

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra sociální a klinické farmacie**

**Diplomová práce**

**Spotřeba duálních antidepresiv v České republice**

**Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.**

**Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Pavel Horký, PhD.**

**Konzultantka diplomové práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.**

**Hradec Králové 2020**

**Kristýna Čiháková**



## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

.....

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala vedoucímu diplomové práce PharmDr. Pavlu Horkému, Ph.D. za vedení práce, hodnotné rady při vypracování a trpělivost a také konzultantce PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D. za cenné rady a připomínky. Chtěla bych také poděkovat Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za poskytnutí dat pro praktickou část diplomové práce. Poděkování patří také mé rodině, která mě podporovala a povzbuzovala.

## OBSAH

OBSAH .....	5
ABSTRAKT .....	7
ABSTRACT .....	9
ÚVOD .....	11
Cíl .....	11
TEORETICKÁ ČÁST .....	13
1    Spotřeba léčiv .....	13
1.1    Definice a subjekty zapojené do spotřeby léčiv .....	13
1.2    Definovaná denní dávka (DDD) a způsoby určování spotřeby léčiv .....	15
2    Depresivní a úzkostné poruchy – obecná charakteristika a léčba .....	17
2.1    Depresivní porucha .....	17
2.2    Úzkostné poruchy .....	22
2.3    Další vybrané indikace pro antidepresiva – stručná charakteristika .....	29
3    Antidepresiva – charakteristika .....	31
3.1    Antidepresiva – popis, použití .....	31
3.2    Vývoj antidepresiv .....	31
3.3    Obecný mechanismus působení antidepresiv .....	32
3.4    Výhody a nevýhody jednotlivých skupin antidepresiv .....	32
4    Spotřeba duálních antidepresiv v ČR a ve světě .....	36
5    Duální antidepresiva .....	37
5.1    Venlafaxin .....	38
5.2    Duloxetin .....	40
5.3    Mirtazapin .....	42
5.4    Mianserin .....	45
PRAKTICKÁ ČÁST .....	47

6	Metodika.....	47
7	Spotřeba duálních antidepresiv v České republice.....	48
7.1	Venlafaxin (N06AX16) .....	48
7.2	Duloxetin (N06AX21).....	50
7.3	Mirtazapin (N06AX11) .....	52
7.4	Mianserin (N06AX03).....	54
7.5	Porovnání spotřeb u pozorovaných antidepresiv .....	56
8	Diskuse.....	58
	ZÁVĚR.....	63
	SEZNAM GRAFŮ.....	64
	SEZNAM TABULEK.....	65
	SEZNAM ZKRATEK.....	66
	CITOVANÁ LITERATURA.....	68

# ABSTRAKT

## Spotřeba duálních antidepresiv v České republice

**Autorka:** Kristýna Čiháková

**Vedoucí práce:** PharmDr. Pavel Horký, Ph.D.

**Konzultant:** PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

**Úvod:** Antidepresiva jsou široce využívanou skupinou léčiv v mnoha indikacích. Duální antidepresiva jsou předepisována v léčbě depresivní a úzkostné poruchy, v léčbě bolesti, proti nespavosti a zkoumán je jejich účinek i v jiných indikacích. Spotřeba antidepresiv v České republice (ČR) obecně stoupá. Otázkou je, jakým podílem se na ní podílí spotřeba duálních antidepresiv.

**Cíl:** Cílem diplomové práce byla analýza spotřeb duálních antidepresiv v ČR.

**Metodika:** Spotřeba antidepresiv venlafaxinu, duloxetinu, mirtazapinu a mianserinu byla analyzována v období od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2018. Data byla získána z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). K analýze byla použita deskriptivní statistika. Spotřeba, uvedená v definovaných denních dávkách (DDD), byla přepočítána na relativní spotřebu, definovanou denní dávkou/1000 obyvatel/den (DID), a dále byla porovnána spotřeba jednotlivých sil antidepresiv.

**Výsledky:** Spotřeba duálních antidepresiv v ČR stoupá. Spotřeba venlafaxinu vzrostla za sledované období 3,0krát. Spotřeba duloxetinu stoupla 3,4krát. U mirtazapinu se spotřeba zvýšila 1,9krát a u mianserinu klesla 7,0krát. V celkovém objemu spotřeby je na prvním místě venlafaxin (DID 51,7156) následován mirtazapinem (DID 39,4550), pak mianserinem (DID 1,9524) a duloxetinem (DID 1,6678).

**Závěr:** Rostoucí trend spotřeby duálních antidepresiv je nejspíš zapříčiněn šíří indikací, ve kterých mohou být užívána. Venlafaxin je předepisován mimo deprese v léčbě úzkosti,

duloxetin v léčbě neuropatické bolesti. Mirtazapin je vhodný svým využitím pro sexuálně aktivní pacienty a může se podávat tzv. off-label proti nespavosti. Klesající spotřeba mianserinu by mohla být způsobena nedostatkem léčiva na trhu.

**Klíčová slova:** spotřeba léčiv, duální antidepresiva, venlafaxin, duloxetin, mirtazapin, mianserin



# ABSTRACT

## **Dual Antidepressant Consumption in the Czech Republic**

**Author:** Kristýna Čiháková

**Supervisor:** PharmDr. Pavel Horký, Ph.D.

**Consultant:** PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

**Introduction:** Antidepressants are widely used in many indications. Dual antidepressants are prescribed in treatment of depressive disorder, anxiety disorder, in pain therapy and insomnia. Besides that, there are trials to prove the efficacy of dual antidepressants in different indications. Generally, antidepressant consumption in the Czech Republic is increasing. The question is, what the real proportion of dual antidepressant consumption is.

**Objective:** As the objective, dual antidepressant consumption was analysed.

**Methods:** The consumption of antidepressants venlafaxine, duloxetine, mirtazapine and mianserin was performed in the period from 1 January 2008 to 31 December 2018. The State Institute for Drug Control (SÚKL) database was used. The data were described by descriptive statistics. The drug consumption in Defined Daily Doses (DDD) was converted into Defined Daily Dose/1,000 inhabitants/day (DID). In addition, comparison of use of particular dual antidepressant doses was made.

