Emberi Erőforrások Minisztériuma
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
A major (unipoláris) depresszív zavar: diagnosztikai és terápiás irányelvek

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002085
Megjelenés dátuma:	év. hónap. nap (Közlönykiadó adja meg)
Érvényesség időtartama:	2024. június 25.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK ... 2
II. ELŐSZÓ ... 3
III. HATÓKÖR ... 3
IV. MEGHATÁROZÁSOK ... 4
1. Fogalmak ... 4
2. Rövidítések ... 4
3. Bizonyítékok szintje ... 7
4. Ajánlások rangsorolása ... 7
V. BEVEZETÉS ... 8
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása ... 8
2. Felhasználói célcsoport ... 9
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel ... 10
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE ... 13
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ ... 47
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban ... 47
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája ... 49
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok ... 49
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE ... 49
IX. IRODALOM ... 50
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE ... 63
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejletési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja ... 63
2. Irodalomkeresés, szelekció ... 63
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja ... 63
4. Ajánlások kialakításának módszere ... 64
5. Véleményezés módszere ... 64
6. Független szakértői véleményezés módszere ... 64
XI. MELLÉKLET ... 64
1. Alkalmazást segítő dokumentumok ... 64

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

Pszichiátria Tagozat
Prof. Dr. Kéri Szabolcs, pszichiáter, orvosi rehabilitáció szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:
Dr. Döme Péter, Ph.D., pszichiáter, szakmai koordinátor, szerző
Prof. Dr. Rihmer Zoltán, Ph.D., D.Sc., pszichiáter, neurológus és klinikai farmakológus, társszerző
Prof. Dr. Bitter István, Ph.D., D.Sc., pszichiáter, neurológus és klinikai farmakológus, társszerző
Dr. Gonda Xénia, Ph.D., klinikai szakpszichológus, pszichoterapeuta, társszerző
Dr. Herold Róbert, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, társszerző
Prof. Dr. Kurimay Tamás, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, addiktológus, orvosi rehabilitáció szakorvosa, társszerző
Dr. Osváth Péter, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, társszerző
Prof. Dr. Purebl György, Ph.D., pszichiáter, pszichoterapeuta, társszerző
Dr. Szekeres György, Ph.D., pszichiáter, igazságügyi pszichiáter, orvosi rehabilitáció szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai Szakpszichológia és Pszichoterapeuta Klinikai Szakpszichológus Tagozat
Dr. Kovács Péter, klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológus, elnök, véleményező

2. Pszichoterápia (szakorvosi képesítéssel) Tagozat
Prof. Dr. Németh Attila, pszichiáter, pszichoterapeuta, addiktológus, orvosi rehabilitáció szakorvosa, elnök, véleményező

3. Háziorvostan Tagozat
Dr. Szabó János, háziorvos, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezetek tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):
Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Major depresszív zavar (unipoláris depresszió).

Ellátási folyamat szakasza(i):
1. diagnosztika és kezelés;
2. gondozás.

Érintett ellátottak köre: Az unipoláris depresszió tüneteit mutató felnőttkorú lakosság.

Érintett ellátók köre

Szakterület:
1800 pszichiátria
1804 pszichiátriai rehabilitáció
1805 pszichoterápia
7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia
7104 pszichoterápia (klinikai szakpszichológusi képesítéssel)
4601 központi ügyelet
4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás
6301 háziorvosi ellátás

Ellátási forma:
J1 járóbeteg szakellátás, szakrendelés
J7 járóbeteg szakellátás, gondozás
F1 fekvőbeteg szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
F2 fekvőbeteg szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás
F4 fekvőbeteg szakellátás, rehabilitációs ellátás
F5 fekvőbeteg szakellátás, nappali kórházi ellátás
F6 sürgősségi ellátás
D1 diagnosztika

Progresszivitási szint: I. – III.

Egyéb specifikáció: Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Depresszió: a hangulati élet tartós, negatív irányú változásával járó betegség, amelynek klinikai képét az affektív, a kognitív, a vegetatív, illetve a szomatikus tünetek, esetenként igen változatos kombinációja alkotja. A depresszió orvosi értelemben vett betegség és nem azonos a nemkívánatos külső (környezeti és társadalmi) tényezők által okozott rossz egyéni közérzettel. A depresszió számos biológiai eltéréssel járhat együtt (például tartósan emelkedett szérum kortizolszint és következményes hippocampus atrófia, csökkent központi idegrendszeri szerotonin/noradrenalin/dopamin forgalom, megrövidült REM-latencia, inflammációra utaló jelek stb.) [1-4].

Major depresszió: diagnózisához meghatározott számú tünetnek, meghatározott ideig kell fennállnia. Az unipoláris depressziós epizód súlyossága mindkét betegségosztályozó rendszerben kikódolható (a DSM-5-ben a súlyosság mértéke, mint az epizód „jelölője" („specifier"-e) tüntethető fel, míg a BNO-10-ben külön kódok szolgálnak az eltérő súlyosságú epizódok megjelölésére). Ugyancsak mindkét rendszerben külön kódolható az egyszeri / rekurrens jellege a depressziós epizódnak.

Disztímia: ha a depressziós tünetek krónikusak, azaz éveken át, tartósan jelen vannak disztímiáról (a DSM-5-ben perzisztáló depresszív zavarról, mely a DSM-IV krónikus major depresszió és disztímia kategóriáinak ötvözésével jött létre) beszélünk [1, 5-10].

Differenciáldiagnosztika: a major depressziós tünetegyüttest kiválthatják szomatikus megbetegedések, illetve drog- és gyógyszerhasználat is, így fontos, hogy a differenciáldiagnosztikai gondolkodás ne csak a pszichiátriai diagnózisokra terjedjen ki, hanem a depresszió lehetséges okaiként számontartott szomatikus problémákra, illetve a szer/gyógyszerhasználatra is, egyrészt azért, mert a betegségosztályozó rendszerek (DSM, BNO) lehetőséget adnak rá, sőt igénylik is, hogy az ilyen, ismert kiváltó okkal rendelkező esetekben jelöljük az adott kiváltó okot (amihez külön kódok állnak rendelkezésre), másrészt azért, mert ezeknek az eseteknek a terápiája bizonyos pontokon eltérhet az „idiopátiás" (más nomenklatúrák szerint „endogén" vagy „primer") esetekétől [7, 11]. Fontos hangsúlyozni, hogy a depresszió mind a tünettanát, mind az etiopatogenezisét tekintve meglehetősen *heterogén*, vagyis nem létezik egy minden beteg állapotát magyarázni képes egységes hipotézis. A tünettani heterogenitás szemléltetésére példaként említjük, hogy a DSM-5 kritériumok szerinti major depresszív epizód 227 féle tünetkombináció mellett állapítható meg. Valószínűleg ez a klinikai és etiológiai sokszínűség lehet az oka annak, hogy a depresszió kezelésére szolgáló különféle módszerek hatékonysága messze elmarad az ideálistól [12, 13].

2. Rövidítések

ADHD: figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar;

APA: Amerikai Pszichiátriai Társaság (**A**merican **P**sychiatric **A**ssociation);

BNO-10: Betegségek Nemzetközi Osztályozása, 10. kiadás;

BPSD: demenciához társuló viselkedési és pszichés tünetek (**b**ehavioral and **p**sychological **s**ymptoms of **d**ementia);

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments;

CBT: kognitív viselkedésterápia (**c**ognitive **b**ehavioral **t**herapy);

CPAP: folyamatos pozitív felső-légúti nyomást biztosító terápia (**c**ontinuous **p**ositive **a**irway **p**ressure);

CRP: C-reaktív protein;

DALY (Disability-Adjusted Life Years): egészségkárosodással korrigált életévek, mely a korai halálozás következtében elveszített potencionális életévek (YLL – Years of life lost) és az egészségkárosodásban leélt életévek (YLD – Years lived with disability) összege, azaz DALY = YLL + YLD. Ennek megfelelően egy „DALY" egyenlő egy olyan életévnyi veszteséggel, amit teljes egészségben lehetett volna megélni;

DBS: mély agyi stimuláció (**d**eep **b**rain **s**timulation);

DSM-IV TR: az Amerikai Pszichiátriai Társaság pszichiátriai zavarokat osztályozó rendszerének 2000-től 2013-ig hatályban lévő kiadása (**D**iagnostic and **S**tatistical **M**anual of Mental Disorders, Fourth Edition-**T**ext **r**evision);

DSM-5: az Amerikai Pszichiátriai Társaság pszichiátriai zavarokat osztályozó rendszerének 2013-óta hatályban lévő kiadása (**D**iagnostic and **S**tatistical **M**anual of Mental Disorders, Fifth Edition);

EBV: Epstein-Barr vírus;

ECT: elektrokonvulzív terápia;

EEG: elektroenkefalográfia;

EKG: elektrokardiográfia;

EMA: Európai Gyógyszerügynökség (**E**uropean **M**edicines **A**gency);

EPA: eikozapentaénsav;

FDA: Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (*F*ood and *D*rug *A*dministration);

GABA: gamma-aminovajsav (**g**amma-**a**mino**b**utyric **a**cid);

GAD: generalizált szorongás zavar (**g**eneralized **a**nxiety **d**isorder);

GI: gasztrointesztinális;

HCV: hepatitisz C vírus;

iCBT: internet-alapú kognitív terápia (**i**nternet-based **c**ognitive **b**ehavioural **t**herapy);

IFN: interferon;

IL: interleukin;

IPT: interperszonális terápia;

iTBS: intermittáló „theta burst" stimuláció;

MAO: monoamin-oxidáz;

MAOI: monoamin-oxidáz gátlók;

MBCT: mindfulness alapú kognitív terápia (**m**indfulness-**b**ased **c**ognitive **t**herapy)

MDD: major (unipoláris) depresszív zavar;

MDE: major depressziós epizód;

MI: motivációs interjú;

MMSE: Mini-mentál teszt (**M**ini-**M**ental **S**tate **E**xamination);

NaSSA: noradrenerg és specifikus szerotonerg hatású antidepresszívumok;

NHS: National Health Service (az Egyesült Királyság állami egészségügyi rendszere);

NICE: **N**ational **I**nstitute for **H**ealth **C**are and **E**xcellence (az angol Egészségügyi Minisztérium kormányzattól független, az egészségügyi irányelvek készítéséért felelős szervezete);

NMDA receptor: a glutamát egyik receptora, ami az *N*-metil-D-aszparaginsav (mint az egyik agonistája) után lett elnevezve;

NNT (number needed to treat): ez a számérték azt fejezi ki, hogy minimálisan hány beteget szükséges kezelésben részesíteni ahhoz, hogy közülük egy betegnél – a terápia eredményeként – pozitív változás következzen be;

NMS: neuroleptikus malignus szindróma;

NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentők;

NDRI: noradrenalin-dopamin reuptake gátló típusú antidepresszívum;

OCD: obszesszív-kompulzív zavar;

OR: odds ratio;

PDD: perzisztáló depresszív zavar;

PTSD: poszttraumás stresszzavar;

RCT: randomizált kontrollált vizsgálat;

RIMA: a monoamin-oxidáz-A enzim reverzibilis gátlásával ható antidepresszívum;

rTMS: repetitív transzkraniális mágneses stimuláció;

SAD: szociális szorongás zavar;

SARI: szerotonin receptor (2_A és 2_C) antagonista és reuptake inhibitor hatású antidepresszívum (pl. trazodon);

SCID-5-PD: strukturált klinikai interjú a DSM-5 személyiségzavarok vizsgálatára;

SGA: második generációs antipszichotikumok (**s**econd-**g**eneration **a**ntipsychotics);

SIADH: Inadekvát ADH-szekréciós szindróma;

SNRI: szelektív szerotonin és noradrenalin reuptake inhibitor hatású antidepresszívum;

SSRE: szelektív szerotonin reuptake fokozó hatású antidepresszívum;

SSRI: szelektív szerotonin reuptake inhibitor típusú antidepresszívumok;

T_3 és T_4: pajzsmirigyhormonok (trijód-tironin, illetve tetrajód-tironin);

TCA: triciklusos antidepresszívum;

TMS: transzkraniális mágneses stimuláció;

TRD: terápia-rezisztens depresszió;

TSH: thyreoideastimuláló hormon;

VNS: n. vagus stimuláció;

We: vörösvérsejt-süllyedés (Westergren);

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Biológiai Pszichiátriai Társaságok Világszövetsége);

WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization).

3. Bizonyítékok szintje

Jelen egészségügyi szakmai irányelvben a CANMAT irányelvekben használt ***bizonyíték (evidencia) szinteket használjuk*** [14]:

1. szint: Az eredmények szűk konfidenciaintervallumú metaanalízis(ek)ből *és/vagy* több, megfelelő mintanagyságú, lehetőség szerint placebokontrollált RCT-kből származnak.
2. szint: Az eredmények tág konfidenciaintervallumú metaanalízis(ek)ből *és/vagy* legalább egy megfelelő mintanagyságú RCT-ből származnak.
3. szint: Az eredmények kis mintanagyságú RCT-kből vagy prospektív, nem randomizált, kontrollált vizsgálatból, vagy esetsorozatokból, vagy jó minőségű retrospektív vizsgálatokból származnak.
4. szint: Szakértői véleményen („expert opinion”), illetve szakértői konszenzuson alapuló evidencia.

4. Ajánlások rangsorolása

Megfelel a hazai irányelvekben általánosan alkalmazott rangsorolási módszernek, vagyis a fejlesztőcsoport alapvetően a New Zealand Guidelines Group irányelv ajánlás rangsorolását alkalmazta.

Ajánlások	szint
Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	**A**
Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)	**B**
Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)	**C**
Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá	

(Megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)	**D**

A gyógyszeres és egyéb kezelési modalitások (pszichoterápia, ECT stb.) ajánlási szintjeit („erős”, „gyenge”, „feltételes” módon jelölve az erősségi rangsorolást) a Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) ajánlásából vettük át [14-16]. Megjegyzés: az eredeti CANMAT ajánlások „first line treatment”-je felel meg a jelen egészségügyi szakmai irányelv „erős”, „second line treatment”-je a jelen egészségügyi szakmai irányelv „gyenge”, míg „third line treatment”-je a jelen egészségügyi szakmai irányelv „feltételes” ajánlásainak.

Ennek megfelelően:

- „***erős***” ajánlással bír az a kezelés, aminek alkalmazását 1. vagy 2. szintű evidencia támasztja alá, és a klinikai tapasztalat is támogatja*.

- ***„gyenge”*** ajánlással bír az a kezelés, aminek alkalmazását 3. (esetleg magasabb) szintű evidencia támasztja alá, és a klinikai tapasztalat is támogatja*.

- ***„feltételes”*** ajánlással bír az a kezelés, aminek alkalmazását 4. (esetleg magasabb) szintű evidencia támasztja alá, és a klinikai tapasztalat is támogatja*.

*A „klinikai tapasztalat” általi támogatottsághoz szükséges, hogy egy bizonyítottan hatékony intervenció megvalósítható legyen, és jelentőséggel bírjon a klinikai gyakorlatban. Ennek szellemében, amennyiben egy intervenció klinikai alkalmazhatóságával kapcsolatban (pl. a mellékhatásai miatt) kétségek merülnek fel, akkor az visszasorolható egy a (hatékonyságára vonatkozó evidenciaszint által indokoltnál) alacsonyabb „ajánlási szintre”.

A fejlesztő csoport úgy ítélte meg, hogy CANMAT irányelv a magyar ellátórendszerben különösebb változtatások nélkül megvalósítható, kiemelve azonban, hogy egyes, a CANMAT-ban szereplő szerek (még) nem kerültek forgalomba/nem törzskönyvezettek az unipoláris depresszió kezelésére hazánkban, illetve, hogy annak megjelenése (2016) óta új (hazánkban is törzskönyvezett) hatóanyagok jelentek meg. Ezen okok, illetve az irányelvfejlesztés során még felhasznált egyéb irányelvekben szereplő ajánlások miatt a jelen egészségügyi szakmai irányelv több ponton eltér a CANMAT-tól.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Az unipoláris depresszió előfordulási gyakorisága és egyéni, illetve társadalmi jelentősége miatt is a pszichiátria és az orvostudomány egyik legfontosabb problémája. Az unipoláris major depresszió 1990-ben a világon a negyedik leggyakoribb oka volt a teljes egészségben megélhető életévek elvesztésének (DALY), míg 2004-ben a harmadik helyen állt és a 2020-ra szóló előrejelzések szerint az iszkémiás szívbetegség mögött a második helyet foglalja majd el [2, 17]. A legfrissebb előrejelzések még borúlátóbbak, ezek szerint 2030-ra az unipoláris depresszió és a következményes öngyilkosság lesz a DALY leggyakoribb oka [2]. A DALY egyik komponense az YLD (Years lived with disability), ami az egészségkárosodásban leélt életéveket reprezentálja; 2017-ben, globális szinten a depresszív zavarok voltak a 3. leggyakoribb okai a YLD-nek [18].
Hangsúlyoznánk, hogy a jelen egészségügyi szakmai irányelv a többféle, a depresszív zavarok közé sorolt kórkép közül (lásd ezeket a DSM-5-nek a depresszív zavarokról szóló fejezetében) az MDD tárgyalását tekinti fő céljának, bár érinti a gyógyszer-, illetve droghasználat, illetve a szomatikus betegségek kiváltotta depresszív zarvarokat is (ugyanakkor nem célja más idetartozó kórképeket, mint a disztímia, a „premenstruális diszfóriás zavar” és a „diszruptív hangulatszabályozási zavar” tárgyalni). Ugyancsak nem részletezzük az „Egyéb specifikált depresszív zavarok” közé tartozó kórképeket sem, mint például a „rövid visszatérő depresszió” [7].

A major depresszió *családi halmozódást* mutat: az MDD-ben szenvedő páciensek elsőfokú rokonai kb. 3-szor nagyobb eséllyel MDD-sek, mint azok, akiknek nincsen az elsőfokú rokonságában MDD-s beteg (Malhi és Mann, 2018). A disztímia/PDD szintén genetikailag meghatározott, mivel a betegek családjában gyakrabban fordul elő disztímia/PDD. Továbbá, az, hogy a disztímiások családtagjai közt az MDD (sőt a bipoláris zavar) is nagyon gyakori, igazolja, hogy jogos a disztímiát (a PDD-t) a hangulatzavarok (szűkebben a depresszív zavarok) közé sorolni [7, 19, 20]. Az unipoláris depresszió heritabilitása kb. 0.37, mely azt jelenti, hogy a depressziós fenotípusnak a populációban észlelhető varianciájáért (és nem az adott egyén depressziójáért) 37%-ban genetikai okok felelnek – ez az érték a pszichiátriai betegségek között is viszonylag alacsony, a szkizofrénia heritabilitása például 0.81, míg az ADHD-é és a bipoláris betegségé 0.75. Az unipoláris depressziók legfontosabb rizikótényezői a depresszió vonatkozásában: a pozitív családi anamnézis, a koragyermekkori pszichoszociális stresszorok (gyermekkori fizikális, emocionális vagy szexuális abúzusok, szülő halála, válás, stb.) és a felnőttkori negatív életesemények, illetve aktuális pszichoszociális stresszorok. Depresszióra hajlamos egyéneknél (depresszió az első és/vagy másodfokú rokonok között) a negatív életesemények szignifikánsan gyakrabban váltanak ki depressziót [1, 9, 21-23].
Az unipoláris major depresszió az *egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség*. Nemzetközi adatokkal megegyezően a hazai vizsgálatok szerint a betegség élettartam, 1 éves és 1 hónapos *prevalenciája* a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6% [9, 24]. Magyarországon tehát minden adott hónapban közel 200 000 major depressziós beteggel kell számolni, akik közül csak mintegy 40-45% áll jelenleg orvosi (gyógyszeres) kezelés alatt. Megjegyzendő, hogy a háziorvosi praxisokban megjelenő betegek közt a major depresszió gyakorisága valószínűleg magasabb, mint a teljes népességben mért adatok (hazánkban például a praxisokban megjelenő betegeknek a 7,3%-a szenved *aktuálisan* major depressziós epizódban), és még magasabb ez az érték a szakellátásban [4, 25]. Fontos még megemlíteni, hogy az unipoláris depressziós betegek cca. 30-55%-a életük során, a depressziós epizód(ok) alatt, vagy azoktól függetlenül küszöbalatti hipomániás epizódot is átél, így ha ezeket a betegeket a *bipoláris spektrumba* soroljuk, az unipoláris major depressziók prevalenciája ennyivel fog csökkenni [26-30].
Az unipoláris major depresszió *nőkben* kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Bár az unipoláris major depresszió bármely *életkorban* kezdődhet, a legtöbbször a 20-30 életévek között (de cca. 40%-ban 20 éves kor alatt) indul. Az MDD-hez gyakran társulnak egyéb pszichiátriai kórképek, így többek közt szorongásos betegség, személyiség-, illetve szerhasználati zavar. 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 bipoláris II zavar részeként jelentkezik [1, 4, 9, 31, 32].
Érdekes módon a disztímia gyakrabban fordul elő a magas jövedelmű országokban („high income countries"), mint a közepes és alacsony jövedelmű országokban [33], míg ugyanez nem mondható el a major depresszióról, melynek a prevalenciáját hasonlónak találták a magas, közepes, illetve alacsony jövedelmű országokban [4].
Az unipoláris major depresszió az esetek nagyrészében ismétlődő (rekurrens) vagy krónikus lefolyást mutat (egy MDD-s betegnek az élete során átlagosan kb. 5 major depressziós epizódja van, szemben a bipoláris zavarban szenvedők 8-9 major depressziós epizódjával); az ismétlődő depressziós epizódok egyre hosszabbak, a tüneti kép pedig egyre súlyosabb. Minél több depressziós epizódja volt már egy adott betegeknek, annál valószínűbb, hogy lesznek további epizódjai is (a rekurrenciának még számos egyéb fontos rizikófaktora van, ezek közül itt egyet emelnénk ki, ez pedig a reziduális tünetek jelenléte). A nem kezelt depressziók gyakori következményei a tartós munkaképtelenség, a másodlagos alkohol/drog abúzus és dependencia, a fokozott szomatikus (kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris) morbiditás és mortalitás, valamint a kifejezetten emelkedett öngyilkossági rizikó. A nem kezelt major depressziós betegek 5-10 százaléka öngyilkosság következtében hal meg, és több, mint egyharmaduk kísérel meg szuicidiumot élete során. Ugyanakkor az antidepresszív gyógyszeres kezelésben részesülő depressziós betegek szuicid rizikója kb. 75-80 %-kal csökken. A depresszió még ma is mindenütt aluldiagnosztizált és alulkezelt betegség. A fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban végzett populációs vizsgálatok szerint a major depresszióban szenvedő betegeknek csak cca. a fele áll kezelés alatt [1, 2, 4, 6, 9, 20, 34-45].

2. Felhasználói célcsoport

Ez az egészségügyi szakmai irányelv az unipoláris depresszió diagnosztizálásában és kezelésében résztvevő (elsősorban pszichiáter) szakorvosok és az egészségügy területén tevékenykedő egyéb szakdolgozók részére készült. Továbbá célja még, hogy az érintett betegeket és hozzátartozóikat is naprakész információkkal lássa el. Az egészségügyi szakmai irányelv a rendelkezésre álló bizonyítékokon és klinikai konszenzuson alapul. A klinikus az egyéni kezelési terv kidolgozásakor az egészségügyi szakmai irányelvek mellett mindig figyelembe

kell, hogy vegye a rendelkezésre álló klinikai adatokat, diagnosztikus és terápiás lehetőségeket, valamint a páciens (és hozzátartozói) személyes céljait.
Jelen diagnosztikai és terápiás irányelv bevezetésének alapfeltétele a szakmán belüli és a szakmán kívüli kontroll, melyet egyrészről a pszichiátriai szakma, illetve az adott betegség vezető szakértői, másrészről pedig a finanszírozó és adminisztratív szervek (Emberi Erőforrások Minisztériuma, NEAK, ÁNTSZ, önkormányzatok) és civil kezdeményezések (betegjogi szervezetek, médiumok) képesek, természetesen saját kompetenciahatáruknak megfelelően hatékonyan gyakorolni. Fenti lista egyúttal a felhasználói célcsoportot is megjelöli.
Jelen egészségügyi szakmai irányelv az unipoláris depressziók diagnózisában és kezelésében tudományosan bizonyított és a gyakorlat által visszaigazolt ismereteken alapul. Nem térhet ki annak tárgyalására, hogy az említett gyógyszerek közül melyik készítmény, illetve molekula, valamint azoknak melyik generikuma aktuálisan milyen BNO kórképekre regisztrált, és milyen társadalombiztosítási támogatást élvez. Az itt közölt ismeretek gyakorlati alkalmazása során minden esetben a gyógyszerkészítményekre vonatkozó hatályos szabályok, így különösen a jogszabályok és az adott gyógyszerek Magyarországon hatályos alkalmazási előírásai irányadóak.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzményei:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. WFSBP Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21: 166-176. https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13651501.2017.1306082?journalCode=ijpc20 [45]
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter RJ, Singh AB, Fritz K Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. Med J Aust. 2018; 208: 175-180. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja17.00659 [88]

Szerző(k):	MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, Kennedy SH, Lam RW, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group
Tudományos szervezet:	CANMAT
Cím:	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly.
Megjelenés adatai:	Can J Psychiatry. 2016;61:588-603.
Elérhetőség:	https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659276?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed& [289]
Szerző(k):	Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, Sareen J, Song WY, Kennedy SH, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group
Tudományos szervezet:	CANMAT
Cím:	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care.
Megjelenés adatai:	Can J Psychiatry. 2016;61:510-23.
Elérhetőség:	https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659416?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
Szerző(k):	Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group
Tudományos szervezet:	CANMAT
Cím:	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments.
Megjelenés adatai:	Can J Psychiatry. 2016;61:540-60.
Elérhetőség:	https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659417?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed [14]
Szerző(k):	Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, Velyvis V, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group
Tudományos szervezet:	CANMAT
Cím:	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments.
Megjelenés adatai:	Can J Psychiatry. 2016;61:524-39.
Elérhetőség:	https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659418?url

	_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed [16]
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, Ravindran L, Yatham LN, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV; CANMAT Depression Work Group CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61:576-87. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716660290?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed [91]
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Möller HJ, Bitter I, Bobes J, Fountoulakis K, Höschl C, Kasper S; European Psychiatric Association European Psychiatric Association Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. Eur Psychiatry, 2012; 27:114-28. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924933811001398 [2]
Szerző(k) / Tudományos szervezet: **Cím:** **Megjelenés adatai / elérhetőség:**	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Depression in adults: recognition and management (NICE guideline CG90). Published date: October 2009. Last updated: April 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/cg90 [49]
Szerző(k) / Tudományos szervezet: **Cím:** **Megjelenés adatai / elérhetőség:**	American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (third edition). Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2010. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf [6]

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban:

Azonosító szám:	002090
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv a gyermekkori hangulatzavarok diagnosztikájáról és ellátásáról
Szerzők:	Dr. Pászthy Bea, Dr. Baji Ildikó, Dr. Kiss Enikő, Dr. Mayer László, Dr. Máté Mónika
Megjelenés adatai:	Eü.-i Közlöny, LXX. évfolyam, 7. szám, pp. 1213 - 1262;
Elérhetőség:	https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/3130/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelv_hangulatzavar.pdf.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Tünetek, diagnózisalkotás, klasszifikáció

Ajánlás1
Jelen irányelv a major depresszív zavar (illetve a "Szer/gyógyszer kiváltotta depresszív zavar", illetve „Depresszív zavar más egészségi állapot következtében") diagnózisainak megállapításához a DSM-5 használatát javasolja, ugyanakkor a kódolási szempontok miatt nem feledkezhetünk el a BNO-ról sem. (A)

A *DSM-5* szerint a *major depressziós epizód* kórisméje akkor állapítható meg, ha az alábbi kilenc tünet közül minimum öt legalább két hétig fennáll (az első két tünet közül legalább az egyiknek mindenképpen jelen kell lenni): 1. a nap nagyrészében, majdnem minden nap szomorú hangulat (gyerekekben és serdülőkben a hangulat irritált is lehet); 2. a nap nagyrészében, majdnem minden nap az érdeklődés/örömkészség elvesztése; 3. jelentős fogyás* vagy hízás (pl. 5%-t meghaladó bármely irányú testsúlyváltozás egy hónap alatt) *vagy* majdnem minden nap észlelhető étvágycsökkenés/növekedés (*gyerekekben az elvárható testsúlygyarapodás elmaradását is figyelembe kell venni); 4. inszomnia vagy hiperszomnia (majdnem minden nap); 5. motoros nyugtalanság vagy gátoltság (majdnem minden nap); 6. fáradtság, anergia (majdnem minden nap); 7. értéktelenség, önvád, bűntudat érzése majdnem minden nap; 8. csökkent gondolkodási, döntési és koncentrációs képességek (majdnem minden nap); 9. a halál gondolatával való foglalatosság, öngyilkossági gondolatok, terv, kísérlet. A tüneteknek elég súlyosnak kell lenniük ahhoz, hogy klinikailag jelentős stresszt okozzanak és/vagy a szociális/munkahelyi/egyéb fontos funkciókat érintő károsodást okozzanak. Látható, hogy a tünetek egyike sem specifikus (azaz patognómikus) a depresszióra, ami megmagyarázza, hogy miért kell a diagnózis kimondásához a felsorolt tünetek közül bizonyos számúnak *egyidejűleg jelen lennie* (ilymódon a major depresszió egy tünetegyüttes, azaz egy szindróma). A DSM-5 elvárja, hogy a major depressziós epizódról további információkat is megadjunk, így jelöljük, hogy első vagy ismételt (rekurrens) epizódról van szó, továbbá jelezzük az epizód súlyosságát (enyhe, közepes, súlyos), az esetleges remisszió mértékét (részleges, teljes), a rekurrens formában az esetlegesen fennálló szezonalitást, és bizonyos klinikai jellemzőket (szorongással járó-; kevert jellegű-; atípusos-; melankóliás-; katatón tünetekkel járó-; pszichotikus tünetekkel járó-; peripartum időszakban jelentkező epizód). Az epizódsúlyosságot a tünetek száma, a tünetek intenzitása és a tünetek következtében a szociális és a célirányos (munkahelyi) feladatok ellátásában beálló károsodásnak a mértéke együttesen határozza meg. Így például a DSM-5 szerinti „súlyos" epizódról beszélünk, ha a tünetek száma jelentősen meghaladja a diagnózis felállításához szükséges számot (azaz az 5-öt), a tünetek kifejezetten „aggasztóak" és uralhatatlanok, illetve az állapot jelentős mértékben befolyásolja a szociális funkciókat és a célirányos tevékenységek ellátását [4, 7].
A depressziónak a *BNO-10-ben* szereplő tünetei többé-kevésbé megegyeznek a fent felsorolt DSM-5 tünetekkel. A BNO-10-ben a depressziós epizód súlyosságát alapvetően a fennálló tünetek száma és azoknak a beteg aktivitására/funkcióképességére kifejtett hatása határozza meg [4, 7, 46].
Elmondható, hogy mindkét betegségosztályozó rendszer világszerte használatos a fekvő- és a járóbeteg-ellátásban is, míg kutatási célokra elsősorban a DSM szolgál [4]. *Jelen irányelv a major depresszív zavar (illetve a "Szer/gyógyszer kiváltotta depresszív zavar" , illetve „Depresszív zavar más egészségi állapot következtében") diagnózisainak megállapításához a DSM-5 használatát javasolja, ugyanakkor a kódolási szempontok miatt nem feledkezhetünk el a BNO-ról sem:* az unipoláris major depresszió *kódolása* hazánkban a WHO által kiadott BNO-10 szerint történik [46, 47]. Itt két nagy csoportba való besorolásra van lehetőség: „Első

(egyszeri) depressziós epizód" (F32), illetve „Ismétlődő depresszió" (F33). Mindkét esetben szükséges a súlyossági fokozat meghatározása 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)) használata lehetőség szerint kerülendő és csak a valóban indokolt esetekben alkalmazandók. Definitív organikus betegségek (pl. stroke, Parkinson-betegség, hipotireózis, rosszindulatú daganatos kórképek, stb.) következtében kialakuló depressziót organikus affektív zavarként kódoljuk (F06.3). A szerhasználat (késői) következményeként fellépő hangulatzavar, a használt szer függvényében, F10-F19 között kódolandó, az alfanumerikus sor negyedik karakterében .7-el jelezve annak fennállását (pl. a kokainhasználat okozta reziduális depresszió kódja F14.7).

A kivizsgálás lépései

Ajánlás2
A depresszió diagnózisának megállapításához a személyes betegvizsgálat során alapvető fontosságú a részletes (a szomatikus előzményekre, a gyógyszerszedésre és az esetleges gyógyszerallergiára is kiterjedő) autoanamnézis felvétele, továbbá a beteget jól ismerő személyektől nyert heteroanamnézis. (A)

Mivel a depresszió kórisméjének felállításában a pszichiátriai/pszichológiai tünetek feltérképezése alapvető fontosságú, a diagnózis megállapításának fontos eszköze a célzott, a beteg addigi életvezetésére is kitérő *pszichiátriai exploráció*. Ennek során a pszichopatológiai (beleértve természetesen a depressziós) tünetek obligát, részletes kikérdezésén túl fel kell mérnünk azok hatását a mindennapi működésre, és az azok megjelenése óta eltelt időt. Továbbá adatokat kell gyűjtenünk az esetleges korábbi hipomániás/mániás tünetekre, addiktív szerhasználatra, valamint az érzékelés és gondolkodás, illetve a kognitív funkciók zavaraira vonatkozóan is. Ugyancsak elemi fontosságú annak megítélése, hogy a betegnek van-e szuicid szándéka, heteroagresszív késztetése, illetve pszichotikus tünete. A beteggel történő első találkozáskor szükséges a beteg *rutin belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálatának* elvégzése. A fizikális vizsgálat során testsúly-, és vérnyomásmérés is történjen [42, 48-50].
Tekintve, hogy a depresszív állapot nagyon gyakran társul bizonyos szomatikus betegségekkel (esetleg maga a szomatikus betegség okozza a depressziót; lásd még a „Differenciáldiagnosztika" alfejezetet is), a beteg első észlelésekor laborvizsgálatot *kell* kérni, melynek legyen része a teljes vérkép, illetve kerüljenek meghatározásra a pajzsmirigy funkciót tükröző hormonértékek, a vércukorszint, bizonyos ionok (Na, K, Mg, Ca) szintje, a vasszint, a gyulladásos markerek (CRP, We), a máj- és vesefunkciós paraméterek, illetve vérzsírszintek. Általános vizeletvizsgálat szintén végezhető. Főleg neurológiai tünetek jelenlétekor szükségessé válhat CSF mintavétel is, liquordiagnosztika céljából. Az előzőekben említett laborparaméterek meghatározásán túl – amennyiben bármely anamnesztikus és/vagy a fizikális vizsgálatból származó információ indokolná – érdemes lehet kiegészítő laborvizsgálatokat is kérni, például bizonyos infekciók (pl. HIV, szifilisz, HCV, EBV) vagy endokrin kórképek (pl. Cushing-kór) igazolása, illetve vitaminhiány (pl. B_{12}- és D-vitamin, illetve folsav) detektálása céljából. Hasonlóan, azaz megalapozott gyanú esetén, a vizeletből drogteszt elvégzése is szükséges lehet [42, 48, 50-52]. A laborvizsgálat bizonyos elemei (májfunkció, vesefunkció, általános vizeletvizsgálat) a farmakoterápiás szer kiválasztásában is segítséget nyújtanak (pl. emelkedett májenzimek esetén olyan antidepresszívumot válasszunk, melynek májkárosító potenciálja alacsony). A laborvizsgálat nemcsak a depresszió hátterében álló szomatikus betegségeket segíthet azonosítani, de olyan a beteg által elhallgatott addiktív kórképeket (elsősorban alkoholhasználati zavart) is, melyek hatással lehetnek egyes hatóanyagok metabolizmusára, így tekintettel kell rájuk lenni a beállítani kívánt gyógyszer kiválasztásánál. Nemcsak a kezelés elején, de a kezelés közben is érdemes időszakosan ellenőrizni a fizikális és a laborvizsgálatból származó egyes paramétereket (pl. májfunkció, vércukor, nátriumszint, testsúly, vérnyomás), hogy megítélhessük a gyógyszeres terápia hatását ezekre (lásd még a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk"* című fejezetet). Potenciálisan teratogén farmakoterápia beállítása előtt *terhességi tesztet* szükséges végezni [48, 50, 51].
Kísérő neurológiai, illetve szokatlan pszichés tünetek megjelenésekor, vagy a terápiára különösen refrakter esetekben, illetve időskorban induló esetekben agyi *képalkotó vizsgálat* elvégzése javasolt [48, 50, 53]. Bizonyos kísérőtünetek jelenlétekor e*gyéb műszeres vizsgálatok* (*EEG*; *poliszomnográfia* stb.) elvégzése is indokolt lehet (így például obez, hipertóniás, hangosan horkoló, nappali aluszékonysággal küszködő depressziós betegnél obstruktív alvási apnoe szindróma kizárása indokolt lehet poliszomnográfia használatával) [50, 54, 55].

