být AD příliš účinnější než placebo (16). Závažnost deprese lze hodnotit dle škál. U klinického zkoušení AD je jako jedno z významných zařazovacích kritérií uváděno minimální celkové skóre nejčastěji používaných škál, tj. MADRS a HAMD, které např. u MADRS bývá minimálně 22–24. Současné algoritmy léčby depresivní poruchy většinou nerozlišují mezi hospitalizovanými a ambulantně léčenými nemocnými a mírnou, středně těžkou nebo těžkou depresí. Nejnověji publikované kanadské algoritmy ale uvádějí závažnost jako jeden z faktorů, který ovlivňuje volbu (17).

