

NATURALISTICKÁ OBSERVAČNÍ STUDIE DŮVODŮ A ZPŮSOBU ZMĚNY SKLADBY PSYCHOFARMAKOLOGICKÉ LÉČBY DEPRESIVNÍ PORUCHY V PSYCHIATRICKÝCH AMBULANCÍCH

původní práce

Martin Anders¹
Martin Šustr²
Michal Bůžek²
Martina Sebalo Vňuková¹
Radek Ptáček¹

¹Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
v Praze

²KRKA ČR, s.r.o., Praha

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
v Praze

Ke Karlovu 11
120 00 Praha 2

e-mail: martin.anders@vfn.cz

Poděkování

Autoři děkují všem zúčastněným kolegům z psychiatrických ambulancí v celé České republice, kteří se do observačního sledování zapojili, a společnosti DSC Services, s.r.o., která zajistila sběr dat a jejich statistické vyhodnocení.

Finanční podpora: Práce byla podpořena programem Cooperatio (vědní oblast Neuroscience), projektem MZ ČR – RVO VFN64165 a společností KRKA ČR, s.r.o.

SOUHRN

Anders M, Šustr M, Bůžek M, Sebalo Vňuková M, Ptáček R. Naturalistická observační studie důvodů a způsobu změny skladby psychofarmakologické léčby depresivní poruchy v psychiatrických ambulancích

Úvod: Depresivní porucha, jako jedno z nejčastějších duševních onemocnění, nepříznivě ovlivňuje životy a zdravotní stav mnoha lidí po celém světě. Vyskytuje se v jakémkoliv věku, nejčastěji však mezi 20. a 40. rokem života. Celosvětově trpí každoročně depresivními poruchami přibližně 100 milionů lidí, přičemž u řady jedinců je terapie doprovázena částečnou léčebnou odpovědí nebo přímo rezistencí k léčbě, což trvale zvyšuje potřebu hledání efektivních strategií prevence a léčby, ale také průběžné monitorování a vyhodnocování aktuálně využívaných přístupů v běžné klinické praxi.

Materiály a metody: Šířeji koncipovaná studie s pracovním názvem UMBRELLA byla neinterventní, observační, multicentrická studie, jejíž první etapa je zaměřená na tzv. „real world evidence“ důvodů pro změnu psychofarmakologické léčby a jejího detailního charakteru u pacientů trpících depresivní epizodou

SUMMARY

Anders M, Šustr M, Bůžek M, Sebalo Vňuková M, Ptáček R. A natural observation study of reasons and methods of changing of psychopharmacological treatment of depressive disorder in psychiatric outpatients

Introduction: Depressive disorder, as one of the most common mental illnesses, adversely affects the lives and health of many people around the world. It occurs at any age, but most commonly between the ages of 20 and 40. Worldwide, approximately 100 million people suffer from depressive disorders each year, with many individuals experiencing partial treatment response or treatment resistance, which continually increases the need to find effective prevention and treatment strategies, as well as to monitor and evaluate currently used approaches in routine clinical practice.

Materials and methods: The more broadly conceived study, working title UMBRELLA, was a non-interventional, observational, multicentre study, the first phase of which focused on the so-called “real world evidence” of reasons for changing psychopharmacological treatment

periodické depresivní poruchy. Do závěrečného vyhodnocení byla zařazena data 267 pacientů léčených v psychiatrických ambulancích v České republice, které na sondě mapující reálnou klinickou praxi participovaly.

Výsledky: Analyzována byla data od 74 mužů (27,7%) a 193 žen (72,3%) s průměrným věkem 49 let. Změny léčby byly prováděny lékařem na základě vyhodnocení přítomných reziduálních příznaků onemocnění, přičemž nejčastějšími problémy byly perzistující depresivní nálada, únava a anhedonie. Nejčastěji používané léčivé přípravky zahrnovaly antidepresiva (např. escitalopram, venlafaxin, sertralin), atypická antipsychotika (např. quetiapin) a klasická antipsychotika (např. chlorprothixen). Úprava farmakologické léčby byla nejčastěji provedena manipulací s antidepresivem, změnou účinné látky či úpravami jejich denních dávek.

