

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

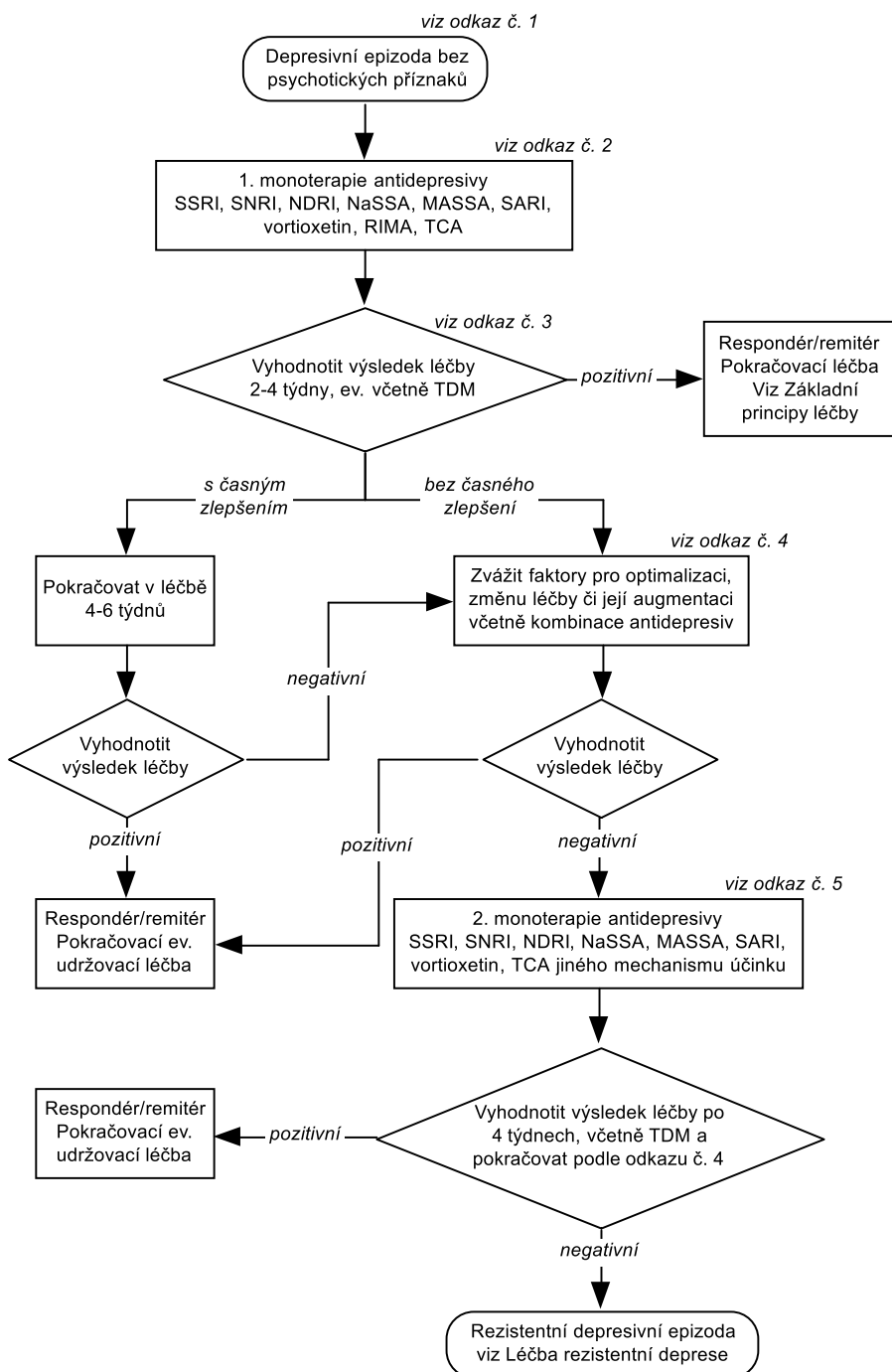
Depresivní porucha u dospělých

Farmakologická léčba nepsychotické depresivní epizody

Autoři: Martin Bareš, Tomáš Novák, Antonín Šebela

Garant: Martin Bareš

Oponent: Pavel Mohr





DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

Odkaz č. 1

Použití farmak v akutní léčbě depresivní epizody

Základem farmakologické léčby depresivní epizody jsou antidepresiva (AD). Lze konstatovat, že všechna na trhu dostupná AD jsou účinnější než placebo (1, 2). V případě mírné depresivní fáze, která je první v anamnéze onemocnění, je ke zvážení, zdali zahajovat antidepresivní léčbu (3). V případě lehké rekurentní fáze je doporučena, a to zvláště pokud předchozí epizody byly závažné či spojené se suicidálním pokusem nebo u pacienta s pozitivní rodinnou anamnézou poruchy nálady. V úvodu léčby je doporučována monoterapie, pokud závažnost epizody nevyžaduje kombinovanou či neurostimulační intervenci (elektrokonvulze) (3, 4). Podle výsledků recentní metaanalýzy nesouvisí benefit z antidepresivní léčby se vstupní závažností deprese (5).

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 2

Výběr antidepresiva, jejich účinnost a snášenlivost

Neexistují žádná jasná vodítka pro výběr vhodného AD ani zcela relevantní diferenciální prediktor jejich účinnosti. Vyjmenované skupiny (třídy) antidepresiv jsou prokazatelně účinnější než placebo a až na výjimku (klomipramin) nejsou hůře tolerované (1). V současné době není jasná tzv. léčba první volby, nicméně AD skupiny SSRI představují jednoduše aplikovatelnou možnost, a naopak tricyklická antidepresiva patří do rukou specialistům. Účinnost léčby antidepresivy se při prvním léčebném