**Results:** Overall, the relative consumption of dual antidepressants rises. Venlafaxine consumption increased 3.0 times. Duloxetine consumption grew 3.4 times. Consumption of mirtazapine is 1.9 times higher than it was in the beginning of the research period. In contrast, mianserin consumption fell 7.0 times. In total, the highest relative consumption is the one of venlafaxine (DID 51.7156), followed by mirtazapine (DID 39.4550), mianserin (1.9524) and duloxetine (1.6678) respectively.

**Conclusion:** The rising tendency of dual antidepressant consumption could be caused by the variety of indications which they are used in. Together with depression, venlafaxine is prescribed in treatment of anxiety, duloxetine is administered in therapy of neuropathic pain. Mirtazapine is well tolerated by sexually active patients and can be used off-label as sedative. The descending consumption of mianserin might be caused by its shortage of supplies on the market.

**Key words:** drug consumption, dual antidepressants, venlafaxine, duloxetine, mirtazapine, mianserin

# ÚVOD

Antidepresiva jsou nejužívanější skupinou psychiatrických léčiv v České republice (ČR) (1). Jejich použití je mimo depresivní poruchu možné i v dalších indikacích, například u úzkostných poruch nebo v léčbě bolesti (2). Jejich vedlejší účinky mohou být také cíleně využity pro upravení potíží jako je nespavost a jiné (3).

Spotřeba léčiv je farmakoepidemiologickou metodou, která se soustředí na marketing, distribuci, preskripci a používání léčiv ve společnosti. Přispívá mimo jiné k upřesnění terapeutické hodnoty léčiv a tím k zajištění racionálního používání léčiv dle medicíny založené na důkazu (Evidence Based Medicine; EBM) (4; 5). Zdrojem informací mohou být databáze lékových agentur, zdravotních pojišťoven, lékáren nebo nemocnic (6).

Spotřeba antidepresiv v ČR i ve světě stoupá (1; 7). Mezi nimi s přehledem vedou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), zejména díky rozšíření jejich indikačního spektra na úzkostné poruchy (1).

Diplomová práce se zabývá spotřebou duálních antidepresiv v ČR, která jsou na trhu relativně novější skupinou (8; 9) a v současné době se jejich indikační spektrum rozšiřuje včetně tzv. off-label použití. Jedná se o dvě skupiny léčiv, a to inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) – venlafaxin, duloxetin – a noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva (NaSSA) – mirtazapin a mianserin.

Vzhledem ke stoupajícímu trendu spotřeby antidepresiv ve světě i v ČR, by se dalo předpokládat, že tomu tak bude i u duálních antidepresiv a že bude růst spotřeba všech léčiv z této skupiny. Data, která jsou veřejně k dispozici, neposkytují podrobné údaje o spotřebách jednotlivých skupin antidepresiv v ČR ani sil jednotlivých léčivých přípravků. Z toho důvodu bude diplomová práce směřována ke zpracování spotřeby jednotlivých léčiv ve skupině duálních antidepresiv a sil léčivých přípravků s jejich obsahem, dále pak k ověření a uvedení důvodů vývoje trendů ve spotřebě těchto antidepresiv.

## Cíl

Cílem teoretické části diplomové práce je zpracovat použití duálních antidepresiv v jednotlivých indikacích. Cílem praktické části práce je analyzovat spotřebu duálních antidepresiv (venlafaxin, duloxetin, mirtazapin, mianserin) v ČR a diskutovat, zda se potvrdí

očekávaný trend rostoucí spotřeby (i vzhledem k častějšímu výskytu zejména depresivních onemocnění).

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 Spotřeba léčiv

### 1.1 Definice a subjekty zapojené do spotřeby léčiv

Spotřeba léčiv je Světovou zdravotnickou organizací (WHO) definována jako oblast výzkumu, která se zabývá marketingem a distribucí léčiv a také jejich předepisováním a používáním ve společnosti. Důraz je kladen zejména na zdravotnické, sociální a ekonomické aspekty, které ze spotřeby léčiv plynou.

Studium spotřeby léčiv vzniklo v 60. letech 20. století se záměrem odpovědět na otázky týkající se předepisování léčiv, – kdo je předepisuje a komu jsou předepisována; jestli pacienti léčiva užívají správně a jaké jsou výhody anebo rizika jejich léčby.

Hlavním cílem studia spotřeby léčiv je zajištění jejich racionálního používání v populaci. Jedná se o to, aby byla pacientům předepisována cenově dostupná léčiva v optimální dávce a zejména dle pravidel EBM (5). Dalším úkolem je ukázat současný stav spotřeby. Ten závisí zejména na předepisování léčivých přípravků. Spotřeba pak může sloužit jako pomoc při tvorbě lékové politiky a regulačních opatření, k určení prevalence onemocnění anebo může signalizovat rizika spojená s užíváním některých léčiv (6).

Zdrojem informací pro prováděné studie spotřeby léčiv mohou být různé státní i soukromé organizace. V ČR je to primárně Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), dále pak lze použít zdroje zdravotních pojišťoven, nemocnic, veřejných a nemocničních lékáren (6). Na celosvětové úrovni to potom může být například Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) (10).

Spotřeba léčiv patří mezi farmakoepidemiologické metody. Farmakoepidemiologie je vědecká disciplína, jejíž snahou je upřesnění terapeutické hodnoty léčiv po jejich uvedení na trh (11). Farmakoepidemiologické metody se dělí na deskriptivní a analytické. Deskriptivní studie generují hypotézu bez jejího testování. Analytické metody jsou pak designované tak, aby testovaly správnost hypotézy. Mezi deskriptivní studie patří popis spotřeby léčiv (Drug utilisation review; DUR), jehož cílem je kvantifikace spotřeby. Mezi analytické studie pak patří hodnocení spotřeby léčiv (Drug utilisation evaluation; DUE), jehož cílem je testování asociace mezi spotřebou léčiva a jeho účinkem (4; 6).

Spotřebou léčiv se zabývá několik evropských a světových organizací. Zároveň je spotřeba léčiv podstatná i na vnitrostátní úrovni.

European Drug Utilization Research Group (EuroDURG) je skupina cílící na mezinárodní spolupráci mezi farmakoepidemiology a vědci zabývajícími se spotřebou léčiv. Její činnost se snaží o zkvalitnění racionálního užívání léčiv, zejména formou pořádání mezinárodních konferencí (12).