Bizonyos, a major depresszió kezelésében alkalmazott szerek (pl. lítium) beállítása előtt és/vagy használata alatt *EKG vizsgálatot* is szükséges végezni, e tekintetben lásd a beállítani kívánt szer alkalmazási előírását [52, 56]. A gyógyszeres terápia előtt ugyancsak javasolt EKG-t végezni ismert szívbetegséggel rendelkezőkben [48]. Az EKG kapcsán lásd még a QTc időről szóló bekezdést a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk"* fejezetben.
Ha az anamnézis, az exploráció, valamint a rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat alapján valamilyen testi betegség vagy várandósság gyanúja merülne fel, célzott *szakkonzíliumok* elrendelése válhat szükségessé.

Célzott pszichológiai vizsgálat

Ajánlás3
Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció, esetleg a szomatikus kivizsgálás eredményének ismeretében szükség esetén indokolttá válhat klinikai pszichológus által végzett célzott pszichológiai exploráció, illetve tesztvizsgálat is. (B)

A pszichológiai vizsgálatot a pszichiáter leggyakrabban differenciáldiagnosztikai okokból (pl. szkizoaffektív betegség, személyiségzavar, pszeudodemencia vagy valódi demencia), illetve 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 elkülönítés céljából a MAWI és a Benton-tesztek jönnek elsősorban szóba. Az esetlegesen egyidejűleg jelen lévő, és egyes esetekben a depressziós epizód hátterében oki szerepet betöltő személyiségzavar feltárására SCID-5-PD teszt elvégzése javasolt. A depresszió súlyosságát mérő önkitöltő (pl. rövidített Beck skála, Zung skála, stb.) vagy a vizsgáló által kitöltött (Hamilton depresszió skála, Montgomery-Asberg depresszió skála, stb.) pszichometriai skálák nem diagnosztikai célokat szolgálnak, hanem a depresszió szűrésére (pl. rövidített Beck-skála) vagy az állapot súlyosságának megítélésére és dokumentálására, esetleg a javulás követésére (Hamilton depresszió skála, Montgomery-Asberg depresszió skála) valók.
Fontos, hogy a pszichológiai vizsgálatot célzottan, jól megfogalmazott kérdésfeltevés alapján kérjük, és a vizsgálat eredményétől függően, amennyiben szükségessé válik, a beteg további kivizsgálása és kezelése a klinikai pszichológus bevonásával történjen.

Differenciáldiagnosztika

Ajánlás4
Major depresszióban a betegség differenciál-diagnózisának fontos terápiás és prognosztikai konzekvenciái vannak, így az MDD-t a hasonló tünetekkel járó pszichiátriai kórképektől (leggyakrabban a bipoláris zavar depressziós, illetve kevert epizódjától) el kell különíteni. (A)

Unipoláris major depresszió esetén differenciáldiagnosztikai probléma többnyire a pszichotikus súlyosságú depresszió és az időskorban induló depresszió kapcsán merül fel. Előbbit elsősorban a szkizofréniától, a szkizoaffektív betegségtől és a paranoid pszichózistól, utóbbit a demenciáktól és egyéb organikus kórképektől kell elkülöníteni. Unipoláris depresszió kapcsán a gyakorlatban leginkább előforduló és egyben legfontosabb differenciáldignosztikai dilemma azonban a bipoláris betegség depressziós epizódjától való elhatárolás lehet [2, 7]. Ha a major depressziós epizód kritériumait aktuálisan kimerítő egyén anamnézisében mániás vagy hipomániás epizódok (sőt a DSM-5 szerint akár olyan „szubhipomániás" epizódok, melyek idő és/vagy tünetszám kritériuma nem elégíti ki a hipomániás epizód megállapításához szükséges mértéket, és ezek a „szubhipomán" időszakok nem szimultán jelentkeznek a major depresszív epizóddal) szerepelnek, akkor az egyén *per definitionem* bipoláris betegségben szenved, ennek kapcsán pedig kimelendő, hogy az MDE kezelése alapvetően eltér bipoláris betegségben és MDD-ben, hiszen a *bipoláris betegség depressziós fázisának hangulatstabilizáló nélküli kezelése antidepresszívummal,* ***az esetek túlnyomó többségében, kontraindikált*** *(sőt az antidepresszívumoknak még a kombinációban történő alkalmazása is csak másodvonalbeli kezelésként indokolt bipoláris depresszióban).* Itt jegyeznénk meg, hogy a DSM-5 rendszerében az antidepresszívum kezelés mellett kialakuló, majd a gyógyszer leállítását követően, annak várható fiziológiai hatásának lezajlása után is fennmaradó (hipo)mániás epizód szintén bipoláris betegség fennállását jelzi (a DSM-IV TR-ben ez még korántsem volt ennyire egyértelmű) [5, 7, 57-59].

Ugyancsak nagyon valószínű – bár nincsen teljes szakmai konszenzus erről –, hogy a különféle elnevezésekkel (agitált depresszió; DSM-5-ben depresszív epizód kevert jelleggel) illetett epizódformát, melyben a depressziós epizódra jellemző tünetek túlsúlya mellett, de szimultán módon jelen vannak a (hipo)mániás tünetek is, a bipoláris betegség manifesztációjának kell tekinteni. Kezelése is ennek megfelelően kell, hogy történjék, így az antidepresszív monoterápia kerülése és az antidepresszívum helyett (esetleg mellett) inkább atípusos antipszichotikumok vagy hangulatstabilizáló szerek adása javasolt [57, 60-66].
Végül fontos tudni arról, hogy az utóbbi évtizedekben elterjedt az ún. *bipoláris spektrum-szemlélet*, melynek a lényegét talán úgy lehetne a legjobban megragadni, ha azt mondjuk, hogy azoknál a betegeknél, akiknek ezidáig csak major depressziós hangulati epizódjai voltak, de az alábbi „kritériumok" valamelyike (vagy ezek közül több is) teljesül, akkor valószínű, hogy előbb-utóbb bipoláris konverzió következik be (vagyis hosszú távon a diagnózis bipoláris zavarrá változik): a beteg elsőfokú rokonai között bipoláris betegség fordult elő; a betegenek ciklotím vagy hipertím affektív temperamentuma van; atípusos depressziós epizód (ezt, szemben a klasszikus inszomniával és étvágycsökkenéssel, hiperszomnia és hiperfágia jellemzi) jelentkezik; a lefolyást 3 hónapnál rövidebb depressziós epizódok jellemzik; háromnál több depressziós epizód az anamnézisben; pszichotikus tünetekkel jelentkező depressziós epizód; 25 év alatti betegségkezdet; kevert szorongásos-depresszív tünetek jellemzik az epizódokat; posztpartum időszakban jelentkező depresszió; az ún. „wear-off" vagy tachyphylaxis jelenség (a kezdetben hatékony antidepresszívum elveszti hatását, majd a következőként adott antidepresszívum már csak kevésbé hatékony [mint az első], ráadásul azt is gyorsabban elveszti, mint az első). Arra nézvést (még) nincsenek egyértelmű ajánlások, hogy az így értelmezett bipoláris spektrumba tartozó betegeknek mi az ideális kezelése, *de egyes vélemények szerint ezen betegeket inkább úgy kell kezelni, mintha bipoláris zavarban szenvednének* [1, 61, 67-72].
Az okok, amiért az antidepresszív monoterápia használatát bipoláris zavarban, illetve a bipoláris spektrum egyéb formáiban kerülni kell a következők: az antidepresszív monoterápia 1) veszélyes mellékhatásokhoz vezethet *((hipo)mániás fázisváltás, rapid ciklusú lefolyás, depressziós kevert állapot, szuicidalitás);* 2) hatékonysága rosszabb, mint major (unipoláris) depresszióban [29, 57, 61, 67, 73-76]. A rejtett bipolaritás feltárásában a 32 igen/nem választ tartalmazó, önkitöltő HCL-32 kérdőív (lásd a „Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok" című alfejezetben), az affektív temperamentum típusok felmérésében pedig a 110, szintén igen/nem válaszokat igénylő önkitöltő TEMPS-A kérdőív szolgál; mindkettő validált, illetve elérhető magyar nyelven is [61, 77, 78].
Ugyancsak a differenciáldiagnosztikai folyamat során kell tisztáznunk, hogy a depressziót nem valamely *gyógyszer/drog*, *netalán szomatikus betegség* váltotta-e ki. Ennek jelentősége kettős, egyrészt ezek az állapotok a fő nozológiai rendszerekben (DSM, illetve BNO) *önálló* diagnózisként szerepelnek, lásd például a *BNO-10:* F06.3 kódját vagy a *DSM-5* „Szer/gyógyszer kiváltotta depresszív zavar" , illetve „Depresszív zavar más egészségi állapot következtében" diagnózisait, másrészt bizonyos pontokon a kezelésük is eltérhet a klasszikus (régebbi nomenklatúrák szerinti „endogén" vagy „primer") major depresszióétól (lásd még a „*Az unipoláris depresszió szűréséről, illetve kezeléséről komorbid szomatikus betegség fennállása esetén*" című fejezetet). Többek között a következő gyógyszerekről jegyezték fel, hogy képesek depressziós állapotot kiváltani: citokinek (IFN-ω; IL-2), szteroid készítmények; isotretinoin, finaszterid, progeszteron-, illetve ösztrogénkészítmények; vincristin/vinblastin; tamoxifen; metildopa; rezerpin; klonidin; β-blokkolók; fenotiazin szerkezetű antipszichotikumok; monteleukast; bizonyos antibiotikumok például tetraciklinek vagy fluorokinolonok). Az addiktív szerek kapcsán megemlíthető a kokain-, az alkohol-, a nyugtató- és az amfetaminmegvonás kapcsán kialakuló depresszív tünetegyüttes. Ahhoz, hogy a „Szer/gyógyszer kiváltotta depresszív zavar" diagnózist megállapíthassuk, amennyire az lehetséges, ki kell zárnunk annak a lehetőségét, hogy a szer/gyógyszerhasználathoz (vagy éppen az elhagyáshoz) időben kapcsolható depressziós epizód egy primer (azaz nem a szerhasználattal összefüggő) depresszív zavar fellángolásának és a szerhasználatnak a koincidenciája. Ilyen egyidejűséget valószínűsíthetnek a következő jelek: a depressziós tünetek megelőzték a szerhasználatot; a depressziós tünetek jelentős ideig (kb. egy hónapig) fennállnak a szer akut megvonását vagy a vele való intoxikációt követően; szerhasználattól független depressziós epizódok a kórtörténetben [4, 7, 11, 20, 79-82]. A depressziós tünettan etiológiai hátterében többek között a következő szomatikus kórállapotok állhatnak: endokrin eltérések (pl. hipo- és hipertireózis; Cushing-kór, Addison-kór, hipopituarizmus); alvási apnoe; elektroliteltérések (pl. hipo- és hipercalcémia, hipomagnezémia); neurológiai kórképek (pl. szklerózis multiplex, stroke, epilepszia, Parkinson-kór, Wilson-kór); hiányállapotok (pl. B_1-, B_{12}-, B_3- és B_6-vitaminok, illetve a folsav hiánya; vashiány); autoimmun kórképek/vaszkulitiszek (szisztémás lupusz eritematózusz; rheumatoid artritisz); akut intermittáló porfíria; fertőzések (pl. HIV; neuroszifilisz; hepatitisz-C); neopláziák [6, 20, 42, 50, 52, 54, 83-85].

Fontos hangsúlyozni, hogy az időben jól körülhatároltan jelentkező negatív életeseményekre (pl. szeretett személy halála, természeti katasztrófákból származó veszteségek, anyagi természetű veszteségek, súlyos testi betegség jelentkezése) adott reakció gyakran a depressziós epizód egyes tüneteivel (intenzív lehangoltság, veszteséggel kapcsolatos gondolatok ruminációja, inszomnia, étvágycsökkenés/fogyás) jelentkezik. A betegek egy csoportja egyértelműen érzékeny a negatív életeseményekre (azaz a negatív életesemények közöttük depressziót provokálnak), míg van egy olyan alcsoport, melynek tagjai ellenállóbbak ezek depresszió provokáló hatása szempontjából. A mindennapi klinikai gyakorlat szempontjából az egyik leggyakrabban felmerülő probléma a gyászreakció és a depressziós epizód elkülönítése. Ennek kapcsán a DSM-5 megad néhány olyan szempontot, amelyek segíthetnek elkülöníteni a normál gyászreakciót a depresszióval szövődött gyásztól. Így például, a DSM szerint a gyász alapérzése az üresség és a veszteség, míg a depresszióé a lehangoltság és az örömre való képtelenség. A gyásszal kapcsolatos hangulati diszfória idővel, napos-hetes nagyságrendben, enyhül, és hirtelen, gyakran az elhunytra emlékeztető szituációkban, átmeneti jelleggel rosszabbodik (míg a lehangoltság depresszióban perzisztensebb módon van jelen). A gyászban az önértékelés általában megtartott, szemben a depresszióval, ahol az értéktelenségérzés és önvádlás gyakori tünetek (ha a gyászreakció során önvád jelenik meg, akkor az elsősorban az elhunyttal kapcsolatos; pl. „nem látogattam meg elégszer"; „nem mondtam neki, hogy mennyire szeretem" gondolatok). A halállal kapcsolatos gondolati tematika is eltérhet a két állapotban: míg depresszióban a beteg gyakran a saját magával kapcsolatos értéktelenségérzés, a meg nem érdemelt élet vagy a depresszió elviselhetetlenségének kontextusában gondolkodik a (saját) halálról, a gyászreakcióban ez inkább az elhunythoz való „csatlakozás" vágyával összefüggésben történik meg. Fontos hangsúlyozni, hogy a gyászoló személyeknek csak cca. 20%-a teljesíti a major depressziós epizód kritériumait. *Azonban ha a gyászoló személy tünetei kimerítik a depressziós epizód kritériumait, akkor a depresszió diagnózisát – függetlenül a jól azonosítható kiváltó októl, illetve attól, hogy enyhébb formában ezek a tünetek „normálisnak" tekintendőek – fel kell állítani. A gyásszal asszociálódó depresszióból való felépülést segítik az antidepresszívumok*. Ugyanakkor ennek a fordítottja nem igaz: a gyászreakciónak, legalábbis annak komplikált formájának (amit 6 hónapnál hosszabb ideig fennálló, az elhunyt iránti intenzív és perzisztens vágyakozás, bűntudat, düh, illetve elkerülő viselkedés jellemez) a tüneteit nem enyhíti az antidepresszív terápia. A negatív életeseményekkel összefüggő hangulati tünetek jelentkezésekor nemcsak a gyászreakció, de egyéb, a DSM-ben szereplő pszichiátriai diagnózisok (pl. akut stressz-zavar, alkalmazkodási zavar) is felmerülnek differenciáldiagnosztikai problémaként [4, 6, 7].

Az unipoláris depressziók terápiája

Ajánlás5
Az MDD kezelése mindenképpen indokolt. (A)

Az eredményesen kezelt major depresszió esetén szignifikánsan csökken a komplikációk (különösen a szuicid magatartás) esélye. Minél hosszabb ideig tart a nem kezelt depresszió, annál rosszabb lesz az antidepresszívumokra adott terápiás válasz [39, 86, 87].
A mai terápiás lehetőségek birtokában depresszív zavarok döntő többsége (akár háziorvosi szinten, pszichiátriai konzultációval) *ambulánsan* is eredményesen kezelhető [88]. Súlyos táplálkozási negativizmus, közvetlen szuicid veszély, mások közvetlen veszélyeztetése, a belátás hiánya a kezelés szükségességére vonatkozóan, súlyos pszichotikus tünetek, valamint súlyos komorbid pszichiátriai/addiktológiai vagy testi betegség fennállása esetén, illetve akkor, ha az észlelő orvos úgy ítéli meg, hogy a beteg a kedvezőtlen szociális viszonyai (pl. stresszel teli otthoni környezet vagy a szociális támogatás hiánya) miatt hatékonyabban és biztonságosabban kezelhető kórházi körülmények között, feltétlenül *hospitalizációra* van szükség [6, 50]. A hospitalizáció „közvetlen veszélyeztető magatartás" (definícióját lásd az „1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről" X. fejezetében) esetén – a megfelelő szakmai és jogi szabályok betartásával – a beteg akarata ellenére is foganatosítható.
Azt, hogy a rendelkezésre álló fő terápiás modalitások (úm. gyógyszeres és a pszichoterápiák, illetve a neuromodulációs (ECT; rTMS; DBS; VNS) technikák) közül melyiket (vagy melyikeket) alkalmazzuk, az epizód sajátosságai, elsősorban a súlyossága, másodsorban egyéb jellegzetességei (pl. peripartum időszakban jelentkező; táplálkozási negativizmussal járó stb.), harmadrészt a kórelőzmény, negyedrészt az etiológia határozzák meg. A teoretikus megfontolásokon túl, természetesen az ellátórendszer sajátosságai (vagyis mi az az ellátási forma, ami egyáltalán elérhető) sem hagyhatóak figyelmen kívül. *A világon a legelterjedtebb (leggyakrabban alkalmazott) módszer a depresszív zavarok kezelésében a farmakoterápia; ennek megfelelően*

nem meglepő, hogy a farmakoterápia használata szinte minden esetben indokolt (vagy legalábbis indokolt lehet). Ez alól *kivételt képezhetnek*, legalábbis egyes irányelvek (Ausztrál/Új-Zélandi; Angol-NICE) szerint, az enyhe (és esetleg a középsúlyos) esetek, melyekben a bizonyítottan hatékony pszichoterápiás módszerek (pl. CBT) alkalmazása *önmagában* is javasolható (ugyanakkor, ha pl. az anamnézisben előfordult már közepes/súlyos depressziós epizód vagy a tünetek krónikusan fennállnak, akkor már kombinált farmako- és pszichoterápia javasolt). Sőt, van olyan eset (nevezetesen a várandósság alatti és posztpartum depresszió), amikor a súlyos epizódban is opcióként ajánlható a monoterápiaként alkalmazott intenzív CBT. Ugyanakkor az irányelvek útmutatásai nem egységesek, az APA irányelve szerint már enyhe-közepes depresszióban is kezdő terápiaként ajánlható a gyógyszeres terápia, továbbá a WFSBP irányelve is megemlíti, hogy amennyiben az enyhe depresszióban szenvedő beteg a gyógyszeres kezelést preferálja, akkor azt kell adni [2, 4, 6, 45, 49, 83, 88-90]. *Jelen irányelv az enyhe depressziós epizódban a kezelőorvos judíciumára bízza, hogy önálló gyógyszeres vagy pszichoterápiát, vagy ezek kombinációját javasolja/alkalmazza-e* [6, 49]. Általánosságban javasolható a *közepes* súlyosságú esetek nagyrészében a farmakoterápia és a pszichoterápia kombinálása, a *súlyos* esetek majd mindegyikében pedig a farmakoterápia elsővonalbeli alkalmazása [4].

Nem gyógyszeres kezelési módszerek

Ajánlás6
Életmódbeli tényezők optimalizálása, illetve a rizikótényezők eliminálása: elengedhetetlen, hogy még mielőtt a major depressziós betegnek bármilyen specifikus kezelést indítanánk, ellenőrizzük – mintegy nulladik lépésként – hogy jelen van-e bármilyen depressziót kiváltó faktor az adott betegnél (pl. depresszogén gyógyszerek vagy drogok használata, dohányzás, rossz alváshigiéné, depressziós tünetekkel is járó szomatikus betegségek stb.). (C)

Fontos, hogy a specifikus kezelési módok indítása mellett, a fenti faktorok eliminálására (pl. *depresszogén gyógyszerek elhagyása, dohányzásról, alkoholról való leszokás, alváshigiénés tanácsadás* stb.) irányuló törekvéseinkkel is segítsük a betegek gyógyulását. A *fizikai aktivitásnak* önmagában is van antidepresszív hatása, és valószínűleg képes potencírozni az antidepresszívumok hatását is; ennek megfelelően – a CANMAT irányelvvel összhangban, bár attól egyes pontokon minimálisan eltérve – jelen egészségügyi szakmai irányelv is javasolja azt a betegeknek, valamilyen specifikus terápiás módszer mellett, azaz adjuvánsként. Több vizsgálat szerint is, az *egészséges táplálkozás* (pl. a mediterrán diéta, esetleg ennek kombinációja omega-3 zsírsavakkal) segíthet a depreszió megelőzésében és kezelésében is. Ennek megfelelően az egészséges táplálkozás is javasolandó a depressziós betegeknek – természetesen csak mint valamely specifikus terápiát kiegészítő módszer [4, 88, 91-96].

Pszichoedukáció, általános intézkedések

Ajánlás7
A pszichoedukáció a depressziós beteggel való foglalkozás nélkülözhetetlen – valamely specifikus terápia mellé nyújtandó – része. (C)

A pszichoedukáció a beteg, esetleg családtagjai, illetve szükség esetén (amennyiben a betegnek nincsen kooperáló hozzátartozója) és a beteg beleegyezésével barátai, munkatársai felvilágosítása, „képzése". A pszichoedukációnak ki kell térnie többek közt a betegség tüneteire (elsősorban is az olyan alarmírozó jelekre, mint a szuicid gondolatok, illetve szándék felerősödése), a kezelési lehetőségekre, a kezelés tervezett időtartamára, az antidepresszív hatás fokozatos felépülésére és várható mellékhatásaira, a lehetséges gyógyszerinterakciókra, illetve a terápia elmaradásának vagy idő előtti abbahagyásának veszélyeire. A pszichoedukáció a depressziós beteggel való foglalkozás nélkülözhetetlen – valamely specifikus terápia mellé nyújtandó – része. A pszichoedukáció részeként tudatosítani kell azt is, hogy az antidepresszívumok hosszú távú szedésének célja a tünetmentesség elérése és fenntartása, továbbá el kell mondani a betegeknek és hozzátartozóiknak, hogy az antidepresszívumokhoz nem alakul ki függőség, illetve, hogy ezek a szerek nem befolyásolják a személyiséget és még tartós szedés során sem „károsítják" az agyat. Hívjuk fel rá a beteg figyelmét, hogy amíg a terápia hatása nem jelentkezik, ne hozzon lényeges döntéseket. A pszichoedukáció mind rövid-, mind hosszútávon lényegesen javítja a beteg motiváltságát és együttműködését (adherenciáját), ezek következményeként pedig a kórlefolyást és a pszichoszociális működést [4, 6, 49, 50, 88, 97-100].

Pszichoedukációt nemcsak a betegség kezelésének az „akut" fázisában, de a hosszú távú („profilaktikus") kezelés, beteggondozás során is nyújtanunk kell (lásd „Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése" című fejezetet) [50, 100, 101].
Munkaképtelenség esetén betegállományba helyezés javasolt.

Pszichoterápia

Ajánlás8
Jelen irányelv az önmagában (monoterápiaként) alkalmazott pszichoterápiát elsősorban az enyhe depressziós esetek nagyrészében (és a középsúlyos depressziók egyes jól válogatott eseteiben) javasolja alkalmazni, míg a közepesen súlyos esetek túlnyomó többségében és a súlyos esetek mindegyikében a pszichoterápiát kombinálni kell valamely egyéb terápiás modalitással. (B)

Többféle strukturált pszichoterápiás módszerről bizonyosodott be, hogy hatékony az unipoláris major depresszió kezelésében. A legtöbb irányelv és összefoglaló tanulmány szerint a depresszió akut kezelésében a *kognitív viselkedésterápia (CBT),* az *interperszonális terápia (IPT),* valamint a *viselkedési aktiváció (behavioral activation; BA)* használatának indokoltságát támasztják alá a legerősebb (1. szintű) bizonyítékok. A hosszútávú (profilaktikus) kezelés során a CBT és a tudatos jelenléten (mindfulness) alapuló kognitív terápia (MBCT) hatékonyságára vannak a legerősebb (1. szintű) bizonyítékok [6, 16, 83]. A rövid dinamikus pszichoterápiák hatékonyságát az akut kezelési szakaszban 2. szintű evidenciák támasztják alá, míg a hosszútávú (profilaktikus) kezelésben való hatékonyságuk nem bizonyított. Ennek megfelelően az akut szakban a rövid dinamikus pszichoterápia használatát azokra az esetekre tartsuk fenn, amikor az akut szakban leghatékonyabb, fent említett három terápiás módszer nem elérhető (vagy a beteg nem szeretne velük élni) [6, 16, 49]. *Mint korábban már említettük, jelen irányelv az önmagában (azaz gyógyszeres kezelés nélkül, monoterápiaként) alkalmazott pszichoterápiát elsősorban az enyhe depressziós esetek nagyrészében (és a középsúlyos depressziók egyes jól válogatott eseteiben) javasolja alkalmazni* (lásd még az „*Az unipoláris depressziók terápiája*" fejezet bevezetését, ahol említésre kerül, hogy milyen körülmények mellett nem ajánlott enyhe epizódban sem az önálló pszichoterápia). *Minden más esetben (azaz a közepesen súlyos esetek túlnyomó többségében és a súlyos esetek mindegyikében) a pszichoterápiát kombinálni kell valamely egyéb terápiás modalitással (elsősorban farmakoterápiával), mivel ez együttes alkalmazás hatékonysága jobb, mint az önálló farmako-, illetve pszichoterápia hatékonysága* [4, 6, 16, 45, 49, 83, 102].
Amennyiben a beteg kezelését önálló farmako- *vagy* pszichoterápiával kezdtük el, de kb. 3-6 hét után sem mutatkozik érdemi javulás, vagy 12 hét után sem kerül remisszióba a páciens, érdemes áttérni *kombinált* farmako- *és* pszichoterápiára [45, 49, 83, 88, 103]. Metaelemzés támasztja alá a farmakoterápiának a pszichoterápiás módszerekkel való utólagos kiegészítésének indokoltságát az ún. (farmako)terápiarezisztens depresszióban (TRD; definícióját lásd a „Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben" című alfejezetben). *Így jelen irányelv is támogatja a TRD-s és pszichoterápiában még nem részesülő betegekben elsősorban CBT, MBCT vagy IPT bevezetését* [102, 104, 105].
RCT-k metaelemzéséből származó eredmények utalnak rá, hogy az akut szakban alkalmazott pszichoterápia (vs. farmakoterápia) mellett az utánkövetés során kisebb az esélye a relapszusnak, illetve a rekurrenciának. Ennek hátterében az állhat, hogy a pszichoterápia során elsajátított készségeket a betegek a későbbiekben (a pszichoterápiás folyamat lezárulta után) is feltudják használni, míg a gyógyszerek okozta kémiai hatás a gyógyszer abbahagyásával elveszik [106, 107].
A depresszió *hosszútávú kezelésében („fenntartó" és „profilaktikus" fázisok)* szintén szerepe van a pszichoterápiáknak (elsősorban a CBT-nek és az MBCT-nek, másodsorban pl. az IPT-nek) [16, 100, 106]. A hosszútávú kezelésben azokat a terápiás modalitásokat szokás alkalmazni, amik az akut kezelésben hatékonyak voltak (leggyakrabban önálló farmakoterápia vagy pszichoterápia, illetve ezek kombinációja) [106]. Ha a beteg az akut szakban farmakoterápia mellett gyógyult, de valamilyen okból (pl. nehezen tolerálható gyógyszermellékhatások; várandósság, vagy annak tervezése; rossz adherencia a gyógyszeres kezeléshez) nem szeretne hosszútávon antidepresszívumot szedni, akkor érdemes a fenntartó kezelést – az antidepresszívum leállítása mellett – önálló pszichoterápiával (CBT; MBCT) folytatni, mivel annak hatékonysága nem rosszabb ebben az indikációban, mint az önálló gyógyszeres kezelés folytatásáé [16, 106, 108]. A hosszútávú kezelésre (azaz a terápia „fenntartó" és „profilaktikus" fázisaira) is igaznak tűnik, hogy a kombinált farmako- és pszichoterápia hatékonyabb a monoterápiaként adott farmakoterápiánál, illetve pszichoterápiánál, így amennyiben a beteg az akut szakban kombinált terápia mellett gyógyult, érdemes folytatni azt. Továbbá arra

vonatkozó adatok is vannak, hogy a kombinált kezelés akkor is jobb hosszútávon, mint az önálló farmako-, vagy pszichoterápia, ha a pszichoterápiát csak azután adjuk hozzá a gyógyszeres monoterápiához, hogy a beteg állapota azt használva már javult vagy tünetmentes lett [106, 108, 109]. Amennyiben a beteg a hosszútávú (fenntartó, illetve profilaktikus) gyógyszeres kezelés során visszaesik (és már a maximális dózisban kapja a gyógyszert), indokolt a depresszió kezelésében hatékony pszichoterápiát indítani, vagy – ha a beteg pszichoterápia mellett esik vissza – fokozni annak intenzitását [49, 100, 106]. Az ún. *„szupportív pszichoterápia”* fogalma valójában nem valamiféle „támogatott betegvezetést” jelent, hanem leginkább az önbecsülést, bizonyos pszichológiai funkciókat (realitásérzékelés/-tesztelés, érzelemszabályozás, magatartásorganizáció) és a beteg környezetében élőkkel (családtagok, barátok, munkatársak) való hatékony együttműködést biztosító adaptív szkillek fejlesztését célzó pszichoterápiás módszert. A szupportív terápia használatát sem az APA irányelve, sem a NICE, sem a CANMAT nem támogatja a depresszió kezelésében (jelen egészségügyi szakmai irányelv korábbi változatában szerepelt a „szupportív egyéni pszichoterápia”, de ott ezen fogalom alatt a szerzők nem a fent vázolt specifikus pszichoterápiás módszert, hanem egyfajta „támogató betegvezetést” értettek) [110, 111].
Módszerspecifikus pszichoterápiát csak ilyen irányú képzettséggel rendelkező személy végezhet [88]. Amennyiben a beteg módszerspecifikus pszichoterápiás kezelését (megfelelő képesítéssel rendelkező) klinikai szakpszichológus végzi, ezt mindenképpen pszichiátriai vizsgálatnak kell megelőzni, és a kezelőorvos és a pszichológus közötti konzultációs kapcsolatot ki kell építeni.

Többek közt az MDD kezelésében is a hagyományos elrendezésben zajló pszichoterápiák (elsősorban a CBT) alternatívái lehetnek az internet-alapú kognitív terápiák (iCBT). Az online konzultáción alapuló „telepszichoterápia” jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt időszakban és számos iCBT program hatékonyságát igazolták közlemények. Ugyanakkor a különböző, a depresszió kezelését célzó iCBT programok elég heterogének (bár azonos alapelveken működnek), és sajnos elég heterogének az ezeket bemutató vizsgálatok is, ezért nagyon nehezen ragadható meg ezek valódi hatékonysága. Összeségében tehát, bár az eredmények nagyon biztatóak, egyenlőre nem tudjuk kijelenteni, mennyiben mérhető össze az iCBT hatékonysága a hagyományos CBT (vagy MBCT) hatékonyságával depresszióban. Valószínűleg ennek tudható be, hogy tudomásunk szerint nemze(köz)i irányelvekben a telepszichoterápiás eljárások helye a különféle pszichiátriai betegségek kezelésében még nem került kijelölésre. Az azonban biztos, hogy amennyiben hatékonyságukat megfelelő bizonyítékok támasztják alá, fontos alternatívái lesznek majd a hagyományos (személyes találkozáson alapuló) pszichoterápiának az enyhe és egyes középsúlyos depressziós esetek kezelésében, mert sokkal könnyebben elérhetőbbek és költséghatékonyabbak azoknál (értelemszerűen különösen hasznosak lehetnek a telepszichoterápiák az olyan, a személyes kontaktusokat kontraindikáló járványhelyzetekben, mint amilyen például a COVID-19 kapcsán alakult ki) [112, 113].

Természetes eredetű készítményekkel végzett antidepresszív monoterápia
Az *orbáncfűkivonat* (Hypericum perforatum extractum) több, randomizált, kontrollált vizsgálat szerint szignifikánsan hatékonyabb a placebónál (és, metaanalízisből származó eredmény szerint, azonos hatékonyságú, mint az SSRI-k) enyhe és középsúlyos (de nem súlyos) depresszióban [114, 115]. Hatásmechanizmusa több ponton közös, a hagyományos antidepresszív szerekkel (pl. MAO gátlás; szerotonin receptorokon való hatás; dopamin/szerotonin/noradrenalin visszavétel-gátlás). Az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények alapvetően jobban tolerálhatóak, mint a klasszikus antidepresszívumok, de nem mentesek a mellékhatásoktól (pl. fejfájás, gasztrointesztinális zavarok, fotoszenzitivitás), illetve figyelni kell a lehetséges gyógyszerinterakciókra. Hagyományos antidepresszívumokkal – szerotonin-szindróma veszélye miatt – ne kombináljuk. Jelen egészségügyi szakmai irányelv enyhe (esetleg közepes súlyosságú) depresszióban javasolja az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények monoterápiaként való – azaz *nem* egy másik antidepresszív szerrel kombinált – használatát [91, 115]. A természetes eredetű szerekkel végzett adjuváns terápiát lásd az „*Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás*” című fejezetben. Megjegyeznénk, hogy hazánkban az orbáncfűkivonatot tartalmazó készítmények alkalmazási előirata az MDD-t, mint indikációt nem tartalmazza, terápiás javallatként csak az enyhe „depressziós tünetek” kerülnek megjelölésre ennek egy lehetséges magyarázata lehet a nemzetközi vizsgálatokban alkalmazott és a hazai alkalmazási előírásokban megjelölt dózisok különbsége [91, 115].

