

# Depresívne poruchy v praxi všeobecného lekára pre dospelých – I. časť

MUDr. Peter Marko

Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Kežmarok

Depresia je závažné psychické ochorenie, ktoré postihuje počas života 10 – 15 % populácie. Za vznik a manifestáciu tejto sociálno-ekonomicky závažnej choroby je spoluzodpovedná kombinácia rôznych faktorov. V rozvinutých krajinách Európy pacienti s depresiou päťkrát častejšie navštevujú svojho všeobecného praktika v porovnaní so psychiatrom. Približne 40 % pacientov, ktorí spáchajú samovraždu, navštívi svojho všeobecného lekára počas predchádzajúcich štyroch týždňov.

**Kľúčové slová:** depresia, klasifikácia depresívnych porúch, nefarmakologická a farmakologická terapia, fázy farmakoterapie depresie, výber vhodného lieku.

## Depressive disorders in general practitioners practice – part I.

Depression is a serious psychiatric illness, which effects from 10 to 15 % of the population during their lifetime. The existence and manifestation of this socio-economic serious illness can be attributed to a combination of various factors. In the developed countries of Europe patients suffering from depression visit their general practitioners five times more often compared to psychiatrists. 40 % of patients, who commit suicide visit their GP within 4 weeks before of doing so.

**Key words:** depression, classification of depressive illnesses, non-pharmacological and pharmacological therapy, pharmacotherapy stages of depression, suitable medicine alternative.

Via pract., 2009, 6 (10): 407–413

## Definícia chorobnej jednotky

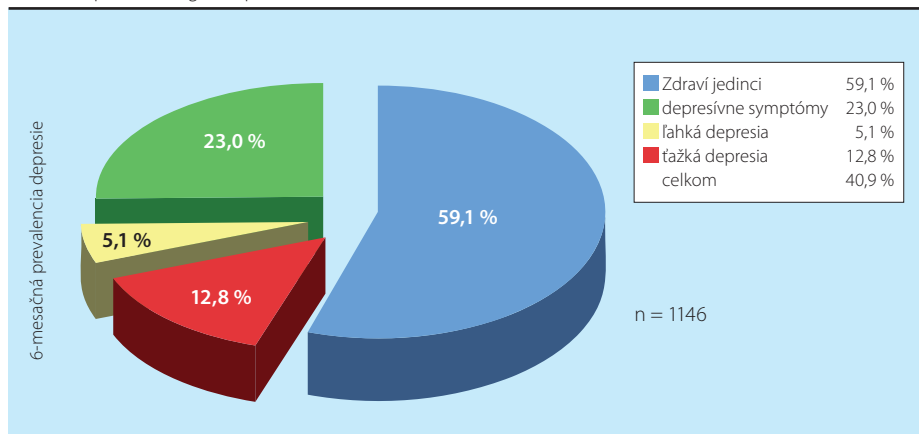
Depresia je **závažné psychické ochorenie**, ktoré patrí medzi afektívne poruchy. V popredí klinického obrazu je porucha nálady. Prítomné sú súčasne stiesnenosť, sklúčenosť, strata radosti, vôľová slabosť, strata záujmov. Táto duševná porucha sa môže vyskytovať samostatne, alebo sprevádza niektoré psychické a somatické ochorenia.

Ochorenie jedenkrát za život postihne 10 – 15 % populácie. Začína najčastejšie medzi 25. – 35. rokom, prináša riziko chronicity a suicídia, zhoršuje prognózu chronických somatických ochorení, znižuje kvalitu života, spôsobuje veľké ekonomické straty pacientovi i celej spoločnosti nadmernou konzumáciou zdravotnej starostlivosti, invaliditu a najviac strát pracovnej schopnosti spomedzi všetkých ochorení (1).

## Epidemiológia na Slovensku a v Európskej únii

**Výskyt depresie na Slovensku** zmonitoroval v roku 2002 výskumný projekt EPID na 1146 respondentoch, realizovaný Heretikom a spol. Pozoruhodná bola vysoká 6-mesačná prevalencia depresie 40,9 % (graf 1). Z toho ťažká depresia tvorí 12,8 %, ľahká depresia 5,1 % a depresívne symptómy 23 %. V čase výskumu malo aktuálnu depresiú až 22,6 % participantov. Regionálna nezamestnanosť nezohrávala významnú úlohu v prevalencii depresie. Výskyt klesal s vyššou

Graf 1. Epidemiológia depresie na Slovensku (2).



hustotou špecialistov – psychiatrov v danom regióne.

**Prevalencia depresie je vyššia v mestách** oproti vidieku, **prevažuje postihnutie žien** vo všetkých sledovaných skupinách: ťažká depresia 2-násobne viac ako u mužov, ľahká depresia a depresívne symptómy 1,4-násobne viac v porovnaní s mužmi. S narastajúcim vekom sa zvyšuje frekvencia výskytu aktuálnej depresie. Vzdelanie nezohráva v prevalencii významnú rolu, avšak výskyt aktuálnej depresie klesá s narastajúcim stupňom vzdelania. **Najrizikovejšími skupinami sú invalidní dôchodcovia, starobní dôchodcovia, nezamestnaní, osamelí žijúci, rozvedení a ovdovelí** (2).

**Európsky prieskum výskytu depresie**, štúdiu DEPRES I. v šiestich krajinách Európskej únie

(EÚ) zrealizoval v roku 1997 Lepine a spol. na súbore 78 463 obyvateľov s výsledkami: 6-mesačná prevalencia depresívnej poruchy bola 17 %, ťažkej depresie 6,9 %, ľahkej depresie 1,8 %, zdravých bolo 83 % Európanov. Medzi jednotlivými štátmi boli veľké rozdiely prevalence ťažkej depresie: Veľká Británia 9,9 %, Francúzsko 9,1 %, naproti Belgicku 5,0 % a Dánsko 3,8 %. Pacienti 5-krát častejšie skontaktovali svojho všeobecného lekára v porovnaní s psychiatrom. Len 18 % chorých užívalo antidepresíva! Celoživotné riziko vzniku depresívnej poruchy u žien je 10 – 25 % a u mužov 5 – 12 %. **Najviac žien a mužov** je postihnutých **vo veku 25 – 44 rokov**, s čím súvisia závažné ekonomické dopady tohto ochorenia (13).