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC), jež sídlí v Oslu a je zřizováno Norským institutem veřejného zdraví, vyvíjí a spravuje tzv. Anatomical Therapeutic Chemical classification system/ Defined Daily Dose (ATC/DDD systém), který se stal standardem pro monitorování a výzkum spotřeby léčiv na mezinárodní úrovni (6; 13).

SÚKL je česká léková agentura. Hlavní rolí SÚKL je zajištění bezpečnosti léčiv a zdravotnických prostředků, dostupnost léčiv na trhu a cenovou dostupnost hromadně vyráběných léčivých přípravků, věrohodnost a etičnost klinického výzkumu. Mimo jiné má také přehled o spotřebě léčiv v ČR (14).

## 1.2 Definovaná denní dávka (DDD) a způsoby určování spotřeby léčiv

DDD je dle WHO průměrná udržovací denní dávka léčiva v jeho hlavní indikaci u dospělého člověka.

Využití DDD jako jednotky, pomocí které je vyjadřována spotřeba léčiv, je výhodné, ať už v případě, že je zkoumán vývoj spotřeby léčiva v čase (tzv. longitudinální studie) anebo v momentu, kdy je srovnávána spotřeba léčiv na různých místech (tzv. ekologické studie) (6).

Určená hodnota DDD je často kompromisem založeným na dávkách, které jsou užívány v různých zemích. Jelikož je DDD často průměrem několika nejčastěji předepisovaných dávkování, může se stát, že její hodnota je zcela odlišná od těch běžně předepisovaných (6).

Spotřeba léčiv je vyjadřována právě pomocí DDD. K výpočtu absolutní spotřeby je využíván vzorec:

$$\frac{A \cdot B}{t}$$

*kde A je počet předepsaných balení za určité časové období, B je počet DDD v jednom balení, A.B je výpočet celkového počtu DDD v předepsaných baleních, t je časové období.*

Ideálně by se ale spotřeba léčiv měla vyjadřovat relativně, přičemž „hodnota relativní spotřeby se získá přepočtem na velikost kohorty – denominátoru, která může být nebo je danému léku exponována,“ (6).

Spotřeba je pak uváděna v DDD/1000 obyvatel/den (DID), což reflektuje, jaký poměr studované populace je denně léčen daným léčivem. Počet DDD/1000 lůžkodnů se pojí k hospitalizovaným pacientům. V případě, že se jedná o léčivo, které není užíváno pravidelně anebo se používá jen po krátkou dobu, uvádí se počet DDD na obyvatele za rok (6).

Dalšími jednotkami, kterými lze vyjádřit hodnotu spotřeby léčiv, jsou cena léčivého přípravku, hmotnost účinné látky, počet jednotlivých lékových forem nebo počet dávek, počet předepsaných lékařských předpisů nebo počet pacientů užívajících léčivo. Použití DDD přináší možnost sledovat spotřebu v ekologických a longitudinálních studiích a umožňuje i porovnávání spotřeby ve skupinách léčiv s různými léčivými látkami a rozdílnými lékovými formami. V jistých případech z ní lze odhadovat i prevalenci onemocnění (5; 6).

Metodologie ATC/DDD pracuje na principu zařazení léčiva do anatomicko-terapeuticko-chemického systému klasifikace léčiv (ATC) a přiřazení hodnoty DDD (5; 6). Systém pak funguje jako nástroj k monitorování racionálního stejně jako iracionálního užívání léčiv. Jedním z prostředků ke zlepšení kvality užívání léčiv je právě statistické porovnávání spotřeby léčiv mezi zeměmi (15).



## 2 Depresivní a úzkostné poruchy – obecná charakteristika a léčba

### 2.1 Depresivní porucha

Deprese je multifaktoriální (16) a epizodické (17) onemocnění. Patří mezi afektivní poruchy a spíše než myšlení a vědomí se týká nálady. Od mírného stavu může vést až k velmi vážné (psychotické) depresi, kterou doprovázejí halucinace a deziluze (18).

Deprese je, co do počtu, nejčastějším psychiatrickým onemocněním vůbec. Každý pátý jedinec zažije během svého života alespoň jednu klinicky významnou depresivní epizodu. Riziko, že depresivní porucha vypukne, je celoživotně mezi 5–16 %, přičemž nejvyšší riziko nastává ve věku od 25 do 44 let (19; 20).

Podle údajů OECD získaných z dotazníkové studie Eurostatu, ve které byla pacientům podávána otázka: „Měli jste během posledních 12 měsíců některé z těchto onemocnění nebo potíží?“ byla v roce 2014 prevalence deprese v Evropě 7,9 %. V ČR byla celková roční prevalence 3,9 %, u mužů 3,1 % a u žen 4,6 %, což je ze všech sledovaných evropských zemí nejnižší číslo. Ve všech zemích byla vyšší frekvence výskytu uvedena u žen. Ve Španělsku, Polsku, Maďarsku, Litvě a Portugalsku prevalence onemocnění u žen dokonce převýšilo o 50 % prevalenci u mužů (21).

Z hlediska invalidity pacienta patří deprese na vrchol žebříčku hned po ischemické chorobě srdeční. Ročně jí onemocní 5 % obyvatel. U žen je incidence deprese dvakrát vyšší. V případě, že deprese doprovází jiné somatické onemocnění, je zastoupení u obou pohlaví stejné (22). Deprese je také jedním z důvodů předčasného úmrtí, ať už kvůli sebevraždě anebo z důvodu, že pacientům trpícím depresí hrozí větší pravděpodobnost úmrtí na nádorové onemocnění nebo na ischemickou chorobu srdeční (18; 23).

#### **Faktory ovlivňující vznik deprese**

Faktory, které způsobují depresi jsou biologické a psychosociální. Mezi biologické se řadí dědičnost a genetika, biologické účinky stresu, desynchronizace biologických rytmů, imunoneuroendokrinní změny a změny neuromediátorů. Na druhé straně jsou pak faktory psychosociální jako výchova a inter- a intrapersonální kontext (16).

