

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Unipoláris depressziók

Készítette: A Pszichiátriai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. A protokollok alkalmazási/érvényességi területe

- Enyhe vagy közepsúlyos, rövid ideje fennálló, szövődménymentes esetekben: háziorvos, pszichiátriai konzultációval.
- Súlyos, hosszabb ideje fennálló, az eddigi terápiákra nem reagáló, szövődményes esetekben: pszichiáter szakorvos.

2. A protokollok bevezetésének alapfeltétele

Jelen protokoll bevezetésének alapfeltétele a külső (szakmán kívüli) kontroll, melyet elsősorban a finanszírozó és adminisztratív szervek (Eü. Min., ÁNTSZ, önkormányzatok) és civil kezdeményezések (betegjogi szervezetek, médiumok) képesek hatékonyan gyakorolni. Kívánatos, hogy a pszichiátriai szakmai kollégium rendszeresen értékelje a protokoll betartását, és ajánlásokat fogalmazzon meg az eltérések csökkentésére, akár az elvek és módszertani előíratok, akár a gyakorlat pártjára állva. Jelen ajánlás részletes revíziójára az Egészségügyi Minisztériumnak az érintett szakmai kollégiumokat minden vonatkozó adminisztratív változás bevezetése előtt, de legalább két évente szükséges felszólítania.

3. Definíció

Az unipoláris depresszió mind előfordulási gyakoriságát, mind egyéni és társadalmi jelentőségét illetően a pszichiátria és az orvostudomány egyik legfontosabb problémája. A Világbank felkérésére, a Harvard Egyetem munkatársai által végzett felmérés szerint az unipoláris major depresszió 1990-ben a világon a negyedik leggyakrabban munkaképtelenséghez vezető betegség volt, és a 2020-ra szóló előrejelzések szerint az iszkémiás szívbetegség mögött a második helyen foglalja majd el (Murray és Lopez, 1996).

A depresszió a hangulati élet tartós, negatív irányú megváltozásával járó betegség, amelynek klinikai képét a pszichológiai, kognitív, vegetatív ill. szomatikus tünetek esetenként igen változatos kombinációja alkotja. A depresszió orvosi értelemben vett betegség és nem azonos a nemkívánatos külső környezeti tényezők által okozott rossz egyéni és társadalmi közérzettel. A depresszió diagnózisának felállításához meghatározott számú tünetnek meghatározott ideig kell fennállni. Az unipoláris depresszió súlyosságát illetően megkülönböztetünk major, ill. minor depressziót; ha utóbbi krónikus lefolyást mutat, és legalább két éve fennáll, disztímiás betegségről beszélünk. (American Psychiatric Association, 2000a).

4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Több évtizedes, intenzív kutatások és nemzetközi szakértői konszenzus alapján a *major depressziós epizód* kórisméje akkor állapítható meg, ha az alábbi kilenc tünet közül minimálisan öt legalább két hétig fennáll; az első két tünet közül valamelyiknek mindenképpen jelen kell lenni: 1. indokolatlanul szomorú hangulat, 2. az érdeklődés/örömkészség elvesztése, 3. jelentős fogyás vagy hízás, 4. inszomnia vagy hiperszomnia, 5. motoros nyugtalanság vagy gátoltság, 6. fáradtság, anergia, 7. értéktelenség érzése, önvád, büntudat, 8. csökkent gondolkodási, döntési és koncentrációs képesség, 9. öngyilkossági gondolatok, terv, kísérlet. A *minor depresszió* ill. *disztímia* diagnózisának

megállapításához az alábbi hét tünetből legalább háromnak kell teljesülni, és az első tünet mindenképpen jelen kell legyen: 1. szomorú hangulat, 2. étvágytalanság vagy fokozott étvágy, 3. inszomnia vagy hiperszomnia, 4. fáradékonyság, anergia, 5. csökkent önértékelés, 6. csökkent koncentrációs és döntési képességek, 7. reménytelenség érzése (American Psychiatric Association, 2000a). Az unipoláris depresszió (major depresszió ill. minor depresszió/disztímia) diagnózisa akkor állítható fel, ha a tünetek nem magyarázhatók jobban gyászreakcióval ill. egyéb definitív betegséggel (pl. hipotireózis, pszichoaktív szer használat) és az anamnézisben nem szerepel mániás vagy hipomániás epizód (utóbbi esetben bipoláris, tehát mániás-depressziós betegségről van szó) (WPA, 1992; American Psychiatric Association, 2000a).

5. A betegség leírása

5.1. Genetikai háttér, rizikótényezők

A major depresszió és a disztímia az esetek közel felében familiáris halmozódást mutat és bár a depresszióra való hajlam öröklésmenete még nem teljesen tisztázott, annyi már bizonyos, hogy genetikailag heterogén öröklődésről van szó. Ez a genetikai hajlam – különösen kedvezőtlen gyermekkori és felnőttkori élet-események hatására - a központi idegrendszer szerotonin, noradrenalin, ill. dopamin anyagcseréjének esékeny voltában nyilvánul meg. Az unipoláris major depresszió és a disztímia (minor depresszió) csak a tüneti kép súlyosságában és a betegség időtartamában különböznek egymástól, a genetikai hajlam, a pszichoszociális stresszorok szerepe, a biokémiai eltérések és a terápiás válasz azonos. Az unipoláris depressziók legfontosabb rizikótényezői a depresszió vonatkozásában pozitív családi anamnézis, a kora-gyermekkori pszicho-szociális stresszorok és az aktuális (felnőttkori) negatív életesemények vagy pszichoszociális stresszorok (Goodwin és Jamison, 1990; Trixler, 2003; Rihmer és Angst, 2004).

5.2. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon, jellemző életkor és nem

Az unipoláris major depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség. Nemzetközi adatokkal megegyezően hazai vizsgálatok szerint a betegség élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6%. (Szádóczky és mtsai, 2000; Füredi és mtsai, 2003; Rihmer és Angst, 2004). Magyarországon tehát minden adott hónapban közel 200 000 major depressziós beteggel kell számolni, akik közül csak mintegy 25-30% áll jelenleg orvosi (gyógyszeres) kezelés alatt. Az unipoláris minor depresszió és a disztímia a major depresszióhoz képest ritkább: a nemzetközi adatokhoz hasonlóan a hazai felnőtt lakosság körében a disztímia élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciái 4,5%, 0,8% és 0,5% (Szádóczky és mtsai, 2000; Rihmer és Angst, 2004).

Az unipoláris major depresszió és a disztímia nőkben kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Az unipoláris major depresszió minden életkorban kezdődhet, de a betegség legtöbbször a 20-30 életévek között (de nemritkán már a serdülőkorban) indul, a disztímia jellemző megbetegedési életkora a 12 és 16 évek között van. Unipoláris major depresszióhoz és disztímiához gyakran társul komorbid szorongásos betegség és személyiségzavar. A rekurrens major depresszió epizódjainak első és ismételt jelentkezése speciális szezonális mintázatot mutat (tavasszal és ősszel gyakoribb), az ún. *téli depresszió* az esetek több mint a felében nem az unipoláris, hanem a major depresszió-hipománia lefolyástípussal jellemezhető bipoláris II formakörbe tartozik. (Goodwin és Jamison, 1990; Rihmer és Angst, 2004).

5.3. Lefolyás, komplikációk

Az unipoláris major depresszió az esetek több mint 60 százalékában ismétlődő (rekurrens) vagy krónikus lefolyást mutat; az ismétlődő depressziós epizódok egyre hosszabbak, a tüneti kép pedig egyre súlyosabb. Disztímia esetén per definíciót nem krónikus állapotról van szó, és

a hosszú távú lefolyás során mind disztímiában, mind minor depresszióban az esetek több mint a felében major depresszióvá súlyosbodik a betegség. A nem kezelt depressziók gyakori komplikációi a tartós munkaképtelenség/korai rokkantosítás, a másodlagos alkohol/drog abúzus és dependencia, a fokozott szomatikus morbiditás és (főleg kardiovaszkuláris) mortalitás, valamint major depresszió esetén a kifejezetten emelkedett öngyilkossági rizikó. A depresszió a világon mindenütt aluldiagnosztizált és alulkezelt betegség; a fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban végzett populációs vizsgálatok szerint a major depresszióban szenvedő betegek csak kb. egyharmada-fele áll kezelés alatt (American Psychiatric Association, 1993; Goodwin és Jamison, 1990; Rihmer és Kiss, 2002; Rihmer és Angst, 2004).

II. Diagnózis

1. Anamnézis és exploráció

A depresszió diagnózisának megállapításához alapvető fontosságú a részletes (a szomatikus előzményekre és az esetleges gyógyszerallergiára is kiterjedő) autoanamnézis, valamint a beteg családtagjaitól esetleg a munkatársaktól, barátoktól nyert heteroanamnézis. Mivel a depresszió kórisméjének felállításában a pszichiátriai/pszichológiai tünetek feltérképezése alapvető fontosságú, a kórisme megállapításának fontos eszköze a célzott (szükség esetén megismételt), a beteg addigi életvezetését is feltérképező pszichiátriai vizsgálat (exploráció).

2. Fizikális vizsgálatok

A beteggel való első találkozáskor, vagyis a kivizsgálás során (és megfelelő gyanú esetén később is bármikor) szükséges a beteg rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálatának elvégzése, amelynek eredménye alapján szükség esetén egyéb kiegészítő vizsgálatok valamint célzott szakkonzíliumok elrendelése és lebonyolítása válhat szükségessé.

3. Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok, célzott szakkonzíliumok

Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció valamint a rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat alapján felmerülő gyanú, vagy terhesség lehetőségének fennállta esetén kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok és célzott szakkonzíliumok elrendelése válhat szükségessé. Ismert vagy újonnan felfedezett testi betegség esetén a megfelelő társ-szaktám igénybevétele, a velük való folyamatos együttműködés szükséges. A tudomány mai állása szerint olyan biológiai marker, vagy agyi képalkotó eljárás, amely a major depresszió/disztímia diagnózisát egyértelműen (magas szenzitivitással és specificitással) bizonyítaná, nincsen, ill. a rutin klinikai gyakorlatban nem érhető el. Ugyanakkor számos, az orvostudomány más területein régóta használt laboratóriumi vizsgálat adott esetben a differenciál-diagnózis és a terápiás hatékonyság vonatkozásában komoly segítséget nyújthat (pl. szérum kortizol-szint, pajzsmirigy funkció vizsgálat stb). Bizonyos gyógyszeres terápiák esetén (pl. lítium, antidepresszívumok, antiepileptikumok, antipszichotikumok stb.) az adott gyógyszerek szérumszintjeinek meghatározása szükséges vagy ajánlatos.