<u>Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT), stimulációs (TMS, VNS, DBS) terápiák és az akupunktúra jelentősége az unipoláris depresszív kórképek kezelésében</u>

Ajánlás9
Az MDD kezelésében a gyógyszeres és a pszichoterápiás módszerek mellett lehetőség, illetve gyakran szükség is van egyéb terápiás modalitások használatára. (A)

Az unipoláris depresszió kezelésében akár önmagában, akár gyógyszeres és egyéb terápiákkal kombinálva igen hatékony kezelési módok a részleges *alvásmegvonás,* illetve a főleg a „téli" depresszió kezelésére alkalmas *fényterápia* [8, 45, 91].
Bár a teljes (egy teljes éjszakai alvás kihagyása, vagyis cca. 36-40 órányi ébrenlét egyhuzamban) és a részleges *alvásmegvonás* önmagában is eredményes a depresszió kezelésében, az antidepresszív farmakoterápia *kiegészítéseként* adott alvásmegvonás is könnyen kivitelezhető és jól tolerálható eljárás. A részleges alvásmegvonás során a beteg, 3-4 órányi alvás után, kb. hajnali 2 órakor felkel és aznap este legalább 20 óráig ébren van (a részleges alvásmegvonásnak az a formája, melynek lényege, hogy a beteg hajnali 2-ig van ébren nem hatékony). A depressziós betegek kb. 45-60%-a igen jól reagál az alvásmegvonásra, különösen azok, akiknél a depresszió tüneteiben a típusos napszaki ingadozás (reggel rosszabb hangulat) észlelhető. Ha a beteg reagál, az állapot gyorsan és látványosan javul a megvonást követő nappalon, de az esetek döntő többségében (80-95%) a következő (rendes) alvás után az antidepresszív hatás elveszik. Ugyanakkor a magas relapszusráta csökkenthető valamely, vagy akár több kiegészítő kezelés (antidepresszív farmakoterápia; „sleep phase advance"; alvásdepriváció utáni reggelen fényterápia) alkalmazásával. A „sleep phase advance"-el kombinált alvásmegvonás például a következő menetrend szerint történhet: a teljes alvásmegvonás utáni első, második, illetve harmadik napon a beteg a szokásos elalvási idejéhez képest 5, 3 és 1 órával korábban fekszik le: vagyis az a páciens, aki általában 23 h-kor szokott lefeküdni, felkel az alvásmegvonás napjának reggelén, ezt követően egész nap ébren van, átvirrasztja az éjszakát és a következő napon 18 h-kor lefekszik aludni, majd alszik 8 órát, felkel hajnali 2 h-kor és ébren marad 20 h-ig, majd alszik 8 órát, felkel hajnali 4 h-kor és lefekszik 22 h-kor és alszik 8 órát (ezt követően a beteg visszatér a megszokott lefekvési és felkelési időpontjaihoz). Nincsen rá bizonyíték, hogy a „sleep phase advance" önálló alkalmazása hatékony volna az unipoláris depresszió kezelésében, ugyanakkor az esetek kb. 50-80%-ban képes megelőzni a relapszust az alvásmegvonásra jól reagáló betegek esetében. Ha a beteg az első két-három alvásmegvonás után sem javul érezhetően, nonreszpondernek minősül, illetve néhány betegben az ismételt kezelések során tolerancia is kialakulhat. A kezelésre reagálóknál az ismételt alvásmegvonásokat heti 2-4-szer (esetleg fenntartó kezelésként később heti egy alkalommal) alkalmazták, némely vizsgálatokban keverve a teljes és a részleges megvonásokat. Pszichotikus depresszióban, illetve komorbid pánikbetegség esetén az alvásmegvonás a pszichotikus és szorongásos tüneteket fokozhatja, ezért ilyen esetekben – legalábbis monoterápia formájában – ne alkalmazzuk azt. Az eljárás okozta stressz egyes krónikus szomatikus (elsősorban kardiovaszkuláris) betegségek fellángolását is okozhatja, így az ezekben szenvedő betegek esetén is érdemes megfontolnunk az alkalmazását. A *beavatkozás egyetlen valódi kontraindikációja az epilepszia*, mivel az alvásmegvonás közismerten rohamprovokáló hatással bír. Ne alkalmazzuk továbbá a kezelést olyan személyeknél, akiknek az alvásmegvonást követő napon vezetniük kell, vagy egyéb nagy koncentrációt igénylő és potenciálisan veszélyes tevékenységet kell végezniük. *Jelen irányelv, a CANMAT-tal összhangban, az alvásmegvonást elsősorban farmakoterápiával és/vagy egyéb kronoterápiás módszerekkel („sleep phase advance"-el és fényterápiával) párhuzamosan javasolja alkalmazni, de esetleg, a német irányelvvel összhangban, drog-naív betegekben monoterápiaként is adható* [1, 6, 8, 45, 61, 91, 99, 116-121].
A rendszeresen a késő őszi / téli hónapokban jelentkező, majd kezeletlen esetben típusosan tavaszra-nyárra remisszióba kerülő unipoláris depressziók (azaz az ún. „szezonális" depressziók nagyobbik része) eseteinek kezelésére hatékony módszer lehet a *fényterápia*, melynek standard protokollja szerint 10 000 lux intenzitású fényt kap a páciens napi 30 percig, kora reggel, közvetlenül ébredés után (pl. reggel 7h-kor). A fényterápiához a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, jó minőségű ún. „light box" beszerzését javasoljuk a betegeinknek. A terápiás válasz cca. 1-4 hétnyi kezelés után jelenik meg. A kezelést a tavasz beálltáig célszerű folytatni (mások szerint a beteg korábbi szezonális depressziós epizódjainak spontán gyógyulási időpontját kell alapul venni, és azon túl még legalább két hétig kell a fényterápiát alkalmazni). „Téli" unipoláris depresszióban a fényterápia hatékonyságát önmagában (azaz monoterápiaként) 1. szintű evidenciák támasztják alá (míg 2. szintű evidencia támogatja a mono- vagy adjuváns fényterápia használatát *nem* szezonális depresszió enyhe és közepes súlyosságú formáiban). Megjegyzés: ez az ajánlás nem vonatkozik a szezonális unipoláris depresszió tavaszi-nyári kezdetű (ritkább) formájára és a bipoláris betegség kontextusában jelentkező szezonális kezdetű

depresszióra (melyben fényterápia mindig csak kiegészítő antimániás hatással (is) rendelkező farmakoterápia mellett adható) [49, 61, 91, 122, 123].
Az *ECT* a depresszió hatékony kezelésének legrégebbi módszere, melynek alkalmazása az antidepresszívumok széleskörű elterjedésével lényegesen háttérbe szorult. Ma főként terápiarezisztens depresszióban (amelynek az ECT a leghatékonyabb jelenleg ismert terápiája) indokolt adni (1. szintű evidencia), továbbá akut szuicid veszéllyel és/vagy pszichotikus tünetekkel járó esetekben (1. szintű evidenciák), illetve minden további olyan esetben, ahol az azonnali javulás elemi fontossággal bír (pl. táplálkozási negativizmus jelenléte) indokolt az alkalmazása. Gyengébb evidenciák támasztják alá az ECT alábbi indikációkban való alkalmazását: katatón tünetekkel járó depresszió, gyógyszerekkel kapcsolatos ismételt intolerancia, illetve várandósság idején jelentkező depresszió. Javasolt az antidepresszív farmakoterápiát már az ECT kezelés során is adni, mert ezekben az esetekben a relapszusráta alacsonyabb, mint ha csak az ECT széria befejezése után kezdik el a farmakoterápiát [1, 5, 6, 8, 15, 34, 49, 61, 88, 99, 117, 124-127]. Az ECT-nek szerepe lehet a kezelés „fenntartó" és „profilaktikus" fázisaiban is (ezek pontos definícióját lásd később), melyek lényegében a tüneti remisszió utáni kezelést jelentik, egyrészt a kurrens epizódba való visszaesés (relapszus), másrészt az új epizód kialakulásának (rekurrencia) megelőzése céljából [45]. A kezelés „fenntartó" és „profilaktikus" fázisaiban akkor javasolt ECT-t adni, ha a beteg legalább két depressziós epizódja jól reagált a kezelés akut szakában ECT-re, de a fenntartó/profilaktikus időszakban adott farmako-, vagy kombinált farmako- és pszichoterápia ellenére állapotromlás alakult ki. A fenntartó/profilaktikus időszakban az ECT-t ritkábban kell alkalmazni (pl. az akut kezelést követően heti 1 ECT 1-3 hétig, majd kéthetenként 1 ECT négy hétig, majd havonta 1 ECT két hónapig, majd 1 ECT kezelés 3 havonta), mint az akut szakaszban szokásosan adott heti 2-3 kezelés. A fenntartó/profilaktikus időszakban az ECT-t érdemes farmakoterápiával együtt alkalmazni, az ECT kezeléseket pedig akár ambuláns módon is kaphatják a betegek. Ambuláns ECT kezelés után a beteg 24 óráig nem vezethet. A fenntartó/profilaktikus ECT kognitív mellékhatásai minimálisak (nem térnek el a gyógyszeres monoterápiáétól) (2. szintű evidencia) [100, 106, 128-131]. Az ECT kezeléssel kapcsolatban utalunk még az ezzel foglalkozó hazai irányelvre.
Az elmúlt cca. 1-2 évtizedben, az ECT-n túl további ún. „neuromodulációs" technikák antidepreszív hatására derült fény. A *repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS)* során egy ingerlő tekercsben folyó, időben változó erősségű áram 1-3 Tesla erősségű mágneses mezőt hoz létre, mely az agykéregben elektromos áramot indukál. A TMS kezelést számos paraméter határozza meg, úgymint lokalizáció (ingerelt agyterület); intenzitás (az elektromágneses mező erőssége); az ingersorozatok közötti időtartam (ITI); a stimuláció frekvenciája (Hz); az ülések gyakorisága; az egy terápiás ülés alatt leadott ingerlések száma; a terápiás ülések száma. Az rTMS kezelés hatékony és biztonságos módja a depresszió kezelésének, amit többek között az is bizonyít, hogy az FDA már 2008-ban engedélyezte az eszköz használatát ebben az indikációban, illetve, hogy több ország (pl. Kanada; USA; Ausztrália és Új-Zéland) depresszióra vonatkozó kezelési irányelvében is szerepel az rTMS, általában másodvonalbeli kezelésként (ez nagyon leegyszerűsítve azt jelenti, hogy amennyiben nem hatnak az AD-k, illetve a pszichoterápia, akkor adható az rTMS). Ezekkel összhangban jelen egészségügyi szakmai irányelv is támogatja a standard paraméterekkel (lásd a szakirodalomban) történő rTMS-t a depressziós epizód akut kezelésében olyan személyekben, akik minimum egy antidepresszívumra nem reagáltak. Az rTMS alkalmazható monoterápiaként és antidepresszívum mellett is (az rTMS-t a CANMAT nomenklatúra szerinti ***elsővonalbeli kezelésként ajánljuk***) [15, 132-135]. Ugyan számos ezirányú vizsgálat fellelhető a szakirodalomban, jelenleg nincsen bizonyítékokon alapuló ajánlás az rTMS-nek a depressziós epizód sikeres akut rTMS kezelését követő időszakban betöltött szerepéről, azaz arról, hogy a kezelés fenntartó és profilaktikus fázisaiban (lásd később) érdemes-e – és ha igen, milyen paraméterekkel – folytatni az rTMS kezeléseket [133, 136-138]. Ezzel összhangban az akut epizódban adott sikeres rTMS kezeléssorozat után, a relapszus/rekurrencia megelőzése céljából jelen egészségügyi szakmai irányelv az antidepresszív farmakoterápia (vagy annak kombinációja pszichoterápiával) folytatását, vagy ha a beteg az akut szakban monoterápiaként kapott rTMS-t, akkor ez(ek) beállítását javasolja [133].
A vágusz-stimuláció (VNS) kezeléshez egy pulzusgenerátor mellkasfali szubkután elhelyezése szükséges, mely a bal oldali nervus vagus nyaki szakaszát beburkoló stimuláló elektródon keresztül intermittáló módon ingerli a vagust. A bal oldali vagus főleg afferens rostokat tartalmaz (és viszonylag kevéssé van hatása a kardiális működésre), míg ingerlése egyes agytörzsi magok (többek közt a raphe és a locus coeruleus) aktivitását modulálja; ez állhat antidepresszív hatása mögött. A módszer hatékonyságát depresszióban egyelőre limitált minőségű és mennyiségű adat támogatja, az FDA csak a betegek egy szűk csoportjában (18 év feletti, legalább 4 antidepresszívumra nem kellőképpen reagáló, krónikus/rekurrens depresszióban szenvedők) adjuváns kezelésként ajánlja. Jelen egészségügyi szakmai irányelv, a CANMAT irányelvvel és az FDA ajánlással

összhangban, nagyfokú AD rezisztencia esetén (nem megfelelő reakció 4 v. több AD-re), felnőttkorú betegekben ajánlja a VNS megfontolását a major depresszió akut és fenntartó terápiájában ***harmadvonalbeli*** kezelésként [15, 50, 132, 139, 140].
Egy további neuromodulációs módszer a mély agyi stimuláció *(„deep brain stimulation"; DBS)*, mely során sebészeti úton egy/több elektródát helyeznek be az agy meghatározott területeire (MRI navigáció segítségével, sztereotaxiás keretet használva), majd az elektródá(ka)t egy a jobb oldali kulcscsont tájára beültetett pulzusgenerátorral kapcsolják össze. Az eljárás célja az adott betegségben abnormális aktivitású neuronkörök működésének helyreállítása. Ezidáig a DBS kezelést az FDA csak neurológiai indikációkban (Parkinson-kór, disztóniák, esszenciális tremor) engedélyezte, magyarán pszichiátriai kórképekben a módszer egyelőre nem rendelkezik FDA jóváhagyással. Ennek az az oka, hogy egyelőre nincsenek jó minőségű vizsgálatok, melyek alátámasztanák a DBS hatékonyságát MDD-ben, ugyanakkor egyre több experimentális adat szól amellett, hogy terápia-rezisztens depresszióban bizonyos lokalizációkban (leginkább szubgenuális cingulum táji fehérállomány) alkalmazott DBS hatékony lehet. A fentiek miatt *jelen irányelv a depresszió kezelésében* ***nem*** *javasolja a DBS kezelést sem az akut, sem a fenntartó fázis részeként* [15, 50, 132, 140, 141].

Számtalan randomizált kontrollált vizsgálat, illetve ezek metaanalízise mérte fel, hogy az alternatív medicina eljárásai közül az *akupunktúra* különböző formái (manuális, elektromos, illetve lézeres stimuláció) mennyire hatékonyak a major depresszió önálló, illetve adjuváns kezelésében. A legfrissebb metaelemzések többsége arra a következtetésre jutott, hogy, bár vannak biztató eredmények, az akupunktúra hatékonyságáról nem állíthatunk semmi bizonyosat, mivel az erre vonatkozó evidenciák nagyon rossz minőségűek. Mindezek alapján, a jelen egészségügyi szakmai irányelv *nem* javasolja az akupunktúra használatát a depresszió kezelésében [91, 142-148].

Gyógyszeres kezelés

Ajánlás10
A világon a legelterjedtebb (leggyakrabban alkalmazott) és bizonyítottan hatékony módszer a depresszív zavarok kezelésében a farmakoterápia; ennek megfelelően nem meglepő, hogy a farmakoterápia használata szinte minden esetben indokolt (vagy legalábbis indokolt lehet). (A)

Általános irányelvek
A depressziós epizód súlyossága és a farmakoterápia alkalmazásának indokoltsága közötti összefüggésekről (lásd „Az unipoláris depressziók terápiája" című fejezet utolsó paragrafusát), a gyógyszeres- és a pszichoterápia együttes alkalmazásáról (lásd a „Pszichoterápia" című alfejezetet), illetve a pszichoedukáció szükségességéről (lásd a „Pszichoedukáció, általános intézkedések című" alfejezetet) már korábban említést tettünk.
A depresszió kezelése során a mindenkor kitűzendő cél a teljes remisszió (tünetmentesség) elérése, hiszen a csak részlegesen (reziduális tünetekkel) gyógyult betegeknél a visszaesés/visszatérés esélye sokkal nagyobb. A korai kezelésbe vétel jelentőségét aláhúzza az a tény, hogy – ahogy már korábban is említettük – a legtöbb vizsgálat szerint (függetlenül attól, hogy az első vagy rekurrens epizódról van szó), minél rövidebb ideig marad kezeletlen a betegség, annál jobb terápiás válasszal számolhatunk [39, 45, 61, 86, 149].
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 genetikailag/biológiailag is heterogén betegség. A klinikai gyakorlatban használatos antidepresszívumok majdnem mindegyike (bár esetenként eltérő hatásmechanizmussal) a központi idegrendszer szerotonin, noradrenalin vagy dopamin anyagcseréjét befolyásolja (többnyire fokozza), és feltételezhető, hogy ezen neurotranszmitterek szintje/aktivitása major depressziós epizód alatt lényegesen csökken, bár újabb adatok szerint a glutamáterg, illetve a GABA-erg rendszer zavara is igazolható a kórképben [1, 61, 150-154]. A Magyarországon jelenleg forgalomban lévő, antidepresszívumként regisztrált készítmények a következők: tri/tetraciklusos szerek, SSRI-k, SNRI-k (venlafaxin, duloxetin), az SSRE típusú tianeptine, a NaSSA típusú mirtazapin és mianszerin, az NDRI típusú bupropion, a szelektív noradrenalin visszavételgátló reboxetin, a SARI típusú trazodon, a RIMA típusú moklobemid, valamint a melatonin-1 és -2 receptor agonista és 5-HT_{2c} antagonista agomelatin, továbbá a multimodális hatású vortioxetin és az elsődlegesen az NMDA receptorokon non-kompetitív antagonista hatással rendelkező eszketamin (az egyes hatóanyagok jellemzőit [adagolás, mellékhatások, gyógyszerinterakciók, stb.]

lásd azok mindenkor hatályos gyógyszeralkalmazási előírásaiban) [152, 153, 155]. Számos, dupla-vak, randomizált, kontrollált vizsgálat, illetve ezek metaanalízise bizonyította, hogy a placebohoz képest az antidepresszívumok mindegyike szignifikánsan hatékonyabb. Egyes, de közel sem minden eredmény szerint minél súlyosabb a depresszió, annál nagyobb az antidepresszívum-placebo különbség a hatékonyság tekintetében [45, 49, 99, 153, 156-164]. Bár a kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT-k) szerint a major depressziós betegek cca. 50% százaléka *reszpondernek* bizonyul, vagyis lényeges javulást vagy tünetmentességet érnek el az első választott antidepresszívum mellett, a *remitterek* (azaz a tünetmentességet elérők) aránya értelemszerűen kisebb ennél, mintegy 35 százalék (sőt, a klinikai mindennapokban végzett felmérések ugyanezt az arányt még alacsonyabbnak, mintegy 15-35%-nak találták). Az antidepresszívumok esetén a „number needed to treat" (NNT) érték 5-7 [45, 84, 165].
A tri- és tetraciklikus antidepresszívumokhoz képest az antidepresszívumok újabb generációi, bár hatástani csoportonként és szerenként eltérő módon, de alapvetően kevesebb mellékhatással rendelkeznek (ezért a betegek ritkábban hagyják abba szedésüket), míg a hatékonyságuk nem (vagy csak minimálisan) marad el a TCA szerekétől. Az újabb generációs készítmények (SSRI, SNRI, illetve egyéb kettős hatású antidepresszívumok, valamint az agomelatin, a reboxetin és valószínűleg a vortioxetin), illetve a moclobemid további előnye, hogy még extrém nagy dózisokban is sokkal kevésbé toxikusak, mint a régi szerek, így egy esetleges túladagolás esetén lényegesen kisebb a halálos kimenetel veszélye. Egy számos TCA típusú és újabb generációs hangulatjavítót (összesen 21 antidepresszívumot) egymással összehasonlító nemrégiben publikált metaanalízis eredményei szerint viszonylag kevés *szignifikáns* különbség mutatkozik az egyes szerek hatékonysága és tolerálhatósága közt. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a hatékonyság és a tolerálhatóság együttes figyelembevétele alapján a legjobb szerek kivétel nélkül az újabb hatóanyagok közül kerültek ki (eszcitaloprám, mirtazapin, paroxetin, agomelatin és szertralin) [2, 6, 8, 34, 45, 49, 88, 99, 124, 126, 156, 158, 159, 161, 166-175].
Unipoláris depressziós betegek hosszútávú antidepresszív gyógyszeres kezelése során viszonylag gyakran tapasztalható az ún. *„tachyphylaxis"* jelensége (melyről, mint a bipolaritás markeréről, már szó esett a „Differenciáldiagnosztika" című alfejezetben), ami azt jelenti, hogy a kezdetben hatékony antidepresszívum, részlegesen vagy teljes mértékben elveszti a hatását. A tachyphylaxis megjelenését az MDD-s betegek 9-57%-ban figyelték meg [29, 37, 57, 72, 75].
Felhívnánk rá a figyelmet, hogy bizonyos betegalcsoportok (várandósok, illetve gyermekvállalást tervezők, gyermeküket anyatejjel tápláló kismamák, gyerekek/serdülők stb.) farmakoterápiájára (ideértve nemcsak az antidepreszívumokat, de a depresszív kórképek kezelésében szóba jövő egyéb szereket, mint lítium, SGA-k, benzodiazepinek) vonatkozó javaslatok eltérhet(nek) az általános irányelvektől; ezen betegalcsoportok kezelését más hazai irányelvek tárgyalják [176, 177].

Antidepresszív farmakoterápia és szuicídium
Meggyőző adatok bizonyítják, hogy a *felnőttkori* unipoláris depresszió eredményes akut és hosszú távú, AD_val történő gyógyszeres kezelése lényegesen csökkenti a további öngyilkossági kísérletek és a befejezett szuicídiumok számát (a gyermek-, illetve serdülőkor kapcsán lásd jelen alfejezet utolsó mondatát) [1, 14, 35-37, 152, 178]. Jelenleg azt gondoljuk, hogy az antidepresszívumok jól dokumentált, és a betegek döntő többségénél jelentkező szuicid prevenciós hatása mellett van egy olyan nagyon kicsi alcsoport, melyben a gyógyszer rontja a gyógyítani kívánt állapotot. Legújabb adatok szerint ez a csekély szubpopuláció a fel nem ismert, és unipoláris depresszióként kezelt bipoláris depressziós betegek közül kerül ki, akiknél a hangulatstabilizáló kezelés nélkül végzett antidepresszív monoterápia agitációt, illetve depressziós kevert állapotot provokálhat, súlyosbítva ezáltal a szuicid rizikót is [57]. Ezért (is) igen fontos azoknak a klinikai jeleknek a felismerése, melyek a depressziós epizód hátterében álló bipoláris zavarra utalnak (lásd a *Differenciáldiagnosztika* című alfejezetet).
Mivel a depressziós betegek pszichiátriai kezelésbe vételének egyik leggyakoribb okaként számontartott szuicid magatartás nem csökken azonnal a kezelés megkezdése után, a magas szuicid rizikójú beteg pszichiátriai hospitalizációja indokolt [6, 50, 152]. Depressziós betegek terápiája során – különösen az első napokban/hetekben – a beteg és családtagjainak részletes felvilágosítása, gondos megfigyelés és rendszeres kontroll, valamint adjuváns szorongásoldó/altató farmakoterápia szükséges [179]. Megemlítendő, hogy a gyermek-, illetve serdülő-, továbbá fiatal felnőttkorú betegek között az új típusú antidepresszívumokkal történő kezelés relatíve gyakrabban indukál szuicidalitást, mint a 25 éves kor felettiekben [14, 180, 181].

Az unipoláris depresszió akut antidepresszív farmakoterápiája
A kezelés *akut fázisának* azt az időszakot nevezzük, mely a kezelés bevezetésétől a teljes tüneti remisszió eléréséig tart, és amit a kezelésnek az ún. fenntartó (kontinuációs) fázisa követ. Amennyiben nem szuicidális

járóbetegnél gyógyszeres kezelést (is) kezdünk, a beteget a gyógyszer felírása után max. 2 héttel rendeljük vissza, majd a kezelés első három hónapjában 2-4 hetenként tartsunk kontrollviziteket (ezt követően, ha a terápiás válasz kielégítő, elég ritkábban találkozni a beteggel). A 30 évnél fiatalabb és/vagy szuicidális* ambuláns betegek kontrollja gyakrabban javasolt (először a gyógyszerfelírás után 1 héttel, majd utána is gyakrabban, mint a nem veszélyeztetett csoportban) [45, 49]. Függetlenül az előre megbeszélt időpontokban tartott kontrollvizitektől, ajánlott, hogy az ambuláns betegeknek lehetőséget biztosítsunk arra, hogy a kezelőszemélyzettel telefonon fel tudják venni a kapcsolatot, amennyiben nem várt mellékhatást észlelnének, állapotuk rosszabbodna stb.

**Megjegyzés*: a beteget *közvetlen* szuicid veszély esetén nem szabad ambulánsan kezelni, így a fenti ajánlás csak a nem közvetlen szuicid veszéllyel járó esetekre alkalmazható (lásd „Az unipoláris depressziók terápiája” című fejezet bevezető részében).

Elsőként választandó antidepresszívumok, illetve a várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztásának szempontjai

A CANMAT szerint az unipoláris major depresszió kezelésében erős, gyenge, illetve feltételes ajánlással rendelkező antidepresszívumok/SGA-k a következők: *erős* ajánlással rendelkeznek az SSRI-k, az SNRI-k, az agomelatin, a bupropion, a mianszerin, a mirtazapin és a vortioxetin; *gyenge* ajánlással rendelkeznek a TCA-k, a moklobemid, a trazodon és a kvetiapin, míg feltételes ajánlással rendelkezik a reboxetin (*megjegyezzük, hogy az összes említett antidepresszívum hatékonysága 1. szintű evidencián alapul*) [14]. Az, hogy a depressziós beteg melyik antidepresszívumra fog várhatóan reagálni, egyedileg különböző, és számos, csak az adott beteg célzott vizsgálata során felderíthető tényezőtől függ; ezért nem lehet egyetlen készítményt sem megnevezni, amelyet minden betegnél elsőként kell alkalmazni. Az általánosan elfogadott vélemények szerint – legalábbis az első kezelt depressziós epizód során – az *egy antidepresszívummal való kezelésre (azaz antidepresszív monoterápiára) kell törekedni*, hiszen az antidepresszívumok kombinálását a legtöbb irányelv csak akkor javasolja, amikor a monoterápiára adott válasz elégtelen [14, 45, 88].

Továbbá – főleg, ha a beteg egyéb betegségeire is szed gyógyszereket – törekedjünk olyan hatóanyag beállítására, amelytől a legkevesebb gyógyszerinterakció várható (lásd még a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk”* fejezetet is) [14, 182].

Továbbá igyekezzünk olyan antidepresszívumot választani, amely egyesíti a maximális hatékonyságot a maximális tolerálhatósággal; mint korábban említettük a legfrissebb eredmények szerint ezeknek a kritériumoknak leginkább az eszcitaloprám, a mirtazapin, a paroxetin, az agomelatin és a szertralin felelnek meg [161].

A várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztásához jó támpontot adhat a beteg, vagy elsőfokú vérrokona esetleges megelőző, gyógyszeresen kezelt depressziós epizódja során mutatott pozitív klinikai válasza (fordítva, kerüljük azon szerek alkalmazását, melyek(et) az adott betegben korábban ineffektívek voltak és/vagy az akkor tapasztalt mellékhatások miatt a beteg nem szívesen szedne) [6, 45, 49, 182].

Néha a *klinikai keresztmetszeti/hosszmetszeti kép* jellegzetességei is útmutatást adhatnak a gyógyszerválasztást illetően. Így például *gátolt, anergiás tüneti kép* esetén inkább noradrenerg (pl. maprotilin), valamint kettős hatású (SNRI) szerektől, illetve eszcitaloprámtól (és más SSRI-tól) várható jobb eredmény [102, 152]. Régebben az ún. *atípusos depressziós epizód* (melyet hiperfágia, hiperszomnia, nagyfokú hangulati reaktivitás, „fordított” napszaki ingadozás, stb. jellemez) kezelésében elsősorban a MAO-bénítókat gondolták hatásosnak, de az újabb vizsgálatok szerint nem bizonyítható, hogy ebben a betegcsoportban bármely antidepresszívum jobb lenne a másiknál. *Szomatikus fájdalommal komorbid depresszióban* duloxetin javasolható. Kifejezett *kognitív zavarral járó esetekben* a vortioxetin, míg az *alvászavarral járó esetekben* az agomelatin, a mirtazapin, a trazodon, illetve a kvetiapin ajánlható. A *szezonális (téli megjelenésű) affektív zavarban* régebben az SSRI szereket hatékonyabbnak tartották, de a jelen tudásunk szerint nincsen rá bizonyíték, hogy ebben az indikációban bármely szer hatékonyabb lenne a többinél [14, 102, 152]. A *melankóliás depressziós epizód* kezelésében egyes vélemények szerint jobbak a többféle transzmitterrendszert befolyásoló gyógyszerek (MAOI-k, TCA-k, SNRI-k, vagy a NaSSA típusú mirtazapin), mint az SSRI-k [152, 153, 183, 184], míg más szerzők szerint nincsen rá bizonyíték, hogy ebben az epizódtípusban bármely antidepresszívum-család egyértelműen hatékonyabb volna a többinél [14].

A *25 évnél fiatalabb depressziós betegek* sokkal jobban reagálnak a szerotonerg antidepresszívumokra, mint a noradrenerg és a TCA szerekre, míg az idősebb betegeknél ilyen különbség nincsen [152, 185].

Egy további szempontja az antidepresszívum-választásnak a túladagolás kapcsán jelentkező súlyos/letális következmények gyakorisága. *Szuicidális páciensek* kezelésében igyekeznünk kell a túladagolás esetén is biztonságos szereket (pl. agomelatin; bupropion; SSRI-k; SNRI-k; mirtazapin; tianeptin; moclobemid; és valószínűleg a vortioxetin) javasolni, míg kerülnünk javasolt az ebből a szempontból magas rizikójú szereket (tri- és tetraciklikus szerek, illetve az irreverzibilis MAO gátlók) [45, 175].
Az antidepresszívum kiválasztásában további szempontok még: a gyógyszer mellékhatásai (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk*" című fejezetben), az esetleges komorbid pszichiátriai és testi betegségek, illetve a parenterális (intramuszkuláris vagy intravénás) alkalmazhatóság elérhetősége [6, 14, 45, 152]. A komorbid szomatikus betegségek figyelembevételére az antidepresszívum kiválasztásánál számtalan esetben szükség van; például koronária betegekben olyan szereket alkalmazzunk, amelyek nem csökkentik a vérnyomást [45]. Az intravénásan és per os is alkalmazható antidepresszívumok (clomipramin, citalopram) kapcsán elmondható, hogy a kétféle beadási mód nem különül el egymástól egyértelműen sem a hatékonyság, sem a hatáskezdet sebessége tekintetében [186, 187]. *A parenterális* (intramuszkuláris vagy intravénás cseppinfúzióban történő) adagolást így elsősorban a non-compliance (gyógyszer-negativizmus), vagy a súlyos felszívódási zavar indokolhatja [188].
Mindenképpen meg kell említeni, hogy a klasszikus antidepresszívumok mellett az atípusos, azaz az SGA-k közé tartozó, antipszichotikum, a *kvetiapin* (monoterápia) 150-300 mg/nap dózisban alkalmazható az unipoláris major depresszió kezelésében (gyenge ajánlással bíró szer) [14, 189].
A DSM-5-ben *kevert jellegű depressziós epizódnak* (vagyis amikor a major depressziós epizódban egyidejűleg vannak jelen (hipo)mániás tünetek is), a klinikumban pedig gyakran *agitált depressziónak (esetleg depressziós kevert állapotnak)* nevezett állapot kezelését részleteiben nem tárgyaljuk, mivel egyre erősebb, bár nem egyöntetű, szakmai konszenzus van arra nézvést, hogy ez az állapot a bipoláris spektrum része, így kezelése során a bipoláris depresszió kezelési elveit kell követni (így az antidepresszívummal végzett kezelés [főleg monoterápiaként] kerülendő és helyette hangulatstabilizáló szereket, illetve második generációs antipszichotikumokat kell alkalmazni) [57, 60-64, 190].

Az antidepresszívumok adagolása, az antidepresszív hatás felépülésének dinamikája, szérumszintmérés és farmakogenetika

Az antidepresszív gyógyszeres kezelésre az esetek döntő többségében *per os* formában kerül sor. Bár az antidepresszívumok hatékony adagja egyénileg különbözik, az ajánlott terápiás dózist (lásd az adott szer alkalmazási előírásában), hacsak markáns mellékhatások jelentkezése nem akadályozza ezt, mindenképpen javasolt elérni, hiszen ez a feltétele annak, hogy megítélhessük, hogy a szer hatékony-e [6, 49, 88, 188]. Főleg ambuláns esetekben célszerű kisebb adagokkal kezdeni a terápiát [188]. A dozírozás, de még inkább a kezdődózis és annak feltitrálása a terápiás dózisig mindig individuális és azt a beteg testsúlyához, életkorához, társbetegségeihez, az általa szedett egyéb gyógyszerekhez (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk"* című fejezetet), illetve egyéni érzékenységéhez (az esetlegesen megjelenő mellékhatásokhoz) kell igazítani. Így például időskorban, komorbid szorongásos (pl. pánikbetegség) és szomatikus betegségek (pl. a májat érintő, illetve kardiovaszkuláris kórképek) jelenlétekor alacsonyabb kezdődózis javasolt. Időskorban a végleges (terápiás) dózis is alacsonyabb lehet, mivel szérumszint vizsgálatok igazolták, hogy idősekben (vs. fiatalokban) azonos dózis magasabb szérumszinteket okoz [6, 45, 188].
Az *antidepresszívumok rutinszerű szérumszint mérése* nem ajánlott. Különösen igaz ez az újabb generációs antidepresszívumokra, melyeknél a szintek és a terápiás válasz közti korreláció gyenge. Az antidepresszívumok szérumszint mérésének két esetben van létjogosultsága: 1) alacsony dózisok mellett megjelenő mellékhatások esetén, a lassú („poor") metabolizálók detektálására; illetve 2) többféle antidepresszívum magas dózisára is rezisztens páciensek esetén, az ultrarapid metabolizálók (és a non- adherencia) kiszűrésére. A *farmakogenetikai tesztek* (vagyis a különféle gyógyszermetabolizmusban résztvevő enzimek génjeinek genotipizálása) *rutinszerű elvégzése szintén nem ajánlott*, elvégzésének indikációi megegyeznek a szérumszintmérés javallataival, továbbá akkor is indokolt őket elvégezni, amennyiben a terápiás dózis mellett alacsony vagy magas gyógyszerszinteket mérünk. A gyógyszerszint-méréseknél ügyeljünk bizonyos technikai részletekre, például: 1) a mintát akkor kell levenni, amikor a szintek várhatóan a legalacsonyabbak, vagyis a beteg aktuális gyógyszerbevételi időpontja előtt; illetve 2) egyes szereknek a metabolitjai is aktívak, így ezeknál a gyógyszereknél a hatóanyag és az aktív metabolit szintjének az összegét kell figyelembe venni. Amennyiben a terápiás dózis mellett a beteg gyógyszerszintje bármely irányban eltér, igyekezzünk kideríteni annak lehetséges okát (pl. non-compliance, lassú vagy ultrarapid metabolizáló státusz, felszívódási zavar, gyógyszerinterakció) [14, 45, 48, 50, 102, 125]. A farmakogenetikai tényezők jelentőségét mutatja az antidepresszívumok kapcsán, hogy már jelenleg is van két

olyan génvariáns, melyek hordozóinál az FDA dózisigazítást ír elő (CYP2C19 lassú metabolizálók nem kaphatnak 20mg/nap feletti dózisban citalopramot, illetve a CYP2D6 lassú metabolizálók nem kaphatnak 10mg/nap feletti dózisban vortioxetint) [191]. Megjegyeznénk még, hogy szemben az antidepresszívumokkal a *lítium szérumszintjét* rendszeresen ellenőrizni kell (lásd a gyógyszer alkalmazási előírását) [57].
Mivel az antidepresszívumok *minimálisan 2-4 hét múlva hatnak* (a mirtazapin, az agomelatin, a venlafaxin esetén ez az időszak rövidebb lehet), antidepresszívumot váltani ezen periódusban (ha csak súlyos mellékhatás nem indokolja) értelmetlen és felesleges [14, 188, 192, 193]. Megjegyeznénk, hogy bár az adott betegben hatékony antidepresszívum hatáskezdete 2-4 hétnyi szedés után várható, a *maximális hatás (a teljes tünetmentesség elérése) csak kb. 8-12 hétnyi szedés után várható* [83]. A beteget az antidepresszív kezelés megkezdésekor - a mindenkor kötelező pszichoedukáció részeként - fel kell világosítani a készítmény várható mellékhatásairól, illetve arról, hogy lényeges javulás csak a kezelés második, tünetmentesség pedig a nyolcadik hete után várható [188].
Antidepresszív farmakoterápia során a kezelés 2-4. hetére jelentkező klinikailag is értékelhető, jelentős javulás (a kiindulási összpontszám 20-30%-os vagy annál nagyobb csökkenése) *általában* előrejelzi a későbbi (6-12 hétnyi kezelés után tapasztalható) nagymértékű és tartós javulást. Fordítva, ha az első 2-4 hét alatt nem észlelhető lényeges javulás, az a későbbi rossz terápiás választ *valószínűsíti*. Ugyanakkor a korai antidepresszívum válasz (vagy annak hiánya) nem elég pontosan jelzi előre, hogy a későbbiekben a beteg reagálni fog-e az adott hatóanyagra [2, 14, 194-198]. *Ennek megfelelően jelen irányelv az elégtelen korai (2-4 hétnyi kezelést követő) terápiás válasz esetén nem javasolja az antidepresszívum-váltást* [14].
2-4 (idősekben akár 6) hét adekvát dózisú antidepresszív kezelés után nem, vagy nem eléggé (a kiindulási tünetsúlyosság kevesebb, mint 20-30%-al csökken) javuló betegnél *az antidepresszív szer napi adagjának fokozatos emelése javasolt az ajánlott maximális dózisig* (vagy ha a beteg ezt nem tolerálja, akkor addig a dózisig, amit még tolerál) [14, 45, 49, 88, 125, 199]. Ugyanakkor tudnunk kell, hogy dózisemelés hatékonyságát az SSRI-k (kivéve talán a citalopramot), illetve 30mg/nap felett a mirtazapin vonatkozásában nem támasztják alá bizonyítékok (a TCA-k, a venlafaxin és a tranilcipromin kapcsán gyenge bizonyítékok szólnak a dóziseszkaláció mellett) [4, 45, 102, 125, 200-202].

Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás

Ajánlás11
Az elsőként választott antidepresszívumra nem (vagy nem megfelelő mértékben) reagáló depressziós betegeknél további terápiás intézkedésekre van szükség. (A)

Ha a beteg állapota kb. 4-6 hétnyi, az ajánlott maximális dózisban (vagy, ha a beteg ezt nem tolerálta, akkor abban a legmagasabb dózisban, amit még tolerált) adott antidepresszív terápia mellett sem javul érdemben, és a látszólagos rezisztenciát okozó tényezők (lásd ezeket a „*Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben*” című fejezetben) kizárhatóak, a következő gyógyszeres lehetőségek közül kell választani: *augmentáció*, *kombináció*, illetve *antidepresszívum-váltás*. A nem kielégítő gyógyszeres válasz hatékonyságát nemcsak a farmakoterápiás modalitáson belül maradva, és az említett három technikát alkalmazva, de más terápiás modalitások – pl. pszichoterápia, ECT, TMS, alvásmegvonás, fényterápia – hozzáadásával is fokozhatjuk (lásd az ajánlás más részein tárgyalva ezeket) [2, 4, 14, 15, 45, 88, 91, 102, 103, 133, 188]. Néhány szempont segíthet eldönteni, hogy a felsorolt három módszer közül (*augmentáció*, *kombináció*, illetve *antidepresszívum-váltás*) melyiket válasszuk. A *váltás*, mint stratégia, *inkább* akkor indokolt, ha a beteg egyáltalán nem, vagy csak minimális (25%-nál kisebb) mértékben reagál az antidepresszívumra (értelemszerűen váltást indokol még az is, ha a beteg az adott hatóanyagot nem tolerálja). Amennyiben parciális (25%-nál nagyobb mértékű, de elégtelen) terápiás válasz jelent meg, akkor *inkább* az *augmentációs*, illetve a *kombinációs* stratégia választása javasolt (ezt a két stratégiát természetesen csak akkor alkalmazzuk, ha az eredeti antidepresszívumot a beteg jól tolerálja) [14, 202]. A háromféle módszert az alábbiakban részletezzük:

A) Az eddig alkalmazott antidepresszívum hatásának fokozását egy nem antidepresszívumként számon tartott hatóanyag hozzáadásával „*augmentáció”*-nak hívjuk. Az augmentációnak számos régebbi (pl. a lítiummal, vagy pajzsmirigyhormonnal végzett) és újabb verziója (SGA-kal végzett) ismert. A legerősebb szintű bizonyítékok jelenleg a lítiummal, illetve egyes SGA-kal (jelesül az aripiprazollal, a kvetiapinnal és a brexpiprazollal) való augmentációt támogatják (1 szintű evidencia), vagyis első körben augmentációra ezek közül válasszunk egyet. A trijód-tironin (T_3), az olanzapin és a riszperidon augmentációra való alkalmasságát eggyel gyengébb szintű

evidenciák támasztják alá, így ha az előző mondatban szereplő szerek valamiért nem adhatóak, ezek közül válasszunk egyet (*Megjegyzés*: hazánkban jelenleg csak T_4 tartalmú pajzsmirigy-készítmények érhetőek el, amik ebben az indikációban kevésbé bevizsgáltak és kevésbé hatékonyak, mint a T_3, így a hatékonyságukra vonatkozó evidencia szint is alacsonyabb, mint a T_3-ra vonatkozó). Egyéb szóba jöhető gyógyszerekkel (pl. lamotrigin, buspiron, carbamazepin, valproát, pramipexol, pindolol) történő augmentációt jelen egészségügyi szakmai irányelv *nem* támogat. A modafinil augmentáció indokoltságát (hasonlóan a T_3-hoz, az olanzapinhoz és a riszperidonhoz) 2. szintű evidencia támogatja, és, mivel egy pszichostimuláns, különösen hatékony lehet az anergiával, fáradtsággal, hiperszomniával, memóriazavarokkal járó esetekben; ugyanakkor a szerrel való hazai tapasztalatok hiánya miatt jelen egészségügyi szakmai irányelv nem támogatja az MDD terápiájában való használatát. Az ösztrogén augmentációnak a peri/posztmenopauzális depresszió kezelésében betöltött potenciális szerepével kapcsolatos ismereteket jelen egészségügyi szakmai irányelv nem tárgyalja, arra vonatkozó ajánlást sem pro, sem kontra nem ad ki; etekintetben lásd az idézett szakirodalmakat. Az augmentációra javasolt dózisok a következőek: aripiprazol: 2,5-10 mg/nap; brexpiprazol: 1-3 mg/nap; lítium: terápiás szérumszint eléréséhez szükséges dózis; kvetiapin: 50-300 mg/nap; T_3: 25-50 µg/nap (T_4: 200-400 µg/nap – ugyanakkor a T_4 tartalmú szerek hazai alkalmazási előiratában szereplő dózisajánlások miatt inkább maradjunk a 200-300 µg/nap tartományban); riszperidon: 1-3 mg/nap; olanzapin: 2,5-10 mg/nap. A lítium augmentáció hatékonyságának prediktora a háromnál több epizód és az elsőfokú rokonok között előforduló major depresszió, illetve bipoláris betegség. *A lítium augmentációt kerüljük olyan nőbetegekben, akik várandósok szeretnének lenni (vagy már várandósok)* [14, 45, 49, 56, 88, 90, 102, 203-206]. A kariprazin egy fázis 2 vizsgálat szerint eredményesen augmentálta az antidepresszívumok hatását, amit azonban két későbbi vizsgálat nem tudott megerősíteni, így jelen egészségügyi szakmai irányelv nem támogatja a kariprazin adását az MDD-hez társuló depressziós epizódban az antidepresszív terápia augmentálására [45, 207-209]. Az SGA-val történő augmentálás hátránya, hogy nincsenek jó minőségű adatok a hosszútávon történő antidepresszívum+SGA terápia biztonságosságáról és hatékonyságáról, így az SGA augmentációt elsősorban a kezelés akut fázisában javasolt alkalmazni (lásd még az *„Az unipoláris depresszió fenntartó (kontinuációs) gyógyszeres kezelése”* és az *„Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése”* című fejezeteket) [4].
Az augmentálás hatékonyságát (hasonlóan az antidepresszívumok hatékonyságához) csak hetekkel az augmentálásra használt szer beállítása után érdemes elbírálni. Így a különféle irodalmi források a lítium cca. 4 hetes, a T_3 cca. 4-6 hetes, az SGA-k minimum 2 hetes adását tartják elegendőnek ahhoz, hogy a hatékonyságukról nyilatkozni tudjunk [45, 189, 203].
Az utóbbi években egyre több kutatás foglalkozott a különféle *vitaminok, nyomelemek, gyógynövények* önálló vagy adjuvánsként történő alkalmazásával, a depresszió kezelésében. Jelen egészségügyi szakmai irányelv az ezekkel a szerekkel történő monoterápiát nem javasolja (leszámítva a feljebb tárgyalt orbáncfűkivonatot), míg adjuvánsként elsősorban a legerősebb (1. szintű) evidenciával rendelkező omega-3 zsírsav készítményeket javasolja használni. Ezek kapcsán megjegyezzük, hogy az adjuvánsként alkalmazott készítmény EPA tartalma a teljes omega-3 zsírsavtartalom minimum 50%-át (de inkább 67%-át) tegye ki, továbbá az EPA dózisa érje el a napi 1-2 grammot. Ezen hatóanyagok közül még a folát típusú molekulákból a metilfolát adjuvánsként betöltött szerepe tűnik elég jól alátámasztottnak, ugyanakkor az ehhez szükséges „megadózist” (≈15 mg/nap) a hazánkban elérhető vitaminkészítményekkel (azok alacsony metilfolát tartalma miatt) nehéz elérni. Az adjuvánsként adható gyógynövények közül a sáfrány (*Crocus sativus L.*) hatékonyságát 2. szintű evidencia támasztja alá, ugyanakkor a legnagyobb elemszámú RCT-ben felemás hatás mutatkozott (a klinikus által kitöltött tünetbecslő skála szignifikáns javulást tükrözött az aktív szert szedő csoportban, míg a teszt önkitöltő párját használva nem volt értékelhető különbség az antidepresszívumot és sáfrányt vs. antidepresszívumot és placebot szedő csoportok közt). Ennek alapján a jelen egészségügyi szakmai irányelvet fejlesztő csoport úgy döntött, hogy egyelőre nem ad ki ajánlást a sáfrány adjuvánsként való alkalmazásával kapcsolatban [84, 85, 91, 210-213].

B) Ha az eddig alkalmazott antidepresszívum mellé egy más hatástani csoportba tartozó antidepresszívumot adunk, azt *kombinációnak* nevezzük. Elvileg számtalan módon lehet együtt adni a különféle antidepresszívumokat, *de a szakirodalom viszonylag egyöntetűen azokat a kombinációkat találta hatékonynak, melyekben egy α_2 adrenerg receptorblokkolót (mirtazapin, mianszerin) adunk együtt egy reuptake gátlóval (SSRI, SNRI) vagy valamelyik TCA szerrel*. Így a jelen egészségügyi szakmai irányelv is ezeket a kombinációkat javasolja. Metanalízisből származó eredmények szerint a kombinációs terápia tolerálhatósága (vs. monoterápia) rosszabb, de a különbség nem szignifikáns. Többféle antidepresszívum együttes adásánál fokozódik a szerotonin szindróma megjelenésének a kockázata (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók,*

kontraindikációk" alfejezetben). Hasonlóan az augmentációhoz, a kombináció hatékonyságát is csak cca. 4 héttel a kombináció kezdete (vagyis a második antidepresszívum beállításának időpontja) után lehet hitelesen megállapítani [4, 45, 52, 102, 125, 214, 215].

C) Ha az eredetileg szedett antidepresszívumot elhagyjuk és egy másikat állítunk be *antidepresszívum-váltásról beszélünk*. A *váltás akkor javasolt, ha az adott antidepresszívumra a beteg nem reagál* (azaz 25%-nál kisebb mértékű a javulás) *és/vagy rosszul tolerálja azt* [14, 90, 102, 184, 202]. Ugyan elégtelen terápiás válasz esetén a klinikai praxisban az antidepresszívum-váltás gyakran alkalmazott módszer, *nincsenek olyan jó minőségű bizonyítékok, amik alátámasztanák a váltás hatékonyságát, akár ha az eredeti szer folytatásával, de méginkább, ha az augmentációval hasonlítjuk azt össze* [14, 107, 125, 201, 202, 215-218]. A váltás előnye (az augmentációval, illetve a kombinációval szemben), hogy a beteg monoterápiában marad, így nem kell számolnunk a gyógyszerinterakciókból, és a több szer mellékhatásainak összeadódásából származó problémákkal (sőt a monoterápiához való adherencia is valószínűleg jobb, mint a kombinált terápiához való adherencia), míg hátránya, hogy a hatása lassabban épül fel, mint az augmentációnak, illetve a kombinációnak, továbbá, hogy elveszhet a leváltott antidepresszívum (minimális) jótékony hatása is [4, 45, 107]. Aszerint, hogy az antidepresszívum, amire váltunk azonos, vagy más hatástani csoportba tartozik, mint az a hatóanyag, amiről váltunk, beszélünk hatástani csoporton belüli („intra-class"), vagy hatástani csoportok közötti („inter-class") váltásról; jelenleg nincsen rá bizonyíték, hogy bármelyik forma hatásosabb volna a másiknál [45, 184]. *Amennyiben elégtelen terápiás válasz miatt váltunk hangulatjavítót, jelen irányelv egy másik hatástani csoportba tartozó szerre való váltást javasol* [4, 88, 102, 107]. Bár fellelhetőek arra vonatkozó irodalmi adatok, hogy milyen hatóanyag(csoportr)ól milyen hatóanyag(csoport)ra érdemes váltani [lásd például 102, 217, 219], az előző mondatban tettnél konkrétabb ajánlást nem kívánunk tenni. Ugyanakkor jelen egészségügyi szakmai irányelv készítői úgy vélik, hogy néhány addicionális szempont segíthet a váltás kapcsán az új hatóanyag kiválasztásában: *1)* ha van ilyen, érdemes azt a hatóanyagot választunk, amire a beteg korábban reagált; *2)* ha van rá klinikai vizsgálatokból származó adat, hogy egy hatóanyag hatékonyabb a leváltani kívántnál, akkor válasszuk azt [ilyen összehasonlító adatok találhatóak például a 161-es referenciában]; *3)* az epizód tünettani sajátosságai is segíthetnek az új szer kiválasztásában (ehhez lásd az „*Elsőként választandó antidepresszívumok, illetve a várhatóan hatékony antidepresszívum kiválasztásának szempontjai"* című fejezetet) [14, 102, 107, 184]. Ha *intolerancia miatt történik az antidepresszívum-váltás*, akkor nem feltétlenül szükséges más hatástani csoportba tartozó molekulát választani (pl. gyakori, hogy a beteg nem tolerálja az egyik SSRI-t, de jól tolerál, és reagál is, egy másik SSRI-ra), ugyanakkor ha olyan mellékhatás miatt váltunk, ami az adott hatástani csoportba tartozó összes hatóanyagra jellemző (pl. szexuális diszfunkció SSRI mellett), akkor érdemes egy másik csoportba tartozó, lehetőleg az adott mellékhatástól mentes antidepresszívumra váltani [88, 184]. A legtöbb [102, 107, 184, 202, 218], de nem minden [220], irodalmi forrás szerint a *váltás preferált módszere az ún. „konkurrens váltás"* (másnéven „cross-tapering" vagy „cross-over" váltás), ami azt jelenti, hogy általában kb. 1-2 hét alatt fokozatosan leépítjük az eddig szedett hatóanyag dózisát, ezzel párhuzamosan pedig feltitráljuk az új szer dózisát. A módszer alkalmazásánál számolni kell a régi és az új szer közti gyógyszerinterakció, akár szerotonin-szindróma (lásd később), kialakulásával, ugyanakkor ez a váltástípus csökkenti az eredeti szer hirtelen abbahagyása miatt esetlegesen kialakuló „diszkontinuációs szindróma", illetve relapszus veszélyét. „*Konkurrens váltás*" módszere javasolt például az SSRI→TCA váltásnál (itt a TCA-t alacsony dózisban kezdjük, főleg ha paroxetinről, fluoxetinről vagy fluvoxaminról váltunk), vagy ha nagydózisú SSRI-ról váltunk SNRI-ra. Ha „szerotonin modulátorra" (hazánkban a trazodon és a vortioxetin) váltunk egy más típusú (kivéve MAOI) szerről, vagy „szerotonin modulátorról" váltunk egy más típusú (kivéve MAOI) szerre, akkor „*konkurrens váltást*" szokás alkalmazni. TCA-ról más típusú (kivéve MAOI) szerre váltásnál, illetve más típusú (kivéve MAOI) szerről TCA-ra váltásnál szintén ez a váltástípus javasolt. Hasonlóan „*konkurrens váltás*" a standard eljárás, ha agomelatinról, vagy mirtazapinról vagy vortioxetinről váltunk egy másik (kivéve MAOI típusú) hatóanyagra és *vice versa*. 1-3 hetes „*konkurrens váltás*" javasolt, ha SSRI-ról, SNRI-ról, TCA-ról, „szerotonin modulátorról" (trazodon, vortioxetin), agomelatinról vagy mirtazapinról bupropionra váltunk, vagy ha bupropionról váltunk SSRI-ra, SNRI-ra, TCA-ra, agomelatinra, illetve mirtazapinra (arra figyeljünk, hogy a CYP2D6 enzimen való interakció miatt paroxetint és fluoxetint ne adjuk együtt nagy dózisú bupropionnal). Ugyancsak „*konkurrens váltás*" javallott, ha magas dózisban szedett SNRI-ról (venlafaxin: > 150mg/nap; duloxetin: > 60mg/nap) váltunk egy másik SNRI-ra (még néhány arra vonatkozó példát később is tárgyalunk, hogy egy adott hatóanyagcsoportba tartozó szerről egy másik, vagy azonos hatóanyagcsoportba tartozó szerre milyen típusú váltás javasolt, de terjedelmi okokból nem részletezzük az összes lehetséges kombinációt; ezeket lásd az idézett szakirodalmi forrásokban). A „konkurrens váltás" *ellenjavallt* azokban az esetekben, amikor az

elhagyni és a beállítani kívánt szer között súlyos gyógyszerinterakció várható; ez a helyzet például, ha az elhagyni, vagy a beállítani kívánt szer a MAOI csoportba tartozik* (ez esetben a „*szekvenciális váltás*" módszere javasolt, azaz az első hatóanyagot fokozatosan leépítjük, majd egy megfelelő ideig tartó gyógyszermentes, „kimosási" időszakot [„wash-out"] követően állítjuk csak be az új szert) [102, 107, 184, 202, 218, 220].

*Ha az antidepresszívum, amire váltunk MAOI, pl. a hazánkban forgalomban lévő reverzibilis MAOI (RIMA) típusú moklobemid, akkor az esetleges súlyos interakciók elkerülése végett az elsőként alkalmazott antidepresszívum kiürülésének idejét is figyelembe kell venni: fluoxetin esetében 5 hetet, míg a többi antidepresszívum esetében 2 hetet kell várnunk a fokozatos (2-4 hét alatti) leállításuk után, mielőtt MAOI-t állítunk be. Ha moklobemidről egyéb készítményre váltunk, a készítmény alkalmazási előirata szerint elég egy nap szünetet tartani, mielőtt elkezdjük az új hatóanyaggal történő kezelést. A nem reverzibilis MAO gátlók abbahagyását követően két hetet kell várni, amíg egy új antidepresszívumot beállíthatunk (ennyi időbe telik, amíg a sejtekben a MAO enzim újratermelődik) [218, 221].

Az ún. „*közvetlen (vagy azonnali) váltás*" módszere is ismert: ez esetben az eddig szedett hangulatjavítót leépítés nélkül abbahagyjuk, majd a következő napon elindítjuk a másik szert. Ez a módszer akkor alkalmazható, ha azonos hatástani csoportba tartozó szerre váltunk, például az egyik SSRI-ról egy másikra (egyesek szerint, ha a leváltandó szer a fluoxetin, akkor inkább hagyjunk ki minimum egy hetet, mielőtt az új SSRI-t beállítanánk); ha intolerancia miatt történik az SSRI csoporton belüli váltás, a második szert alacsony dózisban indítsuk. SSRI-ról SNRI-ra való átállás során is alkalmazható a „közvetlen váltás" (kivéve, ha a páciens magas dózisú SSRI-t szedett, ilyenkor inkább a *„konkurrens váltás"* javasolt). SSRI-ról SNRI-re való „*közvetlen váltás*"-nál az SNRI kezdődózisa lehet ekvivalens az abbahagyott SSRI dózisával, kivéve, ha fluoxetinről vagy paroxetinről váltunk (ezek a CYP2D6 enzimen farmakokinetikai interakcióba kerülhetnek mind a venlafaxinnal, mind a duloxetinnel), ilyenkor alacsony dózissal kezdjük el az SNRI-t. Az SNRI csoporton belüli váltásnál is alkalmazható a „*közvetlen váltás*", ha alacsony dózisban (venlafaxin: <150mg/nap; duloxetin: <60mg/nap) szedte ezeket a beteg (magasabb dózisoknál „*konkurrens váltás"* javasolt) [88, 218]. A „*közvetlen váltás*" egy módosított változata használatos akkor, ha az eredeti hatóanyag súlyos mellékhatáshoz vezetett; ilyenkor egyes szakértői vélemények szerint az első hatóanyag azonnali leállítása után érdemes egy néhány (2-3) napos szünetet tartani, mielőtt elkezdjük az új szer beállítását (természetesen a szünet lehet hosszabb is, ha a leállított és a beállítani kívánt szer közötti farmakokinetikai-interakciós okok ezt magyarázzák) [218].
Figyelembe véve a kvetiapin monoterápia hatékonyságát, *ineffektív antidepresszív terápiáról válthatunk kvetiapin monoterápiára is* [189].
Végül megjegyeznénk, hogy – a jelen fejezethez hasonlóan – a kezdeti terápiára nem reagáló esetekkel foglalkozik a későbbiekben az egészségügyi szakmai irányelv „*Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben*" című fejezete is.

Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk
Az antidepresszív farmakoterápiának különféle mellékhatásai lehetnek, amelyek azonban, főleg az új generációs készítmények esetén, gyakran enyhék, átmenetiek (1-2 hétig tartanak) és ritkán vezetnek a kezelés megszakításához. Ezzel szemben a tri- és tetraciklusos szereknek számosabbak és potenciálisan veszélyesebbek a mellékhatásai (ortosztatikus hipotónia, delírium, fáradékonyság/álmosság, obstipáció, látászavar, kardio- és hepatotoxikus hatás, testsúlygyarapodás stb.) [6, 45, 50, 188]. A TCA csoporton belül a szekunder aminoknak (nortriptilin, desipramin) típusosan kevesebb mellékhatásuk van, mint a tercier aminoknak (amitriptilin, imipramin) [45]. (Megjegyzés: az alacsony dózisok mellett megjelenő mellékhatások esetén elvégezhető szérumszint, illetve farmakogenetikai vizsgálatokról lásd az „*Az antidepresszívumok adagolása, az antidepreszív hatás felépülésének dinamikája, szérumszintmérés és farmakogenetika*" című fejezetet). A mellékhatások kezelésére többféle megoldási stratégiát választhatunk. Elsőként fontos a beteg tájékoztatása arról, hogy sok mellékhatás átmeneti, így valószínűleg néhány héten belül megszűnik. Ezzel az egyszerű beavatkozással növelhető a beteg adherenciája [50]. Főleg a hosszútávú kezelés (azaz a kezelés „fenntartó" és „profilaktikus" fázisai) során, a nehezen tolerálható mellékhatások miatt szóba jöhet a gyógyszeres terápia pszichoterápiával való kiváltása (lásd a „*Pszichoterápia"* alfejezetben). A mellékhatások menedzselésének egyéb formái a gyógyszerelés különféle változtatásain alapulnak, úgymint *dóziscsökkentés*, *antidepresszívum-váltás* vagy magát a *mellékhatást specifikusan célzó (gyógyszeres) beavatkozás*. Mivel a mellékhatások sokszor dózisfüggőek, így a *napi gyógyszeradag csökkentésével* gyakran megszüntethetőek [6, 14, 45, 49, 106, 184, 188]. A mellékhatás miatti *antidepresszívum-váltás* során logikusnak tűnik a mellékhatást kiváltó antidepresszívumot egy másik

hatástani csoportba tartozó antidepresszívumra cserélni, ugyanakkor vannak arra vonatkozó eredmények is, hogy bizonyos esetekben (ha a mellékhatás nem az adott hatástani csoportba tartozó összes hatóanyagra jellemző) egy adott antidepresszívum-családon belüli váltás is indokolt lehet (pl. gyakori, hogy egy adott SSRI mellett mellékhatásokat észlelő páciens egy második SSRI-t jól tolerál) (az antidepresszívum-váltás másik indikációja az eredetileg szedett antidepresszívum hatástalansága -- lásd az *„Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás”* alfejezetet) [6, 45, 88, 184]. A *mellékhatásokat specifikusan célzó (gyógyszeres) beavatkozásokra* számtalan példa lenne hozható, és a fejezet további részében említünk is majd néhányat, míg itt két példát tárgyalunk: ha a mellékhatás szorongás, alvászavar, vagy agitáció valamelyike, akkor rövid ideig (néhány hétig) alkalmazott benzodiazepin és/vagy altató, akatízia esetén β-blokkoló vagy benzodiazepin adása fontolható meg [6, 14, 45, 49, 188]. Amennyiben az antidepresszívum mellékhatása a kezelés ún. „profilaktikus” (hosszú távú) fázisában válik a beteg számára tolerálhatatlanná, és a beteg augmentáló szerként lítiumot is szed, érdemes lehet megfontolni a lítium monoterápiára való áttérést (lásd *„Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése” című fejezetet*) [50].
Az SSRI-k közé tartozó antidepresszívumok esetében súlyos, potenciálisan veszélyes mellékhatások, néhány kivételtől (pl. szerotonin-szindróma, vérzésveszély és hiponatrémia – lásd lejjebb) eltekintve, gyakorlatilag nem fordulnak elő, leggyakrabban *GI panaszok* (hányinger, hasmenés), idővel gyakran spontán is javuló *agitáció/inszomnia*, néha *akatízia*, továbbá *szorongásfokozódás*, *fejfájás*, hosszú távon pedig esetleg *testsúlygyarapodás* és *szexuális zavarok* (pl. csökkent libidó, illetve erekciós és orgazmuszavar) észlelhetők leginkább. Az agitáció kezelésére (pontosabban eme panasz jobb elviselhetősége érdekében) a szer reggeli adagolását, akatízia esetén pedig β-blokkoló vagy benzodiazepin adását javasoljuk. Az SSRI kiváltotta inszomnia terápiájában alváshigiénés tanácsadás vagy CBT, míg ha ezek nem elegendőek, akkor altató vagy trazodon beállítása ajánlott. A szorongás, vagy annak fokozódásának a kivédésére az alacsonyabb kezdődózis lehet a megoldás. Fontos, hogy gyakorisága és az adherenciára gyakorolt káros következményei miatt minden viziten kérdezzünk rá a szexuális mellékhatások jelenlétére. A probléma megoldása céljából megpróbálkozhatunk gyógyszerváltással valamely szexuális mellékhatással nem rendelkező hatóanyagra, esetleg pszichoterápiával vagy javasolhatjuk mechanikus eszközök használatát, illetve a szer egy-egy napra történő kihagyását („drug-holiday”), bár ezen módszerek egyikének eredményességére sincsenek meggyőző adatok. Erektilis diszfunkció orvoslására megpróbálkozhatunk sildenafil/tadalafil terápia indításával is. Továbbá, ha SSRI mellett jelentkezett a probléma, akkor mind nőkben, mind férfiakban megkísérelhetjük mirtazapin vagy trazodon hozzáadását az eredeti terápiához [6, 48, 188].
A szerotonerg szerek (főleg SSRI-k és SNRI-k) kapcsán ismert a legváltozatosabb lokalizációkban (GI, intrakraniális stb.) megjelenő *vérzéses szövődmények* emelkedett kockázata. Ezért a kifejezett szerotonerg hatású szereket érdemes kerülni a vérzésveszély szempontjából amúgy is veszélyeztetett populációkban (pl. NSAID szereket szedők; thrombocitopéniával és/vagy véralvadási zavarral élők körében), és helyettük más hatóanyagot (pl. bupropiont) adni. Jelenleg nincsen rá bizonyíték, hogy sebészeti beavatkozás előtt a szerotonerg szereket abba kellene hagyni, vagy csökkententi kellene a dózisukat. Amennyiben szerotonerg antidepresszívumot indítunk, főleg ha a beteg NSAID szert is szed, a pszichoedukáció részeként tájékoztassuk a beteget a GI vérzés veszélyéről és annak tüneteiről (a lehetséges preventív intervenciókat lásd a következő bekezdésben) [222, 223].
Az egyes antidepresszív gyógyszercsaládok minden tagjára jellemző mellékhatásokon túl léteznek csak az *adott hatóanyagra jellemző, akár súlyos mellékhatások* is (pl. az agomelatin által potenciálisan kiváltott májkárosodás, a mirtazapin terápia mellett esetlegesen jelentkező granulocytopenia vagy a bupropion által potenciálisan kiváltott epilepsziás roham). Ezek miatt egyes esetekben az adott gyógyszerre specifikus monitorozási rendet is követnünk kell, mint például a májfunkció időszakos ellenőrzésére vonatkozót agomelatin kezelés kapcsán (ezekről az adott gyógyszer alkalmazási előiratában találunk információkat). Egyes mellékhatások kivédése céljából preventív lépések megtétele javasolt (pl. protonpumpagátló vagy H_2 receptor antagonista adása a GI vérzés megelőzése céljából SSRI-t és valamely véralvadásgátló-hatású szert – pl. NSAID-t/warfarint – együtt szedőkben) [48, 49, 56, 223-225].
A *szerotonin-szindróma* szerencsére ritkán fordul elő, és általában több, szerotonerg hatású készítmény, pl. SSRI és MAO bénító szerek (többnyire indokolatlan) kombinációja során alakul ki. Ugyanakkor számos, nem az antidepresszívumok közé tartozó hatóanyag is rendelkezik szerotonerg hatással, így pl. az antimigrén hatású triptánok, a szorongásoldó buspiron, egyes opiátok (pl. tramadol, fentanyl, morfin), egyes stimulánsok (pl. amfetamin) és kábítószerek (LSD), egyes antibiotikumok (pl. linezolid). Emiatt a szerotonin-szindrómára nemcsak akkor kell gondolnunk, amikor egy beteg (többféle) antidepresszívumot szed, hanem akkor is, ha antidepresszívumot és egy/több egyéb gyógyszercsaládba tartozó szerotonerg hatású szert szed. A szerotonin-szindróma tünetei többek közt a hányinger, a hányás, a hasmenés, a tremor, a mioklónus, az izomrigiditás (mely

súlyos esetben egyrészt rhabdomyolízishez, myoglobinuriához végül veseelégtelenséghez, másrészt hipoventilációhoz vezethet), a hidegrázás, a hiperreflexia, a tachykardia, a hipertenzió (ritkábban hipotenzió), a mozgásinkoordináció, a mydriasis, a profúz izzadás, az izomműködés fokozódása kiváltotta hiperpirexia, a szomnolencia és a zavartság. A szerotonin-szindróma kezelése kórházi körülményeket igényel, a súlyos esetek ellátása pedig egyértelműen intenzív osztályos feladat. Az ellátás elemei a szindrómát kiváltó készítmények azonnali elhagyása és a tüneti terápia, melynek része többek közt a masszív iv. folyadékpótlás, az elektrolit-háztartás rendezése, a testhő csillapítása fizikai hűtéssel (az antipiretikum adásnak nincs értelme!), izomrelaxáció elérése céljából benzodiazepin vagy egyéb szer adása, légzési zavart okozó rigiditás esetén intubáció és lélegeztetés. Az agitált beteg fizikai korlátozása a lehető legrövidebb ideig tartson, mivel az izometrikus izomkontrakció súlyosbítja a hipertermiát. A szerotonin-antagonisták (pl. ciproheptadin, klórpromazin) alkalmazását egyes esettanulmányok, illetve esetszériák hatásosnak találták, *de nem rendelkezünk erős bizonyítékokkal a hatékonyságukról*. A klórpromazin alkalmazását ráadásul problémássá teszi még az is, hogy a szerotonin-szindrómáéhoz meglehetősen hasonló tünetekkel járó neuroleptikus malignus szindrómát (NMS) okozhat, így rontva tovább a beteg állapotát (főleg akkor, ha a beteg szedett antipszichotikumot, és az észlelt állapot hátterében valójában eleve NMS és nem szerotonin-szindróma állt) [8, 52, 81, 124, 188, 214, 226-231].

Az antidepresszívumok szinte minden típusának, de leginkább az SSRI-k és az SNRI-k használata mellett leírták a SIADH részeként jelentkező *hiponatrémiát*, amely akár súlyos komplikációkhoz (görcsrohamok, delírium, halál) is vezethet. Ennek a mellékhatásnak a megjelenésével leginkább idősek és nők között kell számolnunk. Úgy tűnik, hogy a hiponatrémia megjelenése *nem dózisfüggő*. A hiponatrémia kialakulásának a rizikója a *legmagasabb a kezelés beállítását követő 2-4 hétben*, míg 3-6 hónappal a beállítást követően már nem tér el az antidepresszívumot szedők és nem szedők hiponatrémia kockázata. Ennek megfelelően jelen egészségügyi szakmai irányelv javasolja idősekben a nátriumszint kontrollját a kezelés beállítása előtt, majd a kezelés bevezetését követő 3-5 hétben, illetve bármikor, amikor hiponatrémiára utaló tünetek (tudatzavar, fejfájás, hányás, fáradtság, izomgyengeség, görcsroham stb.) jelentkeznek. Életkortól függetlenül javasolt a nátriumszint meghatározása, ha a kezelést követő hetekben a fenti tünetek jelentkeznek [48, 52, 232, 233].

Felmerült, hogy egyes antidepresszívumok (főleg a szerotonerg szerek) *csökkent csontdenzitást* okoznának, és így rizikófaktorai volnának az oszteoporózisnak (aminek amúgy maga az MDD is a rizikófaktora). Az ezen összefüggésre vonatkozó adatok azonban nem konzisztensek, így jelen egészségügyi szakmai irányelv alapesetben nem tesz ajánlást a csontdenzitásmérésre az antidepresszív kezelés beállításakor (illetve a kezelés során időszakosan), ugyanakkor megfontolásra bocsátja ezt azoknál a betegeknél, akiknél az oszteoporózis egyéb rizikófaktorai fennállnak [48, 234, 235].

Az antidepresszív farmakoterápia első napjaiban fellépő agitáció, inszomnia, súlyosbodó anxietás, esetleg fokozódó szuicid késztetés elsősorban a fel nem ismert bipoláris (spektrum) zavar részeként jelentkező depressziót jelezhet (hiszen ilyenkor egy bipoláris depressziós epizódban lévő beteg kap hangulatstabilizáló nélküli antidepresszív kezelést). Ezért ilyen esetekben felmerül a diagnózis revíziója, és az annak megfelelő kezelés elindítása (utóbbit lásd az „*Egészségügyi szakmai irányelv – A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról*" című dokumentumban) [57, 188].

Ugyan az antidepresszívumok nem okoznak dependenciát, de előfordulhat – főleg a nagy dózisban, minimum egy hónapig adott, rövid felezésű idejű antidepresszív szerrel végzett terápia hirtelen elhagyása (vagy jelentős dóziscsökkentése) kapcsán jelentkező – ún. „*antidepresszívum diszkontinuációs szindróma" (ADS)*, melynek jelentőségét jelzi, hogy. a DSM legújabb kiadásában (DSM-5) is tárgyalásra került. Az ADS általában az antidepresszívum elhagyását (dóziscsökkentését) követő 7 napban kezdődik. A tünetek általában rövid ideig (1 nap - 3 hét; SSRI megvonás esetén átlagosan 5 nap) állnak fent, intenzitásukat tekintve általában enyhék, megjelenésüket tekintve pedig változatosak lehetnek. Az ADS-nek nincsen patognómikus tünete. Az SSRI-k és SNRI-k megvonása esetén például leggyakrabban szédülés, hányinger, letargia, fejfájás jelenik meg, de előfordulhatnak egyéb gasztrointesztinális tünetek (hasmenés, étvágytalanság), irritabilitás/szorongás/agitáció, szenzoros abnormalitások (paresztéziák, a fejben „hallott" valamilyen áramlás hangja, palinopszia), izzadás, alvással kapcsolatos panaszok (inszomnia, rémálmok) stb. TCA szereknél hasonló tünettannal jelentkezhet a szindróma (de ritkábbak a szenzoros abnormalitások és az egyensúlyzavar), míg (főleg irreverzibilis) MAO gátlók elhagyásánál kifejezetten súlyos tünettan (depressziós tünetek markáns rosszabbodása, zavart tudatállapot dezorientációval és tébolytünetekkel, szorongás) is jelentkezhet. Túl a páciensnek okozott kellemetlenségeken, az ADS jelentősége többrétű, így például a fizikális tünetek miatt felesleges kivizsgálásokat vonhat maga után, illetve a pszichés tünetek miatt relapszusként / rekurrenciaként értékelheti őket a pszichiáter, vagy amennyiben gyógyszerváltást követően jelentkeznek, akkor az új szer mellékhatásainak gondolhatjuk őket.

„*Diszkontinuációs szindrómát*" – a már nem használt irreverzibilis MAO gátlókat leszámítva – leginkább a paroxetin, a venlafaxin és a TCA szerek okoznak, kevésbé gyakori citaloprám, eszcitaloprám, szertralin, duloxetin és vortioxetin elhagyásakor, legritkábban pedig az agomelatin és a fluoxetin megvonásakor fordul elő. Fontos, hogy az *ADS-t* gyorsan (24 órán belül) megszűnteti ugyanannak, vagy egy hasonló hatásmechanizmusú szernek, az újbóli elkezdése. A „*diszkontinuációs szindróma*" prevenciójára, illetve terheinek csökkentésére jelen egészségügyi szakmai irányelv *a teljes elhagyást megelőző fokozatos, hetekig tartó dóziscsökkentést és a betegek pszichoedukációját javasolja* (az agomelatin és a fluoxetin esetén nincsen szükség fokozatos elhagyásra) [7, 14, 49, 152, 236-238] (lásd még „Az unipoláris depresszió fenntartó (kontinuációs) gyógyszeres kezelése" című. alfejezetet).