Diskuse a závěr: Předkládaná naturalistická observační studie zmapovala důvody pro změnu farmakologického přístupu a vlastní charakter nově zvolené léčebné strategie. Zjištěná heterogenita způsobů manipulace s farmakologickou léčbou potvrzuje, že léčba depresivních epizod v klinické praxi probíhá individualizovaným postupem u každého jednotlivého pacienta. Zde narážíme na snahu po uplatňování doporučených postupů v léčbě tohoto rozšířeného duševního onemocnění, které velmi efektivně popisují léčbu iniciálních epizod a v případě opakovaných epizod by také měly obsahovat základní principy terapeutického přístupu k řešení této problematiky. Zjištění, že i v rámci opakovaných epizod periodické depresivní poruchy lze efektivně zasáhnout zvýšením dávky antidepresiva nebo jeho změnou, podporuje snahu po edukaci specialistů i praktických lékařů v těchto bazálních postupech léčby. Celkově studie přináší informace reflektující běžnou klinickou praxi a podtrhuje význam iniciace strategie změny farmakologického přístupu u každého pacienta, v kterékoliv etapě léčby tohoto duševního onemocnění.

Klíčová slova: depresivní porucha, změna medikace, individualizovaný přístup, real world evidence, reziduální symptomy.

and its detailed nature in patients suffering from a depressive episode of periodic depressive disorder. The final evaluation included data from 267 patients treated in psychiatric outpatient clinics in the Czech Republic that participated in the probe into their own clinical practice.

Results: Data from 74 men (27.7%) and 193 women (72.3%) with a mean age of 49 years were analysed. Changes in treatment were made by the physician based on an assessment of the residual symptoms present, with persistent depressed mood, fatigue and anhedonia being the most common problems. The most commonly used medications included antidepressants (e.g., escitalopram, venlafaxine, sertraline), atypical antipsychotics (e.g., quetiapine), and classic antipsychotics (e.g., chlorprothixene). Adjustments to pharmacological treatment were most commonly made by manipulating antidepressants, changing the active ingredient, or modifying their daily doses.

Discussion and conclusion: The present naturalistic observational study mapped the reasons for the change in pharmacological approach and the actual nature of the newly chosen treatment strategy. The observed heterogeneity of pharmacological treatment manipulation patterns confirms that the treatment of depressive episodes in clinical practice follows an individualized approach for each individual patient. Here, we encounter a desire for the application of recommended practices in the treatment of this widespread mental illness, which very effectively describe the treatment of initial episodes and, in the case of recurrent episodes, should provide the basic principles of a therapeutic approach to the management of this problem. The finding that, even in the context of recurrent episodes of periodic depressive disorder, effective intervention can be achieved by increasing the dose of antidepressant medication or changing it, supports the drive to educate specialists and practitioners in these basic treatment approaches. Overall, the study provides information that reflects common clinical practice and underscores the importance of initiating

a strategy to change the pharmacological approach in any patient, at any stage of the treatment of this mental illness.

Key words: depressive disorder, medication change, individualized approach, real world evidence, residual symptoms.

ÚVOD

Depresivní porucha, jako jeden z nejčastějších druhů duševních onemocnění, má významný dopad na životy a zdravotní kondici mnoha lidí po celém světě. Statistiky ukazují, že až 20 % dospělých zažije během svého života nějakou formu klasifikovatelné depresivní poruchy.¹ Afektivní porucha se může objevit v jakémkoliv věku, nejčastěji se její první epizoda vyskytne mezi 20. a 40. rokem života. V posledních letech byl pozorován zajímavý trend v podobě snižování věku prvního výskytu této poruchy, což vyvolává otázky o příčinách dané změny, ale jde o dlouhodobý trend, který je patrný i v jiných oblastech medicíny, především u tzv. imunitně modulovaných onemocnění. Pohlavní rozdíly v prevalenci depresivních poruch jsou významným tématem, neboť u žen je prevalence vyšší, s poměrem mužů a žen přibližně 2 : 1. Průměrná roční míra prevalence u dospělých osob je odhadována na 5–9 % u žen a 2–3 % u mužů. Celkové životní riziko vzniku této poruchy u žen může dosahovat téměř 20 %, zatímco u mužů se pohybuje mezi 5 a 12 %, přičemž u mužů dominují především závislosti na psychoaktivních látkách. Výskyt depresivní poruchy koreluje i s ročním obdobím a je méně častý během letních měsíců,^{2,3} což bývá přičítáno vyšší míře expozice přirozenému slunečnímu svitu, snížené stresové zátěži v době letních měsíců anebo prostému odložení řešení problémů v době letních prázdnin a dovolených, kdy lze odpočívat a nebýt v pracovní zátěži. Rozsáhlé studie neodhalily významnou souvislost mezi prevalencí depresivních poruch a faktory, jako jsou etnický původ, vzdělání, příjem nebo rodinný stav, což poukazuje na komplexní a multifaktoriální povahu depresivní poruchy.⁴