4. Célzott pszichológiai vizsgálat

Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció, esetleg a szomatikus kivizsgálás eredményének ismeretében szükség esetén indokoltá válhat klinikai pszichológus által végzett célzott pszichológiai exploráció és célzott pszichológiai, szükség esetén pszichológiai tesztvizsgálat is. A pszichológiai vizsgálatot a pszichiáter leggyakrabban differenciál-diagnosztikai okokból (pl. szkizoaffektív betegség, pszeudodemencia vagy valódi demencia), ill. a személyiségprofil meghatározása céljából kéri. A pszichológiai vizsgálati terv pontos meghatározása és az

alkalmazott pszichológiai tesztek kiválasztása a klinikai szakpszichológus kompetenciája; leggyakrabban az MMPI és Rorschach-teszteket használják, organikus kórképektől való eldifferenciálás esetén a MAWI és a Benton-tesztek jönnek elsősorban szóba. A depresszió súlyosságát mérő önkítöltő (pl. rövidített Beck skála, Zung skála, stb.) vagy a vizsgáló által kitöltött (Hamilton depresszió skála, Montgomery-Asberg skála, stb.) pszichometriai skálák nem diagnosztikai célokat szolgálnak, hanem a depresszió szűrésére (pl. rövidített Beck-skála) vagy az állapot súlyosságának megítélésére és dokumentálására valók.

Fontos, hogy a pszichológiai vizsgálatot célzottan, jól megfogalmazott kérdés-feltevés alapján kérjük, és a vizsgálat eredményétől függően, amennyiben szükségessé válik, a beteg további kivizsgálása és kezelése a klinikai pszichológus bevonásával a pszichiáter szakorvos irányítása mellett történjen.

5. Diagnosztikai besorolás, klasszifikáció

A rendelkezésre álló információk alapján, a vonatkozó tankönyvi alapismeretek birtokában (beleértve a DSM-IV tünettani leírásait is) az unipoláris major depresszió diagnózisa és kódolása a WHO által kiadott BNO-10 kritériumai szerint történik (WHO, 1992). Itt két nagy csoportba való besorolásra van lehetőség: Első (egyszeri) depressziós epizód (F32), ill. ismétlődő depresszió (F33). Mindkét esetben szükséges a lehetséges négy súlyossági fokozat meghatározása és kódolása is (Enyhe: F32.0, Közepes: F32.1, Súlyos-pszichotikus tünetek nélkül: F32.2, Súlyos-pszichotikus tünetekkel: F32.3). A reziduális kategóriák (Egyéb depressziós epizód: F32.8 és Egyéb ismétlődő depresszió: F33.8, valamint Nem meghatározott depressziós epizód: F32.9 és Nem meghatározott ismétlődő depresszió: F33.9) lehetőség szerint kerülendők és csak valóban indokolt esetben alkalmazandók.

A disztímia a tartós hangulati (affektív) zavarok csoportjában (F34) az F34.1 alatt kódolható. Definitív organikus betegséghez (pl. stroke, Parkinson-betegség, hipertónia, rosszindulatú daganatos kórképek, stb.) társuló, ill. az említett betegségek kialakulása után fellépő major vagy minor depresszió diagnosztizálható és kódolható organikus affektív zavarként is (F06.3), bár az esetek döntő többségében a szomatikus kórkép által provokált, vagy komorbid depresszióról van szó.

6. Differenciál-diagnosztika

Major depresszióban a betegség további differenciál-diagnózisa fontos terápiás és prognosztikai konzekvenciákat von maga után. Unipoláris major depresszió esetén differenciál-diagnosztikai probléma többnyire a pszichotikus súlyosságú depresszió és az idős korban kezdődő depresszió esetén merül fel. Előbbit a szkizofréniától és a paranoid pszichózistól, utóbbit a demenciától és egyéb organikus kórképektől kell elkülöníteni. Fontos differenciál-diagnosztikai szempont a bipoláris betegségtől való elhatárolás: az anamnézisben szereplő mániás vagy hipomániás epizódok (amelyek sokszor csak részletes auto- és heteroanamnézissel, ill. célzott biográfiai analízissel tárhatók fel) valamint az esetlegesen antidepresszívum által indukált rövidebb hosszabb (hipo)mániás időszakok bipoláris betegség depressziós epizódját igazolják. Abban az esetben, ha major depressziós beteg elsőfokú rokonai között bipoláris betegség fordult elő, a depresszió bipolárisnak tekintendő. Ennek jelentősége az antidepresszív farmakoterápia szempontjából alapvető fontosságú: bipoláris betegség depressziós fázisának hangulatstabilizáló nélküli kezelése (hipo)mániás fázisváltást, rapid ciklusú lefolyást és depressziós kevert állapotot (agitált depressziót) eredményezhet, rontva ezáltal a rövid és hosszú távú prognózist (Ghaemi és mtsai, 2000; Rihmer és Angst, 2004; Benazzi, 2003, 2005; Sharma és mtsai, 2005). A disztímiát az alkalmazkodási és a személyiségzavaroktól kell leggyakrabban elkülöníteni, bár ezek ugyanannál a betegnél ritkán egyszerre is előfordulhat.

Komorbid alkohol-, ill. drog-abúzus (dependencia) esetén meghatározandó a depresszió elsődleges vagy másodlagos jellege, mivel a rövid és hosszú távú terápia és a rehabilitáció szempontjából ennek is jelentősége van. Amennyiben a beteg kimeríti a major depressziós epizód vagy disztímia diagnosztikai kritériumait, szorongásos betegség vagy személyiségzavar egyidejű fennállása nem indokol differenciál-diagnosztikai megfontolásokat, mivel ilyen esetekben gyakori a komorbid szorongásos betegség és személyiségzavar: ilyenkor egyszerre több diagnózis is megállapítható.

A mai terápiás lehetőségek birtokában a major depressziók döntő többsége (akár háziorvosi szinten, pszichiátriai konzultációval) ambulánsan is eredményesen kezelhető. Súlyos, táplálkozási és egyéb negativizmus, szuicid veszély, a szükséges együttműködés hiánya, valamint súlyos komorbid pszichiátriai vagy testi betegség fennálta esetén, ill. akkor, ha az észlelő orvos úgy ítéli meg, hogy a beteg az aktuális állapota miatt hatékonyabban és biztonságosabban kezelhető kórházi körülmények között, feltétlenül hospitalizációra van szükség.

III. Terápia

III/1. Nem gyógyszeres kezelés

1. Pszichoedukáció

Bár formálisan nem tekinthető pszichoterápiának, a pszichoterápiás elemeket is magában foglaló pszichoedukáció (vagyis a beteg és családtagjai felvilágosítása, képzése a betegség tüneteit, a kezelési lehetőségeket, a terápiák hatásait, a kezelés tervezett időtartamát, várható mellékhatásait illetően) a depressziók kezelésének nélkülözhetetlen része. Feltétlenül tudatosítani kell azt is, hogy az antidepresszívumok hosszú távú szedése inkább egyfajta szubsztitúciós terápiát jelent, hasonlóan a hipertónia, a diabétesz vagy a hipotireózis kezeléséhez. Feltétlenül tudatosítani kell a betegekben és hozzátartozóikban, hogy az antidepresszívumokhoz nem alakul ki addikció és nem fordul elő abúzus; ezek a gyógyszerek nem manipulálják a személyiséget és még tartós szedés során sem károsítják az agyat. A szakszerűen végzett pszichoedukáció mind rövid, mind hosszútávon lényegesen javítja a beteg motiváltságát és együttműködését a kezelés minden formájával (Pagliaro és Pagliaro, 1995; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Bauer és mtsai, 2002 „B”; Rihmer és Pestalicy, 2003).

2. Szupportív egyéni pszichoterápia

A depressziós beteg kezelése során (akár ambuláns, akár osztályos keretek között történik), minden esetben szükséges az egyéni, szupportív jellegű pszichoterápiás betegvezetés. A beteget biztosítani kell arról, hogy panaszait megértjük és elfogadjuk, betegségét, vagyis a depressziót mai ismereteink alapján nagyon nagy valószínűséggel gyógyítani tudjuk. Amíg a terápia hatása nem jelentkezik, a beteg lényeges döntéseket ne hozzon. Ha munkáját a megszokott módon elvégezni nem tudja, emiatt önvádlna ne legyen, mert ennek oka nem jellemgyengeség vagy lustaság, hanem a betegség maga. A munkaképtelenség és az ezzel kapcsolatos felesleges önvádlások elkerülése végett szükség esetén betegállomány, folyamatos otthoni „felügyelet”, súlyos (negativizmussal vagy öngyilkossági tendenciákkal járó) esetekben pedig hospitalizáció javasolt. Amennyiben a beteget patológiás családi légkör veszi körül, amely mind a betegség újabb epizódjainak megjelenésében, mind a kezeléssel való elégtelen kooperációban szerepet játszhat, családterápia is indikált (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Füredi és mtsai, 2003; Kurimay és Füredi, 2003; Rihmer és Pestalicy, 2003).

3. Specifikus pszichoterápiák

Több strukturált pszichoterápiás módszerről bizonyították, hogy hatékonyak az unipoláris major depresszió akut kezelésében és a korai visszaesések megelőzésében. Az *interperszonális terápia*, a *kognitív és viselkedés-terápia*, valamint a *probléma-megoldás centrikus pszichoterápia*, mind bizonyítottan hatékonyak a major depressziók enyhe és közép súlyos (többnyire ambuláns) formáinak akut és hosszú távú kezelésében (Jarrett és Rush, 1994; Schulberg és mtsai, 1996; Balckburn és Moore, 1997; American Psychiatric Association, 2000b; Frank és mtsai, 2000; Mynors-Wallis és mtsai, 2000; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”). A gyógyszeres és specifikus pszichoterápiás módszereket ugyanazon vizsgálatban elemző 17 kontrollált, randomizált közlemény meta-analízise szerint a major depresszió akut kezelésében a legjobb eredményt a gyógyszeres és pszichoterápiás kezelések kombinációja adja (Pampallona és mtsai, 2004). Amennyiben a beteg specifikus pszichoterápiás kezelését (a megfelelő képesítéssel rendelkező) pszichológus végzi, ezt mindenképpen pszichiátriai vizsgálatnak kell megelőzni, a kezelőorvos és a pszichológus közötti konzultációs kapcsolatot ki kell építeni.

4. Fizikai aktivitás

További megerősítésre váró, (több nyílt, ill. randomizált, kontrollált) vizsgálat adatai szerint a rendszeres fizikai aktivitás (napi rendszerességgel végzett aerobic tréning) hatékony lehet major depresszióban mind fiatal, mind idős betegeknek. A jelenleg még rendelkezésre álló kevés adat miatt ezen módszerek adjuváns, ill. monoterápiaként való alkalmazásának lehetőségét depresszióban további vizsgálatoknak kell tisztázni (Lawlor és Hopker, 2001; Bauer és mtsai, 2002 „A”), de ettől függetlenül, a rendszeres testmozgás, valamint az ilyen programok spontán csoport és pszichoterápiás „hatása” depresszióban csak jótékony lehet.

5. Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT)

Az unipoláris depresszió kezelésében akár önmagában, akár gyógyszeres és egyéb terápiákkal kombinálva igen hatékony kezelési módok a részleges *alvásmegvonás*, ill. a főleg téli depresszió kezelésére alkalmas *fényterápia* (Bauer és mtsai, 2002 „A”). Bár a részleges alvásmegvonás önmagában is eredményes (viszont nem tartós hatású) a major és minor depressziók kezelésében, az antidepresszív farmakoterápia kiegészítéseként könnyen kivitelezhető és jól tolerálható eljárás. A beteg hajnali 1 órakor kel és aznap este legalább 20 óráig ébren van. A major és minor depressziós, ill. disztímiás betegek kb. 50-55 %-a igen jól reagál az alvásmegvonásra, különösen azok, akiknél a depresszió tüneteiben típusos napszaki ingadozás (reggel rosszabb) észlelhető. Ha a beteg reagál, az állapot gyorsan és látványosan javul, bár az esetek többségében a következő (rendes) alvás után csekély visszaesés szokott jelentkezni. Ha a beteg az első két-három alvásmegvonás után sem javul érezhetően, nonreszpondernek minősül. A kezelésre reagálóknál az ismételt alvásmegvonásokat heti két alkalommal (esetleg fenntartó kezelésként később heti egy alkalommal) célszerű javasolni. Pszichotikus depresszióban, ill. komorbid pánikbetegség esetén az alvásmegvonás a pszichotikus és szorongásos tüneteket fokozhatja, ezért – legalábbis monoterápia formájában – ilyen esetekben ne alkalmazzuk (Goodwin és Jamison, 1990; Benedetti és mtsai, 1999; Rihmer és Pestaloty, 2001; Bauer és mtsai, 2002 „A”).

A rendszeresen a késő őszi és téli hónapokban jelentkező unipoláris depressziók eseteiben a gyógyszeres terápia kiegészítéseként (de akár önmagában is) hatékony módszer lehet a fényterápia: 2500 lux intenzitású fény naponta két órán keresztül, vagy 10000 lux 30-40 percig (inkább reggel). A kezelést a tavasz beálltáig célszerű folytatni (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2000 „B”; Rihmer és Pestaloty, 2001; Bauer és mtsai, 2002 „A”).

Az *ECT* a depresszió hatékony kezelésének legrégebbi módszere, amely az újabb antidepresszívumok széleskörű elterjedésével lényegesen háttérbe szorult. Ma már csak szinte

kizárólag az ún. terápia-rezisztens depresszióban vagy extrém súlyos (stuporózus, heves agitációval járó), ill. masszív szuicid veszéllyel járó depressziós esetekben kerül alkalmazásra, néha azonban a korábbi hatékonyság alapján maga a beteg is kéri. Az elektrokonvulzív kezelés indikálható akkor is, ha a beteg valamilyen okból kifolyólag gyógyszert nem szedhet, ill. ha az 5-8 alkalommal végzett rövid altatás kisebb megterheléssel/veszéllyel jár a betegre nézve, mint a több hétig/hónapig tartó gyógyszeres kezelés. Az elektrokonvulzív terápiát mindig kellő szomatikus kivizsgálás után, altatásban és relaxációban, az invazív orvosi beavatkozásokra vonatkozó előírások betartásával végezzük (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 1993, 2000; Rihmer és Pestalicy, 2001, 2003; Bauer és mtsai, 2002 „A”). Részletekkel kapcsolatban lásd az ECT protokollt.

Előzetes, még további megerősítésre szoruló adatok szerint a major depresszió kezelésében hatékony lehet még két, viszonylag új eljárás: a *transzkraniális mágneses stimuláció (TMS)* és a *vágusz-stimuláció (VNS)* alkalmazása is, de ezen új módszereknek a terápiás arzenálban elfoglalt helyét ma még nem tudjuk pontosan meghatározni (Bauer és mtsai, 2002 „A”; Burt és mtsai, 2002).

III/2. Gyógyszeres kezelés

1. Általános irányelvek

Az unipoláris depresszió bármely klinikai manifesztációja esetén adekvát antidepresszív farmakoterápia szükséges. Mai ismereteink szerint nincsen univerzális antidepresszívum, és a depressziós betegek különböző csoportjai – a diagnosztikai kategóriáktól és az aktuális súlyosságtól függetlenül – különböző hatásmechanizmusú antidepresszívumokra reagálnak. Ennek magyarázata minden bizonnyal abban rejlik, hogy a depresszió nemcsak klinikailag és pszichoszociálisan, hanem biológiailag is heterogén betegség. A klinikai gyakorlatban használatos antidepresszívumok mindegyike (bár esetenként eltérő hatásmechanizmussal) a központi idegrendszer szerotonin, noradrenalin vagy dopamin anyagcseréjét befolyásolja, többnyire fokozza. A Magyarországon jelenleg forgalomban lévő, antidepresszívumként regisztrált készítmények (tri/tetraciklusos szerek, SSRI/SSRE és SNRI készítmények, kettős hatású ill. RIMA szerek) az I. táblázatban láthatók. Számos, dupla-vak, randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította, hogy a placebohoz képest (reszponder arány: 25-33%) ezen antidepresszívumok mindegyike szignifikánsan hatékonyabb (reszponder arány: 50-75%). Bár a depressziós betegek 50-75 %-a *reszpondernek* bizonyul (lényeges javulás vagy tünetmentesség) az első választott antidepresszívumra, a *remitterek* (tünetmentesség) aránya értelemszerűen ennél kisebb, mintegy 35-45 %. A tri- és tetraciklikus antidepresszívumokhoz képest az összes többi új generációs készítmény, bár hatástani csoportonként és szerenként eltérő jelleggel, de lényegesen kevesebb (antikolinerg, adrenolitikus, kardiotoxikus/arritmogén, hepatotoxikus stb.) mellékhatással rendelkezik, ezért a betegek rövid és hosszú távú együttműködése a terápiával határozottan jobb. Az újabb generációs készítmények további előnye, hogy még extrém nagy dózisokban is sokkal kevésbé toxikusak, így esetleges túladagolás során lényegesen kisebb a halálos kimenetel esélye. Mivel hatékonyságuk megegyezik a tri- és tetraciklusos antidepresszívumokéval, jóval előnyösebb mellékhatásprofiljuk miatt a depressziók kezelésében ma elsőként választandó szerként ajánlják őket (American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Bánki, 1996; Hirschfeld, 1999; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Thase és mtsai, 2001; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”; Rihmer és Pestalicy, 2003; Goldstein és mtsai, 2004).

2. Depresszió, antidepresszív kezelés és szuicídium

A súlyos (hospitalizált), de tartós kezelésben nem részesülő unipoláris major depressziós betegek 15-19 %-a öngyilkosságban hal meg, és az öngyilkosok 65-75 %-a (többnyire nem

kezelt) major depresszióban szenved halála idején (Goodwin és Jamison, 1990; Rihmer és Kiss, 2002; Rihmer és Angst, 2004). Meggyőző adatok bizonyítják, hogy az unipoláris depresszió eredményes akut és hosszú távú kezelése lényegesen csökkenti a további öngyilkossági kísérletek és a befejezett szuicídiumok számát (Goodwin és Jamison, 1990; Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Rihmer és Kiss, 2002, Baldessarini és mtsai, 2003). Kétségtelen ugyanakkor, hogy miközben evidenciának számít, hogy a súlyos, szuicidális depressziós betegeknek az antidepresszív farmakoterápia hatására bekövetkező javulással párhuzamosan csökken, ill. megszűnik a szuicid készlettség (Goodwin és Jamison, 1990; Beasley és mtsai, 1991; Montgomery és mtsai, 1995; Rihmer és Kiss, 2002), a randomizált, placebo-kontrollált tanulmányok adatai szerint az ilyen vizsgálatokban egyébként igen ritkán előforduló szuicídiumok a placebót kapó betegekhez képest valamivel gyakrabban lépnek fel az aktív készítményt szedők között. Kahn és mtsai (2003) kilenc, az FDA-hoz benyújtott randomizált, kontrollált antidepresszív vizsgálat (összbetegszám: 48277) adatait elemezve azt találta, hogy az SSRI-t, egyéb antidepresszívumokat és a placebót kapó betegek között az évente elkövetett befejezett öngyilkosságok aránya 0.58, 0.76 és 0.45 % volt (a különbség matematikailag nem szignifikáns). Az antidepresszívumok jól dokumentált, és a betegek döntő többségénél jelentkező szuicid-prevenációs hatása mellett, van tehát egy kis alcsoport, ahol a gyógyszer rontja a gyógyítani kívánt állapotot. Még megerősítésre szolgáló, legújabb adatok szerint az a csekély szubpopuláció a fel nem ismert, és unipoláris depresszióként kezelt bipoláris depressziós betegek közül kerül ki (Benazzi, 2003, 2005; Pomerantz, 2004; Akiskal és mtsai, 2005).

3. Az unipoláris depresszió akut antidepresszív farmakoterápia

3.1. A várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztása

A várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztásában a beteg (vagy elsőfokú vérrokona) esetleges megelőző, gyógyszeresen kezelt depressziós epizódja során mutatott klinikai válasz (akár pozitív, akár negatív is volt az), jelentős segítséget nyújt. Reuptake-gátló antidepresszívumokra nem reagáló betegek nagyon gyakran jól reagálnak MAO-bénítók (ill. RIMA) készítményre. Néhány további, még megerősítésre váró vizsgálat szerint a klinikai keresztmetszeti kép jellemzői is útmutatók lehetnek a gyógyszerválasztást illetően: a szorongással, szuicid tendenciákkal és kényszeres tünetekkel járó depressziók és a téli depresszió esetén inkább SSRI, míg gátolt, anergiás tüneti kép esetén inkább noradrenerg (maprotilin, reboxetin), valamint kettős hatású (noradrenerg és szerotonerg, pl. venlafaxin, mirtazapin, duloxetin, vagy noradrenerg és dopaminerg, pl. bupropion) antidepresszívumoktól várható jobb eredmény. Az ún. atípusos depressziós epizód esetén (hiperfágia, hiperszomnia, „fordított” napszaki ingadozás, stb.) elsősorban a MAO-bénítók, súlyos, melankóliás depresszióban inkább a triciklusos antidepresszívumok használnak (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Kasper, 1999; Bauer és mtsai, 2002 „A”). Az antidepresszívum kiválasztásában további szempontok még a gyógyszer mellékhatásai, az esetleges komorbid pszichiátriai és testi betegségek, valamint ezek kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatosan várható interakciók, és ritka esetekben (pl. extrém negatívizmus vagy nagyon súlyos állapot) a parenterális (intramuszkuláris vagy intravénás) alkalmazhatóság lehetősége (Goodwin and Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Bánki, 1996; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”; Rihmer és Pestalicy, 2001, 2003). Az infúziós formában is alkalmazható antidepresszívumok esetén (clomipramin, citalopram) a hatékonyság ugyan nem szignifikánsan jobb, de a javulás több nappal hamarabb jelentkezik (Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Moukaddam és Hirschfeld, 1994).