A gyógyszeres terápia kapcsán fontos megemlíteni, hogy az antidepresszívumok – és a depresszió kezelésében potenciálisan szerepet játszó egyéb gyógyszercsoportok, mint egyes SGA-k, a lítium, vagy a benzodiazepinek – *farmakokinetikai és farmakodinámiai interakcióba léphetnek* más hatóanyagokkal, illetve egymással is [182, 239]. Jelen egészségügyi szakmai irányelvben nem lehet célunk az összes lehetséges interakció felsorolása, inkább csak néhány ezzel kapcsolatos gyakorlati szempontot szeretnénk felvetni. Farmakokinetikai szempontból elsősorban azoknak a hatóanyagoknak az alkalmazása során kell óvatosnak lenni, amik kevés típusú CYP enzimen metabolizálódnak (szerencsére a legtöbb antidepresszívum többféle CYP enzimnek a szubsztrátja). Így az agomelatin és a duloxetin, melyek főleg a CYP1A2 enzim segítségével metabolizálódnak, nem adhatóak együtt olyan szerekkel, amik ennek az enzimnek potens inhibitorai (pl. ticlopidin, ciprofloxacin, cimetidin). A hazánkban is forgalomban lévő TCA-k (amitriptylin, clomipramin, imipramin) az úgynevezett tercier TCA-k közé tartoznak, melyeket többféle CYP enzim (1A2; 3A4; 2C19) metabolizál, így ezek metabolizmusát nehezebb gátolni (indukálni annál könnyebb; egyes vélemények szerint a potens CYP3A4 induktor karbamazepin mellett nehéz terápiás TCA szintet elérni) [14, 239, 240]. Fordítva, egyes antidepresszívumok gátolhatnak bizonyos CYP enzimeket, így az azokon metabolizálódó gyógyszerek koncentrációja veszélyes szintet érhet el. Így a CYP1A2, 2C19 és 3A4 izoenzimeket potensen gátló fluvoxamin fokozza például a CYP1A2-n metabolizálódó clozapin, a teofillin vagy a warfarin, a CYP2C19-en metabolizálódó antiarritmiás szerek vagy a CYP3A4-en metabolizálódó amiodaron szintjét. Ugyanígy a CYP2D6 gátló fluoxetin és paroxetin fokozza például a béta-blokkolók, a tamoxifen vagy a risperidon szintjét [14]. Az újabb antidepresszívumokkal klinikailag releváns interakciók (a fent említett 3 SSRI-t leszámítva) viszonylag ritkán fordulnak elő: minimális az interakciók esélye a citaloprám, az eszcitaloprám, a mirtazapin, a reboxetin, a tianeptin és a venlafaxin alkalmazásakor, míg ennél nagyobb (de a magas dózisú alkalmazást leszámítva nem jelentős) agomelatin, bupropion, duloxetin, szertralin és vortioxetin használata esetén [14, 241, 242]. A MAO gátlók alkalmazása esetén kerülni kell más antidepresszívumok, egyéb szerotonerg szerek és szimpatikomimetikumok használatát [14]. *Mint említettük lehetetlen az összes gyógyszerinterakciót felsorolni, illetve fejben tartani, így jelen irányelv azt javasolja, hogy egy adott hatóanyag beállítása előtt nézzük át annak részletes alkalmazási előiratát és használjunk az interneten (is) elérhető interakció-vizsgáló alkalmazásokat* [6, 8, 14, 49, 124, 166, 167, 182, 239, 243]. Az unipoláris depresszió kiegészítő kezelésében használt egyéb gyógyszerek (pl. SGA-k, lítium, benzodiazepinek) mellékhatásai, kontraindikációi és interakciói tekintetében javasoljuk az adott szerek alkalmazási előírásának a tanulmányozását [56]. *Megjegyzendő még, hogy bizonyos, a depresszió kezelésében potenciálisan szerepet játszó gyógyszerek (pl. lítium, SGA-k) alkalmazása során, illetve némely esetben már a beállításuk előtt bizonyos labor és fizikális paraméterek felmérése javasolt; ezek megtalálhatóak például a bipoláris affektív betegségekről szóló hazai irányelv 1. táblázatában* [57].

Egyre gyakrabban merül fel a szakirodalomban a pszichiátriai gyógyszerek hatása a *korrigált QT időre (QTc)*. A QTc megnyúlása a legfontosabb, bár nem precíz markere (illetve rizikófaktora) a torsades de pointes (TdP) nevű, potenciálisan halálos kamrai tachykardiának. A jelenlegi tudásunk szerint – a nem primeren a szívműködésre ható gyógyszereket (pl. egyes antiarritmiás szerek) leszámítva – nagyon valószínűtlen, hogy egy gyógyszer önmagában TdP kialakulásához vezessen. Ugyanakkor, ha a QTc megnyúlást okozó szert olyan beteg kapja, akinél a QTc megnyúlásnak valamely egyéb rizikófaktora (alacsony kálium- és magnéziumszintek, illetve hipokalcémia; időskor; női nem; bradikardia; veleszületett hosszú QT idővel járó kórképek; a szív strukturális eltérései; hirtelen szívhalál a beteg családi anamnézisében; éhezés stb.) is jelen van, esetleg több QTc megnyúlást okozó szert (pl. makrolid vagy fluorokinolon típusú antibiotikumok, egyes antifungális szerek) együtt adunk, vagy egy olyan gyógyszert kezdünk el, amely csökkenti a beteg által már szedett és QTc megnyúlást okozó másik szer metabolizmusát a TdP rizikója már számottevően megnő. Azokban a betegekben tehát, akiknél fennáll a QTc megnyúlás valamely rizikófaktora, kerülni érdemes azokat a pszichiátriai szereket (antidepresszívumok közül a TCA-k, a maprotilin és a citalopram, az SGA-k közül elsősorban a kvetiapin és a ziprazidon) melyek hozzájárulnak a QTc idő megnyúlásához. A megnyúlt QTc idő szempontjából legrizikósabb

betegek számára a szertralin tűnik a legbiztonságosabb hatóanyagnak. A depresszív kórképek kezelésében szerepet játszó egyéb pszichotrópok közül a lítium valószínűleg csak a terápiás szérumszintet meghaladó vérszint esetén (1.2 mmol/l felett) okoz, míg a benzodiazepinek valószínűleg nem okoznak QTc megnyúlást [14, 50, 52, 57, 244-247].
Kevéssé ismert, de a dopamin mellett a szerotonin is befolyásolja a prolaktinelválasztást, és emiatt, ritkán, az antidepresszív kezelés *hiperprolaktinémiához* vezethet. A prolaktinszint rutinszerű szűrése nem javasolt, ugyanakkor klinikai tünetek (férfiak: gynecomastia, libidócsökkenés, erektilis diszfunkció, hosszantartó esetekben oszteoporózis, ritkuló szőrzet; nők: amenorrhoea, illetve egyéb menstruációs cikluszavarok, megnagyobbodott emlő, illetve galactorrhoea, libidócsökkenés, oszteoporózis) megjelenése esetén javasolt a prolaktinszintmérés. Ha emelkedett prolaktinszintet igazoltunk, és annak egyéb okai kizárhatóak, akkor javasolt lehet az eddig szedett hatóanyagról mirtazapinra váltani [52, 248].
Az antidepresszívumok *potenciálisan hepatotoxikus* molekulák, bár etekintetben az egyes hatóanyagok veszélyessége jelentősen eltérő. Így bizonyos hatóanyagoknál (agomelatin, trazodon, duloxetin, bupropion, tianeptine, imipramin, amitriptylin) a kockázat nagyobb, míg a májkárosodás kockázata az alábbi hatóanyagoknál a legalacsonyabb: citaloprám, eszcitaloprám, paroxetin, fluvoxamin. A májkárosodás a szedés kezdetét követő 6 hónapos időszakban szokott fellépni, és általában dózisfüggő. A májkárosodás rizikóját a polipragmázia fokozza, főleg, ha azonos CYP izoenzimeken metabolizálodó szereket adunk együtt. Ahogy már szó volt róla feljebb, az agomelatin kapcsán a rendszeres májfunkció kontroll *kötelező* (lásd a szer alkalmazási előiratában), míg a duloxetin kapcsán egyes szakértői vélemények szintén javasolják a májfunkció rendszeres ellenőrzését. Fontos, hogy: 1) a betegeket tájékoztassuk arról, hogy amennyiben májkárosodás tüneteit (fáradtság, sárgaság, nausea, sötét vizelet, viszketés, hasi fájdalom, stb.) észlelik, mielőbb jelentkezzenek az orvosuknál; 2) panaszok esetén alanin aminotranszferáz (ALT; másik nevén GPT) szintet kell nézni, majd a kapott érték függvényében dönteni a továbbiakról (gyógyszerelhagyás; hepatológiai konzílium stb.); 3) eleve májbetegséggel élő betegeknek alacsony kockázatú szert (citaloprám, eszcitaloprám) állítsunk be. Ha a betegnél egy antidepreszívum májkárosodást váltott ki, annak leállítása, és a májfunkció regenerálódása után egy másik típusú antidepresszívum indítása javasolt [48, 248].
Végül megjegyeznénk, hogy a mellékhatások fenti diszkutálása nem teljes, nem tárgyaljuk például részletesen az egyes szimpatomimetikus hatóanyagok *vérnyomásemelő*, vagy épp az α_1 adrenerg receptorblokkolók *ortosztatikus hipotóniát* okozó hatását, bizonyos szimpatomimetikus és/vagy antikolinerg hatású szerek (sőt esetleg az SSRI-k) veszélyeit *glaukomás* (vagy arra hajlamos) betegekben, bizonyos hatóanyagok (TCA-k és maprotilin, illetve bupropion) *görcsküszöbcsökkentő* tulajdonságát, vagy a noradrenerg és/vagy antimuszkarinerg hatású szerek *vizeletelakadást* okozó hatását [6, 48, 248-253]. Ugyanakkor szinte lehetetlen vállalkozás volna minden potenciális adverz gyógyszerhatást, a megelőzésükre és a monitorozásukra vonatkozó ajánlásokat, illetve azokat a szubpopulációkat, amelyekben ezek a mellékhatások kontraindikálttá teszik az adott hatóanyagot felsorolni, de azok megtalálhatóak az adott szerek alkalmazási előiratában.

Adjuváns gyógyszerelés

Ajánlás12
Az antidepresszív monoterápiára nem reagáló, vagy szorongással, nyugtalansággal, inszomniával, esetleg pszichotikus és/vagy kifejezett szuicidalitással járó depresszió esetén adjuváns gyógyszeres kezelés is szükséges. Gátolt katatón állapotban a szoros értelemben vett pszichés tünetek kezelésén túl egyéb típusú beavatkozások elvégzése is indokolt. (A)

Bár elvileg mindig törekedni kell monoterápiára, a depressziós beteg kezelése során (különösen a kezdeti stádiumban) ez csak ritkán valósítható meg, illetve 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/önkárosító magatartás veszélye jelentős mértékű, átmenetileg kis dózisú SGA adására is szükség lehet. A benzodiazepineket alapesetben addig adjuk, amíg az antidepresszívum hatni kezd (4-6 hét), és kerülni kell alkalmazásukat (de legalábbis nagyon körültekintően kell alkalmazni) alkohol és kábítószerfüggőkben. Ugyancsak benzodiazepin javasolt a *katatóniás tünetdominancia* esetén, legtöbbször adjuvánsként. Mivel a *lítium* öngyilkosság-megelőző hatása még a non-

reszpondereknél is kimutatható, nagy szuicid késztetéssel járó unipoláris depresszióban a lítium adjuváns alkalmazása is ajánlott [6, 14, 45, 49, 88, 102, 188, 254-256].
A *pszichotikus szintű* unipoláris major depresszió esetén az antidepresszív kezelést (elsősorban második generációs) *antipszichotikummal* kell kiegészíteni, *mivel a kombináció hatékonyabb, mint az antidepresszívummal vagy az antipszichotikummal végzett monoterápia* [14]. Az alábbi kombinációk hatékonyságát igazolták eddig megfelelő minőségű vizsgálatokban, így ezek valamelyike preferálandó a mindennapi gyakorlatban is: szertralin+olanzapin (ezt a kombinációt vizsgálták a legtöbb betegben); fluoxetin+olanzapin; venlafaxin+quetiapin; amitriptylin+haloperidol; amitriptylin+perfenazin [257]. A kombináció hatékonyságát 4-8 héttel azután érdemes és tudjuk megítélni, hogy elértük a céldózist [257]. Jelenleg nem tisztázott, hogy a pszichotikus depressziós epizód remisszióját követően mikor kell a kombinációból elhagyni az antipszichotikumot [14, 258].
Súlyosan gátolt, katatón betegnél a szomatikus szövődmények megelőzése érdekében *megfelelő tápanyag és folyadékbevitel*, mélyvénás *trombózis profilaktikus terápia*, a kontraktúrák megelőzésére *mozgatás, gyógytorna*, a felfekvések kivédésére a *beteg „forgatása”* javasolt [6].

Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben

Ajánlás13
A farmakoterápia-rezisztens depresszióban szenvedő betegeknél a rezisztencia lehetséges okait ki kell vizsgálni, illetve, ha szükséges, további speciális gyógyszeres és nem gyógyszeres beavatkozásokat kell alkalmazni. (A)

A farmakoterápia-rezisztens depresszióról (TRD) – legalábbis az egyik leggyakrabban használt definíciója szerint – akkor beszélünk, ha legalább két, *adekvát dózisú és időtartamú* antidepresszívummal végzett *monoterápia* sikertelen volt, azaz a beteg állapota ezek mellett nem javult lényegesen [107, 202]. A TRD egyáltalán nem ritka állapot: például a sokat idézett STAR*D vizsgálat azt találta, hogy amennyiben az első antidepresszívumra nem megfelelően reagáló betegeknél antidepresszívumot váltottak, vagy kognitív terápiával kezelték őket vagy bupropionnal vagy buspironnal vagy kognitív terápiával augmentálták az első antidepresszívumot, akkor is csupán a kezdeti populációnak cca. az 57%-a került remisszióba (ez az 57% tehát tartalmazza mind az első hatóanyag mellett, mind az arra nem reagáló, és a fent részletezett módszerek egyikével remisszióba kerülő személyeket). A vizsgálat egy másik fontos tanulsága, hogy két sikertelen antidepresszívum kúra után a remisszió elérésének esélye, azaz a további antidepresszívumokkal történő kezelés sikerrátája jelentősen csökken [84, 102]. Megjegyeznénk, hogy a klinikai adatbázisokon alapuló vizsgálatok (mint a STAR*D is) általában magasabb TRD arányokat találnak, mint a csak a gyógyszerfelírási adatokból dolgozó vizsgálatok (utóbbiakban a TRD gyakorisága 12-20% körüli) [259].
A TRD-nek több rizikófaktora ismert, így például (ahogy a STAR*D eredményei kapcsán már említettük) a korábban kapott (kipróbált) nagyszámú antidepresszívum, továbbá a tünetsúlyosság mértéke, a szuicidalitás vagy a pszichotikus tünetek jelenléte, a korábbi depressziós epizódok (nagyobb) száma, a jelen epizód hossza vagy a komorbid szorongásos zavar [260].
A TRD-s esetek észlelésekor az első lépés a beteg pszichoszociális helyzetének, szomatikus és pszichés állapotának újraértékelése (beleértve a diagnózis esetleges revízióját is), ezzel együtt a farmakoterápia-rezisztenciát (pontosabban az azt utánzó állapotokat) eredményező tényezők esetleges fennállásának felderítése, melyek közül a leggyakrabban a következőkkel kell számolni: ***1***. non-compliance; ***2***. szomatikus komorbiditás/kiváltó ok (lásd a „*Differenciáldiagnosztika”* című alfejezetben); ***3***. a szomatikus betegség kezelésére használt gyógyszerek mellékhatása (lásd a „*Differenciáldiagnosztika”* című alfejezetben); ***4***. farmakogenetikai ok, azaz genetikusan meghatározott gyors metabolizmus; ***5.*** komorbid pszichiátriai betegség (alkohol- vagy drog abúzus, szorongásos betegség, anorexia, személyiségzavar stb.); ***6.*** inadekvát indikációban és dózisban alkalmazott (elsősorban típusos) antipszichotikum; ***7.*** folsav-, illetve B_{12}-vitamin hiány; ***8.*** az antidepresszívum metabolizmusát fokozó tényező jelenléte (pl. alkohol, karbamazepin, erős dohányzás stb.); ***9.*** tartósan fennálló, súlyos pszichoszociális stresszor; ***10.*** depressziós kevert állapot/agitált depresszió/depresszív epizód kevert jelleggel (vagyis amennyiben két vagy több hipomániás tünet van jelen major depresszión belül); ***11.*** küszöb alatti bipolaritás, illetve a bipoláris spektrum egyéb manifesztációi; ahogy a „*Differenciáldiagnosztika”* című alfejezetben ezen betegcsoport kapcsán már említettük, az antidepresszív monoterápia ebben a csoportban kevéssé hatékony és akár veszélyes is lehet; ***12,*** a „betegségelőny” különböző formáinak a fenntartására irányuló igény [4, 7, 29, 67, 107, 125, 188, 202]. A TRD-s betegeknél, hogy a

rezisztenciát esetleg magyarázó szomatikus eltéréseket detektálhassuk, amennyiben ez eddig még nem történt meg, ebben a fázisban *kötelező* elvégezni azokat a labor és egyéb műszeres vizsgálatokat, amiket a „*Kivizsgálás lépései*" című fejezetben soroltunk fel. Továbbá TRD-ben indokolt lehet a rapid metabolizálók azonosítása céljából *farmakogenetikai tesztek* és antidepresszívum *szérumszint-mérés*, míg a compliance problémák azonosítása céljából *szérumszint-mérés* elvégzése (lásd még „*Az antidepresszívumok adagolása, az antidepresszív hatás felépülésének dinamikája, szérumszintmérés és farmakogenetika*" című fejezetet) [101, 102, 107, 202]. Ahhoz, hogy a valódi terápiarezisztencia fennállását megállapíthassuk a fent felsorolt tényezők felismerése és eliminálása, illetve, amennyiben ez lehetséges az antidepresszív terápia ezekhez való igazítása szükséges; ha a beteg állapota ezek után sem javul, akkor valódi terápiarezisztenciával van dolgunk.
A szuboptimális terápiás válasz esetén alkalmazható fő *farmakoterápiás* stratégiákról már szó volt az „*Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás*" című fejezetben. *Mindhárom módszer alkalmazható a TRD kezelésében is* (ezek alkalmazásának technikai részleteit lásd az „*Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás*" című fejezetben, illetve lejjebb) [102, 107, 202]. Erős (1. szintű) bizonyítékok szólnak TRD-ben a *farmakoterápia mellé* elindított *pszichoterápia* hatékonysága mellett, így jelen egészségügyi szakmai irányelv is a TRD egy kezelési módjaként javasolja, főleg az enyhe-közepes súlyosságú esetekben a gyógyszeres terápia mellé valamely specifikus *pszichoterápia* bevezetését (lásd még a „*Pszichoterápia*" című fejezet 2. bekezdését) [4, 104, 105, 107, 261].
Bár az alábbi ajánlásokra nincsenek jó minőségű bizonyítékok, szakértői vélemény alapján a TRD kezelésére a következő javaslatokat tesszük: A TRD enyhe-közepes eseteiben, amennyiben a beteg tolerálja az aktuálisan szedett antidepresszívumot, elsőként inkább az eddig szedett gyógyszeres terápia *kiegészítését* javasoljuk *gyógyszerrel vagy pszichoterápiával* szemben az antidepresszívum-váltással vagy egyéb megközelítésekkel (pl. önmagában alkalmazott pszichoterápiával vagy rTMS-el). Ha a beteg nem/rosszul tolerálja az antidepresszívumot, akkor viszont antidepresszívum-váltás javasolt. Gyógyszeres augmentáció céljára – ha az aktuálisan szedett antidepresszívumra nem volt értékelhető javulás (a kiindulási tünetsúlyossághoz képest a javulás ≤ 25%) – első választásként inkább SGA-t, mint lítiumot vagy T_3-t ajánlunk (ha pszichotikus tünetek is jelen vannak, akkor különösen indokolt az SGA-k használata). A preferálandó SGA-k a kvetiapin, az aripiprazol (illetve brexpiprazol), fluoxetin mellé pedig az olanzapin (megjegyeznénk, hogy az FDA, a később tárgyalt ketamin mellett, egy gyógyszerkombináció, nevezetesen a fluoxetin+olanzapin alkalmazását támogatja TRD-ben). Amennyiben az aktuálisan használt antidepresszívumot a beteg tolerálja és annak használata mellett parciális válasz (26-49% javulás a kiindulási tünetsúlyossághoz képest) jelentkezett, akkor viszont inkább a kombinációs terápiát (azaz az augmentációt egy második antidepresszívummal) preferáljuk, szemben az SGA-val, a lítiummal vagy a T_3-al végzett augmentációval. Amennyiben a gyógyszeres augmentáció/kombináció nem hoz eredményt, érdemes lehet az augmentációként/kombinációként hozzáadott hatóanyagot lecserélni (az eredeti antidepresszívum megtartása mellett) egy másikra. Ezt a stratégiát 1-3-szor érdemes alkalmazni, ha az augmentáció/kombináció a váltás(ok) után is sikertelen, akkor váltsuk le az eredeti antidepresszívumot egy másikra (ilyenkor érdemes lehet az utoljára adjuvánsként használt szert megtartani). Az „*Augmentáció, kombináció, antidepresszívum-váltás*" című fejezetben már említettük, hogy mennyi ideig kell az augmentációs/kombinációs stratégiákat alkalmazni, mielőtt azok hatékonyságát elbíráljuk; egyes vélemények szerint amennyiben TRD-ben használjuk ezeket a módszereket, hosszabb ideig érdemes várnunk (akár 6-12 hétig), mint azt az említett fejezetben javasoltuk. Ha a TRD-s betegben (pl. az aktuálisan szedett szerrel szembeni intolerancia miatt) *antidepresszívum-váltásra* kerül sor, akkor érdemes az eredetihez képest más hatásmechanizmusú szert beállítani. Amennyiben a TRD-s beteg antidepresszív monoterápián van és valamiért úgy döntünk, hogy továbbra is monoterápiát adunk, akkor ezt a stratégiát 1-3 váltásig érdemes követni, utána mindenképpen javasolt áttérni a feljebb részletezett elvek mentén kivitelezett gyógyszeres vagy pszichoterápiás augmentációra [107, 155, 202]. A *súlyos* TRD-s esetekben, ha kifejezett szuicidalitás és/vagy táplálkozási negativizmus és/vagy pszichotikus és/vagy katatón tünetek is jelen van(nak) *elsősorban az ECT* használata indokolt (lásd még az „*Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT), stimulációs (TMS, VNS, DBS) terápiák és az akupunktúra jelentősége az unipoláris depresszív kórképek kezelésében*" című fejezetet). A fenti tünetektől függetlenül, azon (közép)súlyos esetekben, amikor többszöri (2-4) augmentációs/kombinációs megközelítés vagy antidepresszívum-váltás sem hoz eredményt, szintén ECT használata indokolt. Utóbbi esetekben – ha a betegnek nincsenek a kórelőzményben, illetve aktuálisan pszichotikus tünetei – az ECT-nek alternatívája az *eszketamin* kezelés (az utóbbit lejjebb diszkutáljuk) [107, 202, 262, 263]. Az *rTMS* kezelés alkalmazása szintén megfontolható TRD-ben (lásd az „*Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT), stimulációs (TMS, VNS, DBS) terápiák és az akupunktúra jelentősége az unipoláris depresszív kórképek kezelésében*" című fejezetet).

Érdemes a fenti intervenciók beállításával párhuzamosan, kiegészítő „kezelésként" a TRD-s betegeknek is javasolni a *fizikai aktivitásuk fokozását* [107].
A *ketamin* (mely az (S)- és az (R)-ketamin racém elegye) egy évtizedekkel ezelőtt bevezetett rövid-hatású anesztetikum, de – disszociatív, pszichomimetikus és euforiát kiváltó hatása miatt – kábítószerként („special K") is elterjedt [155, 262, 264]. Az FDA 2019 márciusában hagyta jóvá a TRD kezelésében az (S)-ketamin (*eszketamin*) intranazális sprayként való alkalmazását, amit egy hagyományos, orálisan adott antidepresszívummal együtt kell használni az FDA javaslata szerint [155, 264, 265]. 2020 augusztus 3-án az FDA egy új indikációban, nevezetesen az akut szuicid ideációkkal/magatartással járó MDD-ben is jóváhagyta az eszketamin alkalmazását [266]. Ez az indikáció az Európai Gyógyszerügynökségnek a szerre vonatkozó ajánlásában azonban egyelőre még nem jelent meg [267]. Az eszketamin orrspray használatát az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2019 decemberében engedélyezte TRD-ben, szintén egy másik (SSRI vagy SNRI típusú) AD-vel együtt adva. Ugyanakkor az egészségügyi szakmai irányelv írásának időpontjában (2020. december eleje) a NICE még nem engedélyezte az eszketamin használatát az Egyesült Királyság állami egészségügyi rendszerében (NHS) [268-273]. Az intranazális eszketamin hatékonyságát/biztonságosságát számos klinikai vizsgálatban tesztelték (melyek mindegyikében egy hagyományos antidepresszívumot is szedtek a betegek), illetve egy metaelemzés is megjelent az adjuvánsként adott intranazális eszketamin hatékonyságáról MDD-ben [155, 265, 269, 274, 275]. A ketamin több szempontból is hiánypótló szerepet tölthet be az antidepresszívumok piacán: 1) a szer hangulatjavító hatása egyszeri adagolás után néhány óra múlva megjelenhet, szemben a „hagyományos" antidepresszívumokkal melyeket hetekig kell (általában napi egyszer) adni, hogy jelentkezzen a hatásuk; 2) a hatása robusztus, mely alatt itt azt értjük, hogy a depressziós tünetek széles körében (beleértve a szuicidalitást is) javulást hoz létre; 3) a hatása egyszeri adagolása után napokig (de néha egy hétnél is tovább) fennáll [107, 262, 276, 277]. Az intranazális eszketamin leggyakoribb és/vagy legjelentősebb mellékhatásai például a következőek: kábultság érzése/szedáció, hányinger, fejfájás, disszociáció, vérnyomásemelkedés, szédülés, dysgeusia [265, 267-269, 277]. *Jelen irányelv az eszketamin orrspray használatát TRD-ben, azaz dokumentáltan kettő vagy több antidepresszívumra nem reagáló (közép)súlyos, de nem pszichotikus állapotú betegek részére, egy (lehetőleg újonnan beállított) hagyományos antidepresszív szer (SSRI/SNRI) per os adásával párhuzamosan javasolja*. A hatóanyag használata különösen előnyös lehet a súlyos depressziósok magas szuicidalitású (határozott önsértő szándékkal és tervekkel rendelkező) alcsoportjában. *Tekintettel a szer abúzuspotenciáljára, és egyes lehetséges mellékhatásaira (pl. pszichomimetikus hatás), javasolt a pszichózisra és szerhasználati dependenciára hajlamos betegeknél az alkalmazását kerülni, vagy csak igen nagy körültekintéssel alkalmazni. A szerrel végzett kúra hossza a hagyományos antidepresszívummokkal végzett kezelésnél rövidebb (cca. 1-4 hét) kell, hogy legyen (jelen irányelv, az eddigi adatok alapján nem támogatja az eszketamin hosszútávú alkalmazását*; feltételes ajánlás***)**. *A sikeres eszketamin kezelést követően az addig is szedett hagyományos antidepresszívum folytatása és/vagy pszichoterápia javasolt. Az eszketamint kizárólag egészségügyi intézményben javasoljuk alkalmazni, ahol a beadást követően minimum 2 óráig megfigyelés alatt van a beteg (ennek részeként az eszketamin potenciális, néha kifejezett, vérnyomásemelő hatását is javallott monitorozni)*. A beteg a kezelés napján nem vezethet, illetve nem végezhet egyéb nagy kockázatú tevékenységet. A szer használata nem javasolt várandósokban és újszülöttjüket anyatejes táplásban részesítő nőkben [107, 155, 262, 263, 265, 267, 277]. Az eszketamin használatával kapcsolatos további ismereteket (pl. dozírozás, ellenjavallatok, mellékhatások monitorozása) lásd a szer mindenkor hatályos alkalmazási előíratában [267]. Az ezt vizsgáló study-k ellentmondásos eredményei miatt, hasonlóan az európai szabályozáshoz (lásd feljebb), jelen egészségügyi szakmai irányelv sem támogatja az eszketamin használatát akut szuicid ideációkkal/magatartással járó (nem terápia rezisztens) MDD-ben [278, 279].

** Az EMA az eszketamin nazális sprayt a depressziós tünetek javulását követően még legalább 6 hónapig javasolja alkalmazni [263, 267], ugyanakkor a rövidebb (jelen irányelv által feltételes ajánlásként megfogalmazott) kezelési időtartamot indokolja, hogy a hosszabb távú ketamin (és így feltételezhetően az eszketamin) használatnak nyugtalanító mellékhatásai lehetnek, illetve ilyen esetekben a szer addiktív potenciáljával kapcsolatos kockázatokat is logikusnak tűnik hangsúlyosabban figyelembe venni [278]*.

Ajánlás14
A kezelés hatására remisszióba került depressziós betegnél, az ugyanabba a fázisba való visszaesés (relapszus), illetve egy újabb epizód kialakulásának (rekurrencia) elkerülése érdekében a terápiát meghatározott ideig folytatni kell. (A)

Az unipoláris depresszió fenntartó (kontinuációs) gyógyszeres kezelése

Mivel az unipoláris major depresszió epizodikusan zajló formái esetén a depressziós epizód hossza általában 3-9 hónap, a sikeres farmakoterápia ezen időszak alatti elhagyása kapcsán a beteg nagy valószínűséggel visszaesik ugyanabba a depressziós epizódba (relapszus). A fenntartó kezelés ennek a visszaesésnek (relapszusnak) a megelőzését jelenti [45, 188]. Ennek lényege, hogy annak ellenére, hogy a beteg már teljesen tünetmentes, a kezelést a klinikai tünetmentesség elérése után még *legalább 6 hónapig folytatjuk az akut kezelési szakban bevált antidepresszívummal* (olyan betegekben, akiknél korábban hosszabb epizód fordult elő és/vagy az aktuális epizódban pszichotikus tünetek is jelen voltak, minimum kilenc hónapig kell alkalmazni a fenntartó kezelést). A fenntartó kezelésben az antidepresszívum dózisát (ha csak a mellékhatások nem indokolják) *ne csökkentsük,* azaz a beteg ugyanazt a dózist kapja, mint amit a kezelés akut szakában kapott, de a kezdetben együtt alkalmazott anxiolítikumok, altatók stb. lassan elhagyhatók. Az unipoláris major depresszió akut szakában bevált antidepresszív gyógyszeres kezelés folytatása (akár a régi TCA szerekkel, akár az újabb SSRI-kkal, nefazodonnal, reboxetinnel végzett vizsgálatokban), közel harmadára csökkenti a korai visszaesések arányát a placebohóz képest [45, 106, 160, 188, 280]. Azokban, akik az akut fázisban *kvetiapin monoterápia* mellett értek el remissziót, a fenntartó fázisban is érdemes lehet folytatni a kvetiapin kezelést (300 mg, illetve az alatti napi dózisban), mivel RCT-ből származó bizonyíték van rá, hogy a relapszusráta jóval alacsonyabb a kvetiapint, mint a placebot kapók közt (14% vs. 34%) [100, 106].

Ha a beteg az akut terápia során az *antidepresszívum + augmentáló szer* hatására gyógyult, *ezt a kombinációt kell a fenntartó fázisban is adni* (különösen, ha a lítium az augmentáló szer) és amennyiben szükséges, a gyógyszerek csökkentését/elhagyását ezen augmentáló szerekkel javasolt elkezdeni [45, 49, 50, 188]. Ugyanakkor nagyon kevés jó minőségű (RCT) vizsgálat létezik arra vonatkozóan, hogy az akut fázisban hatékony SGA-val augmentált antidepresszívum terápia, a kezelés akut fázisa után (azaz a kezelés fenntartó és a profilaktikus fázisaiban) hatékony-e. *Ennek megfelelően jelen irányelv az augmentálás SGA-val történő formáját a fenntartó (és az azt követő profilaktikus) fázisban csak akkor javasolja, ha a beteg jól tolerálja az SGA-t, és amennyiben az SGA szedése okozta haszon egyértelműen meghaladja a szedéssel járó kockázatot* [4, 49, 100, 106, 189, 281]. Hasonlóan nincsenek elégséges adatok arra vonatkozóan, hogy az akut fázisban hatékony pajzsmirigyhormonból+antidepresszívumból, illetve a kétféle antidepresszívumból álló kombinációkat érdemes-e az akut fázison túl (vagyis a kezelés fenntartó és a profilaktikus fázisaiban) is adnunk [106, 203]. Ettől függetlenül, jelen egészségügyi szakmai irányelv javasolja a *kombinált antidepresszív kezelést* (α_2 adrenerg antagonista + SSRI vagy α_2 adrenerg antagonista + SNRI, esetleg α_2 adrenerg antagonista + TCA) a tünetmentesség elérése után 6 hónapig, az *adjuváns T_3 kezelést* pedig a fenntartó kezelés teljes ideje alatt adni. A T_3 kezelés mellett ajánlott laborkontroll kapcsán lásd a profilaktikus fázisról szóló alfejezetet [102, 203].

Ha a 6-9 hónapos fenntartó kezelés végén a gyógyszeres kezelés megszüntetése mellett döntöttünk, nagyon fontos, hogy az antidepresszívumot lépcsőzetesen és lassan – *cca. 4 hét alatt* – hagyjuk el, mivel az ennél gyorsabb ütemű elhagyás jelentősen megnöveli a visszaesés esélyét. A rövid felezési idejű szerek – paroxetin, venlafaxin – elhagyásakor néha még a jelzettnél hosszabb leépítési folyamat is indokolt lehet. A lassú ütemű leépítés – ahogy arról már szóltunk – csökkenti az „*antidepresszívum diszkontinuációs szindróma*" megjelenésének kockázatát is (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk" című fejezetben*) [14, 49, 188]. Ha az antidepresszívum lassú, fokozatos elhagyása után a beteg rövid időn belül visszaesik, a depressziós epizód – legalábbis biokémiai szinten – még nem zajlott le, ezért a bevált gyógyszerelést a korábbi dózisban azonnal vissza kell állítani, és legalább 6 hónapig tovább kell adni [1, 6, 8, 34, 45, 49, 99, 117, 124, 159, 166, 170, 282, 283].