Adekvátna terapia depresie je poskytovaná len 26 % zo všetkých európskych pacientov.

Ročne spácha dokonanú samovraždu asi 45 000 osôb, počet pokusov o samovraždu sa odhaduje na 360 000. Z duševných porúch má najväčší podiel na týchto počtoch práve depresia. Veľmi dôležitým praktickým poznatkom epidemiologických štúdií je skutočnosť, že **40 % pacientov, ktorí spáchajú samovraždu, navštívili svojho ošetrojúceho lekára počas predchádzajúcich 4 týždňov (3, 12).**

### Etiológia a patogenéza depresie

Etiopatogenéza depresie *nie je* doteraz *uspokojivo objasnená*. Vznik depresie **predpokladá funkčný deficit monoamínovej transmisie**, ktorý vedie k **dezinhibícii hypotalamo-hypofýzo-adrenergnej osi** u vulnerabilného jedinca.

**Za vznik a manifestáciu** je spoluzodpovedná **kombinácia rôznych faktorov**:

- zmeny v počte a senzitivite odpovedajúcich receptorov pre neurotransmitery;
- deficit biogénnych amínov – noradrenalinu, serotonínu, dopamínu;
- zmena hladín kyseliny gamaaminomaslovej, endogénnych opiátov, vazopresínu;
- genetické faktory, zvýšené riziko výskytu je pri pozitívnej rodinnej anamnéze;
- užívanie mnohých liekov (tabuľka 1) alebo alkoholu môže vyvolať depresie;
- psychosociálne faktory – stresujúce alebo emočne negatívne životné udalosti;
- somatické ochorenia, spojené s výskytom depresívnych porúch – chronicky chorí všeobecne, hospitalizovaní pacienti, onkologickí pacienti, cieвне mozgové príhody, demencie, Parkinsonova choroba, infarkt myokardu;
- predispozičný typ osobnosti s charakterovými prvkami: usporiadanosť, svedomitosť, puntičkárstvo, orientácia na výkon, závislosť na intímnych osobných vzťahoch, rigidita, obsedantnosť, zdržanlivosť, uvážlivosť a dominancia;
- nezriedka však nie je možné identifikovať žiadny spúšťač faktor.

S depresívnymi poruchami sa spájajú **mnohé somatické ochorenia**:

- **metabolické a endokrinné poruchy** – Addisonova choroba, anémia, Cushingov syndróm, diabetes mellitus, hyperparatyreóza, hypertyreóza, hypokalcémia, hyponatrémia, hypotyreóza, Korsakovov syndróm, hepatopatie, porfýria, urémia, Wilsonova choroba;
- **infekčné choroby** – encefalitída, endokarditída, hepatitída, mononukleóza, syfilis, tuberkulóza;

**Tabuľka 1.** Farmaká s potenciálom indukcie depresívneho syndrómu.

<b>Acyklovir</b>	vo vysokom dávkovaní
<b>Alkohol</b>	–
<b>Amfetaminové deriváty</b>	–
<b>Anabolické steroidy</b>	–
<b>Antikonvulzíva</b>	vo vysokom dávkovaní
<b>Baklofén</b>	zvyčajne po náhlom vysadení
<b>Barbituráty</b>	najmä u detí a starých ľudí
<b>Benzodiazepíny</b>	po vysadení
<b>Beta-blokátory</b>	v obvyklých dávkach
<b>Klonidín</b>	depresia môže vymiznúť pri predĺženom podávaní
<b>Perorálna antikoncepcia</b>	najmä vo vysokom dávkovaní
<b>Kortikosteroidy</b>	vo vysokom dávkovaní
<b>Digitális</b>	–
<b>Disulfiram</b>	bez súvislosti s reakciou na alkohol
<b>H-2 antagonisty</b>	vo vyšších dávkach, najmä u starších ľudí
<b>Interferón-alfa</b>	–
<b>Izoniazid</b>	vzácné
<b>Levodopa</b>	u starých ľudí
<b>Metoklopramid</b>	vzácné
<b>Nesteroidné antireumatiká</b>	–
<b>Teofylín</b>	pri vysokej sérovej hladine
<b>Tiazidy</b>	po niekoľkých týždňoch užívania
<b>Tyreoidálne hormóny</b>	–

- **degeneratívne choroby** – Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba, sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba;
- **iné telesné choroby** – karcinóm, chronická pyelonefritída, lupus erythematoses, Meniérov syndróm, pankreatitída, postkonkútny syndróm (4).

### Klasifikácia depresíí

**Afektívne poruchy** sa delia na dve diagnostické jednotky: **monopolárne** (častejšie) a **bipolárne poruchy** (striedanie epizód depresívnych s manickými).

**Kompetenciu všeobecného lekára je diagnostika a terapia niektorých monopolárnych afektívnych porúch.** MKCH-10 rozdeľuje depresie podľa ich polarít, intenzity a prítomnosti psychotických príznakov. Depresívne poruchy sa v minulosti rozlišovali na reaktívne a endogénne, avšak v súčasnosti sa toto rozdelenie nepovažuje z terapeutického hľadiska za zmysluplné (4).

### Depresívna epizóda (F 32)

**Depresívnu epizódu charakterizuje prítomnosť aspoň jedného z hlavných príznakov:**

- depresívna nálada,
- strata záujmov alebo neschopnosť radosť sa vo všetkých, príp. takmer všetkých aktivitách;

a súčasne **prítomnosť minimálne 4 z ďalších symptómov**, v trvaní aspoň 2 týždňov:

- zvýšená únava, alebo znížená energia;
- pocity viny, sebaobviňovanie, strata sebavedomia;
- poruchy spánku (insomnia alebo hypersomnia);
- psychosomatické spomalenie alebo agitovanosť;
- poruchy myslenia, znížená koncentrácia, nerozhodnosť;
- signifikantný úbytok alebo prírastok hmotnosti;
- myšlienky na smrť, alebo samovraždu. Neliečená depresívna epizóda po 6 – 12 mesiacoch spontánne odznie.

