

Co brání úspěšnější farmakologické léčbě depresivní poruchy?

MUDr. Petr Šilhán, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Martin Hýža^{1,2}, MUDr. Tomáš Skřont^{1,2}, Mgr. Jan Vantuch¹

¹ Oddělení psychiatrické FN Ostrava

² Katedra neurologie a psychiatrie Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Depresivní stavy patří k nejčastějším důvodům vyhledání psychiatrické péče. Léčba depresivní poruchy však zůstává nedostatečně úspěšná. Účinnost antidepresiv bývá považována za srovnatelnou, většina studií však při hodnocení účinnosti léčby zanedbává heterogenitu depresivních stavů. Výzkum biomarkerů zatím nepřináší významný posun v diagnostice, léčbě ani prognózách onemocnění. Zbývá tak především plné využití stávajících možností a individualizace léčby. Vodítkem pro správné rozhodnutí o léčbě může být specifický klinický obraz, důležitou roli hrají také očekávání pacienta vč. obav z konkrétních nežádoucích účinků a známá rizika lékových interakcí. Předpokladem personalizace léčby je však také široký rejstřík přípravků, které lékař aktivně zvažuje v každém kroku léčby. Důležité je proto nesetrvávat v navyklých stereotypech, ale pravidelně vlastní léčebné postupy aktualizovat.

Klíčová slova: deprese, antidepresiva, doporučené postupy léčby, personalizovaná léčba.

What prevents more successful pharmacological treatment of depressive disorder?

Depressive states belong to most common reasons for psychiatric care seeking. However, the treatment of depressive disorder remains insufficiently successful. Antidepressants are considered as comparably efficacious, but most studies assessing the treatment effectiveness neglect a heterogeneity of depressive conditions. Biomarker research has not yielded a significant shift in disease diagnostic, treatment or prognosis yet. Therefore, a comprehensive application of currently available options and the treatment individualization are the main remaining way. A specific clinical presentation might be a guide for correct treatment option. Patients' expectations, including their concerns about specific side effects, and known risks of drug interactions play an important role as well. However, the wide range of drugs that are actively considered by a physician at every step of the treatment are a necessary assumption for a personalised treatment. Therefore, it is important not to persist in accustomed stereotypes but to update personal treatment procedures regularly.

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

Depresivní porucha patří k nejčastěji se vyskytujícím duševním onemocněním s odhadovanou roční prevalencí v zemích Evropské unie 6,9 % (1). Její výskyt je spojen s funkčním narušením v oblastech, jako je pracovní výkon, výdělečná činnost, partnerské vztahy, ale také s vyšší závažností probíhajících tělesných onemocnění a se zvýšenou mortalitou (2). Současná léčba depresivní poruchy však zůstává nedostatečně úspěšná: jak vyplývá ze známých výsledků STAR*D studie, v prvním kroku léčby dosáhlo

remise jen 36,8 % pacientů, ve druhém 30,6 % a ve třetí a čtvrtém již jen 13,7 %, resp. 13,0 %. Kumulativně pak remise dosáhly po 4 stupních léčby jen dvě třetiny osob. Pacienti, kteří vyžadovali k remisi více kroků, měli během následného ročního sledování navíc také častější relapsy onemocnění (3). Navzdory těmto známým nedostatkům však z časových srovnání vyplývá, že se všeobecně nedaří snižovat výskyt duševních onemocnění ani příliš zdokonalovat jejich diagnostiku a léčbu. Za jednu z příčin bývá pova-

žována fragmentace léčby mezi řadu lékařských odborností, klinické psychology, případně další podpůrné organizace, což znepřehledňuje finanční toky a komplikuje vytváření ucelených programů (1). Dokonce i v rozvinutých zemích zůstává většina pacientů s duševním onemocněním neléčena a případná léčba bývá opožděná nebo ne zcela adekvátní (4).