Az unipoláris depresszió profilaktikus (hosszú távú) gyógyszeres kezelése

Az unipoláris depresszió profilaktikus kezelése az akut (a tünetmentesség eléréséig tartó) és a fenntartó (a tünetmentesség utáni kb. 6-9 hónap) szakban sikeresnek bizonyult kezelés éveken, évtizedeken keresztül tartó folytatását jelenti, az újabb epizódok megelőzése céljából. Csak a korábbi epizódok számát figyelembe véve, elmondható, hogy *első unipoláris major depressziós epizód után évekig tartó profilaktikus kezelés nem szükséges, de a második depressziós epizódot követően tanácsos, a harmadikat követően pedig szükséges a profilaktikus kezelés alkalmazása, mert ilyenkor az újabb epizódok jelentkezésének esélye nagyon nagy*. Ugyanígy, mindenképpen javasolt profilaktikus kezelésben részesíteni azokat, akiknél a rekurrencia ráta magas (2 epizód 5 éven belül). Bizonyos faktorok, mint az MDD előfordulása az elsőfokú rokonok között, a komorbid szorongásos zavar és/vagy szerhasználat, a 30 éves kor előtti betegségkezdet, a súlyos (pszichotikus tünetekkel és/vagy kifejezett szuicid veszéllyel és/vagy kifejezett funkcionális károsodással járó) és/vagy nehezen kezelhető korábbi epizód(ok), a reziduális tünetek jelenléte, a perzisztáló depresszív zavar keretében jelentkező major

depressziós epizód szintén fokozzák a rekurrencia rizikóját, és így indokolhatják a profilaktikus kezelést [14, 45, 49, 100, 188].
A profilaktikus kezelést az akut és kontinuációs (fenntartó) szakban bevált szerrel, *de elsősorban* antidepresszívummal, antidepresszívummal és lítiummal, vagy csak lítiummal kell végezni (a lítium monoterápia a kezelés „profilaktikus" fázisában elsősorban akkor jön szóba, ha az akut/fenntartó fázisban lítiumot és antidepresszívumot szedő beteg az antidepresszív szert rosszul tolerálja, ezért azt abba kell hagyni) [45, 50, 100, 254, 284]. A profilaktikus kezelés során az *antidepresszívum dózisát ne csökkentsük, azaz ugyanabban a dózisban adjuk a szert, mint adtuk azt a fenntartó fázisban* (természetesen amennyiben súlyos mellékhatások jelennek meg, akkor csökkenthető a dózis) [45, 106]. A hosszú távú lítium kezelés kiváltképpen előnyös a szuicid magatartás megelőzésére, így azon betegeknél, akiknél a szuicid veszély különösen fokozott (pl. szuicid kísérlet szerepel a beteg kórelőzményében) a lítium akkor is javasolható, ha az nem volt része az akut és fenntartó kezelési fázisok gyógyszerelésének [284, 285].
A *kvetiapin monoterápia* – melynek hatékonysága a kezelés akut és fenntartó fázisaiban igazolt – hatékonyságáról nincsenek bizonyítékok a profilaktikus kezelésben (tudomásunk szerint ezidáig a leghosszabb RCT 1 éves időszakban vizsgálta a kvetiapin monoterápia hatékonyságát), így ezt jelen egészségügyi szakmai irányelv csak akkor javasolja, amennyiben az alkalmazásával járó haszon/kockázat arány ezt egyértelműen indokolja [106].
Mint azt a fenntartó fázis kapcsán már említettük, az antidepresszívum + lítium kombináción kívül, a leggyakoribb augmentációs kezelések (antidepresszívum + SGA [kivéve az olanzapin+fluoxetin kombinációt]; antidepresszívum + T_3) és két antidepresszívum kombinációjának hosszú távú hatékonyságára egyelőre nincsenek erős bizonyítékok. Ennek megfelelően, a jelen egészségügyi szakmai irányelv csak akkor javasolja ezek alkalmazását a profilaktikus (hosszútávú) kezelésben, amennyiben a velük járó haszon és kockázat aránya ezt egyértelműen indokolja [100, 102, 106, 189, 203, 254, 284].
A lítium és az SGA-k egyes mellékhatásai főleg a hosszútávú alkalmazásuk esetén jelentkeznek, így a hosszú távú „profilaktikus" kezelés során ne feledjük elvégezni azokat a laborkontroll vizsgálatokat, melyeket ezen gyógyszerek alkalmazási előirata, illetve a szakirodalom részletez (lásd még a „Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk" fejezetet) [50, 52, 57, 100]. Az augmentációként adott alacsony dózisú (25-50 µg/nap) T_3 valószínűleg nem okoz hosszú távon mellékhatásokat, de az esély megvan rá, hogy exogén hipertireózis alakuljon ki. Emiatt félévenként a szérum TSH szintjét meg kell határozni, és amennyiben az alacsonyabb a normál értéknél a T_3 terápia dózisát csökkenteni kell [45, 203].
A profilaktikus kezelés természetesen a beteg tartós gondozását is jelenti egyben. A rendszeres, előre meghatározott időpontban történő találkozások során a beteg pszichés állapotának követése mellett szükséges az alapvető testi paraméterek és az esetleges gyógyszermellékhatások figyelemmel kísérése. Amennyiben a farmakoterápia mellett a beteg stabilan jól van, a kezelés fenntartó és profilaktikus fázisában elég lehet az akut fázisnál (lásd „Az unipoláris depresszió akut antidepresszív farmakoterápiája" című alfejezetet) említettnél jóval ritkábban (pl. kezdetben havonta, majd két-három, végül hat havonta) kontrollálni az állapotát [106, 188]. Különös figyelmet kell fordítani az esetleges szexuális mellékhatásokra és testsúlygyarapodásra, mivel ez a két nemkívánatos hatás fordul elő leggyakrabban a legtöbb, de nem mindegyik antidepresszívum tartós alkalmazása során, és mindkettő alapvetően befolyásolja az életminőséget. Ugyancsak fontos része a profilaktikus időszakban elvégzendő teendőknek, hogy a pszichoedukáció részeként megtanítsuk a beteget (esetleg a környezetében élőket) a rekurrens depressziós epizód korai figyelmeztető tüneteinek felismerésére, és hogy mi a teendő ezek észlelésekor [50, 188].
Amennyiben a profilaktikus fázisban enyhe, szubszindrómális depressziós tünetek jelennek meg semmiképpen sem tanácsos gyógyszert váltani, az eddig alkalmazott gyógyszerek adagjának emelése, indokolt esetben átmenetileg kiegészítő anxiolítikus terápia vagy altató beállítása célszerű. Ezenfelül a beteg megnyugtatása, illetve amennyiben valamely stresszes életesemény áll az állapotromlás hátterében, az ennek kezelését célzó kiegészítő pszichoterápia bevezetése javasolható [100, 188]. Ha a betegnél a profilaktikus kezelés során egyértelmű depressziós epizód alakul ki, tisztázni kell ennek lehetséges okait, mint például: 1) non-adherencia (pl. gyógyszerelhagyás vagy rendszertelen gyógyszerszedés); 2) enzimindukáló gyógyszerek (pl. karbamazepin, makrolid antibiotikumok, antimikotikumok, orbáncfűkivonat) szedése vagy túlzott koffein-, alkoholhasználat, erős dohányzás miatti lecsökkent szérumszint; 3) időközben kialakult szubklinikus vagy manifeszt hipotireózis és/vagy felszívódási zavarhoz vezető gasztrointesztinális betegség; 4) komorbid szerhasználati zavar; 5) korábban fel nem ismert bipolaritás (ez a terápiarezisztencia egyik leggyakoribb oka, ilyenkor feltétlenül hangulatstabilizátort is be kell állítani); 6) súlyos, akut stresszorként értékelhető negatív életesemény; 7) „tachyphylaxis" jelensége (lásd a „*Differenciáldiagnosztika"* és a *„Gyógyszeres kezelés*"-hez tartozó *„Általános*

irányelvek" című fejezetekben) [6, 29, 73, 100, 106, 124, 166, 188, 243, 286, 287]. Amennyiben a fent részletezett tényezők kizárhatók vagy a beteg állapota azok eliminációja után sem javul, feltételezhető, hogy a beteg annak idején nem az adott antidepresszívumra, hanem spontán gyógyult [188]. Sajnos az antidepresszívummal és/vagy lítiummal végzett profilaktikus terápiában részesülő betegek visszaesése komoly klinikai kihívást jelent, mivel nem igazán vannak olyan jó minőségű vizsgálatokból származó adatok, amelyek segítenék az eligazodást ebben a szituációban. Ennek ellenére a különféle irányelvek többféle megközelítést javasolnak. Ilyenek például: 1) ha a beteg az ajánlott napi dózis felső limitjénél kisebb dózisban szedi az antidepresszívumot, akkor megemelhetjük a dózist a felső limitig; 2) a lítium szérumszintjének ellenőrzése (ha az a terápiás tartomány alatt van, akkor korrigáljuk azt a dózis emelésével); 3) a pajzsmirigy funkció ellenőrzése, szükség esetén pajzsmirigyhormon szupplementáció indítása; 4) kiegészítő pszichoterápia indítása vagy intenzitásának fokozása. Ha ezek az intervenciók nem hoznak javulást, akkor javasolt a terápiarezisztens depressziónál tárgyalt valamely egyéb módszer – úm. augmentáció vagy antidepresszívum-váltás bevezetése, esetleg antidepresszívumok (válogatott esetekben akár három) kombinálása (akár lítiummal együtt adva a kombinációt) lehet a megoldás [34, 45, 49, 99, 100, 106, 107, 124, 166]. Nem kontrollált klinikai megfigyelések szerint az SSRI-ra beállított, tartósan tünetmentes betegeknél a téli hónapokban (a gyógyszerek pontos, változatlan szedése mellett) néha enyhébb visszaesés észlelhető: ilyenkor az SSRI dózisának kb. 50 százalékos átmeneti megemelése javasolt. Ha unipoláris depressziós betegnél a hosszú távú követés során (hipo)mániás tünetek jelennek meg vagy manifeszt hipománia/mánia alakul ki, az antidepresszívum csökkentése/elhagyása mellett fázisprofilaktikum (szükség esetén atípusos antipszichotikum) bevezetése indokolt, és a beteget a továbbiakban a bipoláris betegségben érvényes szempontok szerint kell kezelni [57, 188].

Speciális szempontok az unipoláris depressziók kezelésében

Ajánlás15
Időskorú depressziós betegek kivizsgálásának, illetve gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének alapelvei nagy vonalakban megegyeznek a korábban tárgyaltakkal, de ezekben az esetekben a következőkben részletezett, speciális szempontokat is figyelembe kell venni. (B)

Unipoláris depresszió az időskorban

A major depresszió és az egyéb depressziós tünetekkel járó kórképek (pl. disztímia, minor depresszió) prevalenciája idős korban (60 éves kor felett) sem csökken. Mások szerint az életkor előrehaladtával a major depresszió prevalenciája csökken, de a depresszív tünetekkel járó, azonban a major depresszió kritériumainak teljesítéséhez nem elég súlyos állapotok gyakoribbá válnak. Kiemelendő még, hogy a gyakori szomatikus komorbiditás(ok) és az atípusos tünetek jelenléte miatt az időskori depressziók klinikai képe nagyon változatos lehet [7, 53, 188, 288].
Eltérő tulajdonságaik miatt érdemes megkülönböztetni a fiatal- és az időskorban *induló* formákat. Így például az időskorban *induló* depresszió *prognózisa rosszabb* (lefolyása krónikusabb, gyakoribbak a relapszusok) és értelemszerűen gyakrabban kíséri szomatikus komorbiditás [289]. Az időskorban *induló* depressziót gyakran követi valamely demencia szindróma megjelenése, aminek a hátterében állhat egyrészt a későbbi demencia alapjául szolgáló vaszkuláris és/vagy neurodegeneratív léziók megjelenése a hangulati életet is szabályozó (kortiko-sztriato-pallido-thalamiko-kortikális) neuronkörökben, másrészt az is elképzelhető, hogy az időskorban induló depresszió független rizikófaktora a demenciának [48, 53, 289, 290]. Ugyancsak megemlítendő, hogy az időskori depresszióban szenvedő betegek *fő panasza ritkán a depresszív hangulat*, viszont jobban előtérben állnak a szomatikus (fáradtság, fogyás, fájdalmak, megmagyarázhatatlan testi tünetek) és a kognitív panaszok, továbbá a szociális visszahúzódás, a gyógyszerszedés/táplálkozás/folyadékbevitel elhanyagolása, illetve visszautasítása vagy az önellátás hiányosságai. Emiatt az atípusos tünetprezentáció miatt a depresszió gyakran, és tévesen, demenciának vagy szomatikus problémának lesz elkönyvelve. Ha ehhez még hozzávesszük, hogy sokan tekintenek a depresszióra, helytelenül, az idősödés normális velejárójaként, nem meglepő, hogy ebben a korcsoportban a depresszió gyakran felismeretlen és kezeletlen marad [6, 53, 291].
Jelen egészségügyi szakmai irányelv nem kíván kitérni a demens betegekben BPSD-ként megjelenő depresszió kivizsgálására és kezelésére. Annyit azonban megjegyeznénk, hogy ezen esetek kezelése alapvetően eltér a nem demens, idős betegek kezelésétől, mivel *a demenciához (de legalábbis egyes típusaihoz, mint az Alzheimer-kór) társuló depresszióban az antidepresszívumok hatékonysága nem igazolt* [288, 292, 293]. A depresszió, mint

BPSD, kezelése kapcsán utalunk a demenciák ellátásáról szóló, megjelenés előtt álló hazai irányelvre, és az egyéb szakirodalmi forrásokra [294].
Időskorú depressziós betegek kivizsgálásának, illetve gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének alapelvei nagy vonalakban megegyeznek a korábban tárgyaltakkal [45, 188, 289, 291], de ezekben az esetekben az alábbi, speciális szempontok is felmerülnek:

1) az idős depressziós betegek (különösen igaz ez az időskorban *induló* depresszióra) szomatikus kivizsgálását még nagyobb alapossággal és részletességgel kell végezni, mint a nem időskorú betegekét. Ennek részeként, időskorban *induló* depresszióban, időskori TRD-ben, illetve kísérő neurológiai jelek fennállása esetén *mindenképpen* indokolt agyi *képalkotó vizsgálatot (MRI)* végezni, illetve szintén nagyobb a jelentősége bizonyos *laborparaméterek* meghatározásának (minimum elvégzendő a vérkép vizsgálata, ezentúl a máj- és vesefunkciós paraméterek, az elektrolitok, a vércukor és lipidszintek, illetve a pajzsmirigyfunkció és a B_{12}-, illetve a folsavszint meghatározása). Mivel idős korban gyakoribb a megnyúlt a QTc idő (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk*" című alfejezetben), *EKG-t* mindenképpen végezzünk [48, 53, 291, 295].

2) Tekintettel arra, hogy az időskorban kezdődő depressziók (vagy depressziós tünetek) gyakran valamely demencia szindróma prodrómái, így azon pácienseknél, akiknek a depressziója időskorban indul, *javasolt a kognitív képességek felmérése (pl. MMSE használatával) a beteg első észlelésekor, majd kontrollja a kezelés során időszakosan* [48, 289-291, 295].

3) Hasonlóan a nem idős populációhoz, időskorban is a leginkább preferált kezelési modalitás a farmakoterápia [53]. Időskorban mindenképpen *kerüljük* a tri- vagy tetraciklusos készítményeket, és *előnyösebb mellékhatásprofiljuk miatt válasszunk SSRI-típusú vagy egyéb új generációs szereket.* Az új szerek közül az elesés veszélye miatt kerüljük azokat, amik ortosztatikus hipotóniát és/vagy szedációt okoznak, továbbá ne használjunk antikolinerg mellékhatású szereket (pl. paroxetin) a delírium veszélye miatt, illetve kerüljük azokat a szereket is, melyek nagy eséllyel lépnek interakcióba más gyógyszerekkel (pl. fluoxetin). A CANMAT irányelv szerint 1. szintű bizonyíték mindössze a duloxetin hatékonyságát támasztja alá ebben a populációban, így jelen egészségügyi szakmai irányelv is ezt ajánlja elsőként választandó szerként idős korban. Ugyan a hatékonyságát nem sok evidencia támogatja, általános tulajdonságai (tolerabilitás és kevés gyógyszerinterakció) miatt az eszcitaloprámot is elsőként választandó szerként javasoljuk (a citaloprám szintén rendelkezik ezekkel a tulajdonságokkal, de ez inkább nyújtja a QTc időt, mint az eszcitaloprám, így ebben a korcsoportban jelen egészségügyi szakmai irányelv, legalábbis elsőként választandó hatóanyagként, nem ajánlja). Amennyiben ezek a szerek nem válnának be, próbálkozzunk a következő hatóanyagok valamelyikével: szertralin, venlafaxin, vortioxetin, citalopram. Ha ezek sem volnának hatékonyak, próbálkozhatunk fluoxetinnel, vagy moclobemiddel, vagy paroxetinnel, vagy trazodonnal, végül pedig tianeptinnel vagy bupropionnal [45, 48, 188, 242, 245, 247, 289, 296].
Az idős betegek igazoltan *érzékenyebbek még ezen újabb antidepresszívumok egyes mellékhatásaira is* (pl. szerotonin-szindróma; osteoporosis), illetve idős betegekben fokozott figyelmet kell fordítani az SSRI-k és SNRI-k által potenciálisan kiváltott *hiponatrémiára,* az SSRI-k mellett a GI *vérzésveszély* fokozódásra és a citaloprám által potenciálisan kiváltott *QTc megnyúlásra.* Ennek megfelelően ebben a populációban néhány olyan óvintézkedést is indokolt megtenni, amikre fiatalabb betegekben nincsen okvetlenül szükség. Ilyen például a nátriumszint kontrollja a kezelést megelőzően, majd a kezelés bevezetését követő 3-5 hétben, illetve bármikor, amikor hiponatrémiára utaló tünetek (zavartság, fejfájás, hányás stb.) jelentkeznek [45, 48, 224, 289].
Időskori szorongásos-depresszióban (különösképpen, ha az demencia részeként, azaz BPSD tünetként jelenik meg) *az adjuváns szorongásoldó kezelést kerüljük*, ha mindenképpen szükséges, akkor rövid ideig (az akut krízishelyzetek kezelésére) használjunk csak anxiolítikumot, lehetőleg rövid felezési idejű benzodiazepint vagy hidroxizint [53, 295, 297].

4) Idős depressziós betegeknél az antidepresszívumra adott *terápiás válasz lassabban alakul ki* (ezért érdemes idősekben az antidepresszívum hatékonyságát – a szokásos 3-4 hét helyett – a gyógyszer beállítása után 6 héttel megítélni), és sokszor kisebb dózisok is elégségesek. A maximális terápiás hatásukat a gyógyszerek ebben a populációban kb. 8-16 hétnyi szedés után fejtik ki. *A gyógyszer beállításakor a kezdődózis mindenképpen legyen alacsony (fele-harmada a fiatal felnőttkori kezdődózisnak), és csak kis lépésekben emeljük a dózist* (vagyis kövessük a „start low and go slow" elvet). Ugyanígy az augmentálásra használt szerek (pl.: lítium) kezdő, illetve

céldózisa is alacsonyabb kell, hogy legyen [6, 53, 56, 125, 188, 203, 289, 290]. Ugyan nem egybehangzóak az eredmények, de sok adat utal rá, hogy az *antidepresszívumok hatékonysága rosszabb lehet idős-, mint fiatalkorban* [288, 290, 292].

5) Az eddigi vizsgálatok a következő hatóanyagokat találták hatékonynak *augmentációra* időskorban: lítium, aripiprazol, metilfenidát [291, 292, 296]. Jelen egészségügyi szakmai irányelv, amennyiben az augmentáció indokolt, *lítiumot vagy aripiprazolt javasol erre a célra, mindkettőt alacsony kezdő és céldózisokkal* [56, 290]. A QTc idő megnyúlás szempontjából jelen tudásunk szerint az aripiprazol az egyik legbiztonságosabb SGA [244, 245]. A pajzsmirigyhormonnal történő augmentáció hatékonyságát alátámasztó adat tehát nincsen, illetve időskori használata, kardiális okokból, amúgy is csak óvatossággal javasolt, így jelen egészségügyi szakmai irányelv antidepresszívum augmentációra időskorban nem javasolja a T_3 használatát (amennyiben mégis ezt adnánk a kezdő dózis alacsony legyen) [203].

6) A kisdózisú* *kvetiapin monoterápia* hatékonyságát időskorban 2. szintű evidencia támasztja alá (*a hatékonyságot vizsgáló tanulmányban a medián dózis 159 mg/nap volt); a használatát – a CANMAT irányelv alapján – akkor javasoljuk, ha a beteg nem reagált duloxetinre, eszcitaloprámra, szertralinra, venlafaxinra, vortioxetinre és citaloprámra (lásd jelen fejezet 3. pontját is). Kvetiapin beállítása előtt, és a kezelés során ellenőrizzük a QTc időt, mivel ez a hatóanyag kifejezetten nyújthatja azt. Megjegyezzük, hogy azokban a depressziós betegekben, akik demensek is, lehetőség szerint kerülni kell az antipszichotikum használatot (lásd az következő pontot is) [244, 245, 289, 290, 296].

7) Az előző két pont kapcsán megjegyeznénk, hogy *időskorban, főleg demenciában (is) szenvedő betegekben az (atípusos) antipszichotikumok használatát kerülni kell* (demensekben fokozott a cerebrovaszkuláris események kockázata, továbbá minden idős személy érzékenyebb az antipszichotikumok metabolikus és extrapiramidális mellékhatásaira). A fentebb említett két indikáción kívűl (augmentáció aripiprazollal és kvetiapin monoterápia), hasonlóan a fiatalabb korcsoporthoz (lásd az „*Adjuváns gyógyszerelés*" című alfejezetet), időskorban is a pszichotikus tünetekkel járó depressziós epizód kezelésében jöhet még szóba az antipszichotikumok használata. Ugyanakkor, ebben az indikációban jelenleg nehéz lenne erős ajánlást tenni bármely hatóanyagkombináció használatára (főleg, ha demens is a beteg); mi, egy szakértői vélemény alapján a szertralin+olanzapin kombinációt ajánljuk [50, 189, 257, 290, 298].

8) A *pszichoterápiák* hatékonyak időskori depresszióban, metaelemzésekből származó eredmények szerint ebben a korcsoportban hatékonyságuk vetekszik a gyógyszeres terápiáéval. A pszichoterápia alkalmazását monoterápiaként az enyhe és középsúlyos esetekben, míg súlyos esetekben farmakoterápiával kombinálva javasoljuk. Ugyancsak javasolt pszichoterápiával kiegészíteni a hangulatjavítóra csak részleges javulást mutató páciensek kezelését. A pszichoterápiás módszerek közül a CBT, az IPT és a problémamegoldó terápia („problem solving therapy") hatékonysága igazolt a leginkább [50, 53, 288-292].

9) Az időskorban gyakori testi betegségekre szedett gyógyszerek és az antidepresszívumok közötti lehetséges interakciókra fokozott figyelemmel kell lenni, illetve gondoljuk át azt is, hogy a beteg szomatikus gyógyszerei közül nem okozhatja-e valamelyik a depressziós tüneteket (a depresszogén gyógyszereket lásd a „*Differenciáldiagnosztika*" című fejezetben) [48, 289-291].

10) Farmakoterápia-rezisztens, súlyos (pl. pszichotikus és/vagy szuicid veszéllyel járó és/vagy benzodiazepinre nem reagáló katatón és/vagy táplálkozási negativizmussal társuló) esetekben *ECT* is szóba jön, amely adott esetben kevesebb megterheléssel járhat az idős páciens számára, mint a gyógyszeres terápia. Sőt, arra vonatkozó adatok is vannak, hogy *időskorban az ECT hatékonyabb, mint fiatalabb korban, továbbá a kezelés hatására az életminőség javulása is kifejezettebb* [53, 188, 288, 290-292, 299, 300]. A szakirodalom nagyrésze időskorban jól tolerálhatónak írja le az ECT-t, a NICE irányelv szerint azonban idősekben nagyobb kockázattal járhat együtt a kezelés, így csak jól megválogatott esetekben javasolja megfontolni a használatát [49, 53, 290, 292, 299, 301]. Úgy tűnik továbbá, bár nem teljesen egyértelműek az adatok etekintetben, hogy az idős betegek nem érzékenyebbek az ECT kezelés kognitív mellékhatásaira, mint egy kevert életkorú kontroll csoport tagjai, és így a már fennálló kognitív károsodás nem szabad, hogy automatikusan az ellenjavallatát jelentse az ECT-nek. Ugyanakkor az organikus agyi működészavar nagyobb eséllyel van jelen idősekben, így ebben a csoportban, a

kezelés utáni dezorientációval jellemezhető időszak nagyobb eséllyel elhúzódhat, esetleg delíriumba mehet át [299-301].

11) Az rTMS kezelésnek időskorban teoretikusan számos előnye van az egyéb terápiás modalitásokkal szemben (pl. nincsenek kognitív mellékhatásai, mint az ECT-nek, illetve nem kell figyelni a gyógyszerinterakciókra, mint az antidepresszívumok kapcsán). Ugyanakkor viszonylag kevés vizsgálat, meglehetősen eltérő protokollokkal célozta a TMS hatékonyságának felmérését az időskori depresszió kezelésében, így jelen egészségügyi szakmai irányelv – egyelőre – nem javasolja az rTMS használatát időskorban [133, 290, 292].

12) Idős depressziós beteg kezelése során különös figyelmet kell fordítani a kellő szociális támogatás és gondozás megszervezésére. Az ebben a korcsoportban gyakoribb kognitív hanyatlás miatt a betegek terápiához való adherenciája romolhat, ennek javítása érdekében érdemes egyszerű gyógyszeradagolási rezsimeket alkalmazni, illetve a családtagoknak (egyéb gondozó személynek) nyújtott pszichoedukáció is javíthatja az adherenciát [53, 188, 290, 291].

13) Idős depressziós betegek kezelése során fokozottan kell ügyelni a megfelelő *táplálkozásra és folyadékbevitelre* [50, 53, 291]. Kiegészítő terápiaként ajánlott a megfelelő *vitaminellátás* (pl. folsav), valamint az omega-3 zsírsav szupplementáció. Amennyiben a beteg fizikai állapota engedi a farmako-, illetve pszichoterápia mellé javasoljunk *rendszeres testmozgást*, mely javíthatja a depresszió tüneteit. Továbbá bátorítsuk a beteget a szociális interakciókba való aktív bevonódásra, az izoláció elkerülésére (ennek a célnak az eléréséhez igyekezzünk megnyerni a hozzátartozókat) [50, 53, 210, 290, 291].

14) Amennyire csak lehetséges, kerüljük a hospitalizációt; erre leginkább súlyos (pl. táplálkozási negatívizmussal, katatón tünetekkel, szuicid/homicid veszéllyel társuló) depressziós epizódban és/vagy súlyos szomatikus komorbiditással és/vagy súlyos komorbid addikcióval járó esetekben, illetve egyedül élő, kooperáló hozzátartozóval nem rendelkező betegnél, továbbá ellenséges otthoni szociális milliő esetén javasolt sort keríteni [6, 53, 188].

A kezelés speciális szempontjai az unipoláris depresszív zavarral komorbid pszichiátriai kórképekben, illetve szerhasználati zavarokban

Ajánlás16
A pszichiátriai és/vagy testi kórképekkel komorbid MDD kezelése során feltétlenül figyelembe kell venni a komorbid betegség(ek) jellegét, illetve súlyosságát. (B)

Vizsgálatok sora igazolta, hogy a major depressziós betegek többségében (cca. 60-80%) legalább egy, de sokszor több másik pszichiátriai betegség, így például a szorongásos kórképek különféle formái, illetve szerhasználattal kapcsolatos problémák és személyiségzavarok is jelen vannak [302, 303]. Ezek a komorbid formák – a tiszta MDD-hez képest – általában „malignusabbak", így például rosszabb, illetve lassabban felépülő terápiás válasszal, kifejezettebb funkcionális károsodással, illetve tünetsúlyossággal és a rekurrens epizódok megjelenésének nagyobb kockázatával járhatnak együtt, bár a személyiségzavarok esetében nem teljesen egyértelműek az erre vonatkozó eredmények [14, 45, 199, 304-308]. A következőkben vázlatosan ismertetjük a teendőket a legjelentősebb komorbiditások esetén.
A *szorongásos zavarok szűrését* hangulatzavarokban több irányelv javasolja, így jelen egészségügyi szakmai irányelv is megteszi ezt [295, 307]. A komorbid szorongásos-depresszív zavarok gyógyszeres terápiájában a legtöbb irányelv *a mindkét állapotban igazoltan hatékony hatóanyagok adását, így első választandó szerként az SSRI-kkal vagy az SNRI-kkal végzett terápiát javasolja* (egyes eredmények szerint utóbbiak hatékonyabbak lehetnek). Ez az általános ajánlás nem teljesen alkalmazható az *OCD-vel komorbid depresszióra, mivel ott első választandó szerként SSRI vagy clomipramin javasolt*. Ugyancsak széles körű konszenzus van arról, és a jelen egészségügyi szakmai irányelv is egyetért azzal, hogy *komorbid depresszió és szorongásos zavar eseteiben ezen szerek kezdődózisa legyen alacsonyabb (pl. 5mg fluoxetin vagy 10mg paroxetin), mint a „tiszta" depresszióban* (tekintve, hogy ezek a szerek kezdetben agitációhoz, illetve a szorongás fokozódásához vezethetnek), *a gyógyszer dózisának emelése pedig lassan, lépcsőzetesen történjék* [6, 101, 295, 307, 308]. Depresszív zavar és OCD komorbiditása esetén a hatékony SSRI kezelés végső dózisa magasabb lehet, mint a „tiszta" depresszióban általában javasolt dózisok (egyes vélemények szerint, depresszióval komorbid PTSD esetén is hasonló a

helyzet) [101, 308]. A kezelés kezdetén, az antidepresszívumok már említett kezdeti szorongást fokozó hatása miatt érdemes néhány hétig adjuvánsként *benzodiazepint* is adni, ugyanakkor a depresszív és szorongásos zavarban egyidejűleg szenvedő betegeknél is kerülendő a hosszantartó benzodiazepin terápia [6, 101, 308]. Amennyiben a beteg antidepresszív monoterápiát kap, de arra nem reagál (ismét kiemelnénk, hogy ebben a betegcsoportban lassabb válaszra számíthatunk) többféle lehetőség közül választhatunk. Így válthatunk gyógyszert (ebben a fázisban leginkább a TCA típusú szereket, OCD-s komorbiditás esetén ezek közül is a clomipramint, javasoljuk, míg komorbid GAD és SAD esetén ezek alternatívája lehet a mirtazapin), kiegészíthetjük a gyógyszeres terápiát pszichoterápiával (ld. lejjebb), illetve augmentálhatjuk azt más hatóanyagokkal (pl. SGA-kal, vagy pregabalinnal; OCD-s komorbiditásban az SSRI augmentálásra például riszperidon javasolt) [101, 295, 307, 308]. A *pszichoterápiás* módszerek hatékonysága (hasonlóan a farmakoterápiáéhoz) rosszabb komorbid szorongásban és depresszióban, mint „tiszta" depresszióban. A depresszió kezelésében leginkább hatékony pszichoterápiás módszerek (CBT; IPT) hatékonyak a komorbid szorongásos-depressziós kórképek kezelésében is (természetesen az adott komorbiditásra hatékony specifikus pszichoterápia, pl. PTSD esetén „prolongált expozíciós CBT", is alkalmazható). Jelen egészségügyi szakmai irányelv, választható módon, a gyógyszeres monoterápia alternatívájaként javasolja ebben a betegcsoportban a kezelés kezdetétől adott kombinált farmako- és pszichoterápiát (CBT-t, vagy IPT-t), továbbá javasolja, a farmakoterápiával kombinációban (esetleg önmagukban) alkalmazni ezeket, azon betegekben is, akik az antidepresszív monoterápiára nem megfelelően reagáltak [6, 50, 101, 295, 308].

A depresszióval komorbid *személyiségzavar szűrése* strukturált interjú alkalmazásával szintén indokolt, akár már az első orvos-beteg találkozás során, de az egyéb okokkal nem magyarázható TRD esetén mindenképpen [304]. Ugyanakkor az aktuálisan depressziós betegben a személyiségzavarok megítélését nehezíti, hogy depressziós állapotban bizonyos személyiségvonások és -patológiák felerősödhetnek, ráadásul a betegek egyrésze, tévesen, úgy emlékezhet vissza, hogy az aktuális tünetei fiatalkora óta fennállnak, holott csak az epizód kezdetén jelentkeztek [6, 304]. MDD-vel elsősorban a C klaszterbe tartozó személyiségzavarok (elkerülő, dependens, kényszeres) társulnak, de gyakori még például a borderline zavar is [6, 50]. Bár nem teljesen egybehangzóak az eredmények, sok vizsgálat jutott arra a következtetésre, hogy a komorbid személyiségzavar rontja a depresszió kezelésében alkalmazott különféle terápiás modalitások (farmako-, és pszichoterápia, ECT) hatékonyságát, illetve arra vonatkozóan is vannak eredmények, hogy az egyes személyiségzavarokban hatékony pszichoterápiák kevésbé hatnak, ha komorbid depresszió is jelen van [6, 50, 199, 304, 306]. *Sajnos a depresszióval komorbid személyiségzavar kezelésére vonatkozóan nem áll annyi bizonyítékokon alapuló információ a rendelkezésünkre, hogy jó minőségű ajánlásokat tehessünk* [50]. Így a jelen egészségügyi szakmai irányelv a következő általános javaslatokat teszi a komorbid személyiségzavar és depresszió kezelésére: 1) lehetőség szerint alkalmazzunk *egyidejűleg diagnózis-specifikus* farmako- és pszichoterápiás módszereket; 2) a kezelőorvos döntse el, hogy a beteg terápiája során kezdetben a depressziós epizód kezelésére fokuszál (és annak elmúltával, ha még akkor is validnak tűnik a személyiségzavar diagnózisa, kezdi meg a személyiségzavar terápiáját is), vagy már a kezelés kezdetétől mindkét kórkép terápiáját tűzi ki célül; 3) a gyógyszeres kezelésben az antidepresszívumok mellett, szükség esetén szerepet kaphatnak egyéb gyógyszercsaládok is, például az impulzivitás csökkentésére antipszichotikumok, lítium, vagy antiepileptikumok [6, 50, 295, 304, 306].

A major depresszió kezelésében szintén komoly kihívást jelent az alapbetegséggel egyidejűleg fennálló *szerhasználati zavar*. A következőkben, gyakorisága miatt, a komorbid alkoholproblémákkal foglalkozunk [309]. Depressziós betegek közt az alkoholproblémáknak mind a kurrens, mind a élettartam prevalenciája kb. a duplája az egészséges populációban mérhetőnek [305]. A major depresszió és az alkoholproblémák közt kétirányú kapcsolat van, azaz mindkét állapot kivált(hat)ja a másik állapotot (az alkoholfogyasztás kapcsán érdemes tudni, hogy nemcsak a használat, de a megvonás során is jelentkezhet depresszió) [6, 310]. A két kórállapot ráadásul kölcsönösen rontja a másik gyógyhajlamát, így alkoholprobléma mellett az antidepresszív terápia hatásfoka és a terápiahűség is rosszabb, míg a major depresszió rontja az alkoholprobléma kezelésének eredményességét és fokozza a visszaesés gyakoriságát [101, 305, 309, 310]. Amennyiben a depresszív tünetek előbb jelentkeznek az alkoholproblémánál „primer", fordított esetben „szekunder" depresszióról beszélünk; megjegyeznénk, hogy a széles körben használt betegségosztályozó rendszerek (DSM, BNO) is lehetőséget adnak a „szekunder" jellegű depresszió kódolására, bár ezek nem a „szekunder", hanem a „szerhasználat kiváltotta" kifejezést használják ezen állapotok jelölésére [7, 101]. A valóságban sokszor nehéz eldönteni, hogy az adott páciensnél „primer" vagy „szekunder" depresszió áll fenn. A „primer" forma mellett szól, ha azonosítható a kórelőzményben olyan depressziós időszak, mely 1) megelőzte az alkoholproblémát és/vagy 2) hosszabb absztinens időszak után alakult ki, továbbá az is, ha a családi anamnézis pozitív major depresszióra [6, 101]. Sajnos a depressziós tünetek és az alkoholprobléma időbeli megjelenési sorrendjének feltárását nehezíti,

hogy a beteg erre vonatkozó emlékei gyakran nem megbízhatóak. A depresszió és az alkoholproblémák gyakori együttes jelenléte, illetve annak a terápia hatékonyságára kifejtett kedvezőtlen hatásai miatt *javasoljuk a depressziós beteg alkohol (és egyéb addiktív szer) használati szokásainak felmérését, egyrészt a betegtől közvetlenül, az exploráció során, másrészt, a beteg engedélyével, hozzátartozóktól/ismerősöktől szerzett információk begyűjtésével* [6, 309]. Nem tisztázott, hogy milyen időzítést javasolt alkalmazni a komorbid állapot két komponensének kezelése kapcsán. Egyes vélemények szerint érdemes a depresszió célzott kezelése előtt az aktív alkoholfüggőség terápiáját elvégezni, mivel a megvonási folyamat lezajlása után a depressziós tünetek maguktól is javulhatnak (ekkor a betegnek szekunder depressziója volt), illetve így nem jelenthet veszélyt az antidepresszívum és az alkohol közti esetleges interakciók megjelenése; ugyanakkor ennek a módszernek az a hátránya, hogy a reziduális depressziós tünetek fokozzák az alkoholbetegség relapszusának esélyét. A depressziós komponens terápiájával kezdődő kezelés is problémákat vet fel, mivel az antidepresszívum monoterápia limitált hatékonyságú ebben a betegcsoportban (lásd még később), illetve ez a gyakorlat a gyógyszer-alkohol interakció miatt egyértelműen veszélyes lehet, ha a beteg nem tartja az absztinenciát. *Így jelen irányelv alapesetben a komorbiditás mindkét komponensének egyidejű kezelését javasolja (súlyos alkoholfüggőségben természetesen ezt előzze meg detoxikálás)*, míg a szekvenciális kezelésnek (előbb a komorbiditás egyik, majd később a másik összetevőjének kezelése) akkor lehet létjogosultsága, ha a beteg a komorbiditás valamelyik „összetevőjének" akut exacerbációja (pl. szuicid krízis vagy akut megvonásos tünetegyüttes) miatt hospitalizációra szorul [6, 48, 101, 295, 305, 309, 311]. Habár a kezelésben alkalmazott módszerekre vonatkozóan a nemzetközi irányelvek, illetve a releváns szakirodalom nem tartalmaznak kiforrott ajánlásokat [295, 305], javasoljuk a lejjebb felsorolt szempontok figyelembevételét a komorbid depresszió és alkoholfüggőség kezelésében. Jelenleg, *nem teljesen konzisztens vizsgálati eredmények alapján azt gondoljuk*, hogy az alkoholproblémákkal és depresszióval küzdő betegek populációjában az antidepresszív monoterápia *csökkent(het)i* a depresszió tüneteit, ugyanakkor valószínűleg nem befolyásolja érdemben az alkoholfogyasztás mértékét [305, 310, 312]. Bizonytalanok az eredmények atekintetben, hogy az alkoholproblémák kezelésében alkalmazott standard hatóanyagok közül a diszulfirám és a naltrexon ebben a populációban csökkenti-e az alkoholfogyasztást (és a depresszió súlyosságát), míg egy metanalízis szerint az akamprozát hatékonysága az alkoholfogyasztás csökkentése tekintetében nem tér el a depressziós és a nem depressziós alkoholbetegekben [310-312]. *Ugyan nem túl erős eredmények szólnak az antidepresszívum és az alkoholfogyasztást csökkentő készítmények egyidejű alkalmazásának eredményességéről az absztinencia elérése és a depressziós tünetek javulása kapcsán, több szakértői vélemény, és ezek alapján jelen irányelv is, elsősorban a kombinált farmakoterápia használatát (pl. szertralin és naltrexon) javasolja* [305, 309, 310, 312]. Habár ebben a populációban úgy tűnik, hogy a TCA szerek hatékonyabbak lehetnek, mint az újabb antidepresszívumok [310, 312], biztonságossági okokból inkább az SSRI és az SNRI típusú hatóanyagok adása javasolt [295, 310]. *Benzodiazepint* ebben a dependenciákra fokozottan hajlamos populációban lehetőleg *csak a detoxikálás/megvonás időszakában adjunk* [6]. Fontos, hogy (potenciálisan) aktív fogyasztók kezelése során gondoljunk az alkohol és a beállítani kívánt gyógyszer(ek) közti lehetséges interakciókra (ennek a veszélyére pedig nyomatékosan hívjuk fel a beteg figyelmét), illetve az esetlegesen már károsodott májfunkció miatti szérumszintmérés/dóziskorrekció szükségességére, és csak gondos kockázat-haszon elemzés után döntsünk a farmakoterápia mikéntjéről (ennek kapcsán megjegyeznénk, hogy a MAO gátlókat különösen kerülni érdemes alkoholt fogyasztó betegben) [6, 101, 305]. Pszichoterápiás oldalról a komorbiditás mindkét összetevőjének, azaz az alkoholfüggőség terápiájában hatékony „*motivációs interjú*" (MI) és a depresszió kezelésében hatékony CBT *kombinált alkalmazásának mindkét állapot tekintetében megnyilvánuló hatékonyságát* metaanalízis támasztja alá, így *jelen irányelv is támogatja az MI+CBT alkalmazását ebben a populációban*. Nem meggyőző bizonyítékok támasztják alá a depressziós komponensre koncentráló CBT önálló alkalmazásának hatékonyságát ebben a populációban az alkoholfogyasztás és a depresszió tekintetében [305, 310]. Egyes eredmények szerint, depressziós alkoholbetegekben az önsegítő csoportok (pl. Anonim Alkoholisták) felkeresése csökkenti a depressziós tünetsúlyosságot is [101, 312]. Előzetes eredmények alapján érdemes lehet kombinálni a hatékony farmako- és pszichoterápiás megközelítéseket [309].