### Formy depresívnej epizódy:

- **lahká depresívna epizóda** (F 32.0) – výkon bežnej práce a aktivít možný s ľahkými ťažkosťami;
- **stredne ťažká depresívna epizóda** (F32.1) – výkon bežnej práce a aktivít so značnými ťažkosťami;
- **ťažká depresívna epizóda bez psychotických príznakov** (F 32.2) – neschopnosť pokračovať v aktivitách, alebo len veľmi obmedzene, vždy je prítomný somatický syndróm;

- **ťažká depresívna epizóda s psychotickými príznakmi** (F 32.3) – prítomné bludy, halucinácie, depresívny stupor, psychomotorická retardácia, bludy, často hypochondrické („nefungujú mi orgány, namiesto mozgu mám kameň“).

### Dystýmia (F 34.1)

**Dystýmia** je **chronicky depresívna nálada**, ktorá nespĺňa kritériá pre miernu, alebo ťažšiu depresívnu poruchu, čo sa týka závažnosti alebo dĺžky trvania. Väčšinu času sú dystymici unavení, sklесlí, nemajú radosť a potešenie, u detí a adolescentov môže byť naopak podráždenosť. Dystýmia má veľa spoločného s klasickým pojmom depresívnej neurózy. Pre určenie diagnózy je dôležitá doba trvania poruchy: minimálne 2 roky u dospelých a 1 rok u mladistvých a detí. Prevalencia dystýmie v populácii sa odhaduje na asi 3 %. V prípade, ak dôjde k superpozícii epizódy ťažkej depresie na dystýmiu, hovoríme o tzv. dvojitej depresii.

### Somatický syndróm

Pojem **somatický syndróm** označuje obzvlášť ťažké, klinicky významné **príznaky depresie**, ktoré sa manifestujú maximálne v ranných a dopoludňajších hodinách:

- zreteľná strata záujmov a schopnosti radosť sa;
- deficit emočných reakcií;
- skoré ranné prebúdzanie o 3. – 4. hodine;
- anorexia, hmotnostný úbytok minimálne 5 % za uplynulý mesiac;
- výrazný pokles libida alebo nezáujem o sex;
- psychomotorický útlm, alebo agitovanosť.

### Larvovaná depresia

Larvovaná depresia sa primárne manifestuje **funkčnými telesnými príznakmi** maskujúcimi podstatu poruchy: napr. bolesťami, tlakmi pri srdci, búšením srdca, bolesťami hlavy, pocitmi ťažkých končatín, gastrointestinálnymi ťažkosťami a pod.

### Suicidálne správanie

Podľa retrospektívnych psychiatrických autopsií sa zdá, že afektívna porucha je na pozadí 70 – 80 % dokonaných samovražď. Najpočetnejšia **samovražednosť** je v skupine mužov nad 70 rokov. Najčastejším spôsobom dokonanej samovraždy je obesenie, udusenie, alebo uškrtenie. U žien prevažuje otrava, poranenie rezným, sečným, alebo bodným nástrojom (5). Samovraždou ukončí svoj život **5 % – 15 %**

**chorých s depresívnu poruchou**. Na určenie miery rizika suicídia slúži Poldingerov dotazník.

### Diagnostický postup depresie, diferenciálna dg. depresie a zármutku

Celý rad ochorení a stavov môže mať príznaky podobné depresii, alebo sa môže vyskytovať súčasne s depresiou. Pri diferenciálnej diagnostike pátrame po stopách depresie od telesného vyšetrenia, cez vyhľadávacie dotazníky a klinický rozhovor, aby sme zistili, či symptómy patria depresii, alebo inej telesnej alebo duševnej poruche. Diagnostika je pomerne jednoduchá, pokiaľ myslíme na depresívnu poruchu. Pacient však často diagnózu depresie odmieta a hľadá príčinu svojich ťažkostí v somatickom ochorení. Pokiaľ nehrozí riziko z omeškania, je možné pacienta doviesť k poznaniu a prijatiu pravej podstaty jeho ochorenia. Od začiatku je však potrebné uznať skutočnosť pacientových ťažkostí, aby nemal pocit nepochopenia zo strany lekára.

V **anamnéze**, ktorá je základom diagnostiky, zisťujeme nasledovné:

- charakter a dĺžku trvania príznakov;
- schopnosť koncentrácie;
- mieru výkonnosti, psychomotorické tempo;
- zmeny v sexuálnom správaní pacienta;
- chuť do jedla, poruchy spánku;
- zmeny telesnej hmotnosti;
- prehodnotenie medikácie vzhľadom na riziko indukcie depresie;
- pri návštevnosti ambulancie viac ako 5-krát ročne uvažujeme o depresii.

#### Odporúčané vyšetrenia sú:

- fyzikálne vyšetrenie v rozsahu cieleného vyšetrenia, zameraného na udávané somatické príznaky.
- základné laboratórne vyšetrenia: FW, KO, CRP, biochémia séra, TSH.

Pri určení diagnózy **posudzujeme u depresie**:

- riziko suicídia,
- závažnosť ochorenia,
- prítomnosť psychotických príznakov,
- prítomnosť somatického syndrómu,
- komorbiditu psychického alebo somatického ochorenia.

#### Diferenciálna diagnostika depresie:

- depresívny syndróm indukovaný psychoaktívnymi látkami a liekmi;
- demencia, depresívna pseudodemencia;
- bipolárna afektívna porucha
- depresia pri inom psychotickom ochorení (napr. schizoafektívna psychóza);

- fyziologický smútok (zrejímá príčina, menšia intenzita, zachovaná adaptácia na bežnú životnú záťaž, spontánne ustupuje do 3 mesiacov).