Pokud začala depresivní porucha z vnějšího důvodu jako reakce na těžkou situaci, je esenciální zjistit důvody jejího vzniku (24). Spouštěčem pro onemocnění bývá traumatizující zážitek, zejména rozvod, ovdovění, fyzické nebo sexuální zneužívání dětí, ztráta matky před 11. rokem

života nebo jiné nepříznivé životní události. Dalším faktorem pro vznik deprese může být užívání návykových látek a sociální izolace. Pro ženy je zvlášť rizikovým obdobím doba po porodu a menopauza (25; 26).

### **Diagnostika deprese**

Jak zmiňují doporučené postupy, dle Mezinárodní klasifikace nemocí 10 (MKN) jsou hlavními příznaky deprese neustávající pocit smutku, neschopnost radovat se z dříve oblíbených činností a zvýšená únava spojená s pasivitou. Vedlejšími příznaky pak jsou špatná koncentrace, negativní vnímání sebe sama, výčitky a pocity viny, nešťastný výhled do budoucnosti, sebepoškozování a sebevražda i její zvažování, poruchy spánku (ať už spavost či nespavost) a snížený apetit. Při diagnostice je nutné, aby byly přítomny alespoň dva hlavní a dva vedlejší příznaky po dva týdny, případně po kratší dobu, pokud se příznaky objevily rychle a nečekaně. Zvlášť charakteristický pro depresivní onemocnění je tzv. somatický syndrom, jehož symptomy jsou pro depresi výrazně typické a kam, mimo jiné patří snížení libida, pokles hmotnosti, zhoršení deprese ráno a brzké probouzení (20).

Někteří pacienti mohou pociťovat problémy s pamětí a zapomínáním, tzv. depresivní pseudodemence (16).

Kromě výše zmíněných charakteristických symptomů může lékaře vést ke stanovení diagnózy deprese i délka trvání symptomů anebo opakovaný výskyt depresivních nebo manických příznaků (16). Někdy může být deprese diagnostikována právě na základě somatických symptomů, které pacienta přivedou k praktickému lékaři, ne k psychiatrovi (24). Tomuto stavu se říká larvovaná neboli maskovaná deprese a může se projevit například bolestí u srdce, bušením srdce, únavou, bolestmi hlavy, gastrointestinálními potížemi nebo tíhou končetin (20).

Depresivní onemocnění může zasahovat pacienta periodicky, v takovém případě se jedná o periodickou (rekurentní) depresivní poruchu (20). Střídá se depresivní stav s obdobím normální nálady nebo, v případě bipolární poruchy, deprese s manickými stavy (24), kdy je pacient hyperaktivní a nezřídka dochází až k jeho úplnému vyčerpání (27).

Deprese může, mimo jiné, doprovázet některá onemocnění nebo být nežádoucím účinkem některých léčiv, jak je zřejmé z tabulky 1 (16; 25).

**Tabulka 1** Deprese jako nežádoucí účinek a komorbidita (16; 25)

Léčiva způsobující jako nežádoucí účinek depresi	Deprese jako komorbidita
kortikosteroidy	onkologická onemocnění
benzodiazepiny	kardiovaskulární onemocnění
cytostatika	organické poškození mozku
anabolické steroidy	endokrinní poruchy
antagonisté H <sub>2</sub> receptorů	infekční choroby
hormonální kontraceptiva (estrogeny)	avitaminóza
antihypertenziva (reserpin, beta blokátory)	
antibiotika (fluorochinolony)	
antiepileptika (topiramát, levetiracetam, gabapentin)	
dopaminergní léčiva (levodopa)	

Ke správnému určení deprese jako farmakologicky navozené může být použita Naranjova škála, která pomáhá určit s jakou pravděpodobností je léčivo zodpovědné za vyvolání nežádoucího účinku pomocí níže zmíněných otázek modifikovaných pro depresivní poruchu (28; 29):

1. Objevila se reakce po podání léčiva?
2. Odpovídá podaná dávka léčiva svou výší vyvolaným depresivním symptomům?
3. Zmizely symptomy po vysazení a objevily se znovu po nasazení?

### **Biologický podklad (mechanismus vzniku) deprese**

O mechanismu vzniku deprese hovoří tři hypotézy – monoaminová, receptorová a neuroendokrinní. Monoaminová teorie, poprvé popsána Schildkrautem v roce 1967 (18), vysvětluje vznik deprese jako nedostatek neurotransmiterů na synaptických štěrbinách v mozku, konkrétně to jsou monoaminy noradrenalin, dopamin a serotonin (17; 18). Mánie naopak vzniká z nadbytku těchto neurotransmiterů (18). Psychologické a fyziologické účinky noradrenalinu a serotoninu jsou blíže popsány v tabulce 2 (25).

**Tabulka 2** Účinky noradrenalinu a serotoninu na organismus

Noradrenalin	Noradrenalin a serotonin	Serotonin
motivace	nálada	impulzivita
energie	spánek	sexuální aktivita
zájem	úzkost	chuť k jídlu
koncentrace	stres/adaptace	
	bolest	

Receptorová teorie pak uvádí jako příčinu deprese upregulaci presynaptických a postsynaptických receptorů, která je způsobena právě dlouhotrvajícím nedostatkem neurotransmiterů (17).

### **Léčba deprese**

Vzhledem závažnosti onemocnění je vhodné zahájit terapii. V případě lehké deprese, která se vyznačuje méně než čtyřmi symptomy nebo pouze občasnými krátkodobými příznaky je doporučena podpurná psychoterapie a úprava životního stylu. Psychoterapie má v lehčích případech stejnou účinnost jako léčiva, případně ji lze doplnit krátkodobě antidepresivy, pokud si to pacient žádá. V případě, že se u pacienta vyskytuje pět nebo více příznaků deprese dle MKN-10, dlouhodobé přetrvávající obtíže a pacient je zatížen pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou, je potřeba zvolit farmakoterapii (20).

Základními léčivy, která se používají na léčbu deprese jsou antidepresiva. K terapii symptomů, které depresi doprovázejí, se používají další skupiny léčiv jako jsou anxiolytika, hypnotika, stabilizátory nálady nebo antipsychotika (2; 24). Benzodiazepiny se používají pouze v případě komorbidní úzkosti a po plném nástupu účinku antidepresiv by měly být vysazeny (20).