pokusu z pohledu dosažení odpovědi na léčbu pohybuje kolem 60-70% a 30-40% z pohledu dosažení remise. Účinnost léčby pravděpodobně klesá s počtem předchozích antidepresivních léčeb (6). Volba AD podle cílového příznaku (úzkost, nespavost, hypobolie atd.) je možná a obvyklá (treatment as usual), avšak její účinnost nemusí být lepší oproti pevně stanoveným algoritmům léčby, kde je sekvence AD určena bez ohledu na cílový příznak (7, 8). Účinnost jednotlivých tříd AD je obdobná (1, 3). Při volbě AD je třeba vzít v úvahu jak faktory související s pacientem (již zmíněný klinický obraz, komorbiditů somatické i psychiatrické, účinnost a nežádoucí účinky předchozích léčeb, preference pacienta), tak faktory související s plánovanou léčbou (účinnost a snášenlivost ve srovnání s jinými antidepresivy, potenciální interakce, cenu/zisk, ev. jednoduchost použití).

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 3

Vyhodnocení výsledků léčby včetně výskytu nežádoucích účinků, časné zlepšení, monitorace hladin antidepresiv

Účinek léčby a její snášenlivost je vhodné hodnotit v alespoň 2týdenních intervalech pomocí hodnotících škál – viz Základní principy léčby. Nežádoucí účinky lze prostě zaznamenat nebo také použít některou ze sebehodnotících či jiných škál např. ASEC či FIBSER (9, 10). Opakované měření poskytuje informace o dynamice změny stavu nemocného. Časné zlepšení příznaků deprese (20-30% redukce skóru v hodnotící škále) po 2-4 týdnech predikuje pozitivní odpověď na léčbu po 6-8 týdnech (11, 12). Nicméně existuje i skupina nemocných, kde se iniciální zlepšení dostavuje až po 6. týdnu (13). Přesto časné zlepšení jasně indikuje pokračování v nastavené léčbě a jeho absence po 4 týdnech úvahu o úpravě léčebné strategie.