Az unipoláris depresszió szűréséről, illetve kezeléséről komorbid szomatikus betegség fennállása esetén

A depresszió nagyon gyakori velejárója számos szomatikus betegségnek (ezek közül sok felsorolásra került a „Differenciáldiagnosztika" című fejezetben). Így például a depresszió incidenciája miokardiális infarktus, malignus megbetegedések és diabétesz mellitusz esetén 25% körüli, míg neurológiai betegségekben szenvedőkben akár 50% is lehet [101, 313]. A prevalencia felől közelítve a kérdést elmondható, hogy a krónikus szomatikus betegséggel élőkben az MDD prevalenciája legalább kettő-négyszerese az átlag populációban

mérhetőnek [313]. A depresszió felismerését ezekben az esetekben nehezítheti, hogy szomatikus szimptómái (pl. fáradékonyság, étvágytalanság, alvászavar, koncentrációzavar) gyakori általános tünetei bizonyos testi betegségnek is (pl. szklerózis multiplex, alvási apnoe, HIV fertőzés, hipotireózis) [48, 54, 224, 313]. A depresszió és a szomatikus betegségek gyakori együttes előfordulását többféle mechanizmus is magyarázhatja, így például: 1) a depresszióban gyakran hiányzó egészségtudatosság – például dohányzás, inaktivitás, egészségtelen étrend formájában – számtalan szomatikus betegségnek rizikófaktora; 2) többféle szomatikus betegség, hiányállapot feltételezhetően direkt módon, a központi idegrendszerben megjelenő strukturális/molekuláris változások miatt vált ki depressziót (pl. neurodegeneratív demencia szindrómák, HIV, stroke, szklerózis multiplex, Cushing-kór, folsavhiány stb.); 3) egyes szomatikus betegségek bizonyos velejárói (pl. mozgáskorlátozottság, fájdalom) krónikus stresszorként működnek, melyek akkor is képesek növelni a depresszió kialakulásának rizikóját, ha a szomatikus betegségnek nincsen direkt hatása a központi idegrendszerre; 4) végül az antidepresszívumok mellékhatásai is vezethetnek szomatikus problémákhoz (lásd például az elhízás és a metabolikus betegségek közti összefüggést), és fordítva, bizonyos szomatikus betegségek kezelésében használt farmakonok – pl. az IFN vagy a szteroidok (lásd részletesebben a „Differenciáldiagnosztika" című fejezetben) – depresszogének [6, 101, 314-316]. A szomatikus betegséggel komorbid depresszió ront(hat)ja a szomatikus betegség gyógyszeres és életmódbeli terápiájához való „hűséget" (vagyis az adherenciát) [43, 222, 224, 314, 317-319]. Több szomatikus kórkép (például kardiovaszkuláris betegségek/stroke; diabétesz mellitusz; daganatok; Alzheimer-kór; cisztás fibrózis) kapcsán is igazolást nyert, hogy a komorbid depresszióban is szenvedő betegek *életminősége rosszabb*, illetve, hogy a *depresszió a szomatikus komorbiditás kedvezőtlen kórkimenetelével társul* [6, 43, 314, 317-324].

Gyakorisága miatt számos szomatikus kórképben felmerül a depresszió *szűrésének indokoltsága* is, így szakmai irányelvek, illetve szakértői vélemények javasolják ezt például kardio- és cerebrovaszkuláris [224, 325, 326], illetve malignus megbetegedésekben [321], diabéteszben [318, 327] vagy cisztás fibrózisban [317]. Gyermek-, és főleg serdülőkorban is több szakmai szervezet javasolja a különféle szomatikus betegségekben szenvedők depressziószűrését [222]. Ugyanakkor a szomatikus betegek között a depresszió szisztematikus, rutinszerű szűrésének csak akkor lehet létjogosultsága, illetve az etikailag is csak akkor elfogadható, amennyiben rendelkezésre áll a „kiszűrt" betegek pontos diagnózisának megállapítását és az annak megfelelő adekvát kezelést biztosítani képes ellátórendszer is [318, 319]. Fordítva, depresszióban (főleg a terápiarezisztens esetekben) pedig egyes szomatikus betegségek, fizikális paraméterekben megmutatkozó eltérések irányába való kivizsgálás, *szűrés* lehet indokolt (lásd bővebben a „*Differenciáldiagnosztika*" és a „*Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben*" című fejezetekben). Továbbá, a depresszió farmakoterápiájában alkalmazott bizonyos gyógyszerek alkalmazásakor *szűrni* kell az azok lehetséges mellékhatásaként megjelenő szomatikus eltéréseket/betegségeket (lásd a „*Mellékhatások, diszkontinuációs szindróma, interakciók, kontraindikációk"* című fejezetet).

Előrebocsátandó a fizikális betegségekkel komorbid depresszió antidepresszív kezelése kapcsán, hogy mivel sok gyógyszervizsgálatból kizárják a szomatikus komorbiditással rendelkező depressziósokat, így viszonylag keveset tudunk az antidepresszívumok hatékonyságáról és biztonságosságáról ezekben a speciális populációkban [48]. A *depresszió kezelése* egyes komorbid állapotokban (pl. kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek vagy diabétesz mellitusz) kellőképpen alátámasztott módon javítja a depressziót, míg más komorbiditások esetén – legalábbis egyes terápiás modalitások, pl. farmakoterápia, vonatkozásában – ez nem kellőképpen bizonyított (pl. jelen tudásunk szerint Alzheimer-kórral társult depresszióban az antidepresszívumok nem hatékonyabbak, mint a placebo, és a daganatos megbetegedésekhez társuló depresszióban is igen bizonytalan a hatékonyságuk) [43, 318, 323, 324, 328]. Egyes betegségek (pl. kardiovaszkuláris kórképek, illetve nem teljesen konzisztens módon a stroke) kapcsán igazolták, hogy a depresszió (eredményes) kezelése a szomatikus társbetegség prognózisát is javítja, míg más fizikális betegségek esetén (pl. daganatos kórképek) ezt nem sikerült kimutatni [43, 319, 322, 328]. A fenti információk ismeretében nem meglepő, hogy *számos szomatikus betegség kapcsán (pl. kardio- és cerebrovaszkuláris kórképek, diabétesz, onkológiai betegségek), a depresszió kezelésének indokoltsága irányelvi szinten is megjelenik* [224, 319, 325-329]. Amennyiben a depresszív állapot – amennyire ez kellő bizonyossággal egyáltalán megállapítható – egyértelműen és direkt módon a szomatikus alapbetegség talaján alakult ki, és nem súlyos, egyes irányelvek az alapbetegség kezelését javasolják, mielőtt antidepresszív terápiát ajánlanának, hiszen az alapbetegség remissziója maga után vonhatja a depresszió javulását is (így például az obstruktív alvási apnoe CPAP kezelése javíthatja a depressziót is); súlyos depresszív tünetek esetén azonban a szomatikus társbetegség kezelésével szimultán módon az antidepresszív terápia elindítása is indokolt [6, 54, 83, 101]. Logikus, hogy a szomatikus betegség oki terápiáján túl, a depressziót plauzibilis módon kiváltani képes kísérőtünetekre (pl. a fájdalomra), illetve azok kezelésére is terjedjen ki a figyelmünk [321]. A szomatikus

betegségekben szenvedők depressziójának farmakoterápiája kapcsán – mivel feltehetően a beteg a szomatikus betegségére is szed gyógyszer(eke)t – különösen fontos, hogy *úgy válasszunk hangulatjavítót, hogy az ne léphessen interakcióba* a páciens többi gyógyszerével. Arra is legyünk figyelemmel, hogy a hangulatjavító mellékhatásai ne rontsák a szomatikus társbetegség tüneteit (pl. obstruktív alvási apnoes betegnél kerüljük a benzodiazepinek használatát) [6, 54, 101, 224, 321]. Amennyiben az adott szomatikus komorbiditás kapcsán erre lehetőség van, érdemes a depresszióban és az adott szomatikus komorbiditásban is hatékony terápiás megközelítéseket is kihasználni (pl. a fizikai aktivitás hatékony a depresszió kezelésében és a coronáriabetegség primer és szekunder prevenciójában is) [314, 319, 330].
Jelen fejezetben általánosságban tárgyaltuk a szomatikus betegségekkel komorbid depresszió problémakörét, így a konkrét ajánlások megfogalmazásától eltekintettünk, és nem tértünk ki részletekbe menő módon a számtalan szomatikus betegségben előforduló depresszió szűrésének és kezelésének pontos mikéntjére, azok hatékonyságára, illetve az antidepresszív kezelésnek az adott szomatikus betegségben potenciálisan megjelenő specifikus kockázataira. Ennek leginkább terjedelmi okai voltak. Ugyanakkor, tekintetbe véve a probléma gyakoriságát, úgy véljük, hogy a későbbiekben indokolt volna – az érintett szakterületek delegáltjainak bevonásával – erről egy önálló egészségügyi szakmai irányelvet készíteni, ami, ha nem is az összes, de legalább a leggyakoribb szomatikus betegségek vonatkozásában diszkutálná a problémát. Annak elkészültéig pedig javasoljuk a szomatikus betegségekkel komorbid depresszió diagnosztizálásának és kezelésének tekintetében a releváns nemzetközi és hazai szakirodalom iránymutatásait követni.

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák):
Nem készült.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

Az unipoláris depresszió felismerésében és ellátásában a fekvő-, és járóbetegellátásban dolgozó pszichiáter szakorvosok játszák a kulcsszerepet. Ezen kívül számos más társszakma is érintett: klinikai pszichológia, addiktológia, neurológia, neuroradiológia, klinikai elektrofiziológia, laboratóriumi diagnosztika, belgyógyászat/intenzív betegellátás, gerontológia, valamint kiemelt szerephez jut a háziorvosi praxis is. Ugyanakkor, mivel az unipoláris depresszió az orvosi ellátás számos egyéb területén is megjelenik (pl. a posztpartum vagy perimenopauzális depresszió a nőgyógyászatban, daganatos betegek depressziója az onkológiában, stb.), legalábbis konzultatív szinten szinte minden orvosi szakmával együttműködést kell kialakítani. A fentieken kívül szoros együttműködés szükséges még a szociális ellátó szférával és az egészségügyi ellátást segítő egyéb civil szervezetekkel, valamint a médiával.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl.: licenc, akkreditáció, stb), kapacitása

- *pszichiáter szakorvos*: az unipoláris depressziók diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése és egyéb biológiai terápiája, gondozása, pszichoedukáció nyújtása, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók, alap (nem módszerspecifikus) pszichoterápiás megközelítés alkalmazása a kezelés során;
- *pszichiáter szakorvosjelölt (rezidens):* pszichiáter szakorvos utasítására és felügyelete mellett az unipoláris depressziók diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése és egyéb biológiai terápiája, gondozása, pszichoedukáció nyújtása, a közösségi pszichiátriai ellátásban, felügyelet mellett, családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók;
- *pszichoterapeuta végzettséggel rendelkező pszichiáter vagy pszichológus*: az unipoláris depressziók pszichoterápiája; pszichoedukáció nyújtása;
- *klinikai szakpszichológus*: pszichodiagnosztikai tesztek elvégzésével segíti a differenciáldiagnózis folyamatát, alap (nem módszerspecifikus) pszichoterápiás megközelítés alkalmazása a kezelés során, pszichoedukáció, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók;
- *háziorvos*: az unipoláris depresszió szűrése, felismerése, gyanú esetén a beteg szakorvoshoz irányítása, hosszútávon a beteg gondozása (ideális esetben pszichiáter szakorvossal történő együttműködésben). Az alapellátásban történő depressziószűréssel kapcsolatban gazdag hazai irodalom áll rendelkezésre, melyben

megtalálhatóak az ehhez a tevékenységhez ajánlott tesztek (9-tételes rövidített Beck depresszió kérdőív; Patient Health Questionnaire-9), és azok kiértékelése is [43, 331, 332, 333, 334];

- *közösségi pszichiátriai ellátás keretein belül szociális munkás, illetve nővér/ápoló*: rehabilitációval is kapcsolatos feladatok elvégzése szükség esetén a beteg otthonában. A beteg környezetében élőktől a beteg állapotára vonatkozó információk beszerzése és a megfelelő terápiás tanácsok nyújtása, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után családgondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók.

Az ellátók kompetenciájának növelése érdekében az ajánlások terjesztésének terve

1) Az egészségügyi szakmai irányelv tartalmának oktatása:

- orvosképzésben, illetve a pszichiáter/háziorvos/klinikai szakpszichológus szakképzésben;
- orvostovábbképzésben: kötelező szintentartó tanfolyamokon pszichiátereknek, háziorvosoknak/klinikai szakpszichológusoknak;
- szakápolók képzésében és továbbképzésében;
- helyi képzéseken (pl. osztályos, illetve klinikai tudományos referálók);
- orvostudományi kongresszusokon.

2) Az egészségügyi szakmai irányelv rövidített változatát a szerzők szeretnék pszichiátriai szaklapokban (Psychiatria Hungarica, Neuropsychopharmacologia Hungarica) is megjelentetni a későbbiekben.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Veszélyeztető magatartást mutató beteg ellátása esetén pszichiátriai osztályos elhelyezés szükséges. Amennyiben közvetlen veszélyeztető magatartás áll fent – a jogi előírások messzemenő betartásával – fizikai és kémiai kényszerintézkedés foganatosítható, melyek megkívánják a fokozott személyi (orvos, nővér, ápoló) és technikai (szubintenzív) hátteret, így javasolt ezt a pszichiátriai osztály akut felvételes (ún. "figyelő") részlegén végezni, ahol fontos a betegek biztonságának és felügyeletének megfelelő biztosítása. Egyes terápiás modalitások alkalmazása (ECT; nagydózisú intravénás gyógyszerelés (antipszichotikum, benzodiazepin)) kizárólag fekvőbeteg osztályon, a megfelelő aneszteziológiai-intenzív háttér gyors elérhetősége – és természetesen a jogi előírások betartása – mellett végezhető. Az eszketamin kezeléssel kapcsolatos speciális szervezési kérdéseket lásd a készítmény alkalmazási előiratában és a „Farmakoterápia-rezisztens depresszió (TRD), illetve az eszketamin alkalmazása TRD-ben" című alfejezetben. A betegnek az osztályról való elbocsátása után, a remisszió eléréséig történő további kezelése és gondozása ambuláns feladat, ami történhet az osztályhoz kapcsolódó szakambulancián, pszichiátriai gondozó intézetben, illetve a pszichiáter szakorvos javaslata alapján háziorvossal kooperálva, a háziorvosi rendelőben, magánrendelőben.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A pszichiátriai kezelésbe vétel során (különösen, ha ez a beteg akarata ellenére történik) a beteget és hozzátartozóit fel kell világosítani a betegség és a kezelés lényegéről, illetve a kezelés elmaradásának lehetséges következményeiről (a konkrét helyzet adta lehetőségeknek megfelelő mértékben). A (közvetlen) veszélyeztető magatartást mutató beteg akarata ellenére történő kezelésbe vételekor (az ún. „sürgősségi gyógykezelés" kapcsán) a hatályos jogi szabályozás (amit jelenleg elsősorban az „*1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről*" X. [a „Pszichiátriai betegek gyógykezelése és gondozása" című] fejezetében és a „*60/2004. (VII. 6.) ESzCsM rendelet a pszichiátriai betegek intézeti felvételének és az ellátásuk során alkalmazható korlátozó intézkedések szabályairól*" rendeletben találhatunk meg) szerint kell eljárni. A beteget, illetve (a tájékoztatás jogi feltételeit megtartva) hozzátartozóját a beteg jogairól, a 72 órán belül kötelezően megtartandó, a felvétel jogszerűségét vizsgáló ún. „Bírói szemle" tényéről, a szemle lefolytatásának részleteiről, továbbá a betegjogi képviselő elérhetőségéről informálni kell. Amennyiben a beteg biztosan (vagy vélhetőleg) a legközelebbi hozzátartozói tudta nélkül kerül felvételre, akkor (márcsak a heteroanamnézis beszerzése miatt is) a felvétel tényét, a felvevő osztály illetékes orvosának megítélése szerint, természetesen a tájékoztatás jogi feltételeit megtartva, a hozzátartozóval közölni lehet.

1.4. Egyéb feltételek
Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok
Prof. Dr. Rihmer Zoltán, „Mi az a major depresszió?”

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok
„A 32-tételes hipománia tünetlista (HCL-32**)”**

2.3. Táblázatok
Nincsenek.

2.4. Algoritmusok
Nincsenek.

2.5. Egyéb dokumentumok
Nincsenek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok
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. önkitöltő 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 objektiválására, azért sem, mert a beteg saját állapotának sommás értékelése (romlott, változatlan, kicsit javult, sokat javult, teljesen tünetmentes) önmagában a legautentikusabb vélemény. A depresszió miatti kórházi kezelés időtartama egyedi esetekben nem lehet megbízható indikátor, hiszen a betegek egy része kétségtelenül viszonylag rövid időn belül reagál a terápiára, illetve kerül remisszióba, míg mások (ugyanolyan szakszerű kezelés mellett) depressziós állapota csak a második vagy harmadik antidepresszív kúrára javul, illetve szűnik meg.
Statisztikailag megragadható (makro) szinten a terápiarezisztens depressziók aránya, az osztályról elbocsátott betegek adott időszak (pl. 1 év) alatt bekövetkező rehospitalizációs rátája, az osztályról való elbocsátás után hosszabb ideig (minimálisan 1 hónap) betegállományban lévők aránya, az osztályról való elbocsátás utáni 12 hónapban a hipomániás/mániás pólus-váltás aránya, a megváltozott munkaképességbe („leszázalékolásra”) került betegek aránya, valamint adott időszakon belül a szuicid kísérletek és befejezett szuicídium gyakorisága jelenthetik a megfelelő indikátorokat. Ambulánsan kezdett terápia esetén a betegállományon és a szuicid eseményeken kívül objektív mutató lehet még a visszaesések és a megváltozott munkaképességűek aránya, valamint az is, hogy az ambuláns kezelésbevételt követően egy bizonyos időn belül (pl. 1 hónap) a betegek hány százalékát kellett (akár elöször, akár ismételten) kórházba utalni.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata érvényességének lejárta előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére a Pszichiátriai Tagozat aktuális irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztő csoport minden tagját/a Tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/eket. A fejlesztő csoport vezetői folyamatosan követik az egészségügyi szakmai irányelv alapjául szolgáló külföldi szakmai irányelveket és releváns szakirodalmi forrásokat és ezek változása esetén a változásokat összegyűjtve a fejlesztő csoportnak prezentálja, amely konszenzus alapján eldönti, hogy szükséges-e bármilyen mértékű hivatalos változtatás kezdeményezése. A változtatás mértékéről a fejlesztő csoport konszenzus alapján dönt.

IX. IRODALOM

[1] Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Oxford: Oxford University Press; 2007.
[2] Moller HJ, Bitter I, Bobes J, et al. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. Eur Psychiatry. 2012; 27: 114-28.
[3] Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. Brain Behav Immun. 2019; 81: 24-40.
[4] Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018; 392: 2299-312.
[5] American_Psychiatric_Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text Revision. (DSM-IV-TR). Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2000.
[6] American_Psychiatric_Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2010.
[7] American_Psychiatric_Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition. Washington, DC.: American Psychiatric Publishing; 2013.
[8] Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. 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. World J Biol Psychiatry. 2002; 3: 5-43.
[9] Rihmer Z, Angst J. Mood disorders - Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (9th edition edition). Lippincott Williams and Wilkins, 2009; pp. 1645-53.
[10] WHO. ICD-10; https://icd.who.int/browse10/2016/en#F34.0.
[11] Tringer L. A hangulati élet zavarai (affektív kórképek). In: L. T. (ed.). A pszichiátria tankönyve ((negyedik, átdolgozott kiadás) edition). Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010; pp.
[12] Ballard ED, Henter, I.D., Zarate, C.A. The Classification of Depression: Embracing Phenotypic Heterogeneity in the Era of the RDoC. In: Quevedo J, Carvalho AF, Zarate CA. (eds.) Neurobiology of Depression Road to Novel Therapeutics. Academic Press, London, 2019; pp.
[13] Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry. 2010; 9: 155-61.
[14] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61: 540-60.
[15] Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61: 561-75.
[16] Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61: 524-39.
[17] Murray CJ, Lopez AD, World_Health_Organization., et al. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary. Geneva: World Health Organization; 1996.
[18] Institute_for_Health_Metrics_and_Evaluation_(IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. . Seattle, WA: IHME; 2018.
[19] Sansone RA, Sansone LA. Dysthymic disorder: forlorn and overlooked? Psychiatry (Edgmont). 2009; 6: 46-51.
[20] Akiskal HS. Mood Disorders: Clinical Features. In: Sadock BJ, Sadock, V.A., Ruiz, P. (ed.). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (10th edition edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
[21] Trixler M. Pszichiátriai genetika. In: Füredi J, Németh, A., Tariska, P. (ed.). A pszichiátria magyar kézikönyve (3. kiadás edition). Medicina, Budapest, 2003; pp. 63-72.
[22] Wray N, Visscher P. Estimating trait heritability. Nature Education. 2008; 1: 29.
[23] Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. Nat Rev Genet. 2012; 13: 537-51.

[24] Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, et al. A hangulat és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. Orv Hetil. 2000; 141: 17-22.
[25] Rihmer Z, Gonda X, Eory A, et al. A depresszió szűrése az alapellátásban Magyarországon és ennek jelentősége az öngyilkosság megelőzésében. Psychiatr Hung. 2012; 27: 224-32.
[26] Angst J, Cui L, Swendsen J, et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry. 2010; 167: 1194-201.
[27] Nusslock R, Frank E. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. Bipolar Disord. 2011; 13: 587-603.
[28] Hoertel N, Le Strat Y, Limosin F, et al. Prevalence of subthreshold hypomania and impact on internal validity of RCTs for major depressive disorder: results from a national epidemiological sample. PLoS One. 2013; 8: e55448.
[29] Rihmer Z, Gonda X, Rihmer A, et al. Antidepresszívum-rezisztens depresszió és a bipoláris spektrum kapcsolata - diagnosztikai és terápiás szempontok. Psychiatr Hung. 2016; 31: 157-68.
[30] Dome P, Gonda X, Rihmer Z. Efects of smoking on health outcomes in bipolar disorder with a special focus on suicidal behavior. Neuropsychiatry. 2012; 2: 429-41.
[31] MacKinnon DF. Depressive Disorders: Major Depressive Disorder and Persistent Depressive Disorder. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB. (eds.) Psychiatry (4th edition). John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2015; pp.
[32] Davis L, Uezato A, Newell JM, et al. Major depression and comorbid substance use disorders. Curr Opin Psychiatry. 2008; 21: 14-8.
[33] Gureje O. Dysthymia in a cross-cultural perspective. Curr Opin Psychiatry. 2011; 24: 67-71.
[34] American_Psychiatric_Association. Practice guideline for major depressive disorder in adults. Am J Psychiatry. 1993; 150: 1-26.
[35] Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? Pharmacopsychiatry. 2001; 34: 132-6.
[36] 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.
[37] Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. J Affect Disord. 2006; 94: 3-13.
[38] Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. Curr Opin Psychiatry. 2007; 20: 17-22.
[39] Zisook S, Trivedi MH, Warden D, et al. Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. J Affect Disord. 2009; 117: 63-73.
[40] Reeves RR, Ladner ME. Antidepressant-induced suicidality: an update. CNS Neurosci Ther. 2010; 16: 227-34.
[41] Sato S, Yeh TL. Challenges in treating patients with major depressive disorder: the impact of biological and social factors. CNS Drugs. 2013; 27 Suppl 1: S5-10.
[42] Fava M, Østergaard, S.D., Cassano, P. Mood Disorders: Depressive Disorders (Major Depressive Disorder). In: Stern TA FM, Wilens TE, Rosenbaum JF. (ed.). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry (2nd edition). Elsevier, London, 2016; pp.
[43] Eleméry M, Döme P. A depresszió és a cardiovascularis betegségek komorbiditásáról. Magyar Családorvosok Lapja. 2017; 2017/4: 47-8.
[44] Rihmer Z, Nemeth A. A depressziók kezelése és a hazai öngyilkossági halálozás kapcsolata – fókuszban a 2007-es egészségügyi reform hatása. Neuropsychopharmacol Hung. 2014; 16: 195-204.
[45] Bauer M, Severus E, Moller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21: 166-76.
[46] WHO. ICD-10; https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F32.
[47] WHO. ICD-10; https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F33.
[48] Dodd S, Mitchell PB, Bauer M, et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: An international consensus statement. World J Biol Psychiatry. 2018; 19: 330-48.
[49] National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence_(NICE). Depression in adults: recognition and management; https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741. 2009.

[50] Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2015; 49: 1087-206.
[51] Kruse JL, James ML, Guze BH. Medical Assessment and Laboratory Testing in Psychiatry. In: Sadock BJ SV, Ruiz P. (ed.). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (10th edition). Wolters Kluwer, Philadelphia, USA, 2017; pp.
[52] Döme P. Laboratóriumi és egyéb műszeres vizsgálatok indikációi a pszichiátriában. In: Füredi J, Németh A. (eds.) A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2015; pp. 169-84.
[53] Avasthi A, Grover S. Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly. Indian J Psychiatry. 2018; 60: S341-S62.
[54] Hobzova M, Prasko J, Vanek J, et al. Depression and obstructive sleep apnea. Neuro Endocrinol Lett. 2017; 38: 343-52.
[55] Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. Am Fam Physician. 2016; 94: 355-60.
[56] https://www.pharmindex-online.hu.
[57] Egészségügyi szakmai irányelv – A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról. https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3388.
[58] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018; 20: 97-170.
[59] Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am J Psychiatry. 2013; 170: 1249-62.
[60] Rihmer Z, Szekeres G, Döme P. Bipoláris betegségek és kapcsolódó zavarok. In: Füredi J, Németh A. (eds.) A pszichiátria magyar kézikönyve (5. átdolgozott és bővített kiadás edition). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; pp. 256-65.
[61] Szekeres G, Bai-Nagy K, Rihmer Z. Depressziós zavarok. In: Füredi J, Németh A. (eds.) A pszichiátria magyar kézikönyve (5. átdolgozott és bővített kiadás edition). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; pp. 266-75.
[62] Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2017; 20: 180-95.
[63] Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. CNS Spectr. 2017; 22: 203-19.
[64] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. World J Biol Psychiatry. 2018; 19: 2-58.
[65] Pompili M, Vazquez GH, Forte A, et al. Pharmacologic Treatment of Mixed States. Psychiatr Clin North Am. 2020; 43: 167-86.
[66] Shim IH, Bahk WM, Woo YS, et al. Pharmacological Treatment of Major Depressive Episodes with Mixed Features: A Systematic Review. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018; 16: 376-82.
[67] Koirala P, Hu B, Altinay M, et al. Sub-threshold bipolar disorder in medication-free young subjects with major depression: Clinical characteristics and antidepressant treatment response. J Psychiatr Res. 2019; 110: 1-8.
[68] Katzow JJ, Hsu DJ, Ghaemi SN. The bipolar spectrum: a clinical perspective. Bipolar Disord. 2003; 5: 436-42.
[69] Goto S, Terao T, Hoaki N, et al. Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: a supportive evidence for bipolar II1/2 and IV. J Affect Disord. 2011; 129: 34-8.
[70] Woo YS, Shim IH, Wang HR, et al. A diagnosis of bipolar spectrum disorder predicts diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder: a 5-year retrospective study. J Affect Disord. 2015; 174: 83-8.
[71] Hede V, Favre S, Aubry JM, et al. Bipolar spectrum disorder: What evidence for pharmacological treatment? A systematic review. Psychiatry Res. 2019; 282: 112627.
[72] Kinrys G, Gold AK, Pisano VD, et al. Tachyphylaxis in major depressive disorder: A review of the current state of research. J Affect Disord. 2019; 245: 488-97.
[73] 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: 251-7.

[74] Woo YS, Chae JH, Jun TY, et al. The bipolar diathesis of treatment-resistant major depressive disorder. Int J Psychiatry Clin Pract. 2008; 12: 142-6.
[75] Amsterdam JD, Shults J. Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with Bipolar II major depressive episode? J Affect Disord. 2009; 115: 234-40.
[76] Rihmer Z, Dome P, Gonda X. Antidepressant response and subthreshold bipolarity in "unipolar" major depressive disorder: implications for practice and drug research. J Clin Psychopharmacol. 2013; 33: 449-52.
[77] Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. J Affect Disord. 2005; 88: 217-33.
[78] Rozsa S, Rihmer A, Ko N, et al. Az affektív temperamentum: A TEMPS-A kérdőívvel szerzett hazai tapasztalatok. Psychiatr Hung. 2006; 21: 147-60.
[79] Rogers D, Pies R. General Medical Drugs Associated with Depression Psychiatry (Edgmont). 2008; 5: 28-41.
[80] Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. Pharmacol Res Perspect. 2017; 5.
[81] Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. Neuropsychiatric Effects of Antimicrobial Agents. Clin Drug Investig. 2017; 37: 423-37.
[82] Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet. 2005; 365: 1961-70.
[83] Park LT, Zarate CA, Jr. Depression in the Primary Care Setting. N Engl J Med. 2019; 380: 559-68.
[84] Dome P, Tombor L, Lazary J, et al. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. Brain Res Bull. 2019; 146: 51-78.
[85] Döme P, Tombor L, Lazáry J, et al. A nutricionális faktorok szerepe a major depresszió kiegészítő (adjuváns) kezelésében. Psychiatr Hung. 2019; 34: 249-65.
[86] de Diego-Adelino J, Portella MJ, Puigdemont D, et al. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. J Affect Disord. 2010; 120: 221-5.
[87] Rihmer Z, Gonda X. Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2013; 37: 2398-403.
[88] Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. Med J Aust. 2018; 208: 175-80.
[89] Dome P, Faludi G. Az antidepresszívumhasználat gyakorlati szempontjai a várandósság és az anyatejes táplálás időszakában. Neuropsychopharmacol Hung. 2018; 20: 26-34.
[90] National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence_(NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance; https://www.nice.org.uk/guidance/cg192. 2014.
[91] Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. Can J Psychiatry. 2016; 61: 576-87.
[92] Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, et al. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2016; 202: 67-86.
[93] Jacka FN, O'Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). BMC Med. 2017; 15: 23.
[94] Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Mol Psychiatry. 2019; 24: 965-86.
[95] Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). Nutr Neurosci. 2019; 22: 474-87.
[96] Firth J, Marx W, Dash S, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Psychosom Med. 2019; 81: 265-80.
[97] Pagliaro LA, Pagliaro AM. Abuse potential of antidepressants. Does it exist? . CNS Drugs. 1995; 4: 247-52.
[98] Tursi MF, Baes C, Camacho FR, et al. Effectiveness of psychoeducation for depression: a systematic review. Aust N Z J Psychiatry. 2013; 47: 1019-31.
[99] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol. 2008; 22: 343-96.

[100] Bauer M, Severus E, Kohler S, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. World J Biol Psychiatry. 2015; 16: 76-95.
[101] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry. 2013; 14: 334-85.
[102] Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. BMC Psychiatry. 2019; 19: 262.
[103] Dunlop BW, LoParo D, Kinkead B, et al. Benefits of Sequentially Adding Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Adults With Nonremitting Depression. Am J Psychiatry. 2019; 176: 275-86.
[104] van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L, et al. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. Psychol Med. 2019; 49: 366-79.
[105] Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A, et al. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. Eur Psychiatry. 2016; 33: 18-36.
[106] Jarrett RB, Vittengl J. Unipolar depression in adults: Continuation and maintenance treatment. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[107] Thase M, Connolly KR. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. In: Roy-Byrne PR. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[108] Bockting CLH, Klein NS, Elgersma HJ, et al. Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study): a three-group, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2018; 5: 401-10.
[109] Huijbers MJ, Wentink C, Speckens AEM. Preventive cognitive therapy could be a viable and effective addition to antidepressant medication in preventing relapse or recurrence in major depressive disorder. Evid Based Ment Health. 2019; 22: e7.
[110] Lord J, McLaren KD, Levy M. Unipolar depression in adults: Supportive psychotherapy. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[111] Rothe EM. Supportive Psychotherapy in Everyday Clinical Practice: It’s Like Riding a Bicycle. Psychiatric Times. 2017.
[112] Moshe I, Terhorst Y, Cuijpers P, et al. Three Decades of Internet- and Computer-Based Interventions for the Treatment of Depression: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. JMIR Res Protoc. 2020; 9: e14860.
[113] Van Daele T, Karekla M, Kassianos AP, et al. Recommendations for policy and practice of telepsychotherapy and e-mental health in Europe and beyond. Journal of Psychotherapy Integration. 2020; 30: 160-73.
[114] Pszichiátriai_Szakmai_Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Unipoláris depressziók.
[115] Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2017; 210: 211-21.
[116] Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, et al. Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports. J Psychiatr Res. 1999; 33: 69-72.
[117] Rihmer Z, Pestality P. A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczky E, Rihmer Z. (eds.) Hangulatzavarok. Medicina, Budapest, 2001; pp. 320-53.
[118] Cunningham JEA, Stamp JA, Shapiro CM. Sleep and major depressive disorder: a review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression. Sleep Med. 2019; 61: 6-18.
[119] Winkler D, Spies M, Al-Resheg Y, et al. Usage of Therapeutic Sleep Deprivation: A Survey in Psychiatric Hospitals in Austria, Germany, and Switzerland. Behav Sleep Med. 2019; 17: 713-20.
[120] Kurczewska E, Ferensztajn-Rochowiak E, Jasinska-Mikolajczyk A, et al. Augmentation of Pharmacotherapy by Sleep Deprivation with Sleep Phase Advance in Treatment-Resistant Depression. Pharmacopsychiatry. 2019; 52: 186-92.
[121] Geoffroy PA, Yeim S. Chronobiology and Treatment in Depression. In: Kim YK. (ed.). Understanding Depression: Volume 2 Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. Springer Singapore, Singapore, 2018; pp. 123-41.

[122] Molnar E, Gonda X, Rihmer Z, et al. [Etiopathology and therapy of seasonal affective disorder]. Neuropsychopharmacol Hung. 2010; 12: 483-94.
[123] Avery D. Seasonal affective disorder: Treatment. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[124] Rihmer Z, Pestality P. Antidepresszívumok és hangulatstabilizátorok. In: Füredi J, Németh A, Tariska P. (eds.) A pszichiátria magyar kézikönyve (4 edition). Medicina, Budapest, 2009; pp. 487-500.
[125] Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111: 766-75; quiz 75.
[126] Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. J Affect Disord. 2009; 117 Suppl 1: S44-53.
[127] Medda P, Perugi G, Zanello S, et al. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. J Affect Disord. 2009; 118: 55-9.
[128] Elias A, Phutane VH, Clarke S, et al. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. Aust N Z J Psychiatry. 2018; 52: 415-24.
[129] Osler M, Rozing MP, Christensen GT, et al. Electroconvulsive therapy and risk of dementia in patients with affective disorders: a cohort study. Lancet Psychiatry. 2018; 5: 348-56.
[130] Kellner C. Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2018; pp.
[131] Kellner C. Technique for performing electroconvulsive therapy (ECT) in adults. In: Roy-Byrne PP, Jones SB. (eds.) UpToDate Waltham, MA, 2018; pp.
[132] Rowny SB, Lucas M. Brain Stimulation Methods. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (10th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
[133] Döme P, Faludi G, Eleméry M, et al. A repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) használata a major depresszió kezelésében: elméleti és gyakorlati megfontolások. Psychiatr Hung. 2020; 35: 146-74.
[134] McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. J Clin Psychiatry. 2018; 79.
[135] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2018; 391: 1683-92.
[136] Trevizol AP, Blumberger DM. An Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder. Clin Pharmacol Ther. 2019; 106: 747-62.
[137] Fukuda AM, Tirrell E, Gobin AP, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for depression relapse or recurrence: Naturalistic retreatment series outcomes. Brain Stimul. 2019; 12: 1328-9.
[138] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). Clin Neurophysiol. 2020; 131: 474-528.
[139] Holtzheimer PE. Unipolar depression in adults: Indications, efficacy, and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS). In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[140] Holtzheimer PE. Unipolar depression in adults: Treatment with surgical approaches. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, USA, 2019; pp.
[141] Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. Nat Rev Neurol. 2019; 15: 148-60.
[142] Qu SS, Huang Y, Zhang ZJ, et al. A 6-week randomized controlled trial with 4-week follow-up of acupuncture combined with paroxetine in patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res. 2013; 47: 726-32.
[143] Zhang ZJ, Chen HY, Yip KC, et al. The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2010; 124: 9-21.
[144] Smith CA, Armour M, Lee MS, et al. Acupuncture for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 3: CD004046.
[145] Smith CA, Hay PP, Macpherson H. Acupuncture for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD004046.
[146] Quah-Smith I, Smith C, Crawford JD, et al. Laser acupuncture for depression: a randomised double blind controlled trial using low intensity laser intervention. J Affect Disord. 2013; 148: 179-87.