### Nefarmakologická terapia depresie

#### Špecifická psychoterapia

**Špecifická psychoterapia** sa zameriava priamo na liečbu depresie. Ide o krátkodobé systematické postupy, pri ktorých trvá terapia 3 – 4 mesiace. Na základe medicíny dôkazov (*evidence based medicine*) sú **psychoterapeutické metódy** (interpersonálna psychoterapia, kognitívno-behaviorálna psychoterapia, krátkadynamická psychoterapia) u väčšiny pacientov v terapii ľahkej a stredne ťažkej depresie **porovnateľne účinné ako farmakoterapia**.

Použitie psychoterapie sa má zväziť pri prvej voľbe liečby najmä u pacientov, ktorí uprednostnia tento druh liečby. Ak nie je zreteľné zlepšenie stavu po 6 – 8 týždňoch liečby alebo sa nedosiahne plná remisia do 3 mesiacov, odporúča sa nasadenie antidepresív. Kombinácia psychoterapie s medikamentóznou liečbou by sa mala uvážiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na samostatnú liečbu antidepresívami alebo na psychoterapiu.

Štúdie v ostatných rokoch potvrdzujú, že najlepšie liečebné výsledky u depresie sa dosahujú pri kombinácii farmakoterapie a psychoterapie.

#### Podporná psychoterapia

**Podporná psychoterapia** má byť súčasťou liečby každého depresívneho pacienta. Vykonať ju **ošetrojúci všeobecný lekár pre dospelých**. Podporná psychoterapia zvyšuje kompliance pacienta k liečbe, samostatne však k terapii depresie nepostačuje. **Základnými prostriedkami** sú:

- láskavosť, načúvanie, porozumenie;
- podpora, povzbudzovanie, realistické ciele;
- informovanie pacienta o liečbe a očakávanom vývoji.

#### Elektrokonvulzívna terapia

**Elektrokonvulzívna terapia** predstavuje pri hospitalizácii alebo ambulantne veľmi účinnú a bezpečnú liečbu **u vybraných skupín závažne chorých**:

- ťažká alebo psychotická depresia s hroziacim akútnym suicidálnym správaním, či závažnými bludmi, menej ovplyvniteľnými psychofarmakoterapiou, alebo pri výskyte somatických ochorení s vyšším rizikom použitia

psychofarmák, najmä kvôli potenciálnym interakciám;

- ťažká depresia s výraznými neurovegetatívnymi symptómami, psychomotorickými poruchami (napr. retardáciou) alebo so zníženou schopnosťou psychosociálnej adaptácie, ktorá nereaguje na viac ako 1 terapeutický pokus s antidepresívami, alebo pri intolerancii liekov;
- ťažká depresia pacientov v ohrození života suicídium alebo odmietaním príjmu jedla a tekutín, keď je potrebné dosiahnuť rýchly efekt liečby.

Pri elektrokonvulzívnej terapii sa vyvoláva generalizovaný záchvat aplikáciou elektrického stimulu cez pokožku hlavy pacienta, pričom sa vykonáva v celkovej anestéze, pred aplikáciou sa tiež podáva myorelaxans. Spravidla sa liečba aplikuje 3-krát týždenne, celkom 6 – 12-krát.

## Farmakologická terapia depresie

### Fázy farmakoterapie depresie

Liečebná stratégia ľahkej, stredne ťažkej a ťažkej depresie sa neodlišuje. Depresívne poruchy v mnohých prípadoch prebiehajú rekurentne, veľa krát sú zmazané hranice medzi jednotlivými fázami:

- fáza akútnej liečby – obdobie do dosiahnutia remisie, trvá 6 – 12 týždňov;
- fáza pokračovacej liečby, minimálne 4 – 9 mesiacov, najlepšie 1 rok;
- fáza udržiavacej liečby – tymoprofylaxia, končí najskôr po 5 rokoch;
- plnej remisie, takto sa znižuje riziko rekurencie o 70 – 80 %

### Fáza akútnej terapie

**Fáza akútnej depresie** trvá **od začatia liečby do kompletného odznenia symptómov**. Náznaky odznenia sa môžu pri plnej terapeutickú dávku antidepresíva objaviť po 12 týždňoch liečby. Čiastočná odpoveď, tzn. redukcia symptómov o 40 – 50 % by mala nastať medzi 4. – 6. týždňom a plná terapeutická odpoveď nastáva obvykle medzi 10. – 12. týždňom liečby. Uzdravenie je úplné vymiznutie príznakov, remisia je takmer úplné ustúpenie symptómov. Už v tejto fáze liečby je dôležité zvažovať, či ide o pacienta s rizikom rozvoja rekurentného priebehu, pretože v takom prípade by ho čakala dlhodobá, niekedy i neobmedzená dlhá liečba. Pokiaľ pacient alebo jeho príbuzný 1. stupňa niekedy na určité antidepresívum priaznivo reagovali, odporúča sa začať liečbu týmto liekom. Inak by sa mal nasadiť liek, ktorý

bude mať priaznivý profil z hľadiska krátkodobej i dlhodobej spolupráce (6).

### Fáza pokračovacej liečby

**Fáza pokračovacej liečby** začína v okamihu, **keď symptómy čiastočne alebo úplne vymiznú**. Obvykle trvá 4 – 9 mesiacov, opodstatnenie liečby v tomto období vychádza z názoru, že lieky potláčajú symptómy depresie bez toho, že by ihneď zasiahli a opravili patofyziologickú abnormitu. Cieľom pokračovacej liečby je predchádzanie relapsu, novému vzplanutiu symptómov, v rámci prítomnej epizódy depresie. Dávka lieku vo fáze pokračovacej liečby je zhodná s dávkou, ktorá viedla k dosiahnutiu remisie.

### Fáza udržiavacej liečby (tymoprofylaxia)

**V indikovaných prípadoch** po vyliečení depresívnej fázy pokračujeme v profylaktickej terapii (**tymoprofylaxia**), pretože **významne redukuje riziko rekurencie**. Často sa podceňuje a dĺžka jej trvania nie je jednoznačne určená. Pokus o jej ukončenie sa odporúča najskôr po 5 rokoch plnej remisie, veľa krát je potrebná doživotná profylaxia.