Jiným vysvětlením pro popsanou nízkou úspěšnost antidepresivní léčby bývá design výzkumných projektů, které v naprosté většině

zanedbávají **heterogenitu depresivních stavů**. Většina studií posuzuje úspěšnost léčby změnou globálního skóre některé z obvykle užívaných škál pro posuzování přítomnosti a závažnosti deprese. Prioritu při hodnocení tak získává počet přítomných příznaků, přičemž je ignorována jejich skladba, potažmo individuální obraz deprese či její subtyp (5). Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 5. vydání (DSM 5) definuje velkou depresivní poruchu na základě 9 kritérií, z nichž pro diagnózu poruchy musí být splněno 5 (6). Pro inspiraci: devět různých kritérií umožňuje 227 různých kombinací příznaků, přičemž při zohlednění více příznaků v jednom kritériu či započtení obou možných polarit některých příznaků existuje dokonce 16 400 možných unikátních příznakových kombinací (5). Také dodatečná analýza výsledků STAR*D studie, která převedla vícebodová skóre 16 dotazníkových položek na pouhou přítomnost, resp. nepřítomnost dotazníkem sledovaných 12 příznaků, potvrdila heterogenitu stavů ukrytých pod samotným termínem „deprese“. Mezi 3 703 pacienty zjistila 1 030 unikátních profilů příznaků; na jeden profil připadalo průměrně jen 3,6 osoby; 500 osob (13,5 %) mělo vlastní, neopakovaný originální profil příznaků a žádný profil příznaků nesdílelo více než 2 % pacientů (5). Ačkoliv tyto výsledky nelze aplikovat v absolutním měřítku, je potřeba připustit existenci různých subtypů depresivní poruchy, na něž běžný kliník v každodenní praxi intuitivně myslí možná více než standardizované výzkumy.

Rozlišování více různých subtypů duševních onemocnění přitom dnes umožňuje i DSM 5, a to pomocí tzv. specifikátorů. U velké depresivní poruchy nabízí kromě klasifikace závažnosti poruchy, tak jak ji známe i z Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10) (7), **rovněž možnost specifikovat charakter depresivní epizody**, a to následujícím způsobem: s úzkostnou nepohodou; se smíšenými znaky; s melancholickými znaky; s atypickými znaky; s psychotickými rysy kongruentními s náladou; s psychotickými rysy inkongruentními s náladou; s katatoní; s nástupem v peripartálním období a se sezónními rysy (6). Kanadský CANMAT (Canadian Network for Mood

Tab. 1. Látky ze skupiny antidepresiv, které jsou Státním ústavem pro kontrolu léčiv registrovány, obchodovány a hrazeny ze systému veřejného zdravotního pojištění

ATC skupina	ATC kód	Látka	Volba
Inhibitory MAO-A	N06AG..	mokobemid	1.
Neselektivní inhibitory zpětného vstřebávání monoaminů	N06AA..	amitriptylin	1.
		nortriptylin	1.
		klomipramin	1.
		dosulepin	1.
		maprotilin	1.
Selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu	N06AB.	fluoxetin	1.
		fluvoxamin	1.
		paroxetin	1.
		sertralin	1.
		citalopram	1.
		escitalopram	1.
Jiná antidepresiva	N06AX..	tianeptin	1.
		mianserin	1.
		mirtazapin	1.
		trazodon	1.
		venlafaxin	1.
		bupropion	1.
		agomelatin	2.
		vortioxetin	2.

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace názvosloví léčiv.

and Anxiety treatments) ve svých guidelineech léčby z roku 2016 ale zmiňuje i další varianty depresivní poruchy, a sice depresivní poruchu s kognitivní dysfunkcí, s poruchami spánku či se somatickými symptomy (8). Naopak např. Sharpley a Bitsika rozdělují jak samotná kritéria DSM, tak i vlastní depresivní poruchu pouze do 4 skupin: subtyp s depresivní náladou, anhedonický subtyp, kognitivní subtyp a somatický subtyp (9).