Az orbáncfűkivonat (*Hypericum perforatum extractum*) több, randomizált, kontrollált vizsgálat szerint szignifikánsan hatékonyabb a placebónál enyhe és közepsúlyos (de nem

súlyos) depresszióban (Bauer és mtsai, 2002a; Werneke és mtsai, 2004). Több kontrollált vizsgálat szerint a kis dózisú (50-100 mg/nap) amisulprid a triciklusos antidepresszívumokhoz és az SSRI készítményekhez hasonló arányban hatékony disztímiában (Montgomery, 2002; Rocca és mtsai, 2002).

3.2. Adagolás

Az antidepresszív gyógyszeres kezelésre az esetek döntő többségében per os formában kerül sor. Bár az antidepresszívumok hatékony adagja egyénileg különbözik, a minimális terápiás dózist (ld. 1. táblázat) mindenképpen el kell érni. Főleg ambuláns esetekben célszerű kisebb adagokkal kezdeni. A dozírozás mindig individuális és azt a beteg testsúlyához, életkorához, ill. egyéni érzékenységéhez kell igazítani. Mivel a betegek kb. 6-8 %-a lassú metabolizáló, náluk a szokványosnál kisebb adagok is komoly mellékhatásokat okozhatnak kezdetben, míg a populációban hasonló arányban előforduló gyors metabolizálók feltűnően jól tűrik még a szokványos terápiás dózissnál jóval magasabb adagokat is. Mivel az antidepresszívumok minimálisan 2-3 hét múlva hatnak (escitalopram, mirtazapin és venlafaxin esetén ez az időszak rövidebb), antidepresszívumot váltani ezen periódusban (ha csak súlyos mellékhatás nem indokolja) értelmetlen és felesleges. Parenterális (intramuszkuláris vagy intravénás cseppinfúzió) adagolásra elsősorban gyógyszer-negatívizmus vagy súlyos felszívódási zavar esetén van szükség; infúziós alkalmazás esetén a hatás néhány nappal hamarabb jelentkezik. A beteget az antidepresszív kezelés megkezdésekor - a mindenkor kötelező pszichoedukáció részeként - fel kell világosítani a készítmény várható mellékhatásairól, ill. arról, hogy lényeges javulás csak a második hét eltelte után várható. A kezelést kezdettől fogva minden esetben egyéni, támogató pszichoterápiával kell kombinálni.

Nem, vagy nem eléggé javuló betegnél a harmadik héten a napi adag fokozatos további emelése szükséges, egészen az ajánlott maximális dózisig (ha a beteg közben folyamatosan javul, és jól tolerálja a szert, akár tovább is, mert lehet, hogy gyors metabolizáló). Ha a beteg állapota 3-4 hét elteltével érezhetően és fokozatosan javul, az adott antidepresszívumot célszerű tovább adagolni, esetleg augmentációs technikákkal (lítium, pajzsmirigy-készítmények, folsav, pindolol stb., ld. később) a hatás fokozását megkísérelni (Bánki, 1996; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”; American Psychiatric Association 1993, 2000 „B”; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Morris és mtsai, 2003; Papakostas és mtsai, 2004; Rihmer és Pestalicy, 2001, 2003).

3.3. Antidepresszívum-váltás, augmentáció

Ha a beteg állapota 4-5 hét elteltével csak minimálisan, vagy egyáltalán nem javul (markáns romlás esetén még hamarabb), és a látszólagos gyógyszer-rezisztenciát okozó tényezők (ld. alább) kizárhatók, a következő lehetőségek közül kell választani:

1. Egy másik (esetleg ugyanazon) hatástani csoportba tartozó antidepresszívumra való átváltás (1. táblázat).
2. Az eddig alkalmazott antidepresszívum hatásának augmentációja lítiummal, pajzsmirigy-készítményekkel (T-3, T-4), folsavval vagy pindolollal, esetleg részleges alvásmegvonással.
3. Az eddig alkalmazott antidepresszívum (esetleg kissé csökkentett dózisának) kombinációja egy más hatástani csoportba tartozó antidepresszívummal (pl. SSRI+SNRI vagy SSRI+kis dózisú tri/tetraciklusos szer, vagy SSRI+mianserin, esetleg SSRI+kettős hatású szer pl. bupropion vagy mirtazapin stb., ld. 1. ábra).
4. Ha előbb nem történt meg, a kezdettől fogva alkalmazott szupportív pszichoterápia mellé speciális pszichoterápiás technikák bevezetése (ld. később).
5. Ha a másodikként választott antidepresszívum RIMA készítmény (moclobemid) akkor az esetleges súlyos interakciók elkerülése végett az elsőként alkalmazott antidepresszívum

kiürülésének idejét is figyelembe kell venni: ez fluoxetin esetében 4-5 hét, míg a többi antidepresszívumot illetően kb 1 hét. Ha RIMA antidepresszívumról egyéb készítményre váltunk, egy nap szünet elégséges, míg irreverzibilis MAO gátlóról (pl. nialamid, fenelzin) egyéb antidepresszívumra való váltás esetén kb. 14 nap szünetet kell tartani (American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Bánki, 1996; Bauer és mtsai, 2003 „A”, 2003 „B”; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Morris és mtsai, 2003; Papakostas és mtsai, 2004; Rihmer és Pestaloty, 2003).

3.4. Mellékhatások, interakciók, kontraindikációk

Az antidepresszív farmakoterápia során, különösen kezdetben, jelentkezhetnek mellékhatások (1. táblázat), amelyek azonban (főleg az új generációs készítmények esetén) gyakran enyhék, átmenetiek és a kezelés megszakítását nem indokolják. Általánosságban véve a tri- és tetraciklusos szereknek több és potenciálisan veszélyesebb mellékhatásaik vannak (ortosztatiukus hipotónia, delírium, fáradékonyság/álmosság, obstipáció, látászavar, kardio- és hepatotoxikus hatás, kognitív funkciók romlása, testsúlygyarapodás, szexuális jellegű mellékhatások, szájszárazság, stb). Az SSRI antidepresszívumok esetében súlyos, potenciálisan veszélyes mellékhatások (az ún. szerotonin-szindróma kivételével) gyakorlatilag nem fordulnak elő, leggyakrabban a gasztrointesztinális panaszok (hányinger, hasmenés), fejfájás, hosszú távon pedig esetleg szexuális zavarok és testsúlygyarapodás észlelhető. A szerotonin-szindróma szerencsére ritkán fordul elő, és általában több, szerotonerg hatású készítmény, pl. SSRI és MAO bénító/RIMA szerek (többnyire felesleges) kombinációja során alakul ki. Tünetei: hányinger, hányás, fokozódó tremor, hasmenés, hidegrázás, hiperreflexia, mozgásinkoordináció, profúz izzadás, hiperpirexia, szomnolencia, zavartság. A szerotonin-szindróma kezelése: az adott készítmények elhagyása, tüneti terápia (folyadékpótlás, lázcsillapítás) valamint szerotonin-antagonisták (ciproheptadin, chlorpromazin, levomepromazin) adása. (Lane és Baldwin, 1997; Bauer és mtsai, 2002 „A”; Rihmer és Pestaloty, 2003).

Az SSRI és SNRI kezelés első napjaiban viszonylag ritkán fellépő feszültségfokozódás, agitáció, inszomnia, anxietas az átmenetileg (vagy tartósan) együtt alkalmazott nagy potenciálú benzodiazepinek (alprazolam, clonazepam) és a korszerű altatók (zolpidem, zopiclon, zaleplon) adásával kivédhető és kezelhető. Venlafaxin esetében gasztrointesztinális panaszok, inszomnia, esetleg vérnyomás-emelkedés, mirtazapin kezelés során (főleg kezdeti) álmosság és testsúlygyarapodás, bupropion alkalmazásakor agitáció, inszomnia szokott előfordulni, amelyek a már említett szorongásoldók és altatók adásával kontrollálhatók (American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Rihmer és Pestaloty, 2003).

Az új generációs (SSRI, SNRI, kettős hatású) antidepresszívumoknak a tri- és tetraciklusos készítményekhez képest a máj citokróm P-450 enzimrendszeren kifejtett interakciós potenciáljuk is enyhébb, a klinikailag jelentős interakciók aránya csekély. Elsősorban néhány kardiovaszkuláris (béta-blokkolók, antiaritmiás szerek) és antikoaguláns készítmény valamint clozapin együttes alkalmazásánál kell erre figyelemmel lenni, különösen azon antidepresszívumok esetén, amelyek a CYP-450 rendszer 1A2 és 2C (fluvoxamin) valamint 2D6 (fluoxetin és paroxetin) izoenzimein metabolizálódnak. Klinikailag szignifikáns interakciók viszonylag ritkán fordulnak elő, és az esetek többségében a dózisok megfelelő korrekciójával a probléma megoldható (Bánki, 1996; American Psychiatric Association, 2000 „B”, Bauer és mtsai, 2002 „A”; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Rihmer és Pestaloty, 2003; Rihmer és mtsai, 2003).

Az antidepresszívumok, antipszichotikumok és egyéb pszichotróp szerek abszolút ellenjavalltak az adott készítményre vonatkozó allergiás reakció esetén. Lítium előrehaladott (jelentősen beszűkült funkcióval járó) vesebetegség, antiepileptikumok súlyos májbetegség

esetén kontraindikáltak. Az unipoláris depresszió kezelésében használatos gyógyszerek relatív kontraindikációit a súlyos mellékhatások képezik. Szerencsére a rendelkezésre álló sok készítmény közül többnyire megtalálható a legoptimálisabb (hatásában maximális, mellékhatását illetően minimális) gyógyszer vagy gyógyszer-kombináció (Bánki, 1996; American Psychiatric Association, 2000 „B”; Bauer és mtsai, 2002 „A”; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999).