Stejně jako je deprese dlouhodobé onemocnění, musí být i terapie podávána po dlouhou dobu. Lékař hledá vhodné léčivo, vhodnou dávku a případně i vhodnou kombinaci antidepresiv, přesto však na terapii odpoví pozitivně jen dva ze tří pacientů (17). Vzhledem k vysoké škále antidepresiv a jejich účinků, nástupu účinků a nežádoucích účinků je třeba pacienta dostatečně informovat (2).

Přestože se díky antidepresivům koncentrace neurotransmiterů na synaptické štěrbině zvyšuje po velmi krátké době, zlepšení nálady přichází až v řádu týdnů nebo měsíců kvůli mnohem pomalejšímu snížení počtu a citlivosti postsynaptických receptorů (17), viz tabulka 3 (26).

Podobnou situaci lze pozorovat i u antipsychotik a anxiolytik. Raději, než hledět na nedostatek monoaminů v mozku jako na přímou příčinu změn aktivity neuronů ovlivňujících pocity štěstí a smutku, je třeba se na monoaminy dívat jako na regulátory dlouhodobých trofických změn mozku, které blízce souvisí se změnami nálady. Jak je vidět, monoaminová teorie není sama o sobě dostačujícím vysvětlením vzniku deprese, i přesto je však dnešní úspěšná farmakoterapie založena povětšinou právě na ovlivnění přenosu monoaminů v mozku (18).

**Tabulka 3** Průběh terapie při podání antidepresiva (26)

1. až 2. týden	Pacient může výrazně pociťovat nežádoucí účinky antidepresiv. Účinek léčby není zaznamenatelný.
3. až 4. týden	Těžce snesitelný vnitřní neklid nebo napětí, které značí nadcházející uzdravení. Zvyšuje se riziko sebevražedných myšlenek.
3. až 6. týden	Zlepšení nálady, které subjektivně rozpozná i pacient.

Jak již bylo zmíněno, terapie antidepresivy musí být nevyhnutelně dlouhodobá (17). Deprese je fázovým onemocněním, kdy dochází k projasnění a zhoršení stavu bez ohledu na to, zda byla podávána farmakoterapie nebo ne. Mimo to se stav může zlepšit i díky psychoterapii. Lüllmann dokonce uvádí, že v léčbě deprese tvoří jednu třetinu farmakoterapie, jednu třetinu psychoterapie a jednu třetinu placebo efekt (24).

## 2.2 Úzkostné poruchy

Úzkostná porucha je kombinace psychických i somatických projevů. Pacienti pociťují obavy, stres, vnitřní neklid nebo nadměrný strach v situacích, kdy se lidé obvykle nebojí. Ať už se projevuje kratšími a intenzivnějšími záchvaty nebo dlouhodobým napětím a vypjatou emoční reaktivitou, její příčina nelze snadno určit, jelikož není spojena s konkrétní situací ani s oprávněným důvodem.

Mezi somatické projevy úzkosti se řadí poruchy spánku, palpitace, tachykardie, dechová tíseň i bolest na hrudi. Pacienti i lékaři ji mohou zaměnit například za astmatický záchvat nebo za ischemickou chorobu srdeční. Nerozpoznané úzkosti pak mohou vést k chronicitě nebo vyústit v depresi, někdy i sebevraždu (17).

Výzkumy ukazují, že úzkostná porucha postihne někdy v životě 33,7 % populace, často však bývá nerozpoznána a neléčena. Dle prospektivních studií jsou úzkostné poruchy chronickým onemocněním, to ale neznamená, že trvají po celý život. Mohou začít v dětství, dospívání anebo v rané dospělosti, ale po dosažení středního věku prevalence jejich výskytu klesá a ve stáří může i bez léčby vymizet (30).

Co se týče prevalence, nejsou k dispozici důkazy o tom, že by se zvyšovalo množství pacientů trpících úzkostnými poruchami. Změny v prevalenci jsou dány spíše rozdílnými metodologiemi studií (30).

Úzkostné poruchy je možné rozdělit na následující onemocnění:

### ***Generalizovaná úzkostná porucha (GAD)***

GAD je častým, dlouhodobým onemocněním, při kterém pacienti pociťují neurčité obavy a úzkost, která navazuje na stresující události a může být zhoršena v určitých situacích (31). Rozvíjí se z chronického stresu anebo po traumatickém zážitku (32).

GAD je téměř dvakrát častější u žen než u mužů. Její celoživotní prevalence je 7,7 % u žen a 4,6 % u mužů (33) a její sociální, profesní a ekonomické břemeno dosahuje na úroveň depresivní poruchy (31).

Symptomy GAD jsou pocity ohrožení, neklidu, podrážděnosti, snadná únava a poruchy spánku. Ze somatických projevů to jsou palpitace, sucho v ústech, nadměrné pocení, třes a svalové napětí. Projevy GAD se překrývají s řadou dalších psychických poruch, proto ji může být těžké diagnostikovat (31).

Léčba GAD může probíhat na úrovni psychoterapie, která pacientům pomáhá zorientovat se v jejich pocitech, naučit se reagovat na příznaky a umět pak ovládat své myšlenky, pocity i chování.

Nejběžněji podávanou dlouhodobou farmakoterapií jsou SSRI a SNRI, někdy tricyklická antidepresiva (TCA). Kladem podávání antidepresiv je jejich nenávykovost a jejich zvyšování hladiny serotoninu v centrální nervové soustavě (CNS), čímž působí na biologickou příčinu úzkostí. Vzhledem k nutnosti podávat léčiva dlouhodobě (12–18 měsíců) je výhodou zvolit antidepresiva s nízkým potenciálem nežádoucích účinků.

Co se týká nástupu účinku, nastává u antidepresiv za 3–6 týdnů a plného nástupu účinku dosahují až po 12 týdnech (32). Pro překlenutí počátečního období bývají předepisována benzodiazepinová anxiolytika. Mohou urychlit odeznění úzkostných symptomů, avšak na dlouhodobých pozitivních výsledcích léčby s nepodílejí. Vzhledem k návykovosti a toleranci je doporučováno je použít pouze pro překonání krize (34).