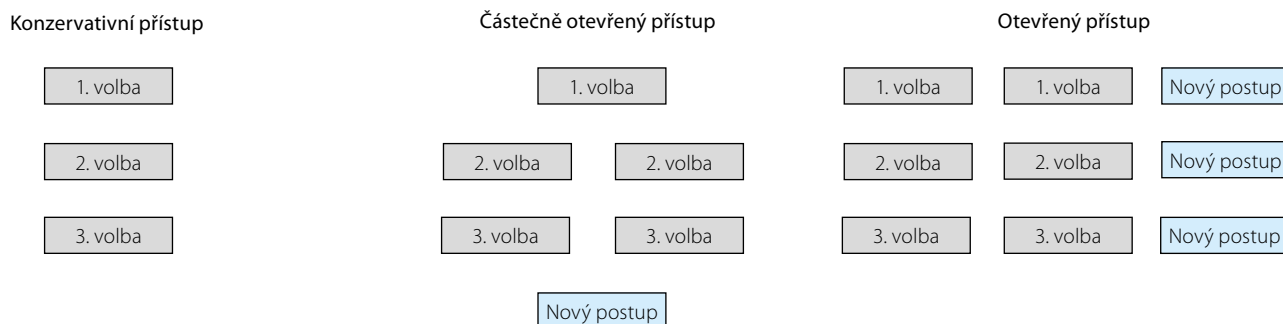
Ani lepší specifikace subtypů však nemusí být nositelem zdokonalení diagnostiky a léčby depresivní poruchy, pokud nezačne být léčba orientována etiopatogeneticky a nebude se opírat o přesnější biomarkery. Právě současné diagnostické systémy, ať již MKN-10 či DSM 5, jsou však cíleně založeny na subjektivně udávaných či objektivně sledovatelných příznacích, aniž přitom zohledňují etiopatogenetické faktory, na nichž vzhledem k šíři teoretických přístupů neexistuje dostatečná shoda. Dokud bude diagnóza onemocnění postavená na subjektivních příznacích, přetrvává riziko, že rovněž důkazy podložené léčba zůstane zaměřená jen na odstranění subjektivních příznaků, nikoliv na léčbu jejich příčin (10).

Svou roli za těchto podmínek obtížně naplňuje rovněž výzkum a použití biomarkerů, tedy objektivních ukazatelů diagnostiky, léčby či prognózy onemocnění. Klinicky využitelné biomarkery by měly být technicky i finančně dostupné, odolné vůči zkreslení na straně pacienta i hodnotitele a schopné přinést dostatečně významnou změnu klinického přístupu (11). Jejich aplikace u symptomově definovaných stavů, které ignorují etiopatogenetické mechanismy, je však opět problematická. V praxi tak funkční biomarkery využitelné při rozhodování o individuálním postupu diagnózy a léčby nadále postrádáme. Genetické nálezy obvykle představují pouze statistické riziko rozvoje onemocnění, zobrazovací metody odhalují rozdíly mezi skupinami, ne jednotlivci a běžná laboratorní vyšetření zůstávají převážně nespecifická (10).

Rozpaky nad možnostmi specifitějších způsobů léčby se tak odrážejí rovněž v doporučených postupech léčby depresivní poruchy. Podle návrhu nových postupů NICE je pro pacienty s mírnějšími formami deprese doporučeno v rámci farmakoterapie začít SSRI, v případě vážnějších forem deprese pak SSRI nebo mirtazapinem a případně tricyklickými antidepresivy jako lofepramin nebo



Obr. 1. Možné přístupy k léčbě a uplatňování nových léčebných postupů



nortriptylin, pokud je z minulosti známá nedostatečná odpověď na SSRI (12). Vodítka péče Americké psychiatrické asociace z roku 2010 konstatují, že účinnost různých skupin antidepresiv je obecně srovnatelná, a proto iniciální volba léčby by měla být založena na předpokládaných nežádoucích účincích, farmakologických vlastnostech důležitých pro interakci aj. faktorech, jako minulých zkušenostech a pacientových preferencích. Pro většinu pacientů považuje za optimální první volbu SSRI, SNRI, mirtazapin nebo bupropion (13). A konečně vodítka péče kanadské CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) z roku 2016 konstatují, že mezi farmaky užívanými v léčbě deprese nejsou žádné absolutní rozdíly a rozdíly relativní jsou jen malé. Za léky první volby označují SSRI, SNRI, agomelatin, bupropion, mirtazapin a vortioxetin. Volbu konkrétního antidepresiva ponechávají na individuálním posouzení potřeb každého pacienta. U melancholického, atypického a sezónního subtypu deprese konstatují, že nebyla prokázána převaha účinku některého antidepresiva, v případě psychotického subtypu pak žádného antipsychotika. Pro léčbu smíšeného subtypu doporučují ziprasidon či lurasidon, úzkostného subtypu antidepresiva účinná u generalizované úzkostné poruchy, u subtypu s kognitivní dysfunkcí vortioxetin, bupropion, duloxetin, SSRI nebo moklobemid; u subtypu s poruchami spánku agomelatin, mirtazapin, trazodon a quetiapin; u subtypu somatického v případě bolestivých stavů SNRI a v případě únavy bupropion či SSRI (14).