3.5. *Adjuváns pszichotróp gyógyszerelés*

Bár elvileg mindig törekedni kell monoterápiára, a depressziós beteg kezelése során (különösen a kezdeti stádiumban) ez csak ritkán valósítható meg, ill. többnyire nem is indokolt. Az antidepresszívumok mellett kezdettől fogva alkalmazott kis- vagy közepes dózisú (nagypotenciálú) benzodiazepinek a hatást gyorsítják még akkor is, ha definitív szorongás vagy komorbid szorongásos betegség nem észlelhető. Szorongással, agitációval, súlyos inszomniával és közvetlen szuicid veszéllyel járó esetekben mindig szükséges nagypotenciálú benzodiazepinek (és/vagy altatók) beállítása, de ha a pszichomotoros nyugtalanság jelentős mértékű, átmenetileg kis dózisú atípusos antipszichotikum adására is szükség lehet. Mivel a lítium öngyilkosság-megelőző hatása még a non-reszpondereknél is kimutatható, nagy szuicid késztetéssel járó unipoláris depressziós betegeknek a lítium adjuváns alkalmazása is ajánlott lehet. Depressziós kevert állapot esetén (major depresszió+2 vagy több hipomániás tünet), ill. agitált depresszióban (amely jelentős átfedést mutat a depressziós kevert állapotokkal) kezdettől fogva hangulatstabilizátort vagy atípusos antipszichotikumot is kell adni az antidepresszívum mellé (Furukawa és mtsai, 2001; Smith és mtsai, 2002; Benazzi, 2003, 2005; Benazzi és mtsai, 2004; Akiskal és mtsai, 2005).

Az unipoláris major depresszió pszichotikus megnyilvánulási formája esetén az antidepresszív és anxiolitikus kezelést mindenképpen kis vagy közepes dózisú (elsősorban atípusos) antipszichotikummal is ki kell egészíteni. Az antipszichotikum dózisa az állapot javulásával párhuzamosan (a pszichotikus tünetek mérséklődésével) csökkentendő, és az esetek többségében még a depresszió teljes gyógyulása előtt elhagyandó; ellenkező esetben az antipszichotikumok (főleg az első generációs szerek) a teljes gyógyulást gátolhatják is. Ugyanakkor a legújabb adatok szerint néhány atípusos antipszichotikum (olanzapin, quetiapin) önmagában, vagy lítiummal együtt alkalmazva definitív antidepresszív hatással is rendelkezik, bár ennek alapján mégsem nevezzük antidepresszívumoknak ezen készítményeket (Ahrens és Müller-Oerlinghausen 2001; American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Bauer és mtsai, 2002 „A”; Baldessarini és mtsai, 2003; Rihmer és Pestalicy, 2003; Tohen és mtsai, 2003; Berk és Dodd, 2005).

3.6. *Farmakoterápia-rezisztens depresszió*

A farmakoterápia-rezisztens depresszióról – fogalmát a legtágabban értelmezve – akkor beszélhetünk, ha két, adekvát dózisú és időtartamú antidepresszív kúra sikertelen volt, ill. a beteg állapota lényegesen nem javult (esetleg romlott). A farmakoterápia-rezisztens depressziót kutatási fogalomként szűkebben értelmezik, általában 3 különböző hatástani csoportba tartozó antidepresszívum és legalább egy augmentációs stratégia alkalmazásának eredménytelensége esetén. Az ilyen esetek kezelése során az első lépés a beteg pszichoszociális helyzetének, biológiai tényezőinek és szomatikus állapotának újraértékelése (beleértve a diagnózis esetleges revízióját is), ezzel együtt a farmakoterápia rezisztenciát eredményező tényezők kutatása. A leggyakrabban a következőkkel kell számolni: 1. non-compliance, 2. szomatikus komorbiditás (szubklinikus vagy manifeszt hipotireózis, egyéb endokrin betegségek, incipiens demencia, agydaganat, pankreas karcinóma stb.), 3. a szomatikus betegség kezelésére használt gyógyszerek mellékhatása (szteroidok, alfa-interferon, antikoncipiensek, inadekvátan alkalmazott béta-blokkolók és Ca-csatorna gátlók

stb.), 4. farmakogenetikai ok: genetikusan meghatározott gyors metabolizmus, amely miatt a beteg a szokványos terápiás dózisok többszörösét is igényelheti, 5. komorbid pszichiátriai betegség (alkohol-vagy drog abúzus, szorongásos betegség, anorexia, személyiségzavar stb.), 6. inadekvát indikációban és dózisban alkalmazott (elsősorban típusos) antipszichotikum, 7. folsav-hiány, B-12 hiány, kórosan alacsony ösztrogén/tesztoszteron szint, 8. enzim-indukció (alkohol, carbamazepin, erős dohányzás és túlzott koffein-fogyasztás, orbáncfű-kivonatok stb.), 9. depressziós kevert állapot (két vagy több hipomániás tünet major depresszió belül), 10. fel-nem ismert bipolaritás (az anamnézisben szereplő, akár csak 2-3 napos hipomán epizódok, markáns ciklotím vagy hipertím temperamentum, bipoláris betegség az elsőfokú rokonok között). Utóbbi két állapot jól reagál lítium, ill. kis dózisu, típusos, de főleg atípusos antipszichotikum hozzáadására.

Amennyiben a depresszió a fenti tényezők eliminálása és korrigálása (szükség esetén célzott pszichoterápia alkalmazása) után sem javul, a valódi terápia-rezisztencia ténye megállapítható. Ilyenkor többféle antidepresszívum kombinálása, (akár reuptake-inhibitorok és RIMA készítmény nagyon kis dózissal induló, óvatos együttadása), ismételt augmentációs technikák (akár több szerrel is egy időben), és részleges alvásmegvonás együttes alkalmazása, ill. ECT javasolt. Fontos annak megjegyzése is, hogy a mindennapi gyakorlatban terápia-rezisztensnek tartott depressziós betegek jelentős hányada aktuálisan inadekvát kezelésben részesül (American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Bauer és mtsai, 2002 „A”; Morris és mtsai, 2003; Benazzi, 2003, 2005; Papakostas és mtsai, 2004; Rihmer és Pestaloty, 2001, 2003; Akiskal és mtsai, 2005; Sharma és mtsai, 2005).

4. Az unipoláris depresszió fenntartó gyógyszeres kezelése

Mivel az unipoláris major depresszió epizodikusan zajló formái esetén a depressziós epizód hossza általában 3-9 hónapig tart, a sikeres farmakoterápia ezen időn belüli elhagyása után a beteg nagyon nagy valószínűséggel még ugyanabba a depressziós epizódba visszaesik. Ennek elkerülése végett, annak ellenére, hogy a beteg teljesen tünet- és panaszmentes, a kezelést a biztonság kedvéért a „gyógyulás után” még legalább 6-7 hónapig folytatni kell: az antidepresszívum adagját (ha csak a mellékhatások nem indokolják) ne csökkentsük, de a kezdetben együtt alkalmazott anxiolitikumok, altatók stb. lassan elhagyhatók. Ha a beteg az akut terápia során az antidepresszívum + augmentáló szerek hatására gyógyult, ezt a kombinációt hosszútávon célszerű megtartani. Bár unipoláris depresszió fenntartó és profilaktikus kezelése során az akut fázis terápiájában bevált antidepresszívumot preferáljuk, a hosszú távú lítium kezelés önmagában, ill. az antidepresszívummal kombinálva bizonyítottan hatékony, főleg a szuicid kísérleten átesett betegeknél. Három vagy több megelőző depressziós epizód esetén, valamint agitált depresszióban (amely utóbbi a mai ismereteink szerint a bipoláris spektrum legenyhébb manifesztációja), szintén jó hatás várható a lítiumtól és feltehetőleg egyéb fázis profilaktikumtól, akár már az akut és fenntartó terápia szakában bevezetve (Goodwin és Jamison, 1990; Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Reimherr és mtsai, 1998; Bauer és mtsai, 2002 „A”; Baldessarini és mtsai, 2003; Benazzi 2003, 2005; Benazzi és mtsai, 2004; Akiskal és mtsai, 2005; Sharma és mtsai, 2005). Ugyanez vonatkozik értelemszerűen a major depresszió krónikus formáira, valamint a disztímiára is; ilyenkor a már bevált antidepresszívumot, ill. gyógyszer-kombinációt, az antidepresszívum adagjának csökkentése nélkül legalább két évig (sokszor ennél is jóval tovább) folytatni kell.

Ha a gyógyszermentesség mellett döntöttünk, nagyon fontos, hogy az antidepresszívumot rendkívül lassan, lépcsőzetesen, (akár 4-6 hónapig tartó leépítéssel) hagyjuk el, mivel a gyors elhagyás (akár az adag pár hétig tartó felezésével is) jelentősen megnöveli a visszaesés esélyét. Az igen lassú ütemben történő leépítés kivédi a diszkontinuációs szindróma felléptét is, amelynek egyes tünetei (inszomnia, fáradékonyság, irritabilitás, szédülés, fejfájás stb.)

hasonlíthatnak a relapszus tüneteire. A diszkontinuációs szindróma nem betegség specifikus, hanem gyógyszer specifikus, általában nem súlyos és rendszerint pár nap alatt megszűnik. Az antidepresszívumok közül leginkább azon készítmények hirtelen elhagyásakor jelentkezik, amelyek antikolinerg mellékhatással is rendelkeznek.

Ha 6-8 hónap elteltével az antidepresszívum lassú, fokozatos elhagyása után a beteg rövid időn belül visszaesik, a depressziós epizód – legalábbis kémiai szinten – még nem zajlott le, és a bevált gyógyszerelést azonnal vissza kell állítani. Fontos, hogy a beteg depressziójának kezelését az akut fázisban a teljes tünetmentességig folytassuk: reziduális szimptomák jelenléte ugyanis nagymértékben megnöveli a korai relapszusok, ill. az újabb fázisok megjelenésének esélyét. Ha a gyógyszerek teljes elhagyása után a beteg továbbra is jól van, az aktuális depressziós epizódja biológiai szinten is megszűnt, de ettől függetlenül (főleg ha a jelen epizód már nem az első volt) újabb epizódok megjelenésével számolni kell. Unipoláris depresszióban ezt pontosan előre megjósolni nem lehet, de ha az anamnézisben legalább két depressziós epizód szerepel, az újabb depressziós epizódok fellépésének esélye igen nagy, a harmadik epizód után pedig újabb depresszió megjelenése szinte biztosra vehető. Ilyenkor hosszú távú, akár évtizedekig tartó profilaktikus kezelésre van szükség. (American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Judd és mtsai, 1998; Reimherr és mtsai, 1998; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”; Rihmer és Pestalicy, 2001, 2003).

5. Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése

Az unipoláris depresszió profilaktikus kezelése során a fenntartó kezelés éveken, évtizedeken keresztül tartó folytatásáról van szó, ami egyben a beteg tartós gondozását is jelenti. A rendszeres, előre meghatározott időpontban történt találkozások (kezdetben havonta, majd két, ill. háromhavonta) során a beteg pszichés állapotának követése mellett szükséges az alapvető testi paraméterek és az esetleges gyógyszer-mellékhatások figyelemmel kísérése. Különös figyelmet kell fordítani az esetleges szexuális mellékhatásokra és testsúlygyarapodásra, mivel ez a két nemkívánatos hatás fordul elő leggyakrabban az antidepresszívumokkal folytatott hosszú távú kezelés során, és mindkettő alapvetően befolyásolja az életminőséget.