**Indikácie na udržiavaciu liečbu u pacientov s vysokým rizikom sú:**

- prvá fáza depresie u mladistvých pred 20. rokom života;
- prvá fáza depresie vo vyššom veku po 60. roku života;
- 3 a viac epizód ťažkej depresívnej poruchy, najmä počas uplynulých 5 rokov;
- 2 depresívne epizódy v anamnéze, ak hrozí suicídium, alebo je prítomná rodinná záťaž, alebo je pacient starší ako 50 rokov;
- prítomnosť tzv. dvojitej depresie, tzn. ťažká depresia nasadajúca na dystýmiu;
- ide o výslovné želanie pacienta.

Dávka lieku by mala byť zhodná s dávkovaním vo fáze akútnej liečby. Môžeme sa opatrne pokúsiť o postupné zníženie dávky.

### Rozdelenie antidepresív

**Pre všeobecných lekárov pre dospelých** sú preskripcie uvoľnené antidepresíva zo skupiny **tricyklické (TCA) a tetracyklické (TeCA) antidepresíva a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)**.

**Ostatné antidepresíva** predpisuje a ich vedľajšie účinky i efektívitu posudzuje špecialista – **psychiater**. Prehľad všetkých antidepresívnych liekov je v tabuľke 2.

**Podľa mechanizmu účinku** môžeme rozdeliť **antidepresíva** do 3 skupín:

- inhibítory spätného vychytávania monoamínov,
- antidepresíva priamo ovplyvňujúce receptory,
- inhibítory biodegradácie.

## Inhibítory spätného vychytávania monoamínov

### Tymoleptiká 1. generácie

Medzi **tymoleptiká 1. generácie** patria **tricyklické (TCA) a tetracyklické (TeCA) antidepresíva**. Neselektívne inhibujú spätné vychytávanie serotonínu, noradrenalinu, dopamínu, taktiež majú anticholinergný účinok. Predstavovali 30 rokov štandard liečby depresie, v súčasnosti **sú v ambulancii VLD liekom druhej voľby po SSRI**.

Pri predávkovaní sú TCA vysoko toxické. Najzávažnejšími nežiaducimi účinkami sú: poruchy vedenia vzruchu v myokarde, tachyarytmia a náhla srdcová smrť. Často spôsobujú dezorientáciu, delírium u starších pacientov. Kontraindikované sú pri intoxikácii látkami tlmiacimi CNS i alkoholom, pri glaukóme s uzatvoreným uhlom a pri hypertrofii prostaty. U starších ľudí môžu urýchľovať vznik a progresiu demencie (7).

Aktivujúce TCA **nortriptylín, a dosulepín** inhibujú spätné vychytávanie noradrenalinu a dopamínu, sú rizikové v akútnej fáze terapie. Sekundárne spôsobujú prejasnenie nálady so zvýšeným rizikom suicidálneho konania. Preto sú indikované na liečbu útlmových depresíí bez suicidálnych myšlienok a tendencií (1).

Sedatívne TCA amitriptylín, imipramín, kломipramín inhibujú spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalinu. Majú taktiež sedatívny a anxiolytický účinok. Napriek opísaným rizikám si antidepresíva zo skupiny TCA udržiavajú stále miesto v liečbe depresívnej poruchy. Rezervujú sa najmä pre ťažký stupeň depresie.

### Tymoleptiká 2. generácie

Majú výrazne zredukovaný anticholinergný účinok, môžu sa podávať i somaticky chorým a starším pacientom. Skupinu tvoria **dibenzepín, maprotilín, mianserín, viloxazín, trazodón**. Medzi nežiaduce účinky patria: xerostómia, poruchy akomodácie a mikcie, obštipácia a u vnímavých pacientov tachykardia. Vzácné sa vyskytujú závraty, dezorientácia, poruchy vigily, hypotenzia.

### Tymoleptiká 3. generácie

**Tymoleptiká 3. generácie – inhibítory spätného vychytávania 1 monoamínu** inhi-



**Tabuľka 2.** Prehľad antidepresív najčastejšie používaných v SR.

Generický názov	Charakteristické vlastnosti	Obchodné názvy	DDD (mg)	Iničiálna dávka (mg)	PO
amitriptylín, TCA	anxiolytický, sedatívny	Amitriptylin	75 – 250	25 – 50	VLD
bupropión, DNRI	aktivizujúci účinok	Wellbutrin SR, Zyban	300 – 450	150	PSY, N
citalopram, SSRI	netlmí, neaktivuje, najselektívnejší SSRI	Citalec, Citalon Seropram, Zyloram	20 – 60	10	VLD
klomipramín, TCA	vplyv na obsesie, fóbie, panickú úzkostnú poruchu	Anafranil Anafranil SR	75 – 250	25 – 75	PSY, N
dibenzepín, TeCA	mierne sedatívny, lepšie tolerovaný	Noveril 240	240 – 480	240	PSY
dosulepín, TCA	anxiolytický, sedatívny, chronické algické stavy	Prothiaden	100 – 400	10 – 25 V	VLD
escitalopram, SSRI	rýchlejší nástup účinku, vyšší antidepresívny efekt	Ciprexal	10 – 20	5	PSY, N
fluoxetín, SSRI	ľahko aktivuje, môže zvýšiť tenziu a anxiu	Hapilux, Magrilan	20 – 80	10	VLD
fluvoxamín, SSRI	tlmivý efekt, najrýchlejšie tlmí suicídálne tendencie	Fevarin	100 – 300	50	PSY, N
imipramín, TCA	silný anticholínergný efekt	Melipramin	100 – 300	75 V	PSY, N
maprotilín, TeCA	na ulmené depresie v starobe, u somaticky chorých	Ludiomil, Maprolu	75 – 200	75	PSY, N
milnacipran, SNRI	min. sedatívne vlastnosti, mierne aktivujúci	Ixel, Dalcipran	75 – 150	2 x 25	PSY, N
mitrazapín, NaSSA	výrazný antihistamínový účinok	Remeron	30 – 45	15	PSY, N
paroxetín, SSRI	najsilnejší SSRI, menej selektívny, viac NÚ	Parolex, Seroxat Remood	20 – 50	10	VLD
reboxetín, NARI	aktivizujúci, neseďatívny indikovaný pri panickej poruche	Edronax	4 – 12	4	PSY, N
sertralín, SSRI	rýchly nástup účinku, neovplyvňuje psychomotoriku	Asentra, Serlift, Zoloft	50 – 200	25	VLD
tianeptín, SRE	zvyšuje re-uptake serotonínu	Coaxil	37,5	12,5	PSY, N
trazodón, SARI	anxiolytický, sedatívny	Trittico	150 – 500	150	PSY, N
venlafaxín, SNRI	anxiolytický, analgetický	Efectin	75 – 75	75	PSY, N