Globálně trpí depresivními poruchami každoročně asi 100 milionů lidí. Význam tohoto poznatku je podtržen skutečností, že u jedinců trpících depresivní epizodou je riziko sebevraždy až 30krát vyšší ve srovnání s běžnou populací, což výrazně zvyšuje nutnost hledání efektivních strategií prevence a vlastní léčby.^{5,6}

Dalším důležitým aspektem je výskyt depresivní poruchy ve spojení s úzkostnými poruchami, což má významný dopad na délku a závažnost epizod. Navíc se zvyšuje i riziko sebevražd, což je důležité v kontextu celkového zdraví populace. Zásadní význam nabývá taktéž tzv. komorbidní výskyt tělesného a duševního onemocnění, neboť jen z ekonomického hlediska představuje léčba pacientů trpících současně chronickým somatickým onemocněním a depresivní poruchou významnou finanční zátěž. Náklady na léčbu těchto pacientů jsou až o 50 % vyšší než u těch, kteří se léčí pouze s tělesnou chorobou. To je důsledek kombinace faktorů, včetně zvýšené spotřeby lékařské péče a nižší míry adherence k léčbě a lékařským doporučením ze strany pacientů.^{7–11}

Přestože bylo dosaženo pokroků v diagnostice a léčbě, příčiny primárních poruch nálady zůstávají nejasné. Depresivní poruchy jsou spojeny s neurochemickými změnami v mozku, ale není zcela jasné, zda tyto změny předcházejí vzniku poruchy, nebo jsou jejím důsledkem.^{12,13} Současný přístup (biopsychosociální model) duševních poruch rozděluje tyto faktory do dvou základních kategorií: biologické a psychosociální. Psychosociální faktory, jako jsou stresující životní události, hrají významnou roli v rozvoji a udržování depresivních stavů, a mohou je dokonce prohlubovat, pokud není zvolena adekvátní léčba.¹⁴ V oblasti biologického výzkumu poukazují studie na významnou roli genetiky ve vnímání stresu a vývoji depresivních poruch. Existuje spojení mezi mírou výskytu depresivních poruch (i sebevraždností) a množstvím prožitých stresových událostí v závislosti na funkčním polymorfismu genu pro serotoninový transportér (transmembránová bílkovina zajišťující zpětný transport serotoninu z oblasti synaptické štěrbině do presynaptické části neuronu).^{15,16} Toto poznání však současně vyvolává otázky, jakým mechanismem vlastně působí antidepressiva, neboť vulnerabilnější jedinci mají méně výkonný serotoninový transportér.^{17,18} Tento komplexní přístup k porozumění depresivním poruchám, který zahrnuje biologické, psychologické a sociální faktory, nám umožňuje lépe chápat, proč se tyto poruchy vyvíjejí a jak je

můžeme efektivně léčit. Nejžhavějším tématem mezio-
borového přístupu je psychoneuroimunologické pojetí
vzniku afektivních poruch, a jak se zdá, antidepresiva
svými nově objevenými mechanismy účinku dokážou
ovlivňovat segment imunity organismu a jeho jednotlivých
komponent, což nabývá významu právě při léčbě
komorbidních psychických onemocnění doprovázejících
imunitně modulovaná tělesná onemocnění.

V neustále se vyvíjející oblasti léčby depresivní po-
ruchy je nezbytné soustředit se na vzájemnou souhru
mezi farmakologickými volbami a specifickými faktory
pacienta. Výběr antidepresiva je klíčovým rozhodnutím
v léčbě depresivní poruchy. Tento proces vyžaduje dů-
kladné posouzení rizik a přínosů, přičemž se zohledňují
farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti léku,
fyziologická zranitelnost pacienta, potenciální interakce
s jinými léky a specifika symptomatologické skladby klinické-
ho obrazu depresivní epizody či její historie.¹⁹

Hledání kombinací dostupných metod je jednou
z cest, například změna v účinnosti léčiva může nastat
po aplikaci stimulačních metod. Příkladem je antide-
presivum trazodon, u kterého po nekonvulzivní formě
elektrické stimulace dochází ke změně mechanismu
zpětného vychytávání serotoninu.²⁰ Délka a dávkování
antidepresivní terapie jsou taktéž velmi důležité faktory.
Pro první epizodu deprese se doporučuje léčba v délce 6
až 9 měsíců, zatímco u pacientů s opakovanými epizoda-
mi může být potřebná dlouhodobá udržovací léčba. Stu-
die ukazují, že významný počet pacientů může do roka
od první epizody zažít recidivu, přičemž menší procento
zůstává dlouhodobě stabilní.²¹