K důležitým předpokladům úspěšnosti léčby patří také **adherence** k ní, protože pouze řádně užívaný lék může přinést požadované účinky. Nonadherence u poruch nálad je odhadována v rozmezí 10–60 % pacientů, s mediánem 40 % (15). Podobné výsledky přinesl rovněž výzkum nonadherence pomocí terapeutického monitorování hladin antidepresiv na psychiatrickém oddělení FN Ostrava. Z 83 pacientů užívajících SSRI

antidepresiva či venlafaxin bylo možné považovat za adherentní pouze 52 osob (62,7 %). U ostatních (37,3 %) došlo v průběhu tří dnů po přijetí na lůžkové oddělení při ponechání zcela totožné medikace k významné změně plazmatických koncentrací ambulantně užívaného antidepresiva (16). Mezi důvody nedostatečné adherence patří navzdory všem informacím, které lékaři poskytují, nízké povědomí o mechanismech účinnosti antidepresiv a potřebnosti jejich pravidelného užívání stejně jako výskyt pro pacienta nežádoucích účinků léčby. Právě očekávané nežádoucí účinky jednotlivých látek a vztah pacienta k nim mohou být důležitým vodítkem pro individuální volbu léčby a zachování kvalitní a dlouhodobé adherence.

V České republice jsou pro léčbu depresivní poruchy prozatím veřejně dostupné pouze Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Ty v grafické části doporučují v prvním kroku všechna antidepresiva s výjimkou tricyklických, v části komentované pak jmenovitě uvádějí pro zahájení jako optimální volbu 10 antidepresiv – SSRI, venlafaxin, mirtazapin, bupropion a trazodon (17). **V anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikaci léčiv má každé antidepresivum svůj kód,** který v případě všech antidepresiv sestává z označení **N** (anatomická skupina nervová soustava) **06** (psychoanaleptika) **A** (antidepresiva), následující písmeno označuje skupinu antidepresiv (**A** neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů, **B** selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, **G** inhibitory monoaminoxidasy typu A, **X** jiná antidepresiva) a závěrečné číslo pak konkrétní látku skupiny (18). Státní ústav pro kontrolu léčiv eviduje v současnosti 20 registrovaných, obchodovaných a ze systému zdravotního pojištění hrazených antidepresiv (Tabulka 1). Z těchto 20 antidepresiv je 18 registrováno jako první volba pro léčbu depresivní poruchy a dvě nejnovější jako volba druhá, tj. hrazená při nedostatečné odpovědi optimalizovanou dávkou antidepresiv v celkovém

trvání léčby min. 6–8 týdnů a/nebo při výskytu nežádoucích účinků, které vyžadují přerušení léčby předchozím antidepresivem (19).

V praxi mívá každý z lékařů vypracován **vlastní algoritmus léčby**, který využívá buď zcela nebo jen částečně vědomě. Tento postup odpovídá jeho profesním zkušenostem a s různou mírou pružnosti je upravován tváří v tvář novým vědeckým poznatkům, novým zkušenostem a měnícím se podmínkám preskripce. Na poslední, XV. konferenci ambulantních psychiatrů v Olomouci byli požádáni přítomní účastníci konference o hlasování, mezi kolika antidepresivy volí při prvotní diagnóze depresivní poruchy. Z psychiatrů přítomných v zaplněném sále hlasovala polovina (52,3 %) pro možnost, že vybírají ze 3 antidepresiv, třetina (33,7 %) pro variantu, že vybírají ze 4–6 antidepresiv, desetina (9,3 %) uvedla, že využívá vždy stejného antidepresiva, a každý dvacátý přítomný psychiatr (4,7 %) uvedl, že se rozhoduje mezi 7 a více antidepresivy.