Enyhe, szubszindrómális tünetek megjelenése esetén semmiképpen sem tanácsos gyógyszert váltani, az eddig alkalmazott gyógyszerek adagjának emelése, sz.e. átmenetileg kiegészítő anxiolitikus terápia vagy altató beállítása célszerű. Ha a beteg a profilaktikus kezelés során mégis egyértelműen visszaesik, tisztázni kell ennek lehetséges okait: 1. önkényes gyógyszerelhagyás, 2. enzimindukáló gyógyszerek (pl. carbamazepin, makrolid antibiotikumok, antimikotikumok, orbáncfű-kivonat) vagy koffein, alkohol, erős dohányzás miatt pontos gyógyszereszedés mellett is lecsökkent szérumszint, 3. közben kialakult szubklinikus vagy manifeszt hipotireózis, 4. felszívódási zavarhoz vezető gasztrointesztinális betegség, 5. korábban fel nem ismert bipolaritás (ez a terápia-rezisztencia egyik leggyakoribb oka, ilyenkor feltétlenül hangulat-stabilizátort is be kell állítani), 6. súlyos, akut stresszorként értékelhető negatív életesemény (American Psychiatric Association, 2000 „B”; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”; Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület, 1999; Benazzi, 2003, 2005; Rihmer és Pestalicy, 2003; Rihmer és mtsai, 2003; Sharma és mtsai, 2005). Amennyiben a fent részletezett tényezők kizárhatók és a beteg állapota azok eliminációja után sem javul, nagyon valószínű, hogy a beteg annak idején nem az adott antidepresszívumra, hanem spontán gyógyult. Ilyenkor vagy lítium hozzáadására, vagy új, más hatástani csoportba tartozó antidepresszívum beállítására van szükség. (American Psychiatric Association, 1993, 2000 „B”; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”; Rihmer és Pestalicy, 2003). Nem kontrollált klinikai megfigyelések szerint az SSRI-ra beállított, tartósan tünetmentes betegeknel a téli hónapokban (a gyógyszerek pontos, változatlan szedése mellett) néha enyhébb visszaesés

észlelhető: ilyenkor az SSRI dózisének kb. 50 százalékos átmeneti megemelése javasolt. Ha unipoláris depressziós betegnél a hosszú távú követés során hipomániára gyanús tünetek jelennek meg vagy manifeszt hipománia/mánia alakul ki, az antidepresszívum csökkentése/elhagyása mellett fázisprofilaktikum (sz.e. antipszichotikum) bevezetése indokolt, és a beteget a továbbiakban a bipoláris betegségben érvényes szempontok szerint kell kezelni (Goodwin és Jamison, 1990; Ghaemi és mtsai, 2000; American Psychiatric Association, 2002; Bauer és mtsai, 2002 „B”; Benazzi, 2003; Sharma és mtsai, 2005).

6. Speciális szempontok az unipoláris depressziók kezelésében

6.1. Az unipoláris depresszió kezelése gyermek és serdülőkorban

A major depresszió pont-prevalenciája kisgyermekkorban 2-3%, adolescenseknél 3-5%, így a betegség felismerése és kezelése a gyermekpszichiátria egyik legfontosabb feladata (Park és Goodyer, 2000; Bauer és mtsai, 2002 „A”). Ugyanakkor szemben a felnőttkori depresszióval, a gyermekkori depressziók általában véve rosszabbul reagálnak antidepresszívumokra, és főleg a triciklusos szerekre, amelyek hatékonysága ebben a korosztályban alig haladja meg a placebóét. Ezzel szemben viszont az SSRI készítmények (elsősorban a fluoxetin) bizonyítottan hatékonyak gyermekkori depresszióban, ha hatékonyságuk (vagyis a rezponderek aránya) kisebb is, mint a felnőtt kori major depressziók eseteiben (Park és Goodyer, 2000; Bauer és mtsai, 2002 „A”; Whittington és mtsai, 2004). Gyermekkori major depresszióban családterápiás elemeket is magába foglaló specifikus pszichoterápiákat mindenképpen alkalmazni kell, súlyos major depresszióban antidepresszívumokkal együtt, és az extrém súlyos, közvetlen szuicid veszéllyel járó esetekben hospitalizáció és ECT is indikált (Park és Goodyer, 2000; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”). Adolescens major depressziós betegeknél alkalmazott kognitív-viselkedés terápia, a szisztematikus magatartás-családterápia és a nondirektív-szupportív pszichoterápia randomizált, kontrollált összehasonlítása során a leghatékonyabbnak az első kezelési mód bizonyult (Brent és mtsai, 1997).

A gyermekkori depresszió gyógyszeres kezelése során megjelenő szuicid magatartást vizsgálva Whittington és mtsai (2004) elemezték az összes, közölt és nem közölt randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit. Az összesen 2262, 6 és 18 év közötti major depresszióban szenvedő gyermek közül az aktív kezelésben részesülők 4.7 százalékánál, míg a placebót kapók 2.4 százalékánál észleltek szuicid fantáziákat, szándékot vagy kísérletet, de egyetlen egy beteg sem követett el befejezett öngyilkosságot. Az antidepresszívumok tehát gyermekkorban is jelentősen javítják a depressziót és csökkentik a szuicid rizikót a betegek többségénél, ugyanakkor egy kis, vulnérabilis alcsoportban (elsősorban a későbbiekben bipolárisra váló, vagy kevert tüneteket mutató betegeknél) agitációt, nyugtalanságot, diszfóriát, mániás-depressziós kevert állapotot, ill. hipomániás epizódokat okozhatnak, növelve ezzel a szuicid rizikót (Ghaemi és mtsai, 2000; Park és Goodyer, 2000; Benazzi, 2003, 2005; Faedda és mtsai, 2004; Pomerantz, 2004; Akiskal és mtsai, 2005). Mivel a bipoláris betegség fiatalabb korban kezdődik, mint az unipoláris depresszió, a gyermekkori major depressziók jelentős része potenciálisan bipoláris, amelynek jó klinikai markere a szülőknél esetlegesen előforduló bipoláris betegség (Goodwin és Jamison, 1990; Akiskal és mtsai, 2005). Ilyen esetekben az antidepresszívumot mindig hangulatstabilizáló gyógyszerekkel együtt (vagy azok bevezetése után), ill. szükség esetén anxiolitikumokkal kombinálva kell alkalmazni, és a betegek állapotának alakulására a szülők bevonásával különös figyelmet kell fordítani (Bottlender és mtsai, 2001; Faedda és mtsai, 2004; Pomerantz, 2004; Benazzi, 2005; Akiskal és mtsai, 2005).

6.2. Az unipoláris depresszió kezelése terhesség és szoptatás alatt

Terhesség és szoptatás alatt a nők jelentős hányadában észlelhető rövidebb-hosszabb ideig tartó hangulatzavar, nemritkán unipoláris major vagy mίνor depresszió, és ilyen esetekben az antidepresszív farmakoterápia speciális megfontolásokat igényel. A terhesség alatti gyógyszeres terápia lehetséges következményei: 1. teratogenitás, 2. perinatális szindrómák, 3. posztnatális fejlődési és magatartási következmények. Szemben a hangulatstabilizálókkal, a triciklusos és SSRI antidepresszívumok az eddig rendelkezésre álló adatok szerint nem növelik szignifikánsan a fejlődési rendellenességek és a koraszülések gyakoriságát, de néhány esetben kisebb születési súlyról, a csecsemőnél jelentkező enyhe megvonási tünetekről számoltak be. Több éves követéses vizsgálatok során az intrauterin időszakban SSRI expozíciónak kitett gyermekek fejlődése nem mutatott eltérést a kontroll társaikhoz képest. Mivel hosszabbtávú (10-20 éves) követéses vizsgálatok még nincsenek, így kérdéses, hogy a döntően fiatal felnőtt korban kezdődő affektív és szorongásos betegségek előfordulási gyakoriságára a magzati korban (különösen az első hetekben) átélt antidepresszívum expozíció milyen hatással van. A lítium kardiovaszkuláris fejlődési zavart (Ebstein-anómália) okozó hatása sokkal ritkább, mint régebben hitték, a carbamazepin kb.1%, a valproát származékok kb. 3-5 %-ban okoznak velőcsőzáródási anomáliákat. A terhesség alatt jelentkező depresszió kezelésére enyhébb (nem szuicidális) esetekben elsősorban célzott pszichoterápia javasolt, téli depresszióban fényterápia, nem komplikált terhességben esetleg részleges alvásmegvonás (figyelembe véve az alvásmegvonás napján néha jelentkező szimpatikotóniát, extrém ritkán uterusz kontrakciókat) is alkalmazható. Súlyos esetekben a terhesség alatt is nagy biztonsággal kivitelezhető ECT is szükséges lehet (Bauer és mtsai, 2002 „A”; Szádóczky és Németh, 2002 „A”, 2002 „B”; Weissman és mtsai, 2004).

A depresszió kezelésében használatos gyógyszerek többnyire megjelennek az anyatejben, de szerencsére igen alacsony koncentrációban. A triciklusos antidepresszívumokkal, SSRI készítményekkel és a moclobemiddel kapcsolatos vizsgálatokban a csecsemőben mérhető szérumszintek az anyai szérum koncentráció 1-6 %-ának felelnek meg, vagy ki sem mutathatók. A relatíve legmagasabb koncentráció az anyatej első cseppjeiben és az utolsó frakciójában mutatható ki. A lítium és a carbamazepin viszonylag magas (40-60%), a valproát relatíve kisebb (5-10%) koncentrációban jelenik meg az anyatejben, ezért ilyen gyógyszereket szedő anya esetében (ha a nagy visszaesési rizikó miatt az említett szerek még néhány hónapra sem hagyhatók ki) a szoptatást célszerű mellőzni. Általános alapelvként kimondható, hogy a terhes és szoptató anya depressziójának kezelését mindig a kockázatok és előnyök gondos mérlegelése után, messzemenően individuálisan, a családtagok bevonásával és fokozott ellenőrzés mellett kell végezni (American Psychiatric Association, 2000 „B”; Bauer és mtsai, 2002 „A”; Szádóczky és Németh, 2002 „A”, 2002 „B”; Weissman és mtsai, 2004).

6.3. Az unipoláris depresszió kezelése idős korban

A major depresszió és a disztímia prevalenciája idős korban sem csökken. Időskorú depressziós betegek gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének irányelvei sokban megegyeznek az eddig tárgyaltakkal, de ilyen esetekben a következő speciális szempontokra kell figyelemmel lenni.