### ***Panická porucha (PD)***

Panická porucha je onemocnění, při kterém pacient pociťuje náhlou a nepředvídatelnou, bezdůvodnou velmi silnou úzkost. Trpí jí 1–2 % populace. Nejčastěji se objevuje u pacientů ve věku 23–29 let a vyskytuje se dvakrát častěji u žen než u mužů (35).

Záchvat paniky je doprovázen fyzickými i psychickými příznaky. Dochází k bušení srdce, zrychlenému dýchání, závratím, bolesti na hrudi a pocitům strachu ze smrti, zešilelosti, ztráty sebekontroly nebo vědomí. Ataka trvá přibližně 5–30 minut, načež dotčený člověk cítí uvolnění, ale je vyčerpan a třese se (36).

Záchvaty paniky mohou u pacienta vést k vyhýbavému chování, kdy začne mít obavy z míst, situací nebo činností, při kterých ataka začala. Vyhýbavé chování se následně může rozvinout až v agorafobii.

Důvody vzniku panické poruchy mohou být různé – od vrozených faktorů přes životní události, stres, osobnostní charakteristiku, tělesné onemocnění, léčiva, zneužívání drog nebo alkoholismus až po biochemické faktory. Mechanismus vzniku panického záchvatu na biochemickém podkladu je založen na poruše serotoninové transmise v CNS (35).

Pro léčbu panické poruchy se používají SSRI, SNRI a TCA v kombinaci s benzodiazepiny, které pomáhají v akutních záchvatech. Vhodné je využití psychoterapie, která potencuje účinnost podávaných léčiv (35).

### ***Agorafobie***

Agorafobie je druhem úzkostných poruch. Vyskytuje se u 5–6 % populace. Pacienti trpí strachem z velkých otevřených prostorů a míst, ze kterých není úniku. Agorafobie se často může objevit v návaznosti na panickou poruchu. Tito pacienti mají úzkostný strach, že je panická ataka zastihne ve chvíli, kdy se jim nedostane pomoci. Může se jednat o těžce dostupná místa, například metro, dopravní zácpa nebo dav lidí, nebo o situaci, ve které je pomoc příliš vzdálená. Dalším důvodem agorafobie může být vysoká obava pacienta z reakce okolí na jeho panický záchvat (35; 36).

### ***Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD)***

OCD je onemocnění charakterizované dvěma hlavními rysy, a to obsesemi a kompulzemi. Obsese se projevují dotěrnými myšlenkami, opakovanými obavami, katastrofickými představami nebo nutkáním vykonat určitý úkon, které pacientovi vyvstanou v mysli, působí rušivě a vyvolávají úzkostný pocit. Kompulze jsou motorické úkony, které pacient udělá, aby snížil úzkost způsobenou obsesí (37).

Riziko vzniku onemocnění během života je 5,4 % (37). Každoročně onemocní 3,6 % žen a 1,8 % mužů (33). Onemocnění většinou propuká již v dětském nebo adolescentním věku. U 60 % populace se objeví před 25. rokem života a průměrný věk nemocných je kolem 20 let (37).

OCD vzniká na základě několika faktorů. Sklony k onemocnění mohou být u někoho vrozené nebo může být rozvoj ovlivněn výchovou v dětství. V tomto případě se jedná o dva extrémy – v náročných rodinných situacích dítěti schází pocit bezpečí nebo je naopak pod přílišnou kontrolou svých rodičů. Dalším faktorem je nadměrná úzkostlivost, stres nebo napětí. Jedním z dalších vlivů na vznik OCD jsou biochemické změny v metabolismu serotoninu v CNS. Léčba antidepresivy pak zvyšuje hladinu serotoninu v mozku, čímž působí proti OCD (37).

Lékem volby pro terapii OCD jsou SSRI. Volba druhu SSRI závisí na jejich nežádoucích účincích vzhledem k tomu, že nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti mezi jednotlivými molekulami. Podávají se vyšší dávky a je třeba delší doba léčby, než by tomu bylo u depresivní poruchy (38). Obecně se úspěšnost terapie prokáže až po 6–12 týdnech a je potřeba, aby léčba trvala alespoň 2 roky, častokrát i delší dobu (26).

Jedním z nejefektivnějších léčiv je TCA, klomipramin. Bohužel kvůli svému spektru nežádoucích účinků bývá zřídka tolerován (38). Studie naznačují, že SNRI, venlafaxin, by mohl



být vhodnou volbou pro pacienty, kteří neodpovídají na léčbu SSRI (39). U lehkých a středně těžkých forem onemocnění je vhodné využít psychoterapii, která zesiluje účinek léčiv (37).

### ***Posttraumatická stresová porucha (PTSD)***

PTSD je psychické onemocnění, které se projevuje intenzivní až ochromující odpovědí na traumatický zážitek. Příznaky onemocnění lze rozdělit do tří skupin (40):

- a) znovuprožití události – pacient pocítuje silnou úzkost a tíseň (bolestné vzpomínky, noční můry, flashbacky),
- b) vyhýbavé chování – postižený se bojí prožít znovu stejnou vyhrocenou situaci, která PTSD způsobila,
- c) konstantní zvýšená ostražitost – nemocný má problémy s usínáním a se soustředěním.

Akutní PTSD se projeví 1–3 měsíce po události. Chronická pak trvá od tří měsíců déle (41). Celoživotní prevalence u žen je 11,7 %, u mužů 4 % (33). U žen se nejčastěji PTSD rozvine po znásilnění, u mužů bývá traumatickou událostí zážitek z války nebo autonehoda (42).

Nejlepší účinek v léčbě PTSD má psychoterapie orientovaná na trauma (43). Farmakoterapie PTSD existuje, ale její efekt není příliš vysoký a v této oblasti je třeba další výzkum (44). Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) byla schválena pouze 2 léčiva – paroxetin a sertralin (45), nicméně co se týká nedávných meta-analýz, podobný účinek jako u SSRI zmiňují i u SNRI venlafaxinu (43; 44; 45). Tato léčiva měla i mezi ostatními léčivy užívanými na PTSD nejlepší odpověď na léčbu (45).

### ***Sociální fobie (SP)***

Sociální fobie se projevuje strachem a úzkostí ze sociálních situací. Postižený špatně snáší kontakty s cizími lidmi, zájem druhých nebo mluvení na veřejnosti (46), ale porucha se také může týkat příjmu potravy, psaní, telefonování nebo zpěvu před lidmi. Dělí se na specifickou, kdy má nemocný potíže pouze při jistých činnostech, a na difuzní, kdy se fobie týká všech momentů, které pacient netráví se svou rodinou, jež je pro něj místem bezpečí (40).