Monitorování hladin antidepresiv či jiných farmak v léčbě deprese je indikováno v níže uvedených případech (14):

- Léky, u nichž je povinné TDM z bezpečnostních důvodů (např. lithium)



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

- *Nedostatečné klinické zlepšení při obecně doporučených dávkách. Podezření na úplnou nebo částečnou non-adherenci pacienta*
- *Nežádoucí účinky při obecně doporučených dávkách. Přítomnost genetické změny týkající se lékového metabolismu (deficit nebo zmnožení genu)*
- *Kombinace s léky se známým interakčním potenciálem nebo podezření na lékovou interakci*
- *Pacienti s přidruženým onemocněním ovlivňujícím farmakokinetiku (jaterní nebo renální insuficience, kardiovaskulární onemocnění)*
- *Optimalizace dávkování po zahájení léčby nebo po změně dávky*
- *Prevence relapsu při udržovací léčbě*
- *Recidiva při adekvátním dávkování*
- *Těhotenství nebo kojení*
- *Děti a dospívající pacienti*
- *Starší pacient (> 65 let)*
- *Jedinci s intelektovým deficitem*
- *Problémy vyskytující se po převedení z originálního přípravku na generikum (a naopak)*
- *Nonlineární kinetika v rozmezí terapeutických dávek (např. fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)*

Nicméně je nutné uvést, že jasná souvislost mezi hladinou v plazmě a terapeutickou odpovědí není u mnohých léků jasně stanovena.

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 4

Faktory ovlivňující rozhodnutí o úpravě léčebného režimu:

změna antidepressiva:

- *první antidepressivní léčba*
- *obtížně snášené nežádoucí účinky antidepressiva*
- *bez odpovědi na léčbu (<25% zlepšení)*
- *dostatek času na dosažení odpovědi (méně závažná deprese, menší funkční narušení)*
- *pacientova preference*

přídavná medikace:

- *dvě či více předchozích antidepressivních léčeb*
- *iniciální antidepressivum je velmi dobře snášeno*
- *dosažení parciální odpovědi na léčbu (25-50% procentní zlepšení)*
- *specifické residuální symptomy iniciálního antidepressiva*
- *časová tíseň k dosažení odpovědi (závažný průběh deprese)*
- *pacientova preference (15)*

optimalizace léčby:

- *zvýšení dávky*

Zvýšení dávky antidepressiva (ze středu dávkovacího rozmezí podle SPC) je často používanou metodou překonání nedostatečné odpovědi na léčbu. Lze ji užít při absenci odpovědi či při parciální odpovědi. Měla být spojena s kontrolou hladiny antidepressiva v plazmě. Dostupné výsledky RCT a jejich metaanalýz tento postup, který je stále doporučován ve vodících k léčbě, nehodnotí jako účinný snad s výjimkou venlafaxinu a tricyklických antidepressiv (16-18)

- *prodloužení léčby*

Prodloužení léčby je účinným způsobem překonání nedostatečného efektu léčby a podle některých autorů dosahuje více úspěchu než změna antidepressiva (19). Není jasné, zdali efekt souvisí s délkou



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

intervenci či spíše vlivem různých faktorů souvisejících s pacientem (genetika - část pacientů odpovídá na léčbu po 6. týdnu aplikace antidepresiva, věk, somatická a psychiatrická komorbidita)(13, 20). U těchto pacientů anebo při dosažení alespoň 25% redukce příznaků je prodloužení léčby relevantním postupem.

- *augmentace a kombinace antidepresiv:*

Augmentací je míněno přidání léku (látky)(lithium, thyreoidální hormony, buspiron, atypická antipsychotika aj.), která sama o sobě není antidepresivem k antidepresivu k posílení jeho účinnosti. Někdy bývá augmentací nazýváno i přidání druhé antidepresiva ke stávající léčbě, která není plně úspěšná. Augmentace se používá při dosažení parciální odpovědi na léčbu. Účinnost a snášenlivost augmentací a kombinací bude komentována v schématu – Rezistentní deprese.