1. Idős korban kerüljük a tri- vagy tetraciklusos készítményeket, és előnyösebb mellékhatás-profiljuk miatt válasszunk új generációs (SSRI, SSRE, SNRI, RIMA, kettős hatású) szereket.
2. Idős depressziós betegeknél az antidepresszívumra adott terápiás válasz lassabban alakul ki, és sokszor kisebb dózisok is elégségesek.
3. A többnyire mindig jelenlévő komorbid testi betegségekre, ill. az azokra alkalmazott gyógyszerekkel való interakciókra figyelemmel kell lenni.

4. Farmakoterápia-rezisztens, súlyos, szuicid veszéllyel járó esetekben altatásban és relaxációban végzett ECT is szóba jön, amely adott esetben kevesebb megterheléssel járhat a beteg számára, mint a gyógyszeres terápia.
5. Idős depressziós beteg kezelése során különös figyelmet kell fordítani a gondozásra és a kellő szociális támogatás megszervezésére.
6. Amennyire csak lehetséges, kerüljük a hospitalizációt; erre leginkább súlyos, szuicid veszéllyel járó esetekben, ill. egyedül élő, kooperáló hozzátartozóval nem rendelkező betegnél kell gondolni (American Psychiatric Association, 2000 „B”; Katona, 2000; Bánki, 1996; Bauer és mtsai, 2002 „A”, 2002 „B”)

IV. rehabilitáció

V. Gondozás

A remisszióba került unipoláris major depressziós betegnél az akut fázis terápiájában bevált kezelést még legalább 6-7 hónapig (krónikus major depresszióban 3-5 évig) folytatni kell, a korai visszaesés megelőzése végett. Ha ennél rövidebb idő alatt abbahagyjuk a terápiát, a beteg a még le nem zajlott (tehát ugyanazon) depressziós epizódba visszaesik. Első, esetleg második major depressziós epizód után, a jelzett idő elteltével a gyógyszeres kezelés (az adagok lassú, fokozatos csökkentésével) megszüntethető. A rövid távú visszaesés ennyi idő múlva már igen ritka, és csak a közben krónikussá vált depressziók esetében észlelhető, de a már bevált terápia visszaállításával ismét elérhető a remisszió. Második depressziós epizód után az újabb epizódok megjelenésének esélye olyan nagy, hogy a kezelést célszerű 4-5 évig, harmadik epizód után pedig 10-15 (akár még hosszabb) ideig is folytatni. Disztímia esetén (tekintettel a betegség krónikus jellegére) a remisszió elérését követően a kezelést minimálisan még két évig (ideálisan 3-5 évig) kell folytatni.

A hosszú távú kezelés során, a terápia akut szakában esetlegesen alkalmazott kiegészítő anxiolitikumokat és altatókat célszerű fokozatos csökkentés után elhagyni (ezt többnyire a betegek maguk is igénylik) és a gyógyszeres kezelést monoterápia formájában folytatni. Azon betegeknek, akiknél az antidepresszívum akut hatása lítium vagy egyéb augmentáló szer (antiepileptikum, pajzsmirigy-készítmény stb.) hozzáadása révén vált teljessé, az augmentációként alkalmazott szert is célszerű hosszútávon megtartani. A gyógyszerre stabilan beállított depressziós beteget kezdetben havonta-kéthavonta, később három vagy négyhavonta szükséges kontrollra visszarendelni. Állapotromlás vagy komorbid egyéb (testi) betegség jelentkezése esetén a klinikai állapot, ill. a gyógyszerelés felülvizsgálata aktuálisan is szükséges. A közben esetlegesen kialakult inszomnia, ill. egyéb új, esetleg alarmírozó tünet esetén célszerű minél hamarabb beavatkozni. A hosszú távú gondozás mechanikus jellegének elkerülése végett mindvégig alkalmazni kell a szupportív elemeket is integráló pszichoterápiás megközelítést, és azon depressziós betegeknek, akik gyógyszeres és pszichoterápiás kezelés kombinált alkalmazására gyógyultak, a pszichoterápiát is hosszútávon kell alkalmazni. Amennyiben a beteg semmiképpen sem akar tartósan gyógyszert szedni, vagy egyéb, a tartós gyógyszerelést akadályozó tényező áll fenn (pl. terhesség, gyógyszer-intolerancia) kognitív-viselkedés terápia, ill. fenntartó interperszonális pszichoterápia hatékony lehet. Az antidepresszívumokhoz nem alakul ki addikció, és tudatosítsuk a betegekben és hozzátartozóikban, hogy nem jelent hozzászokást az, hogy a betegnek (akár pl. hipertónia vagy diabétesz esetén) a gyógyszereket évekig-évtizedekig szedni kell. Az unipoláris major depressziós betegek hosszú távú gyógyszeres kezelése és rendszeres gondozása nemcsak a visszaeséseket előzi meg, hanem jelentősen javítja a betegek életminőségét, lényegesen mérsékli a depresszió és szövődményei által okoz társadalmi kárt és anyagi veszteséget, és szignifikánsan csökkenti a további szuicid kísérletek számát és a

befejezett öngyilkosságok gyakoriságát is (Pagliaro és Pagliaro, 1995; Bánki, 1996; Frank és mtsai, 2000; Rihmer és Pestaloty, 2003; Bauer és mtsai, 2002 „B”; Baldessarini és mtsai, 2003).

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A megfelelő szakmai ellátás indikátorai egyedi és statisztikai szinten ragadhatók meg. Egyedi szinten a beteg állapotának javulását különböző pszichiátriai (objektív, tehát a vizsgáló által kitöltött) becslőskálákon, vagy a beteg által megválaszolt, szubjektív, ún. önkitöltős kérdőíveken szokás rögzíteni, de inkább csak a különböző klinikai kutatások és a gyógyszervizsgálatok során. A mindennapi klinikai gyakorlatban ezen módszerek (részben az időhiány miatt) nem alkalmasak az ellátás színvonalának objektíválására, azért sem, mert a beteg saját állapotának summás értékelése (romlott, változatlan, kicsit javult, sokat javult, teljesen tünetmentes) önmagában a legalkalmasabb és legautentikusabb vélemény. Statisztikailag megragadható szinten az osztályról elbocsátott betegek rehospitalizációs rátája, az osztályról való elbocsátás után még hosszabb ideig betegállományban lévők aránya, a szuicid kísérletek és befejezett szuicídium aránya jelenthetik a megfelelő indikátorokat. Ambulánsan kezdett terápia esetén a betegállományon és a szuicid eseményeken kívül objektív mutató lehet még az is, hogy az ambuláns kezelésbevétel követő egy bizonyos időn belül a betegek hány százalékát kellett mégis osztályos kezelés céljából kórházba utalni.

VI. Irodalomjegyzék

1. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 132-136.
2. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. The nosologic status of agitated „unipolar” depression re-conceptualized as a bipolar mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85: 245-258.
3. American Psychiatric Association (1993): Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1993;150 (Suppl.): 1-26.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text Revision. (DSM-IV-TR): American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 155 (Suppl.): 1-45.
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl. 1): 1-50.
7. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: Update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 5): 44-52.
8. Bánki MC. A depressziók ambuláns farmakoterápiája. *Psychiat Hung* 1996; 11: 45-54.
9. Bauer M, Whybrow P, Angst J és mtsai. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *W J Biol Psychiatry* 2002 „A”; 3: 5-43.
10. Bauer M, Whybrow P, Angst J és mtsai. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *W J Biol Psychiatry* 2002 „B”; 3: 69-86.

11. Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC és mtsai. Fluoxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Br Med J* 1991; 303: 685-692.
12. Benazzi F. How could antidepressants worsen unipolar depression? *Psychoter Psychosom* 2003; 72: 107-108.
13. Benazzi F, Koukopoulos A, Aksikal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry* 2004; 19: 85-90.
14. Benazzi F. Suicidal ideation and depressive mixed states. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 61-62.
15. Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E. Worsening of delusional depression after sleep deprivation: Case reports. *J Psychiat Res* 1999; 33: 69-72.
16. Berk M, Dodd S. Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Drugs* 2005; 65: 257-269.
17. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 328-334.
18. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Möller H-J. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63: 79-83.
19. Brent DA, Holder D, Kolko D és mtsai. A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family and supportive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 877-885.
20. Burt T, Lisanby SH, Sackheim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73-103.
21. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM és mtsai. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 47: 1093-1099.
22. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: A retrospective case review. *J Affect Disord* 2004; 82: 149-158.
23. Furukawa TA, Steiner DL, Young LT. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2002; 65: 173-177.
24. Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.). *A pszichiátria magyar kézikönyve, 3. kiadás.* Medicina, Budapest, 2003.
25. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804-808.
26. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ és mtsai. Duloxetine in the treatment of depression. A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 389-399.
27. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness.* Oxford University Press, New York, 1990.
28. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: Comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 326-335.
29. Jarrett RB, Rush AJ. Short-term psychotherapy of depressive disorders: current status and future directions. *Psychiatry* 1994; 57: 115-132.
30. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD és mtsai. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 50: 97-108.
31. Kahn A, Kahn S, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-792.

32. Kasper S. Bridging the gap between psychopharmacology and clinical symptoms. *Int J Psychiat Clin Pract* 1999; 3, (Suppl. 2): 17-20.
33. Katona CL. Managing and anxiety in the elderly patient. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (Suppl. 4): 427-432.
34. Kurimay T, Füredi J. Család-és párterápiák. In: Füredi J, Németh A, Tariska P. (szerk.) *A pszichiátria magyar kézikönyve, 3. kiadás, Medicina, Budapest, 2003, 611-621.*
35. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced serotonin synrome: Review. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 208-221.
36. Lawlor RW, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: Systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2001; 322: 763-767.
37. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A és mtsai. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment or major depression in primary care. *Br Med J* 1994; 320: 26-30.
38. Magyar Neuropszichofarmakológiai Egyesület. Az antidepresszív szerek alkalmazása. *Psychiat Hung* 999; 14: 591-598.
39. Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 5-13.
40. Montgomery SA. Dopaminergic deficit and the role of amisulpiride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (suppl. 4): 9-17.
41. Morris MS, Fava M, Jacques PF. Depression and folate status in the US population. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 80-87.
42. Moukaddam NJ, Hirschfeld RMA. Intravenous antidepressants: A review. *Depression and Anxiety* 2004; 19: 1-9.
43. Murray CJ, Lopez AD. *The Global Burden of Disease. World Health Organization, Geneva, 1996.*
44. Pagliaro LA, Pagliaro AM. Abuse potential of antidepressants. Does it exist? *CNS Drugs* 1995; 4: 247-259.
45. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G és mtsai. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 714-719.
46. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D és mtsai. Serum folate, vitamin B-12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: Predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1096-1098.
47. Park RJ, Goodyer IM. Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child and Adolesc Psychiat* 2000; 9: 147-161.
48. Pomerantz JM. Controversy over suicide risk in children and adolescents taking antidepressants: Lessons learned. *Drug Benefit Trends* 2004; 16: 526-528.
49. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM és mtsai. Optimal length of continuation therapy in depression: A prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1247-1253.
50. Rihmer Z, Pestalily P. A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczy E, Rihmer Z (szerk.) *Hangulatzavarok, Medicina, Budapest, 2001, pp. 320-353.*
51. Rihmer Z, Pestalily P. Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.) *A pszichiátria magyar kézikönyve, 3. kiadás, Medicina, Budapest, 2003, pp.541-554.*
52. Rihmer Z, Harmati L, Kecskés I. A kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata a depressziós és szorongásos kórképekkel. In.: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.) *A pszichiátria magyar kézikönyve, 3. kiadás, Medicina, Budapest, 2003, pp. 745-751.*

53. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipol Disord* 2002; 4 (Suppl. 1): 21-25.
54. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders - Epidemiology. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2004.
55. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L és mtsai. A comparison of paroxetine and amisulpiride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord* 2002; 70: 313-317.
56. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ és mtsai. Treating major depression in primary care practice: eight month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 913-919.
57. Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: Is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005; 84: 251-257.
58. Smith WT, Londeborg PD, Glaudin V és mtsai. Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? *J Affect Disord* 2002; 70: 251-259.
59. Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J, Füredi J. A hangulat és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv Hetil* 2000; 141: 17-22.
60. Szádóczy E, Németh A. Hangulatzavarok kezelése terhesség alatt. *Psychiat Hung* 2002 „A”; 17: 259-272.
61. Szádóczy E, Németh A. Hangulatzavarok kezelése a szoptatás időszakában. *Psychiat Hung* 2002 „B”; 17: 273-286.
62. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafexine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234-241.
63. Tohen M, Vieta E, Calabrese J és mtsai. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-1088.
64. Trixler M. Pszichiátriai genetika. In: Füredi J, Németh A, Tariska P (szerk.) A pszichiátria magyar kézikönyve, 3. kiadás, Medicina, Budapest, 2003, pp. 63-72.
65. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ és mtsai. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1066-1078.
66. Werneke U, Horn O, Taylor DM. How effective is St. John's Wort? The evidence revisited. *J Clin Psychiat* 2004; 65: 611-617.
67. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P és mtsai. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-1345.
68. World Health Organization. Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Geneva, 1992.

VII. Melléklet

1. Az unipoláris depresszió diagnózisában és kezelésében érintett társszakmák

Az unipoláris depresszió felismerésében és ellátásában érintett társszakmák: klinikai pszichológia, neurológia, neuroradiológia, klinikai elektrofiziológia, gyermekgyógyászat, laboratóriumi diagnosztika, belgyógyászat/intenzív betegellátás, gerontológia, narkológia, valamint a háziorvosi praxis. Ugyanakkor, mivel az unipoláris depresszió az orvosi ellátás számos egyéb területén is megjelenik (pl. posztpartum vagy perimenopauzális depresszió), legalábbis konzultatív szinten szinte minden orvosi szakmával együttműködést kell kialakítani. A fentiekén kívül szoros együttműködés szükséges még a szociális ellátó szférával és az egészségügyi ellátást segítő egyéb civil szervezetekkel.

2. Evidencia szintek definíciója

I. szintű bizonyíték:

Megfelelő számú esetet magába foglaló, randomizált kontrollált klinikai vizsgálat, melyben az alkalmazott módszerek (megfelelő módon történő randomizálás, előre rögzített végpontok, egyértelműen definiált bevételi és kizárási kritériumok, a vizsgálatból kiesők megfelelő elemzése, stb) miatt kicsi a szisztematikus hiba (az ún. torzítás) lehetősége.

I. szintű bizonyító ereje van az ilyen, kiváló módszertannal végzett vizsgálatok szisztematikus összefoglalóinak is.

II. szintű bizonyíték:

Az eredmények jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, vagy olyan jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, vagy olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, mely nem minden szempontból kifogástalan módszertannal készült.

III. szintű bizonyíték:

Minden egyéb kontrollált vizsgálat (ide értve például az ún. "történelmi kontroll" csoport alkalmazását, vagy az önkontrollos vizsgálatokat is)

IV. szintű bizonyíték:

Kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények.

A fentiek alapján az ajánlások ereje a következőképp határozható meg:

A: Az adott beavatkozás hatásossága egyértelműen bizonyított (azaz: legalább egy I. szintű vagy legalább két II. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)

B: Az adott beavatkozás hatásossága valószínű (azaz: legalább egy II. szintű vagy legalább három III. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)

C: Az adott beavatkozás hatásossága lehetséges (legalább két III. szintű vizsgálat meggyőző és egybehangzó eredménye támasztja alá).

1. táblázat

Hatóanyag	Napi terápiás dózis (mg)	Mellékhatások		
		antiko- linerg	GI szedáció	inszomnia szexuális agitáció

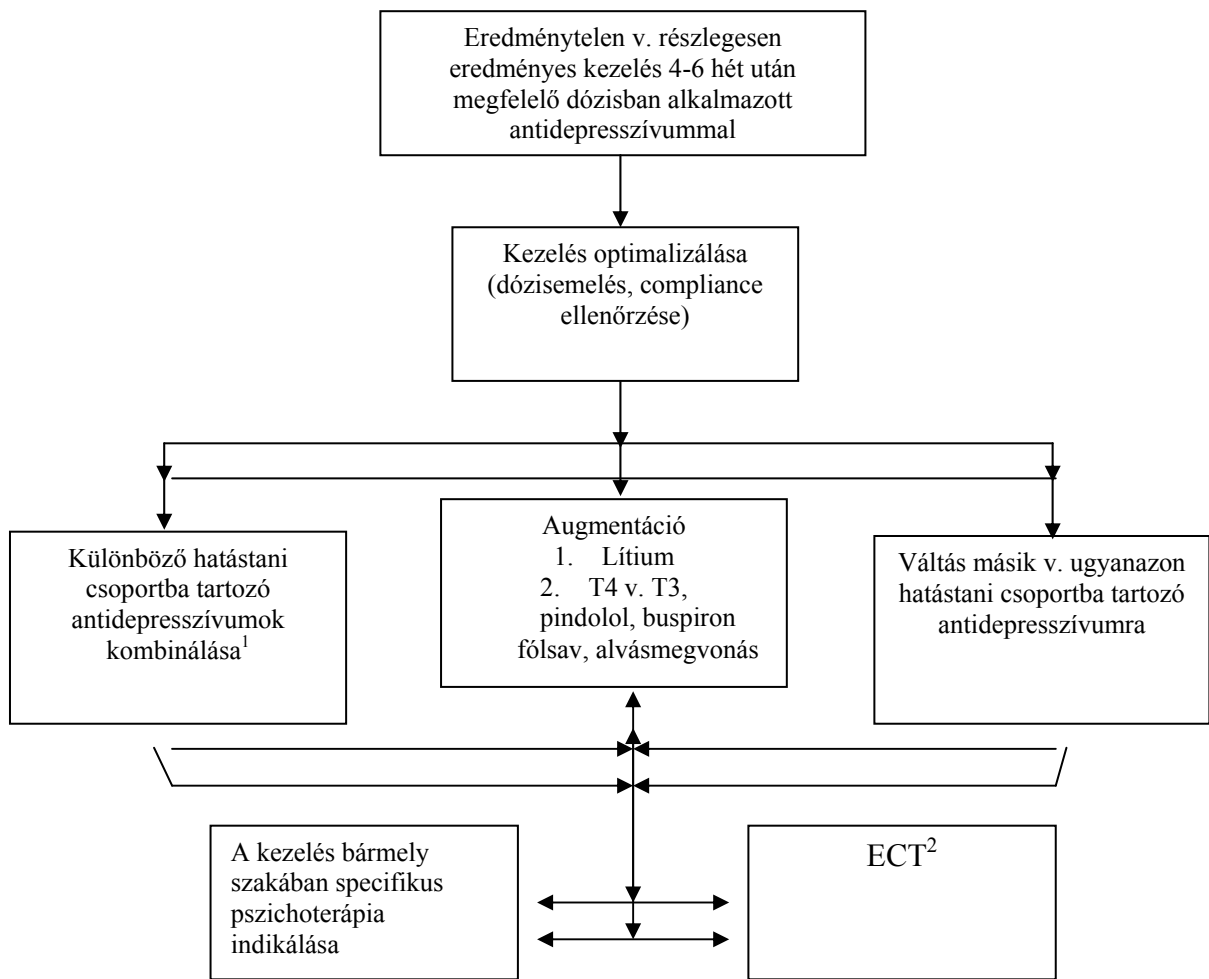
						funkció	hipotónia	
Tri/tetraciklikus								
amitriptylin	75-300	+	-	+	-	+	+	+
clomipramin	75-300	+	+	+	+	+	+	+
dibenzepin	240-720	+	-	+	-	+	+	+
imipramin	75-300	+	-	+	+	+	+	+
maprotilin	75-300	+	-	+	-	+	+	+
mianserin	60-150	+	-	+	-	-	+	+
SSRI								
szelektív szerotonin reuptake inhibitor								
citalopram	20-60	-	+	-	+	+	-	+
escitalopram	10-30	-	+	-	+	+	-	+
fluoxetin	20-60	-	+	-	+	+	-	+
fluvoxamin	10-300	-	+	+	+	+	-	+
paroxetin	20-80	+	+	+	-	+	-	+
sertralín	50-200	-	+	-	+	+	-	+
SSRE								
szelektív szerotonin reuptake fokozó								
tianeptin	25-50	+	+	-	+	-	-	-
SNRI								
szelektív noradrenalin reuptake inhibitor								
reboxetin	4-10	-	+	-	+		+	-
Kettős hatású szerek								
szerotonerg és noradrenerg hatásmechanizmussal								
duloxetin	40-80	-	+	-	+	+	-	-
mirtazapin	30-45	-	-	+	-	-	+	+
venlafaxin ¹	75-375	-	+	-	+	+	-	-
dopaminerg és noradrenerg hatásmechanizmussal								
bupropion	150-400	+	+	-	+	-	-	-
RIMA								
reverzibilis inhibitora a monoamino-oxidase-A enzimnek								
moclobemid	450-900	+	+	-	+	-	-	-
Egyéb								
trazodon ²	150-600	-	+	+	-	+	+	+

GI: gasztrointesztinális

¹ ritkán hipertónia

² ritkán priapizmus

1. ábra: Az antidepresszív farmakoterápia algoritmus



¹Kivéve MAO-bénító és reuptake-gátló kombinálása

²Megfelelő indikáció esetén (ld. szövegben)

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.