Dalším klíčovým aspektem v léčbě depresivní poruchy
je posouzení schopnosti různých primárně nepsycho-
farmakologických léčivých přípravků indukovat změny
afektivity, resp. vyvolání depresivních stavů. Epidemiolo-
gické studie odhalují komplexní vztahy mezi expozicí lé-
čivům a vznikem depresivních poruch. Tato zjištění zdů-
razňují nutnost dalšího výzkumu v oblasti patofyziologie
depresivních poruch a vlivu léčiv s tzv. depresogenním
potencionálem.²² Vztah mezi ovlivněním neuronálního
„processingu“ emocí, vlastní změnou modulace nálady
a jinými léčivými přípravky, zejména těmi určenými pro
kardiovaskulární poruchy, je dokumentován prostřed-
nictvím případových studií a klinických zkoušek. Tyto
zprávy naznačují možné souvislosti, ale často chybějí
rigorózní prospektivní studie, které by potvrdily jedno-
značnou souvislost. Tato mezera v literatuře poukazuje
na důležitost systematického hodnocení psychických
vedlejších účinků všech léčivých přípravků.²³

V běžné praxi je pozorován nárůst využívání atypic-
kých antipsychotik u pacientů trpících mírnou až středně
těžkou depresivní epizodou, což byl trend původně neo-
čekávaný, ale nyní je to běžná praxe i přes svá potenciální

rizika.²⁴ Tento fakt je odrazem nedostatečné schopnosti
současných antidepresiv a jejich kombinací dosahovat po-
zitivní léčebné odpovědi a jejího dlouhodobého udržení.

V případě farmakorezistentní depresivní poruchy
a dlouhodobě perzistující depresivní poruchy se stala
běžnou praxí kombinace antidepresiv, jako jsou venlafa-
xin a mirtazapin. Tato strategie vedla k redukci závažnos-
ti symptomů a snížení počtu pacientů předčasně ukon-
čujících léčbu, a to i přes relativně vyšší riziko výskytu
nežádoucích účinků této kombinace. Účinnost těchto
kombinací a rozhodnutí pokračovat nebo ukončit anti-
depresivní léčbu během terapie zůstávají oblastmi, které
vyžadují další výzkum.²⁵

Následující data jsou sondou do současného stavu léč-
by depresivních poruch v psychiatrických ambulancích
a snahou po identifikaci hlavních reziduálních příznaků
depresivních epizod vyvolávajících potřebu změny psycho-
farmakologické léčby u pacientů trpících první depresivní
epizodou nebo epizodou periodické depresivní poruchy.

MATERIÁL A METODY

Šířeji koncipovaná studie s pracovním názvem UM-
BRELLA (název byl zvolen symbolicky s ohledem na to,
že psychofarmakologická léčba „rozevírá ochranný dešt-
ník“, kterým chrání své uživatele od rozvoje afektivní-
ho onemocnění, před působením stresových životních
událostí) byla neintervenční, observační, multicentrická
studie, jejíž první etapa je zaměřená na tzv. „real world
evidence“ důvodů pro změnu psychofarmakologické léč-
by, resp. zmapování přítomnosti reziduálních symptomů
a detailního charakteru změny psychofarmakologické
léčby u pacientů trpících depresivní epizodou periodické
depresivní poruchy. Do závěrečného vyhodnocení byla
zařazena data 267 pacientů léčených v psychiatrických
ambulancích v České republice, které na sondě mapující
reálnou klinickou praxi participovaly. Původně zamýšle-
né širší zaměření i na hodnocení prvních depresivních
epizod a depresivních epizod bipolární afektivní poruchy
nebylo pro minimální počet zařazených pacientů možné
statisticky vyhodnotit.

Zařazení pacientů

Pacienti byli do studie zařazeni na základě podepsaného
informovaného souhlasu a splnění stanovených vstup-
ních a vylučujících kritérií. Kritéria zahrnovala věk nad
18 let, ambulantní léčbu psychofarmaky, dobu trvání
onemocnění kratší než 5 let, přítomnost specifické diag-
nózy a provedení změny skladby psychofarmakologické
léčby. Vylučující kritéria byla stanovena pro pacienty
mladší 18 let, nestabilní tělesné onemocnění, nutnost

hospitalizace, závažnou míru suicidální aktivity nebo přítomnost závislosti na psychoaktivních látkách.

Délka trvání sběru dat

Studie UMBRELLA byla zahájena dne 5. listopadu 2020 zařazením prvního pacienta do databáze a celkově ukončena 12. října 2021 návštěvou posledního pacienta s následným uzavřením databáze. Při vstupu do klinického hodnocení bylo při osobní návštěvě pacienta u lékaře provedeno klinické vyšetření a záznam požadovaných dat.