Z citací výše uvedených postupů, ale stejně tak např. z rozsáhlé metaanalýzy Ciprianiho a kol. srovnávající účinnost a přijatelnost 21 antidepresiv vyplývá, že mezi antidepresivy jsou jen malé rozdíly v účinnosti (20). Chceme-li proto využít plného potenciálu současných léčebných možností, je na místě především léčbu co nejvíce individualizovat a sestavovat na míru profilu pacientových příznaků, jeho očekáváním, předpokládané snášenlivosti a nebezpečnosti nežádoucích účinků a možným interakcím s jinými užívanými farmaky. Toho lze docílit pouze tehdy, pokud při každém rozhodování o směřování léčby budeme volit z co nejširšího rejstříku farmak a postupů. V každodenní náročné praxi však máme pochopitelný sklon své postupy zjednodušovat a racionalizovat, což přináší riziko stereotypního přístupu k léčbě. Navíc můžeme být konfrontováni s vnitřní neochotou tyto postupy neustále kriticky přehodnocovat a přizpůsobovat novým možnostem. Ty pak

zůstávají nevyužity nebo jsou testovány teprve tehdy, kdy se možnosti vlastních, již osvědčených postupů vyčerpaly. Šance na pozitivní zkušenost s novými postupy či farmaky však slábne s jejich odkládáním „na pozdější časy“, jak ukazuje třeba výše uvedená zkušenost ze STAR*D studie (3). Takový přístup, který konzervuje naše stávající přesvědčení a terapeutický repertoár, však může bránit najít optimální a včasnou léčbu pro specifické skupiny pacientů. V praxi bychom proto měli usilovat o to, aby naše individuální postupy léčby

nestagnovaly, příp. se pouze „neprodužovaly“, ale v každém stupni léčby se co nejvíce „rozšiřovaly“. Pochopitelně, existují-li solidní důkazy v jejich prospěch (Obrázek 1).

Závěrem je potřeba doplnit, že uvedený text vědomě pomíjel jiné důležité léčebné modalitty, především psychoterapeutické přístupy různých směrů, ale také další důležité faktory komplexní léčby. **V kontaktu s depresivním pacientem pochopitelně nejde jen o diagnostiku a farmakoterapii, ale v ideálním případě rovněž**

o zhodnocení sociální situace a vztahového zázemí, poučení pacienta i rodiny o principech léčby a jejím průběhu, předání kontaktů na pohotovostní pracoviště, krizová centra a podpůrné organizace, a to včetně svépomocných, aj. Cílem terapie není je potlačení pro lékaře prioritních příznaků, jejichž důležitost může být vnímána odlišně lékařem a pacientem, ale především plnohodnotná remise s obnovou fungování, návratem původní kvality života a minimalizovanými riziky recurence.

LITERATURA

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(9): 655–679.
2. Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin N Am.* 2012; 35(1): 1–14.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(11): 1905–1917.
4. Kessler RC, Üstün B. *The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders.* New York: Cambridge University Press 2008; 600 s.
5. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *J Affect Disord.* 2015; 172: 96–102.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth ed. (DSM-5).* Arlington VA: American Psychiatric Publishing 2013; 947 s.
7. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines.* Geneva: World Health Organization 1992; 380 s.
8. Lam RW, McIntosh D, Wang J et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Gui-

- delines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry.* 2016; 61(9): 510–523.
9. Sharpley C, Bitsika V. Differences in neurobiological pathways of four "clinical content" subtypes of depression. *Behavioural Brain Research* 2013; 256: 368–376.
 10. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2014; 171(4): 395–397.

**Další literatura u autora
a na www.psychiatriepropraxi.cz**