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 5

Volba druhého AD v léčbě depresivní epizody a další léčebné možnosti: Platí zásady uvedené v Odkazu č. 2. Všeobecně je doporučována změna na AD s jiným mechanismem účinku (3, 15, 21, 22). Existují data poukazující na dobrou účinnost a snášenlivost intraskupinové změny AD (23-25).

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Závěrečný komentář

Farmakologická léčba depresivní poruchy antidepresivy může být indikovaná u depresivních epizod všech tíží. Výjimkou je iniciální lehká depresivní epizoda, kde je ke zvážení pozorování pacienta či pst. Antidepresiva dostupná na trhu jsou účinnější než placebo. Iniciální zlepšení po 2-4 týdnech je dobrým prognostickým znamením vzhledem k výsledku léčby. Nicméně účinek farmakologické léčby je možno posoudit kolem 6. týdne aplikace. Po 4. týdnu léčby při absenci parciálního zlepšení, je na místě zvážit úpravu intervence. Vyhodnocení efektu léčby by mělo být založeno na použití hodnotících škál, ideálně sebehodnotících i klinikem administrovaných. V běžné klinické praxi se stále jako užitečná jeví při změně neúspěšného antidepresiva, volit látku s jiným mechanismem účinku. V případě závažného stavu je nutno zvažovat ECT, či kombinovanou léčbu již při nerezistentním průběhu.

Literatura:

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
2. Linde K, Kriston L, Rucker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2015;13(1):69-79.
3. Bauer M, Severus E, Moller HJ, Young AH, Disorders WtFoUD. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(3):166-76.
4. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.

5. Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(6):450-8.
6. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449-59.
7. Bauer M, Rush AJ, Ricken R, Pilhatsch M, Adli M. Algorithms For Treatment of Major Depressive Disorder: Efficacy and Cost-Effectiveness. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(3):117-25.
8. Mulsant BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF, 3rd, Katz IR, Abrams R, Oslin D, et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(6):585-92.
9. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, Rietschel M, Mors O, Maier W, et al. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry*. 2009;195(3):202-10.
10. Wisniewski SR, Rush AJ, Balasubramani GK, Trivedi MH, Nierenberg AA. Self-rated global measure of the frequency, intensity, and burden of side effects. *J Psychiatr Pract*. 2006;12(2):71-9.
11. Gorwood P, Bayle F, Vaiva G, Courtet P, Corruble E, Llorca PM. Is it worth assessing progress as early as week 2 to adapt antidepressive treatment strategy? Results from a study on agomelatine and a global meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2013.
12. Szegedi A, Jansen WT, Van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):344-53.
13. Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):1478-84.
14. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
15. Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, MacQueen GM, Milev RV, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Introduction and Methods. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):506-9.
16. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(6):387-400.
17. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(1):13-23.
18. Furukawa TA, Salanti G, Cowen PJ, Leucht S, Cipriani A. No benefit from flexible titration above minimum licensed dose in prescribing antidepressants for major depression: systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;141(5):401-9.
19. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1).



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION
of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2024

20. Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE, Smith M, Bitran S, Dording C, et al. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2122-7.
21. APA. Guideline watch and practice guideline for treatment of patients with major depressive disorder. *Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders Compendium*, 2006. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2006. p. 747-840.
22. Wang HR, Bahk WM, Seo JS, Woo YS, Park YM, Jeong JH, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: Comparisons with Other Treatment Guidelines. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(3):199-209.
23. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008;63(7):699-704.
24. Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):512-6.
25. Ouazana-Vedrines C, Lesuffleur T, Denis P, Hoertel N, Olekhovitch R, Olfson M, et al. Acceptability of Second-Line Antidepressant Medications Using Filled Prescription Sequences in a Nationwide Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6).