Metodologie a analýza

Primárním cílem první etapy naturalistické observační studie bylo vyhodnocení důvodů pro změnu psychofarmakologické léčby, resp. zmapování přítomnosti reziduálních symptomů a detailního charakteru změny psychofarmakologické léčby u pacientů trpících probíhajícími depresivními epizodami. Lékaři při zařazení zaznamenávali důvody pro změnu skladby léčby a jejich detailní formu. Data byla shromažďována v souhrnných tabulkách pro každou návštěvu, zahrnující informace o původní a následné skladbě léčby. Naturalistická observační studie UMBRELLA byla strukturována tak, aby poskytla komplexní pohled na důvod a charakter provedené změny ve složení nebo dávkách léčivých přípravků při terapii depresivních epizod, depresivních epizod periodických

depresivních poruch nebo bipolárních afektivních poruch v prostředí psychiatrických ambulancí.

VÝSLEDKY

Po komplexním vyhodnocení databáze, analýze dostupných dat pro každého jednotlivého pacienta a zvážení možnosti statistického zpracování bylo nutné vyřadit ze závěrečné analýzy značný počet pacientů. Pro úplnost, jakýkoliv záznam v databázi byl spolupracujícími centry vytvořen pro 1177 pacientů. Důvodem bylo nesplnění alespoň jednoho ze vstupních kritérií, resp. splnění alespoň jednoho z vylučujících kritérií, chybění demografických informací nebo typu reziduálních příznaků, absence klasifikovatelného způsobu provedené změny léčby nebo nevyplnění některých formulářů lékařem. Depresivní epizody prvně se vyskytující a depresivní epizody bipolární afektivní poruchy nebylo pro malý počet pacientů se změnou léčby možné statisticky analyzovat.

Do závěrečné analýzy byla zařazena data 267 pacientů trpících pouze depresivními epizodami periodické depresivní poruchy různé míry závažnosti (dle MKN-10 F33.x).

Demografická charakteristika souboru

V rámci první etapy naturalistické observační studie UMBRELLA byly analyzovány demografické charakteristiky,

Tab. 1. Současné onemocnění zařazených pacientů

	N	Průměr (SD)	Medián	Min–max	95% CI
Délka trvání onemocnění (měsíce)	267	32,2 (23,9)	30,0	1,0–284,0	29,1–33,3
Odhadovaný počet epizod	267	3,2 (2,3)	2,0	2,0–24,0	2,8–3,2
Délka trvání současné epizody (dny)	266	28,2 (20,2)	21,0	3,0–211,0	24,1–30,4
Délka trvání současné epizody (měsíce)		5,6 (7,1)	4,0	1,0–60,0	4,4–6,7
Počet hospitalizací při současné epizodě	6	1,0 (1,0)	1,0	1,0–1,0	1,0–1,0

Tab. 2. Důvody pro změnu léčby současné depresivní epizody (možná i kombinace důvodů)

N = 267	Ano (N (%))	Ne (N (%))
Přítomnost reziduálních příznaků aktuálně léčené depresivní epizody	182 (68,2 %)	85 (31,8 %)
(N = 182)	Ano (N (%))	Ne (N (%))
Depresivní nálada	138 (75,8 %)	44 (24,2 %)
Úzkost	101 (55,5 %)	81 (44,5 %)
Nespavost	91 (50,0 %)	91 (50,0 %)
Únava a nedostatek energie	122 (67,0 %)	60 (33,0 %)
Poruchy koncentrace	70 (38,5 %)	112 (61,5 %)
Ztráta zájmů a radosti (anhedonie)	121 (66,5 %)	61 (33,5 %)
Psychomotorické zpomalení	35 (19,2 %)	147 (80,8 %)
Suicidální aktivita	6 (3,3 %)	176 (96,7 %)

kdy ve vzorku bylo 74 mužů (27,7 %) a 193 žen (72,3 %). Průměrný věk celé skupiny byl 49,0 roku. Zaměstnaní bylo zaznamenáno u 52,4 % pacientů, 30,7 % bylo nezaměstnaných z různých důvodů, 7,1 % bylo na dočasně pracovní neschopnosti a 2,6 % na mateřské dovolené.

Současné onemocnění a trvání aktuální depresivní epizody

Délka trvání onemocnění byla v průměru 32,2 měsíce, odhadovaný počet epizod byl v průměru 3,2 a jedna hospitalizace při současné epizodě byla zaznamenána u 6 pacientů. Délka trvání současné epizody byla v průměru 5,6 měsíce a 28,2 dne (přibližně 7 měsíců). Suicidální pokus při současné epizodě nebyl zaznamenán a u 34 pacientů (12,7 %) byly popsány suicidální myšlenky nebo úvahy při současné depresivní epizodě.