Vysvetl. DDD – denná definovaná dávka; PO – preskripčné obmedzenie; TCA, TeCA – tricyklické, tetracyklické antidepresíva, neselektívne inhibujúce reuptake noradrenalinu, dopamínu, serotonínu; SSRI – selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu; SNRI – inhibitory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu; SARI – serotonínový antagonist a inhibitor spätného vychytávania serotonínu; NaSSA – noradrenergne a špecifické serotonínerné antidepresíva; NARI – inhibitory spätného vychytávania noradrenalinu; DNRI – inhibitor spätného vychytávania dopamínu a noradrenalinu; SRE – stimulant spätného vychytávania serotonínu.

bujú spätné vychytávanie iba jedného z 3 monoamínov: serotonínu (SARI, SSRI), noradrenalinu (NARI) alebo dopamínu (DARI).

**Selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu** (*selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI*) predstavujú najpoužívanejšiu skupinu liekov 1. voľby, miestom ich pôsobenia sú najmä presynaptické a postsynaptické serotonínové receptory typu 5HT. Majú širšie spektrum účinku, vrátane anxiolytického efektu, dlhý polčas vylučovania s dávkovaním 1-krát denne, nízku akútnu toxicitu pri predávkovaní. Užšie spektrum nežiaducich účinkov je nasledovné: agitácia, akatázia, poruchy sexuálnych funkcií, nauzea a hnačka. Substitúcia estrogénom u postmenopauzálnych žien zvyšuje účinnosť SSRI. Rezistentní na liečbu bývajú pacienti s neliečenou hypotyreózou (i subklinickou). Do skupiny patrí **citalopram, escitalopram, fluoxetín,**

**fluvoxamín, paroxetín, sertralín.** Vyznačujú sa nízkym rizikom teratogénneho pôsobenia u gravidných žien. Po náhlom prerušení liečby, najmä paroxetínom a fluvoxamínom s krátkym biologickým polčasom, sa môže objaviť syndróm z náhleho vysadenia SSRI: vertigo, nauzea, únava, dyssomnia, parestézie, anxieta a dysfória (8). Preto je dôležité pomalé znižovanie dávky SSRI pri ukončení liečby.

**Antagonisty serotonínu a inhibitory jeho spätného vychytávania** (*serotonin antagonist reuptake inhibitors – SARI*). Zdvojený serotonínový efekt týchto antidepresív spočíva v blokáde serotonínových receptorov a slabšej inhibícii spätného vychytávania serotonínu. Medzi antidepresíva 3. generácie patrí **trazodón.** Výhodou trazodónu je súčasný anxiolytický a sedatívny účinok. Obávanou komplikáciou u liečených pacientov je priapizmus (i klitoridálny), ktorý si

vyžiada často chirurgický zákrok a môže mať za následok dlhodobé narušenie sexuálnych funkcií. Taktiež sa môžu vyskytnúť srdcové arytmie, najmä u osôb s existujúcim kardiálnym ochorením.

**Selektívne inhibitory spätného vychytávania noradrenalinu** (*norepinephrin reuptake inhibitors – NARI*). Zástupcom skupiny je **reboxetín.** Je charakteristický stimulačným účinkom, zlepšuje apatiu, útlm, nemotivovanosť, nepôsobí sedatívne. Nemá veľa farmakokinetických interakcií, je relatívne bezpečný pri predávkovaní, avšak pre krátky biologický polčas musí byť pozvoľna vysadzovaný (9).

**Inhibitor spätného vychytávania dopamínu** (*dopamin reuptake inhibitor – DARI*) – **amineptín** bol uvedený do klinickej praxe v roku 1978. Má nástup antidepresívneho účinku už po 7 dňoch liečby, používal sa tiež v liečbe

alkoholového cravingu. Pre nežiaduce účinky, ako sú psychomotorická podráždenosť, insomnie, suicidálne myšlienky, bola lieku zrušená registrácia americkou FDA v roku 1999 a v Európe v roku 2005 (10).

### Tymoleptiká 4. generácie

**Tymoleptiká 4. generácie** sú **antidepressíva s duálnym efektom**. Paria k nim inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu SNRI a inhibítory spätného vychytávania dopamínu a noradrenalinu DNRI.

Medzi **inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu** (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI*) patrí venlafaxín a milnacipran.

**Venlafaxín** ako jedno z mála moderných antidepressív vykazuje **priamu úmeru medzi dávkou a terapeutickým efektom**. Vo vyšších dávkach má účinnosť tricyklických antidepressív, ale s nástupom účinku už po 1 týždni podávania, s vyššou pravdepodobnosťou dosiahnutia plnej remisie v porovnaní s SSRI. Pôsobí tiež anxiolyticky a analgeticky. Z dôvodu prevencie nežiaducich účinkov sa podáva vo forme s predĺženým uvoľňovaním (extended release). Nežiaduce účinky sú: nauzea, vomitus, potenie, insomnie, anxieta, anorexia, tremor, abnormná ejakulácia/orgazmus, erektilná dysfunkcia, hypertenzia, psychická tenzia. **U všetkých pacientov liečených venlafaxínom sa odporúča pravidelné meranie krvného tlaku a pulzu.**

**Milnacipran** je dobre tolerovaný, vykazuje je minimálne sedatívne účinky, pôsobí mierne aktivizujúco, nepotencuje účinky alkoholu, má minimálne riziko liekových interakcií. U rizikových skupín môže vyvolať nevýznamné zvýšenie krvného tlaku. Vhodný je u inhibovaných, hypersomnických pacientov. Kontraindikovaný je u pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty, užívajúcich digoxín, a taktiež inhibítory MAO a ďalšie serotonérgné lieky (11).