[147] Li M, Niu J, Yan P, et al. The effectiveness and safety of acupuncture for depression: An overview of meta-analyses. Complement Ther Med. 2020; 50: 102202.
[148] Armour M, Smith CA, Wang LQ, et al. Acupuncture for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019; 8.
[149] Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, et al. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. Transl Psychiatry. 2019; 9: 127.
[150] Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. Mol Psychiatry. 2011; 16: 383-406.
[151] Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, et al. Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder. N Engl J Med. 2019; 381: 903-11.
[152] Rihmer Z, Makkos Z, Pestality P, et al. Antidepresszívumok. In: Füredi J, Németh A. (eds.) A pszichiátria magyar kézikönyve (5. átdolgozott és bővített kiadás edition). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; pp. 488-501.
[153] Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2013.
[154] Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. Mol Psychiatry. 2019; 24: 952-64.
[155] Kim J, Farchione T, Potter A, et al. Esketamine for Treatment-Resistant Depression - First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. N Engl J Med. 2019; 381: 1-4.
[156] Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. Int Clin Psychopharmacol. 2007; 22: 323-9.
[157] Usala T, Clavenna A, Zuddas A, et al. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2008; 18: 62-73.
[158] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009; 373: 746-58.
[159] Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord. 2009; 117 Suppl 1: S26-43.
[160] Paykel ES. Residual symptoms and relapse in depression. Medicographia. 2009; 31: 157-63.
[161] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018; 391: 1357-66.
[162] Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. Jama. 2010; 303: 47-53.
[163] Furukawa TA, Maruo K, Noma H, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2018; 137: 450-8.
[164] Hieronymus F, Lisinski A, Nilsson S, et al. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. Lancet Psychiatry. 2019; 6: 745-52.
[165] Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 2007; 68 Suppl 8: 17-25.
[166] American_Psychiatric_Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry. 2000; 157: 1-45.
[167] Bánki CM. A depressziók ambuláns farmakoterápiája. Psychiat Hung. 1996: 45-54.
[168] Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. J Clin Psychiatry. 1999; 60: 326-35.
[169] Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry. 2001; 178: 234-41.
[170] Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. 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. World J Biol Psychiatry. 2002; 3: 69-86.
[171] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. J Clin Psychopharmacol. 2004; 24: 389-99.

[172] Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. Int Clin Psychopharmacol. 2007; 22: 283-91.
[173] Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. Curr Med Res Opin. 2007; 23: 401-16.
[174] Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? Int Clin Psychopharmacol. 2009; 24: 111-8.
[175] Mazza MG, Rossetti A, Botti ER, et al. Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report. Medicine (Baltimore). 2018; 97: e10788.
[176] Egészségügyi szakmai irányelv a pre-, peri- és posztnatális mentális zavarok baba-mama-papa egységében történő kezeléséről. https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2485/fajlok/EEMI_szakmai_iranyelve_a_pre_peri.pdf.
[177] Egészségügyi szakmai irányelv a gyermekkori hangulatzavarok diagnosztikájáról és ellátásáról. https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/3130/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelv_hangulatzavar.pdf.
[178] Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. Bipolar Disord. 2002; 4 Suppl 1: 21-5.
[179] Rihmer Z. Antidepresszívumok, depresszió és öngyilkosság. Neuropsychopharmacol Hung. 2013; 15: 157-64.
[180] Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 11: Cd004851.
[181] Möller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, et al. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2008; 258 Suppl 3: 3-23.
[182] Ajilore O, Rasenick MM. General Principles of Psychopharmacology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (10th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
[183] Parker G, Bassett D, Outhred T, et al. Defining melancholia: A core mood disorder. Bipolar Disord. 2017; 19: 235-7.
[184] Boyce P, Hopwood M, Morris G, et al. Switching antidepressants in the treatment of major depression: When, how and what to switch to? J Affect Disord. 2020; 261: 160-3.
[185] Rice F, Warne N. Pediatric Depression. In: Quevedo J, Carvalho AF, Zarate CA. (eds.) Neurobiology of Depression Road to Novel Therapeutics. Academic Press, London, 2019; pp.
[186] Moukaddam NJ, Hirschfeld RM. Intravenous antidepressants: a review. Depress Anxiety. 2004; 19: 1-9.
[187] Vieta E, Florea I, Schmidt SN, et al. Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol. 2019; 34: 153-60.
[188] Rihmer Z, Pestality P. Unipoláris depressziók. Szakmai irányelvtervezet. In: Németh A. (ed.). Pszichiátriai Útmutató. Medition Kiadó, Budapest, 2010; pp. 55-79.
[189] Nelson C. Unipolar depression in adults: Treatment with second-generation antipsychotics. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[190] Sampogna G, Del Vecchio V, Giallonardo V, et al. Diagnosis, Clinical Features, and Therapeutic Implications of Agitated Depression. Psychiatr Clin North Am. 2020; 43: 47-57.
[191] Nurnberger JI, Jr., Austin J, Berrettini WH, et al. What Should a Psychiatrist Know About Genetics? Review and Recommendations From the Residency Education Committee of the International Society of Psychiatric Genetics. J Clin Psychiatry. 2018; 80.
[192] Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011; 155: 772-85.
[193] Lam RW. The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. J Psychopharmacol. 2010; 24: 27-30.
[194] Tadić A, Helmreich I, Mergl R, et al. Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression. J Affect Disord. 2010; 120: 86-93.
[195] Kim KH, Lee SM, Paik JW, et al. The effects of continuous antidepressant treatment during the first 6 months on relapse or recurrence of depression. J Affect Disord. 2011; 132: 121-9.
[196] Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. Eur Neuropsychopharmacol. 2012; 22 Suppl 3: S492-8.

[197] Olgiati P, Serretti A, Souery D, et al. Early improvement and response to antidepressant medications in adults with major depressive disorder. Meta-analysis and study of a sample with treatment-resistant depression. J Affect Disord. 2018; 227: 777-86.
[198] de Vries YA, Roest AM, Bos EH, et al. Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: individual patient data meta-analysis. Br J Psychiatry. 2019; 214: 4-10.
[199] Cusin C, Peyda S. Treatment-Resistant Depression. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) The Massachusetts General Hospital Guide to Depression. Springer Nature, Switzerland, 2019; pp. 3-19.
[200] Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019; 6: 601-9.
[201] Rink L, Braun C, Bschor T, et al. Dose Increase Versus Unchanged Continuation of Antidepressants After Initial Antidepressant Treatment Failure in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. J Clin Psychiatry. 2018; 79.
[202] Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21: 13-23.
[203] Gitlin M. Unipolar depression in adults: Augmentation of antidepressants with thyroid hormone. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[204] Kleeblatt J, Betzler F, Kilarski LL, et al. Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence. Eur Neuropsychopharmacol. 2017; 27: 423-41.
[205] Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. Menopause. 2018; 25: 1069-85.
[206] Nierenberg AA. Unipolar major depression in adults: Augmentation of antidepressants with stimulants and stimulant-like drugs. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[207] Earley WR, Guo H, Németh G, et al. Cariprazine Augmentation to Antidepressant Therapy in Major Depressive Disorder: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Psychopharmacol Bull. 2018; 48: 62-80.
[208] Fava M, Durgam S, Earley W, et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2018; 33: 312-21.
[209] Cooper H, Mishriky R, Reyad AA. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Management of Psychiatric Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Psychiatr Danub. 2020; 32: 36-45.
[210] Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. Psychother Psychosom. 2019; 88: 263-73.
[211] Firth J, Teasdale SB, Allott K, et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry. 2019; 18: 308-24.
[212] Marx W, Lane M, Rocks T, et al. Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2019.
[213] Lopresti AL, Smith SJ, Hood SD, et al. Efficacy of a standardised saffron extract (affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. J Psychopharmacol. 2019; 33: 1415-27.
[214] Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, et al. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. Cleve Clin J Med. 2016; 83: 810-7.
[215] Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. Can J Psychiatry. 2016; 61: 29-43.
[216] Bschor T, Kern H, Henssler J, et al. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. J Clin Psychiatry. 2018; 79.
[217] Köhler-Forsberg O, Larsen ER, Buttenschøn HN, et al. Effect of antidepressant switching between nortriptyline and escitalopram after a failed first antidepressant treatment among patients with major depressive disorder. Br J Psychiatry. 2019; 215: 494-501.
[218] Hirsch M, Birnbaum RJ. Switching antidepressant medications in adults. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[219] Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. World J Psychiatry. 2015; 5: 330-41.

[220] Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. Aust Prescr 2016; 39: 76-83.
[221] https://www.pharmindex-online.hu/termekek/aurorix-150-mg-filmtabletta-6493.
[222] Malas N, Plioplys S, Pao M. Depression in Medically Ill Children and Adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2019; 28: 421-45.
[223] Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical Management of Bleeding Risk With Antidepressants. Ann Pharmacother. 2019; 53: 186-94.
[224] Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. Ann Clin Psychiatry. 2012; 24: 91-109.
[225] Ramasubbu R, Beaulieu S, Taylor VH, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid medical conditions: diagnostic, assessment, and treatment principles. Ann Clin Psychiatry. 2012; 24: 82-90.
[226] Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, et al. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2019; 20.
[227] Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, et al. Overview of serotonin syndrome. Ann Clin Psychiatry. 2012; 24: 310-8.
[228] Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. J Clin Psychopharmacol. 1997; 17: 208-21.
[229] Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. Psychother Psychosom. 2006; 75: 139-53.
[230] Nguyen H, Pan A, Smollin C, et al. An 11-year retrospective review of cyproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California Poison Control System. J Clin Pharm Ther. 2019; 44: 327-34.
[231] Frye JR, Poggemiller AM, McGonagill PW, et al. Use of Cyproheptadine for the Treatment of Serotonin Syndrome: A Case Series. J Clin Psychopharmacol. 2020; 40: 95-9.
[232] Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. Am J Med. 2018; 131: 7-8.
[233] Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, et al. Association of Hyponatraemia and Antidepressant Drugs: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through an Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. CNS Drugs. 2019; 33: 581-92.
[234] Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, et al. The Use of Antidepressive Agents and Bone Mineral Density in Women: A Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15.
[235] Kumar M, Jiloha RC, Kataria D, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on markers of bone loss. Psychiatry Res. 2019; 276: 39-44.
[236] Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Advances in Psychiatric Treatment. 2007; 13: 447-57.
[237] Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011; 20: 60-7.
[238] Henssler J, Heinz A, Brandt L, et al. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. Dtsch Arztebl Int. 2019; 116: 355-61.
[239] Nelson JC. Tricyclics and Tetracyclics. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds.) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (10th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017; pp.
[240] Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. Curr Neuropharmacol. 2010; 8: 254-67.
[241] Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. Clin Ther. 2008; 30: 1206-27.
[242] Emsley R, Ahokas A, Suarez A, et al. Efficacy of Tianeptine 25-50 mg in Elderly Patients With Recurrent Major Depressive Disorder: An 8-Week Placebo- and Escitalopram-Controlled Study. J Clin Psychiatry. 2018; 79.
[243] Rihmer Z, Harmati L, Kecskés I. A kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata a depressziós és szorongásos kórképekkel. In: Füredi J, Németh A, Tariska P. (eds.) A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina, Budapest, 2009; pp. 729-35.
[244] Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. Dtsch Arztebl Int. 2011; 108: 687-93.
[245] Funk MC, Beach SR, Bostwick JR, et al. Resource Document on QTc Prolongation and Psychotropic Medications: American Psychiatric Association;

https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Directories/Library-and-Archive/resource_documents/Resource-Document-2018-QTc-Prolongation-and-Psychotropic-Med.pdf; 2018.
[246] Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics. 2013; 54: 1-13.
[247] Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. Nat Rev Cardiol. 2016; 13: 36-47.
[248] Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, et al. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. Psychother Psychosom. 2016; 85: 270-88.
[249] Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. J Psychopharmacol. 2013; 27: 732-9.
[250] Alvano SA, Zieher LM. An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. Personalized Medicine in Psychiatry. 2020; 19-20: 100042.
[251] Ben Salem C, Fathallah N, Zayani H. Glaucoma. Lancet. 2018; 391: 739-40.
[252] Wang HY, Tseng PT, Stubbs B, et al. The risk of glaucoma and serotonergic antidepressants: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2018; 241: 63-70.
[253] Bauer M, Severus E, Moller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21: 166-76.
[254] Undurraga J, Sim K, Tondo L, et al. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. J Psychopharmacol. 2019; 33: 167-76.
[255] Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 6: Cd001026.
[256] Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2006; 59: 1052-60.
[257] Rothschild AJ. Unipolar major depression with psychotic features: Acute treatment. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2019; pp.
[258] Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, et al. Effect of Continuing Olanzapine vs Placebo on Relapse Among Patients With Psychotic Depression in Remission: The STOP-PD II Randomized Clinical Trial. Jama. 2019; 322: 622-31.
[259] Reutfors J, Andersson TM, Tanskanen A, et al. Risk Factors for Suicide and Suicide Attempts Among Patients With Treatment-Resistant Depression: Nested Case-Control Study. Arch Suicide Res. 2019: 1-15.
[260] Kautzky A, Dold M, Bartova L, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. Acta Psychiatr Scand. 2019; 139: 78-88.
[261] Ijaz S, Davies P, Williams CJ, et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5: Cd010558.
[262] Cusin C. Ketamine as a Rapid Antidepressant. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) The Massachusetts General Hospital Guide to Depression - New Treatment Insights and Options. Springer Nature, Switzerland AG, 2019; pp. 139-45.
[263] Kasper S, Cubała WJ, Fagiolini A, et al. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. World J Biol Psychiatry. 2020: 1-15.
[264] Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. Psychiatry Clin Neurosci. 2019; 73: 613-27.
[265] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified.
[266] Canady VA. FDA approves esketamine treatment for MDD, suicidal ideation. Mental Health Weekly 2020; 30: 6-7.
[267] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_hu.pdf.
[268] Swainson J, Thomas RK, Archer S, et al. Esketamine for treatment resistant depression. Expert Rev Neurother. 2019; 19: 899-911.
[269] Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). Int J Neuropsychopharmacol. 2020.
[270] Mahase E. NICE reconsiders esketamine for depression. Bmj. 2020; 370: m3479.

[271] Mahase E. Esketamine is approved in Europe for treating resistant major depressive disorder. Bmj. 2019; 367: l7069.
[272] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato.
[273] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371.
[274] Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, et al. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. J Clin Psychiatry. 2020; 81.
[275] Wajs E, Aluisio L, Holder R, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry. 2020; 81.
[276] Zhang K, Hashimoto K. An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants. Expert Rev Neurother. 2019; 19: 83-92.
[277] Pérez-Esparza R, Kobayashi-Romero LF, García-Mendoza AM, et al. Promises and concerns regarding the use of ketamine and esketamine in the treatment of depression. Acta Psychiatr Scand. 2019; 140: 182-3.
[278] Thase M, Connolly KR. Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults: Administration, efficacy, and adverse effects. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2020; pp.
[279] Schreiber J, Culpepper L. Suicidal ideation and behavior in adults. In: Roy-Byrne PP. (ed.). UpToDate Waltham, MA, 2020; pp.
[280] Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet. 2003; 361: 653-61.
[281] Hobart M, Zhang P, Skuban A, et al. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depressive Disorder. J Clin Psychopharmacol. 2019; 39: 203-9.
[282] Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. J Affect Disord. 1998; 50: 97-108.
[283] Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. Am J Psychiatry. 1998; 155: 1247-53.
[284] Gitlin M. Unipolar depression in adults: Treatment with lithium. In: UpToDate. (ed.). Waltham, MA, 2019; pp.
[285] Egészségügyi szakmai irányelv – A felnőttkori öngyilkos magatartás felismeréséről, ellátásáról és megelőzéséről. https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3352.
[286] Benazzi F. How could antidepressants worsen unipolar depression? Psychother Psychosom. 2003; 72: 107-8; author reply 9.
[287] Benazzi F. Suicidal ideation and depressive mixed states. Psychother Psychosom. 2005; 74: 61-2.
[288] Haigh EAP, Bogucki OE, Sigmon ST, et al. Depression Among Older Adults: A 20-Year Update on Five Common Myths and Misconceptions. Am J Geriatr Psychiatry. 2018; 26: 107-22.
[289] MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. Can J Psychiatry. 2016; 61: 588-603.
[290] Espinoza RT, Unützer J. Diagnosis and management of late-life unipolar depression. In: Roy-Byrne PP, Scmader KE. (eds.) UpToDate Waltham, MA., 2019; pp.
[291] Kok RM, Reynolds CF, 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. Jama. 2017; 317: 2114-22.
[292] Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. Transl Psychiatry. 2019; 9: 188.
[293] Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, et al. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. Neurosci Biobehav Rev. 2019; 102: 56-84.
[294] Magierski R, Sobow T, Schwertner E, et al. Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress. Front Pharmacol. 2020; 11: 1168.
[295] Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental). BMC Psychiatry. 2019; 19: 50.
[296] Lam RW, Ismail Z, MacQueen GM, et al. Response to Letter Regarding CANMAT Recommendations for the Pharmacological Treatment of Late-life Depression. Can J Psychiatry. 2017; 62: 353-4.
[297] Tible OP, Riese F, Savaskan E, et al. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. Ther Adv Neurol Disord. 2017; 10: 297-309.

[298] Askins Bailey T, Panjwani S. Atypical Antipsychotics in Late-Life and Treatment-Resistant Depression. Consult Pharm. 2018; 33: 83-8.
[299] Weiss A, Hussain S, Ng B, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. Aust N Z J Psychiatry. 2019; 53: 609-23.
[300] Hermida AP, Glass OM, Shafi H, et al. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. Psychiatr Clin North Am. 2018; 41: 341-53.
[301] Geduldig ET, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression. Curr Psychiatry Rep. 2016; 18: 40.
[302] Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, et al. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. J Clin Psychiatry. 2002; 63: 126-34.
[303] Rush AJ, Zimmerman M, Wisniewski SR, et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. J Affect Disord. 2005; 87: 43-55.
[304] Van HL, Kool M. What we do, do not, and need to know about comorbid depression and personality disorders. Lancet Psychiatry. 2018; 5: 776-8.
[305] Pedrelli P, Bentley KH. Co-occurring MDD and Problematic Alcohol Use. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) The Massachusetts General Hospital Guide to Depression. Springer Nature, Switzerland, 2019; pp. 21-30.
[306] Young M. Treatment-Resistant Depression: The Importance of Identifying and Treating Co-occurring Personality Disorders. Psychiatr Clin North Am. 2018; 41: 249-61.
[307] Andrews G, Bell C, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2018; 52: 1109-72.
[308] Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. Ann Clin Psychiatry. 2012; 24: 6-22.
[309] DeVido JJ, Weiss RD. Treatment of the depressed alcoholic patient. Curr Psychiatry Rep. 2012; 14: 610-8.
[310] Yoon G, Petrakis IL. Pharmacological and Psychological Treatments for Comorbid Alcohol Use Disorder and Depressive Disorder: a Review. Current Addiction Reports. 2018; 5: 312-22.
[311] Lejoyeux M, Lehert P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. Alcohol Alcohol. 2011; 46: 61-7.
[312] McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. Alcohol Res. 2019; 40.
[313] Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, et al. Comorbid depression in medical diseases. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 69.
[314] Chang TE, Boyden SD. Depression and Chronic Medical Illness: New Treatment Approaches. In: Shapero BG, Mischoulon D, Cusin C. (eds.) The Massachusetts General Hospital Guide to Depression. Springer Nature, Switzerland, 2019; pp. 33-44.
[315] McIntyre RS, Rosenbluth M, Ramasubbu R, et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry. 2012; 24: 163-9.
[316] Bauduin S, van der Wee NJA, van der Werff SJA. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25: 285-9.
[317] Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016; 71: 26-34.
[318] Petrak F, Baumeister H, Skinner TC, et al. Depression and diabetes: treatment and health-care delivery. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 472-85.
[319] Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. Eur Heart J. 2020; 41: 1687-96.
[320] Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2019; 50: 102-9.
[321] Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. J Clin Oncol. 2014; 32: 1605-19.

[322] Mulick A, Walker J, Puntis S, et al. Is improvement in comorbid major depression associated with longer survival in people with cancer? A long-term follow-up of participants in the SMaRT Oncology-2 and 3 trials. J Psychosom Res. 2019; 116: 106-12.
[323] Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, et al. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2017; 58: 725-33.
[324] Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 4: Cd011006.
[325] Frost JL, Rich RL, Jr., Robbins CW, et al. Depression Following Acute Coronary Syndrome Events: Screening and Treatment Guidelines from the AAFP. Am Fam Physician. 2019; 99: Online.
[326] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016; 47: e98-e169.
[327] Robinson DJ, Coons M, Haensel H, et al. Diabetes and Mental Health. Can J Diabetes. 2018; 42 Suppl 1: S130-s41.
[328] Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of Post-Stroke Depression. Curr Treat Options Neurol. 2019; 21: 31.
[329] Li M, Kennedy EB, Byrne N, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. J Oncol Pract. 2016; 12: 747-56.
[330] Eijsvogels TMH, Maessen MFH. Exercise for Coronary Heart Disease Patients: Little Is Good, More Is Better, Vigorous Is Best. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 1701-3.
[331] Rihmer Z, Torzsa P. A depresszió és öngyilkossági rizikó szűrésének rövid módszere a háziorvosi gyakorlatban. Háziorvos Továbbképző Szemle, 2016; 21:584-589.
[332] https://ifightdepression.com/hu/forrasok?file=files/cms/pdf/PHQ9_Hungarian.pdf
[333] https://ifightdepression.com/hu/egeszseguegyi-szakembereknek/haziorvosok/a-depresszio-szurese
[334] Smithson S, Pignone MP. Screening Adults for Depression in Primary Care. Med Clin North Am. 2017;101:807-821.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Pszichiátria Tagozata kezdeményezte. A szakmai irányelv megalkotásában a Pszichiátria Tagozat által kijelölt fejlesztőcsoport vett részt. A fejlesztők egymással telefonos, e-mailes és személyes kapcsolatban voltak. A megbeszélések tárgya a már kialakított ajánlások csoportosítása, és azok tartalmának véglegesítése volt.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztéséhez a szakirodalmat a szerzők folyamatosan figyelték, gyűjtötték. A kereséshez az irányelvfejlesztő csoport a PubMed adatbázisban a „major depressive disorder” és a „unipolar depression” kulcsszavakat kombinálta a „guideline”; „treatment”; „diagnosis” és „protocol” kulcsszavakkal. A keresést az előző egészségügyi szakmai irányelv megjelenése és a jelen fejlesztés közötti időszakban publikált munkákra szűkítette. Az irányelvfejlesztő munkacsoport valamennyi tagja áttekintette a legfontosabb azonosított nemzetközi irányelveket, illetve a jelzett időszakban megjelent, a keresési feltételek alapján azonosított tanulmányokat. Ezt követően, a legfrissebb tudományos evidenciákra építve, szakértői konszenzus mentén született döntés minden ajánlásról és azok erősségéről.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Jelen egészségügyi szakmai irányelvben a CANMAT irányelvekben használt bizonyíték (evidencia) szinteket alkalmaztuk a bizonyítékok szintjének megállapításához.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv a fent (az V. 3. alfejezetben) felsorolt nemzetközi irányelvek és az egyéb releváns szakirodalmi adatok alapján készült originális termék. A szövegben az információ forrása minden esetben megjelölésre került. A felhasznált irányelvekben és egyéb szakirodalmi forrásokban található információk és ajánlások egységesítése a fejlesztőcsoporton belüli konszenzusos döntések végeredménye.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv az ellátásban érintett Szakmai Kollégium Tagozatok összegyűjtött javaslatainak és véleményének összegzésén alapul. A javasolt módosításokat a fejlesztő csoport áttekinti, véleményezi, majd az elfogadott módosítások beépítésre kerülnek, az elutasított módosításokat a csoport szakmai indoklással alátámasztja. A beillesztésről, ill. módosításról szóló döntést a fejlesztők egyhangúan hozzák meg.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Prof. Dr. Rihmer Zoltán
Mi az a major depresszió?

Az orvosi értelemben vett depresszió nem azonos a mindennapi életben gyakran tapasztalható elkeseredéssel, vagy átmeneti rossz hangulattal. A depresszió orvosi értelemben vett betegség, amikor bizonyos tüneteknek meghatározott ideig kell fennállnia ahhoz, hogy a diagnózist megállapíthassuk.

A depresszió előfordulási gyakorisága

Megbízható felmérések szerint a felnőtt lakosság kb. 15 százaléka életében legalább egy súlyos (major) depresszión átesik, és minden adott évben a népesség 6-8 százaléka, illetve minden adott hónapban pedig 3-5 százaléka szenved major depresszióban. Ezen felmérések azt is kimutatták, hogy a depressziós betegek jelentős hányada (fele, kétharmada) nem fordul orvoshoz vagy pszichológushoz panaszaival, mivel a betegek és a hozzátartozóik nem is gondolják, hogy gyógyítható állapotról, illetve betegségről van szó, és a panaszokat „csak" kifáradásnak, fásultságnak, illetve külső, negatív életeseményeknek tulajdonítják.

A nem kezelt major depresszió szövődményei

A kezeletlen depresszió veszélyes állapot, mivel ilyenkor jelentősen megnő az öngyilkosság rizikója, de nagyon gyakori a másodlagos alkoholizmus, illetve drogabúzus (függőség), a tartós munkaképtelenség (betegállomány), rokkantnyugdíjazás, illetve a munkahely elvesztése is. A kezeletlen depresszió (főleg, ha másodlagos alkohol, illetve drogprobléma is fennáll) gyakran vezet családi konfliktusokhoz, illetve a család széthullásához, váláshoz. Ezen események a beteg, illetve családtagjai számára is komoly pszichés megterhelést jelentenek, amelyek újabb depressziós epizódokat provokálhatnak. A befejezett öngyilkosságok 60-65 százalékát, nagyobbrészt kezeletlen, depressziós személyek követik el, ugyanakkor klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a sikeresen kezelt depressziós betegek öngyilkossági rizikója rendkívül nagymértékben csökken.

A major depresszió tünettana

A depressziós beteg elveszti érdeklődését a külvilág iránt, nem érdekli munkája, családja, hobbija. Állandóan fáradtnak, gyengének érzi magát, napi aktivitása felére-harmadára csökken. Étvágytalan lesz, testsúlya csökken (néha fokozott étvágy észlelhető), rosszul alszik (néha túl sokat, de gyakrabban inkább keveset), reggelre nem piheni ki magát. Szexuális érdeklődése és teljesítőképessége is sokszor lecsökken,

életét értelmetlennek érzi, önvádlások jelentkezhetnek és sokszor az öngyilkosság gondolatáig, illetve öngyilkossági kísérletig is eljut.
Ahhoz, hogy a major depresszió diagnózisát felállíthassuk, az alábbi 9 tünet közül legalább ötnek (ezen belül az első kettőből pedig legalább egynek) kell minimálisan két hétig fennállni:

1, Depressziós, szomorú hangulat,
2, Az érdeklődés és örömkészség jelentős csökkenése,
3, Jelentős testsúlycsökkenés vagy gyarapodás,
4, Csökkent vagy fokozott alvás,
5, Nyugtalanság vagy gátoltság,
6, Fáradtság, erőtlenség,
7, Értéktelenség érzése, önvádlások, bűntudat, esetleg depressziós téveszmék,
8, Csökkent gondolkodási, koncentrálási és döntési képességek,
9, Életuntság, öngyilkossági gondolatok vagy kísérlet.

Depressziós férfiaknál az említett tünetek mellett (néha részben azok helyett) a következő tünetek is előfordulhatnak: 1, Alacsony stressztolerancia; 2, Fokozott hajlam agresszív viselkedésre; 3, Dühkitörések; 4, Másodlagos alkohol, illetve gyógyszerabúzus (függőség); 5, A hatóságokkal való összeütközés.

A major depresszió pszichológiai és biológiai háttere

A depresszió csak igen ritkán alakul ki autonóm módon (vagyis külső hatások nélkül), mivel az esetek döntő többségében a depressziót negatív életesemények (veszteségek, konfliktusok) provokálják, elsősorban az arra pszichológiailag és/vagy biológiailag hajlamos egyéneknél. A depresszió az esetek több, mint 50 százalékában családi halmozódást mutat: a depressziós betegek vérrokonai között a depresszió kb. háromszor-négyszer gyakoribb, mint a népességben. A depresszióra való biológiai hajlamot igazolják azon vizsgálatok is, amelyek szerint egypetéjű ikerpárok mindkét tagjánál sokkal gyakrabban alakul ki depresszió, mint a kétpetéjű ikreknél és nem ikertestvéreknél.
A depresszió kialakulásában a központi idegrendszer három ingerületátvivő anyagának (szerotonin, noradrenalin és dopamin) van kiemelkedően fontos szerepe. Major depresszióban az említett kémiai anyagok termelődése a központi idegrendszerben csökken, és a depresszió ellen ható gyógyszerek ezt az anyagcserezavart korrigálják. Fontos tudni, hogy a depresszió ellen ható gyógyszerek hatása csak a kezelés második hetének elteltével, gyakran csak a harmadik hét közepén jelentkezik, *így az első 1-2 hétben lényeges javulás még nem észlelhető*.
A depressziót gyakran kísérő szorongás és alvászavar miatt sokszor szorongásoldókkal, illetve altatókkal kell kiegészíteni a terápiát, elsősorban az első néhány hét során, amikor az antidepresszívum még nem hat.

A major depresszió kezelése

Ma már számos igen hatékony, és kevés mellékhatással rendelkező antidepresszívum van forgalomban.
A gyógyszerek mellett a pszichoterápiáról is bebizonyosodott, hogy igen jó hatású a depresszió kezelésében, elsősorban akkor, ha a gyógyszeres kezelés kiegészítőjeként használjuk.
A korszerű antidepresszívumok mellékhatás-profilja sokkal előnyösebb, mint a régebbi (bár szintén hatékony) készítményeké, ezért a betegek együttműködése jobb és a hosszútávon is jól tolerálható voltuk miatt jól segítik a betegek tartós gyógyszeres kezelését.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Kor: ☐☐ év, Nem: ☐

ENERGIA, AKTIVITÁS, HANGULAT

Hangulatingadozások olykor, mindenkinél előfordulnak. Egyszer az ember jókedvű, feldobott, míg máskor rosszkedvű, nyomott. Ezek az ingadozások mindenkinél máshogy jelennek meg. A kérdőív célja, hogy a hangulatingadozások során megjelenő feldobottság mértékét és jellemzőit vizsgálja.

1. Először is: hogy érzi Ön magát ma, megszokott állapotához képest? *(Kérjük csak EGY választ jelöljön)*

- ☐ sokkal rosszabbul, mint általában
- ☐ rosszabbul, mint általában
- ☐ kicsit rosszabbul, mint általában
- ☐ úgy, mint általában, nem jobban és nem rosszabbul
- ☐ egy kicsit jobban, mint általában
- ☐ jobban, mint általában
- ☐ sokkal jobban, mint általában

2. Hogyan érzi magát általában másokhoz képest?

Kérjük, hogy mai hangulatától függetlenül jelölje meg az Önre leginkább jellemző választ aszerint, hogy általában hogyan érzi magát másokhoz képest.

Másokhoz képest aktivitásom, energiám, hangulatom... *(Kérjük csak EGY választ jelöljön)*

- ☐ mindig eléggé stabil és egyenletes
- ☐ általában jobb
- ☐ általában rosszabb
- ☐ a feldobott, illetve nyomott szakaszok váltakozása általában jellemző

3. Kérjük, próbáljon visszaemlékezni egy olyan időszakra, amikor feldobott állapotban volt.

Hogyan érezte magát? Kérjük minden kérdésre erre az időszakra vonatkozóan válaszoljon, mostani állapotától függetlenül.

Ebben az állapotban	*Igen*	*Nem*
1. Kevesebb alvásra van szükségem.	☐	☐
2. Energikusabbnak és aktívabbnak érzem magam.	☐	☐
3. Nagyobb az önbizalmam, magabiztosabb vagyok.	☐	☐
4. Jobban élvezem a munkám.	☐	☐
5. Jobban keresem mások társaságát (többet telefonálok vagy szórakozom).	☐	☐
6. Szívesebben és gyakrabban utazom.	☐	☐
7. Gyorsabban vezetek, illetve vezetés közben több kockázatot vállalok.	☐	☐
8. Több / túl sok pénzt költök.	☐	☐
9. Több kockázatot vállalok a mindennapjaimban (munka / kikapcsolódás).	☐	☐
10. Fizikailag aktívabb vagyok.	☐	☐
11. Több programot, elfoglaltságot, feladatot tervezek.	☐	☐
12. Több ötletem van / kreatívabb vagyok.	☐	☐
13. Kevésbé vagyok félénk vagy gátlásos.	☐	☐
14. Színesebb és extravagánsabb a ruhám / sminkem.	☐	☐
15. Szívesebben és gyakrabban találkozom másokkal.	☐	☐
16. Jobban érdekel a sex és / vagy szexuális vágyam fokozott.	☐	☐
17. Többet flörtölök / szexuálisan aktívabb vagyok.	☐	☐
18. Többet beszélek.	☐	☐
19. Gyorsabban gondolkodom.	☐	☐
20. Többet viccelődöm.	☐	☐

		Igen	Nem
21.	Könnyebben terelődik el a figyelmem, szórakozottabb vagyok.	☐	☐
22.	Számos új dologba kezdek bele.	☐	☐
23.	A gondolataim témáról témára cikáznak.	☐	☐
24.	Gyorsabban / könnyebben csinálom a dolgaimat.	☐	☐
25.	Türelmetlenebb vagyok / hamarabb leszek irritált.	☐	☐
26.	Mások számára könnyen kimerítő / irritáló lehetek.	☐	☐
27.	Többször bonyolódom vitába.	☐	☐
28.	Jobb a kedvem / optimistább vagyok.	☐	☐
29.	Több kávét iszom.	☐	☐
30.	Többet dohányzom.	☐	☐
31.	Több alkoholt fogyasztok.	☐	☐
32.	Több szert szedek (nyugtatók, szorongásoldók, stimulánsok...).	☐	☐

4. A fentebbi kérdések, amelyek a feldobott időszakra vonatkoznak, milyen gyakran jellemzőek Önre...

(Kérjük csak EGY választ jelöljön)

Néha	☐	Ha ez a válasza, akkor kérjük, válaszoljameg az 5-9 kérdéseket.
Legtöbbször, általában	☐	Ha ez a válasza, akkor csak az 5-6 kérdést válaszolja meg
Sose volt ilyen feldobott időszakom	☐	Ha ez a válasza, hagyja abba a kérdőív kitöltését.

5. A feldobott időszakok hatása életének különböző területeire

	pozitív és negatív	*pozitív*	*negatív*	*nincs hatással*
Családi élet:	☐	☐	☐	☐
Szociális élet:	☐	☐	☐	☐
Munka:	☐	☐	☐	☐
Szabadidő:	☐	☐	☐	☐

6. Más emberek reakciója és véleménye az Ön feldobott időszakairól:

Az Önhöz közel álló emberek hogyan reagálnak ezekre, illetve hogyan kommentálják az ilyen időszakokat?

(Kérjük csak EGY választ jelöljön)

- ☐ pozitívan (bátorítóan és/vagy támogatóan)
- ☐ semlegesen
- ☐ negatívan (aggódva, mérgesen, irritáltan és/vagy kritikusan)
- ☐ pozitívan és negatívan egyaránt
- ☐ sehogyan sem

7. Átlagosan mennyi ideig tart Önnél egy feldobott periódus? *(Kérjük csak EGY választ jelöljön)*

- ☐ 1 napig vagy kevesebb ideig
- ☐ 2-3 napig
- ☐ 4-7 napig
- ☐ 1 hétnél hosszabb ideig
- ☐ 1 hónapnál hosszabb ideig
- ☐ nem tudom megítélni / nem tudom

8. Az elmúlt 12 hónapban volt ilyen feldobott időszaka?

☐ Igen ☐ Nem

9. Ha igen, kérjük becsülje meg, hogy az elmúlt 12 hónap során hány napon át volt ilyen feldobott állapotban:

Összesen körülbelül ☐ nap

Fordította: Dr. Rihmer Annamária, Dr. Seregi Krisztina, Dr. Gonda Xénia, Dr. Rihmer Zoltán

1.3. Táblázatok
Nem készült

1.4. Algoritmusok
Nem készült

1.5. Egyéb dokumentumok
Nem készült