Skladba psychofarmakologické léčby a důvody pro její změnu

Psychofarmakologická léčba aktuální depresivní epizody pacientů trpících F33.x zahrnovala antidepresiva, atypická antipsychotika, klasická antipsychotika a augmentační léčbu jinými léčivými přípravky. Nejčastěji používanými antidepresivy byly escitalopram (27,7 %), sertralín (16,9 %) a venlafaxin (13,5 %), atypickým antipsychotikem quetiapin (12,0 %) a klasickým antipsychotikem chlorprothixen (1,5 %). Benzodiazepiny byly nejčastěji používanou augmentační léčbou (31,5 %).

Celkem u 182 pacientů (68,2 %) lékař uvedl, že přistoupil ke změně skladby nebo dávek léčiv z důvodu přetrvávání reziduálních příznaků aktuálně léčené depresivní epizody. Nejčastějšími reziduálními příznaky v této skupině pacientů byly přetrvávající depresivní nálada (75,8 %), únava a nedostatek energie (67,0 %), ztráta zájmů a radosti (anhedonie) (66,5 %). Celkem u 6 pacientů (3,3 %) byly důvodem pro změnu léčby přetrvávající

suicidální úvahy, které patří k příznakům depresivní epizody.

Charakteristika provedených změn psychofarmakologické léčby

Do skladby psychofarmakologické léčby pacientů trpících F33.x lékaři nejčastěji zasahovali změnou antidepresiva (43,1 %), novou kombinací antidepresiv (30,3 %), změnou dávky antidepresiv (12,7 %) a změnou aplikovaného tymoprofylaktika (10,9 %).

DISKUSE

Naturalistická observační studie UMBRELLA představuje snahu o podrobnější pohled na realitu současného psychofarmakologického přístupu léčby depresivních poruch v reálných podmínkách ambulantních psychiatrických pracovišť, která léčí zcela neselektované skupiny pacientů. Tato sonda do běžné klinické praxe podtrhuje extrémní variabilitu skladby psychofarmakologického, často polypragmatického, přístupu k léčbě depresivních poruch.²⁵ Výsledky této sondy ukazují na důležitost personalizovaného přístupu k léčbě, který zohledňuje jedinečné charakteristiky každého pacienta, včetně jeho fyziologických zranitelností a specifík symptomatického projevu depresivního onemocnění.¹² Předběžné zjištění, že zvýšení dávky stávajícího antidepresiva může být efektivním přístupem v léčbě prohlubujících se depresivních epizod, je významné, neboť naznačuje, že úpravy v léčbě mohou mít přímý vliv na možnost maximálního dosažení pozitivní léčebné odpovědi.²⁵ Plná pozitivní léčebná odpověď je silným prediktorem potlačení rizika relapsu onemocnění. Optimalizace dávek probíhala nejčastěji u antidepresiv, a to u pacientů, kteří pociťovali přetrvávající potíže s náladou, únavou, nedostatkem energie a ztrátou zájmů a radosti. Naturalistická observační

Tab. 3. Charakteristika provedené změny psychofarmakologické léčby

Typ změn	Popis změn jednotlivých léčivých přípravků	N = 267 N (%)
Léčba novou kombinací, novým nebo přidaným lékem	Změna antidepresiva	115 (43,1 %)
	Nová kombinace antidepresiv	81 (30,3 %)
	Změna antipsychotika	15 (5,6 %)
	Změna tymoprofylaktika	29 (10,9 %)
Ukončení léčby	Ukončení léčby antidepresivem, antipsychotikem nebo tymoprofylaktikem	5 (1,9 %)
Změna dávky (zvýšení nebo snížení)	Změna dávky antidepresiva	34 (12,7 %)
	Změna dávky v kombinaci antidepresiv	7 (2,6 %)
	Změna dávky antipsychotika	4 (1,5 %)
	Změna dávky tymoprofylaktika	5 (1,9 %)

studie rovněž poukazuje na potřebu dalšího výzkumu v oblasti patofyziologie depresivních poruch a vlivu léčebných strategií. Důležitým aspektem je i rostoucí využívání atypických antipsychotik u pacientů trpících mírnou až středně těžkou depresivní epizodou, což může být pacientům prospěšné, ale zároveň přináší potenciální rizika,²⁴ což zdůrazňuje potřebu pečlivého vyhodnocování účinnosti a bezpečnosti léčebných režimů s předáváním zpětné vazby klinickým pracovištím. V kontextu současných poznatků a doporučených postupů pro léčbu depresivních epizod ukazuje studie UMBRELLA na potřebu kvalitnějšího sběru dat a měřitelné péče, aby bylo zajištěno, že léčba depresivních epizod je nejen efektivní, ale i kvalitní a bezpečná.