Predstaviteľom skupiny **inhibítorov spätného vychytávania dopamínu a noradrenalinu** (*dopamin and norepinephrine reuptake inhibitor – DNRI*) je **bupropión**. Liečivo má unikátny, nie celkom známy mechanizmus účinku. Vzhľadom na dopamínerný efektu je SR forma vhodná u depresívnych pacientov s Parkinsonovou chorobou. Pomáha upravovať sexuálnu dysfunkciu vyvolanú SSRI, zlepšuje sexuálnu apetenciu. Pozitívny anticravingový efekt sa využíva pri odvykaní od fajčenia. Nemá anticholinérgné účinky, nespôsobuje ortostatickú hypotenziu.

### Antidepressíva priamo ovplyvňujúce receptory

#### Noradrenergické a špecifické serotonérgické antidepressíva

Medzi **noradrenergické a špecifické serotonérgické antidepressíva** (*nonadrenergic and specific serotonergic antidepressants – NaSSA*) patrí mianserín a mitrapanzín.

**Mianserín** účinkuje antidepressívne, anxiolyticky, sedatívne/hypnoticky a analgeticky. Zlepšuje sexuálnu dysfunkciu vyvolanú SSRI, potencuje účinok látok, pôsobiacich tlmivo na CNS, nesmie sa kombinovať s inhibítormi MAO.

**Mitranzapín** má dualistický účinok, nepôsobí analgeticky ako mianserín. Pri dlhodobom profylaktickom podávaní bráni vzniku nových depresívnych epizód výrazne účinnejšie ako TCA. Pre odlišný mechanizmus účinku sa využíva v terapii depresie farmakorezistentnej na inhibítory spätného vychytávania monoamínov a inhibítory MAO. Neinhibuje žiadny izoenzym P 450, preto má nižšie riziko farmakokinetických interakcií ako SSRI.

#### Nebenzodiazepínové anxiolytiká

Predstaviteľom **nebenzodiazepínových anxiolytik** je **buspirón** – alfa 1A antagonist, ktorý účinkuje tiež slabšie antidepressívne. Hlavnou indikáciou je generalizovaná ľahká až stredne ťažká úzkostná porucha, tiež v komorbide s depresívnou poruchou. Nevyvoláva závislosť, ani abstinčný syndróm a rebound anxiétu po vysadení, neovplyvňuje negatívne pamäť, ani kognitívne funkcie. Kontraindikovaný je pri ťažkej hepatálnej a renálnej dysfunkcii, relatívne pri epilepsii. Nepotencuje účinky alkoholu, nesmie sa kombinovať s SSRI.

#### Inhibítory biodegradácie monoamínov

#### Neselektívne ireverzibilné inhibítory monoaminoxidázy

Medzi **neselektívne ireverzibilné inhibítory monoaminoxidázy** sa zaraďuje **tranylcypromín**, ktorý je indikovaný u depresívnych porúch, najmä inhibovaných, atypických a rezistentných na účinok iných antidepressív. Nemá byť podávaný alkoholikom, parkinsonikom a osobám nad 65 rokov. Pre riziko serotonínového syndrómu sa nesmie kombinovať s SSRI, klomipramínom, tramadolom.

#### Selektívne inhibítory monoaminoxidázy

**Moklobemid** je selektívny reverzibilný inhibítor MAO-A, tzv. RIMA (*reversible inhibitor of*

MAO-A). Veľmi účinný býva v terapii utlmených a atypických depresíí. U depresíí v staršom veku mierne zlepšuje kognitívne funkcie a vigilitu. Oproti TCA a SSRI má menej nežiaducich účinkov, najmä gastrointestinálnych a sexuálnych. Pri liečbe sa nevyžaduje diéta chudobná na tyramín, liek silne inhibuje cytochróm P450.

**Selegilín** je selektívny ireverzibilný inhibítor MAO-B do dennej dávky 10 mg. Antidepressívny efekt sa dosahuje až pri dávke 20 – 60 mg/denne u 50 – 70 % liečených, hlavne u atypických, farmakorezistentných a s Parkinsonovou chorobou spojených depresíí. Nutná je diéta s obmedzením tyramínu. Nesmie sa podávať s TCA alebo inými inhibítormi MAO pre riziko hypertenznej krízy alebo hyperpyrexie.

#### Ostatné antidepressíva

**Tianeptín** pôsobí na serotonín opačne ako ostatné antidepressíva, namiesto inhibície presynapticky stimuluje spätné vychytávanie serotonínu, indikovaný je na terapiu depresíí rôznej etiológie, vrátane úzkostných stavov. Nesmie sa podať súčasne s inhibítormi MAO pre riziko neurotoxicity a serotonínového syndrómu.

#### Fytofarmaká

**Lubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) preukázal v kontrolovaných štúdiách sedatívny, mierne hypnotický a dobrý antidepressívny efekt porovnateľný s imipranínom, ktorý nastupuje obvykle do 14 dní od začatia liečby. Doba liečby bez kontroly lekárom by nemala prekročiť 6 týždňov. Prípravky sú voľnopredajné.

#### Výber vhodného antidepressíva

**Liekmí prvej voľby** pri terapii depresie **v primárnej zdravotnej starostlivosti** sú v súčasnosti považované **antidepressíva zo skupiny SSRI**. Pokiaľ v minulosti pacient dobre reagoval na určitý liek, mal by byť znovu použitý. Podobne sa rozhodujeme v prípade pozitívnej terapeutickkej reakcie u priamych príbuzných.