Stydlivost na veřejnosti pocítuje v životě 80–90 % populace, ale stud se časem otupí a obavy se zlepší (40). Naproti tomu sociální porucha, jejíž celoživotní prevalence je 14,2 % u žen a 11,8 % u mužů (33), vede k velmi silným pocitům tísně a k vyhýbavému chování bez adaptace na situaci (46).

K jejímu rozvoji dochází nejčastěji během dospívání po traumatickém zážitku, po menších zklamáních na sociální úrovni (posmívání se) a následném strachu se ztrapnit, sklony mohou být už od dětství geneticky dané nerovnováhou serotoninu, dopaminu a noradrenalinu v mozku.

Sociální fobie se nejčastěji léčí antidepresivy ze skupiny SSRI, SNRI, reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A (RIMA) (moklobemid), inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI) (bupropion). Nástup účinku léčiv je obvykle po 8–12 týdnech a s léčbou je potřeba pokračovat alespoň dalších 12–18 měsíců po vymizení příznaků fobie. Neméně účinnou alternativou k farmakoterapii je psychoterapie, nejčastěji kognitivně-behaviorální (40).

### ***Specifické fobie***

Specifické fobie se vyznačují extrémním a úporným strachem z konkrétní věci, situace, činnosti nebo osoby (47). Pokud je člověk exponován obávanému, začne pociťovat intenzivní úzkost (46). Lidé trpící fobií si nemohou pomoci a snaží se vyhýbat podnětům, které by mohly vyvolat daný strach, a to i přesto že vědí, že nehrozí žádné nebezpečí a že jejich chování je iracionální (47). Často pak vzniká i tzv. anticipační úzkost, kdy už myšlenky na fobii způsobují strach (40).

Fobie mohou vznikat buď na základě traumatického zážitku anebo bez přechozího důvodu (47).

V léčbě specifických fobií je výrazně účinnější kognitivně-behaviorální terapie spojená s vystavením se obávanému a s habituací, z tohoto důvodu se farmakoterapie nepodává (48).

### ***Somatoformní poruchy***

Somatoformní poruchy se vyznačují přehnanou starostlivostí o zdravotní stav a také přítomností tělesných symptomů, které nemají prokazatelný patologický základ. Pacienti si stěžují na potíže a vyžadují vyšetření, přestože nálezy jsou negativní a lékaři je ujišťují o jejich zdraví. Příznaky onemocnění pacienti nemohou vědomě kontrolovat vlastní vůlí (49).

Léčba somatoformních poruch by měla vždy obnášet jak psychoterapii, tak farmakologickou léčbu. Většinou se užívají SNRI a TCA (amitriptylin a klomipramin), v případě, že pacient potřebuje i sedativní působení. Léčba trvá dlouho, v některých případech je třeba léčit i bolest (opioidy) a použít benzodiazepiny na uklidnění (26).

### **Shrnutí strategie léčby úzkostných poruch**

Cílem léčby úzkosti je kontrola symptomů bez toho, aby bylo ovlivněno normální fyzické a psychické fungování pacienta (50). K terapii úzkostných poruch se jako léčiva první linie používají antidepresiva. Účinek anxiolytik se využívá na krátkou dobu, zejména na začátku terapie antidepresivy. Další léčiva používaná při augmentaci jsou buspiron

(nebenzodiazepinové anxiolytikum), hydroxyzin (antihistaminikum), antipsychotika (kvetiapin) a některá antiepileptika (pregabalin, gabapentin) (2). K léčbě úzkostí lze také využít psychoterapii.

Terapií první volby jsou SNRI (venlafain) ve vyšší dávce, při horší snášenlivosti mohou být indikovány SSRI (citalopram). Benzodiazepiny by z důvodu vysoké návykovosti měly být v terapii anxiety používány v co nejnižších dávkách po co nejkratší dobu a pouze v případech, kdy je jejich předepsání nevyhnutelné (26). Jak již bylo zmíněno, často jsou používány pro překlenutí prvního období léčby úzkostí, do nástupu účinku antidepresiv, který může trvat i 4–6 týdnů (2).

Akutní fáze léčby úzkostí trvá dny až týdny, do doby, než se podaří dosáhnout zmírnění úzkostlivých příznaků. I po dosažení remise je ale třeba podávat léčbu dál v řádu týdnů až měsíců. Pokračovací/udržovací fáze by měla zabránit návratu onemocnění, nejčastější doba terapie je 12–24 měsíců, avšak v případě přetrvávajících obtíží musí být léčiva podávána doživotně. Pravidlem je, že se indikuje stále stejné léčivo jako na začátku terapie (2).

## **Psychoterapie**

Psychoterapie je významnou, i když někdy opomíjenou složkou léčby úzkostí, a může být doplňkovou léčbou u depresí. Jejím cílem je pomoci pacientům vyznat se ve svých pocitech a získat kontrolu nad svými myšlenkami, emocemi i chováním (32). Z psychoterapeutických přístupů se jako nejúspěšnější jeví psychodynamická psychoterapie a kognitivně-behaviorální terapie.

### ***Psychodynamická terapie***

Psychodynamická terapie ve své podstatě ukazuje na nevědomé procesy, které se projevují v současném myšlení a chování pacienta a které vznikly v minulosti. Cílem psychodynamické terapie je, aby pacient získal vhled do konfliktu (přítomnost vs. budoucnost) a úkolem terapeuta je mu empaticky pomoci interpretovat situaci, ve které se nachází (51; 52).

### ***Kognitivně-behaviorální terapie***

Kognitivně-behaviorální terapie využívá poznatky behaviorální analýzy a teorie učení (53). Jejím principem je „odstranění úzkostného způsobu myšlení úpravou vzorců úzkostného chování“ (32). Spíše, než aby se zabývala otázkou, proč problémy vznikly, řeší, jak se s nimi vypořádat (54). Na základě mnoha studií byla potvrzena její vhodnost v léčbě panické poruchy, agorafobie, obsedantně-kompulzivní poruchy a sociální fobie (53). Léčba bývá většinou

krátkodobá, ale její délka není striktně dána. Odvíjí se spíše od závažnosti potíží, a tudíž může jít o pár sezení anebo i o několika měsíční terapii (54).