Limity studie

Jedním z hlavních limitů studie UMBRELLA je její naturalistický charakter, který vedl k vysoké míře ztráty dat a omezil kontrolu konzistence dat. Námi provedená naturalistická observační studie nebyla schopna zahrnout všechny pacienty trpící rekurentními epizodami

depresivní poruchy, což může ovlivnit zobecnitelnost zjištěných výsledků.

ZÁVĚR

Naturalistická observační, multicentrická studie UMBRELLA přináší informace pro klinickou praxi a budoucí výzkum v oblasti léčby depresivních poruch. Předběžně zjištění, že zvýšení dávky antidepressiva nebo změna antidepressiva mohou být efektivní, podporuje potřebu individualizovaného přístupu k léčbě. Tato studie také poukazuje na důležitost pokračujícího vývoje a zkvalitňování diagnostických nástrojů a metod sběru dat, aby bylo možné lépe pochopit a léčit depresivní poruchy. Zjištění zdůrazňují význam průběžného monitorování a kontroly kvality dat ve výzkumných studiích, což má klíčový význam pro získání spolehlivých a validních výsledků. Celkově studie UMBRELLA poskytuje důležitý „real world evidence“ příspěvek k porozumění současným metodám léčby depresivních poruch.

LITERATURA

- Anders M. Terapie depresivní poruchy. In Anders M, Uhrová T, Roth J et al. Depresivní porucha v neurologické praxi. Praha: Galén 2005; 59–108.
- Anders M. Deprese z různých pohledů. Praha: Galén 2006.
- Anders M. Pár slov o sezónní afektivní poruše. In: Deprese z různých úhlů pohledu. Praha: Galén 2006: 75–85.
- Anders M, Havrdová E, Herman E, Hovorka J, Mikulík R, Pěničková V, Roth J. Deprese v neurologické praxi. Část třetí: Deprese u vybraných neurologických onemocnění. Praha: Galén 2001.
- Raboch J, Anders M, Kryl M. Depresivní poruchy u dospělých. In: Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče II. Praha: Infopharm 2006: 64–73.
- Depressive disorder (depression), key facts. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- Anders M, Roth J. Deprese v neurologické praxi. Část druhá: Obecné léčebné postupy. Praha: Galén 2000.
- Anders M, Skopová J. Praktické otázky diagnostiky a léčby depresivní poruchy. Praha: Galén 2006.
- Anders M, Kitzlerová E. Kardiotoxocita psychofarmakologické léčby. Psychiatrie 2007; Suppl 1: 10–11.
- Kitzlerová E, Anders M. Depresivní porucha a kardiovaskulární onemocnění. In: Deprese z různých úhlů pohledu, edit. Galén 2006: 87–99.
- Kitzlerová E, Anders M, Raboch J. Psychopathology in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Psychiatrie 2004 suppl. 1: 57–58.
- Anders M. Depresivní porucha indukovaná farmakologickou terapií. In Anders M, Uhrová T, Roth J et al. Depresivní porucha v neurologické praxi. Praha: Galén 2005: 247–259.
- Anders M. Etiologie a patogeneze depresivní poruchy. In Anders M, Uhrová T, Roth J et al. Depresivní porucha v neurologické praxi. Galén 2005: 43–57.
- Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, Pilling S. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. Clin Psychol Rev 2018 Aug; 64: 13–38.
- Fišar Z, Anders M, Tvrzická E, Staňková B. Effect of long-term administration of antidepressants on the lipid composition of brain plasma membrane. Gen Physiol Biophys 2005; 24: 221–236.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003 Jul 18; 301 (5631): 386–389.
- Fišar Z, Anders M, Kališová L. Effect of pharmacologically selective antidepressants on serotonin uptake in rat platelets. Gen Physiol Biophys 2005; 24: 113–128.
- Fišar Z, Anders M, Tvrzická E, Fuksová K. Membrane lipids and serotonin uptake after long-term administration of antidepressants. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2003; 13 Suppl. 4: S217–S218.
- Beliles K, Stoudemire A. Psychopharmacologic Treatment of Depression in the Medically Ill. Psychosomatics 1998 May; 39 (3): S2–S19.
- Shen H, Awata S, Konno M, Sato M. A lasting change in trazodone response after non-convulsive electroshock therapy for medication-resistant senile depression. Psychiatry and clinical neurosciences [Internet] 1998 Feb 1 [cited 2023 May 12]; 52 (1): 111–3. Available from: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=1&sid=08f1be42-f0a3-452e-a203-9d068a959907%40redis&bdata=JkF1dGhUeXBIPXNzbyZzaXRIPWVky1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=9682943&db=mnh>
- Wing Y. Recent advances in the management of depression and psychopharmacology. PubMed 2000 Mar 1; 6 (1): 85–92.