**O voľbe najvhodnejšieho lieku** rozhodujú nasledovné **faktory**:

- účinnosť a rýchlosť nástupu účinku antidepressíva;
- cena lieku – úhrada zdravotnou poisťovňou a doplatok pacienta;
- nežiaduce účinky – následná kompliance v liečbe depresie;
- frekvencia dávkovania – pohodlnosť užívania lieku pre pacienta;
- komorbidity a nevhodné liekové interakcie;
- predchádzajúca skúsenosť s liekom u pacienta a jeho priamych príbuzných;

- vek pacienta (odlišný metabolizmus u starších pacientov po 65 roku života);
- marketing farmaceutických firiem u psychiatrov a všeobecných lekárov;
- sociokultúrny kontext.

Lekár by mal brať do úvahy farmakokinetiku. SSRI preparáty s kratším polčasom vylučovania citalopram a paroxetín sú vhodné pri liekových interakciách alebo riziku suicidálneho pokusu, fluoxetín s dlhším polčasom je výhodný pri riziku vynechania dávky lieku.

**Špecifické situácie** pri voľbe antidepresíva sú:

- **kardiovaskulárne ochorenia** – pre riziko arytmií a ortostatických kolapsov by vždy mali mať prednosť SSRI pred TCA;
- **vyšší vek** – sedácia a sklon ku kolapsom po TCA zvyšujú u ľudí po 65. roku života riziko pádov, úrazov a fraktúr krčku femuru o 60 %. Ďalšou komplikáciou u mužov je retencia moču pri hyperplázii prostaty, častejšie vznikajú stavy zmätenosti, poruchy pamäte a rozmazané videnie (anticholinérgny efekt). z tohto dôvodu majú prednosť SSRI, SNRI, RIMA;
- **komorbidita s obsedantne-kompulzívnou poruchou** – preferujeme klomipramín (Anafranil) alebo SSRI;
- **atypická depresia** – pacienti lepšie reagujú na inhibitory monoaminoxidázy RIMA než na tymoleptiká;

- **liekové interakcie** – tymoleptiká nie je možné kombinovať s antiarytmikami alebo IMAO. SSRI majú riziko serotonínového syndrómu pri kombinácii so stimulanciami, pri kombinácii navzájom alebo s IMAO. Nepriaznivo interagujú IMAO so stimulanciami, dekonjestívnymi látkami, potravinami obsahujúcimi tyramín a iné bioamíny. Najmenšie riziko interakcií má z IMAO moklobemid;
- **epilepsia** – AD znižujú epileptický záchvatový prah. Nulový epileptogénny efekt vykazuje starší IMAO – tranlylcypromín;
- **nebezpečenstvo predávkovania** – TCA majú malý rozdiel medzi terapeutickou a smrteľnou dávkou. To je dôvod uprednostňovania SSRI, SNRI, RIMA. SSRI je možné augmentovať nižšími dávkami tymoleptík. Pri nutnosti zámene inhibítorov spätného vychytávania monoamínov za inhibitory monoaminoxidázy je nutné dodržať interval medzi ukončením terapie tymoleptikami a začatím terapie IMAO. SSRI nahrádzame preparátmi buď z vlastnej skupiny, tymoleptikami, duálnymi antidepresívami alebo reverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy RIMA. Medzitým je možné zvládnuť príznaky depresie alprazolamom. V prípade hospitalizácie za monitorovania vitálnych funkcií môžeme kombinovať tymoleptikum (napr. amitriptylín) s IMAO.

## Literatúra

1. Izáková I. Depresívne poruchy. Slovenský lekár 2006; 10-12: 256–260.
2. Heretik A st, Heretik A ml, Novotný V, Ritomský A. EPID – Epidemiológia depresie na Slovensku. Psychoprof, Nové Zámky 2003: 15–171.
3. Wittchen H, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe a critical review and appraisal of 27 studies. European Neuropsychopharmacology 2005; 14 (4): 357–376.
4. World Psychiatric Association and International Committee for Prevention and Treatment of Depression. Vzdelávací program WPA/PTD. Depresívne poruchy 2000: 15–18.
5. Hoschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie 2002: 434.
6. World Psychiatric Association and International Committee for Prevention and Treatment of Depression. 1997: 24–36.
7. Suchopár J. Remedia compendium. Antidepresiva. Pa-nax 1999: 193–202.
8. Vinař O. Rizika náhlého prerušenia liečby SSRI. Practicus 2005; 1: 36
9. Raboch J. Použití novějších antidepresiv v klinické praxi. Farmakoterapie 2005; 6: 595–601.
10. Hrnčiarová J. Medikamentózne ovplyvnenie cravin-gu. Psychiatria pre prax 2004: 289–292.
11. Látalová K, Pidman V. Antidepresiva s duálnym pôsobením – účinnosť a indikácie. Klinická farmakol farm 2004; 18: 218–222.
12. Laňková J. Deprese u mužů. Practicus 2005; 1: 32–33.

### MUDr. Peter Marko

Ambulancia všeobecného lekára

pre dospelých

Dr. Daniela Fischera 7, 060 01 Kežmarok

mudr.marko@gmail.com



# X. Smrdácke dni

11. – 12. decembra 2009, Smrdáky

## Hlavné témy odbornej konferencie:

- Psoriáza
- Atopická dermatitída
- Malígný melanóm
- Fototerapia
- Balneoterapia

Hlavný organizátor podujatia:	Slovenská dermatovenerologická spoločnosť (SDS), Fotobiologická sekcia SDS
Spoluorganizátori podujatia:	Slovenské liečebné kúpele Piešťany, Prírodné liečebné kúpele Smrdáky
Mediálny partner podujatia:	SOLEN, s.r.o.
Odborný garant podujatia:	Slovenská dermatovenerologická spoločnosť prim. MUDr. Ján Lidaj,
Kontaktná osoba:	Prírodné liečebné kúpele, 905 01 Smrdáky, tel.: 034/6959180, fax: 034/6575132 e-mail: jan.lidaj@spasmrdaky.sk