22. Lam J, Vuolo M. Later-life transitions and changes in prescription medication use for pain and depression. *BMC Geriatrics* 2022 Mar 17; 22 (1).
23. Depressogenic effects of medications: a review. *Medical and Physiological Aspects of Depression* 2011 Mar; 13 (1): 109–125.
24. Konstantinidis A, Papageorgiou K, Grohmann R, Horvath A, Engel R, Kasper S. Increase of antipsychotic medication in depressive inpatients from 2000 to 2007: results from the AMSP International Pharmacovigilance Program. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011 May 17; 15 (4): 449–457.
25. Thase ME. Antidepressant Combinations: Cutting Edge Psychopharmacology or Passing Fad? *Current Psychiatry Reports* 2013 Sep; 20; 15 (10): 403.

referáty z literatury

Garbazza C, Cirignotta F, D'Agostino A et al. Sustained remission from perinatal depression after bright light therapy: A pilot randomised, placebo-controlled trial

(Udržení remise perinatální deprese po léčbě jasným světlem: pilotní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie)

Acta Psychiatr Scand 2022; 146 (4): 350–356

Perinatální deprese (PND) je závažná komplikace těhotenství ovlivňující jak matky, tak novorozence. Léčba jasným světlem (BLT – bright light therapy) byla testována pouze v několika studiích o léčení deprese buď před porodem, nebo po porodu. Autoři z univerzitních pracovišť ve Švýcarsku (Basel, Lugano, Bern) a v Itálii (Bologna, Milano, Torino) zkoumali účinnost a bezpečnost BLT pro PND vyskytující se v kterékoli době napříč perinatálním obdobím.

Účastnice studie od 2. gestačního trimestru až po 9 měsíců po porodu dostávaly buď 30 minut ranní BLT (10 000 luxů), nebo léčbu temným červeným světlem (DRL – dim red light, 19 luxů) po dobu 6 týdnů.

Dvacet dvě ženy byly nahodile přiděleny k BLT (N = 11) nebo k DRL (N = 11). Mezi ženami, které dostaly BLT, 73 % dosáhlo remise (zlepšení o 50 % i více) na rozdíl od 27 % ve skupině s DRL. Žádné ženy z obou skupin nenahlásily větší vedlejší účinky.

Ranní BLT navodila významnou remisi PND v porovnání s DRL a tento účinek byl udržen napříč perinatálním obdobím. Léčba jasným světlem prokázala výborný bezpečnostní profil a byla dobře snášena. Představuje tak

účinnou léčebnou strategii u této zranitelné populace žen v perinatálním období.

Leisher S, Bohorquez A, Gay M et al. Amyloid-lowering monoclonal antibodies for the treatment of early Alzheimer's disease

(Amyloid snižující monoklonální protilátky pro léčbu Alzheimerovy choroby v časném stadiu)
CNS Drugs 2023; 37 (8): 671–677

Alzheimerova choroba (AD – Alzheimer's disease) je vedoucí příčinou demence na celém světě. Četné studie zaměřené na biomarkery jasně prokázaly, že AD má dlouhou bezpříznakovou fázi s vývojem patologie, která se vyskytne přinejmenším dvě desetiletí před vývojem příznaků (stadium 1 – preklinické, stadium 2 – prodromální a stadium 3 – demence). Tyto patologické změny zahrnují postupný vývoj amyloid-beta (Aβeta) plaků následovaný klubíčky tau nervových vláken a poté rozsáhlou neurodegenerací v mozku.

V tomto přehledovém článku autoři z University of Southern California (pracoviště San Diego) pojednávají o první třídě léků určených pro pozměnění choroby (AD v časném stadiu) – monoklonálních protilátkách proti Aβeta: **aducanumab** (schválen FDA), **lecanemab** (schválen FDA) a **donanemab** (před schválením FDA po prezentaci výsledků III. fáze klinického zkoušení).

Závěrem autoři pojednávají o těchto nových léčbách, o studiích podporujících jejich klinické použití a o vědeckém know-how, s jehož pomocí byly vyvinuty.

MUDr. Jaroslav Veselý