Psychoterapie je u většiny lidí účinná a pacienti se po ní cítí lépe (53). Jejím dalším kladem je nepřítomnost nežádoucích účinků léčiv. Přesto konfrontace s problémy a úzkostmi může být z počátku pro pacienty i jejich okolí velmi stresující. Ať je to kognitivně-behaviorální terapie nebo psychoterapie obecně, úspěchu lze dosáhnout pouze v případě, že se pacient aktivně zapojí a spolupracuje s terapeutem. Konkrétně kognitivně-behaviorální terapie zasahuje i do doby mezi sezeními, kdy pacienti nacvičují správné vzorce chování, což klade na pacienty vyšší nároky než užívání antidepresiv. Problém může nastat zvláště u pacientů s velmi těžkou depresivní poruchou nebo úzkostí, protože je někdy na prvním místě indikovaná farmakoterapie, aby pacientům pomohla z nejhoršího, a poté se mohla přidat psychoterapie (54). Poslední, ale neméně důležitou otázkou je nedostatek psychologů.

V každém případě se ale kombinace psychoterapie a farmakoterapie se zdá být výhodnější oproti samostatné léčbě pouze jednou z variant (55).

## **2.3 Další vybrané indikace pro antidepresiva – stručná charakteristika**

### **Neuropatická bolest**

Neuropatická bolest postihuje asi 8 % populace. Její příčinou je onemocnění nebo poranění nervové soustavy. Dostupná léčba je pouze symptomatická a jako léčiva první volby se předepisují antidepresiva (TCA, SNRI) a antikonvulziva (gabapentin, pregabalin, karbamazepin), která mají největší rozsah dokázaného účinku (56; 57).

Jedním z důvodů neuropatické bolesti je snížená aktivita serotoninové a noradrenalinové transmise (58). Ve fyziologickém stavu neurotransmitery noradrenalin a serotonin inhibují nociceptivní neurony (59). Neuropatie způsobuje hypersenzitivitu neuronů (60), a tudíž příznivé působení SNRI je dáno zvýšením dostupnosti zmíněných neurotransmiterů v sestupných drahách bolesti (61).

### ***Diabetická periferní neuropatická bolest.***

Diabetická periferní neuropatická bolest je nejběžnějším druhem neuropatické bolesti. Jako komplikace diabetu postihuje asi jednu třetinu diabetiků (61). Pro její léčbu má duloxetin schválenou indikaci (62) a venlafaxin je taktéž účinným léčivem, i když pro srovnání jeho efektu je zapotřebí provést ještě další studie (63).

### ***Postherpetická bolest***

Postherpetická bolest je dalším druhem neuropatické bolesti. Vzniká jako komplikace pásového oparu a postihuje asi 15 % pacientů. Bolest bývá popisována jako trvalá, pálivá, někdy křečovitá nebo tepavá (64). SNRI se v její léčbě vyskytují až jako druhá volba, jelikož pro jejich účinnost je méně důkazů jako pro TCA a gabapentinoidy a lokálním podáváním lidokainu a kapsaicinu (65).

### ***Fibromyalgie***

Duloxetin je FDA schválen pro léčbu fibromyalgie, onemocnění, které je charakterizované chronickou bolestí, poruchami spánku, ztuhlostí, poruchami paměti a psychickou nepohodou. EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) však duloxetin neschválila. Žádné z dostupných léčiv není dokonale účinné proti všem příznakům, zejména proti bolesti, únavě, spánkovým poruchám a depresi (66), a dle vícero studií se zdá být účinek duloxetinu nedostatečný a doporučován je nefarmakologický přístup – kognitivně-behaviorální terapie a aerobní cvičení (67).

### ***Post-chemoterapeutická bolest***

SNRI pomáhají i léčbě neuropatické bolesti způsobené podáváním chemoterapie (68).

### **Prevence migrény**

Další oblastí, ve které se SNRI využívají, je prevence migrény a vestibulární migrény (69). Roční prevalence je 12 % (70). V patofyziologii migrény hraje důležitou roli právě serotonin. Mezi atakami je hladina serotoninu snížena, zatímco během nich dochází k přechodnému zvýšení (71). SNRI byly klinicky byly prokázány jako účinná a bezpečná preventivní léčiva a mohou být vhodnou volbou zvláště pro psychiatrické pacienty (69).

### **Nespavost**

Nespavost je definována jako potíže s usínáním a udržení kontinuity spánku v noci. Chronickou insomnií trpí asi třetina populace. Až u 90 % pacientů je nespavost způsobena poruchami cirkadiánního rytmu a nesprávným rozložením fyzické a psychické aktivity během dne. Pouze u zbývajících 10 % pacientů nespavost způsobují biologické příčiny jako je tělesné onemocnění nebo psychická porucha (zejména deprese) (3).

Pro léčbu nespavosti je velice důležité zachovat podmínky pro klidný a zdravý spánek. Proto je nutnou součástí léčby dodržování pravidel spánkové hygieny. V případě neúspěchu nefarmakologického postupu se volí hypnotika, ale jak zmiňují doporučené postupy z roku 2017, léčba hypnotiky je již obsolentní, vzhledem k jejich návykovosti a k tomu, že neřeší důvod nespavosti. Kladný vliv na kauzalitu mají psychofarmaka, která kromě sedace ovlivňují i synchronizaci biologických rytmů. Klinicky se využívají antidepresiva trazodon, agomelatin a mirtazapin (3).

## 3 Antidepressiva – charakteristika

### 3.1 Antidepressiva – popis, použití

Antidepressiva jsou léčiva, která působí zejména na příznaky deprese. Jak bylo v předešlých kapitolách zmíněno, lze je také použít u léčby úzkostných poruch jako například GAD, agorafobie, OCD, PTSD, sociální fobie, panická porucha, při léčbě chronické bolesti, u nespavosti a také u poruch příjmu potravy (2; 72). Pravděpodobně i právě díky velké šíři indikací antidepresiv je možné mezi roky 2003 a 2008 sledovat téměř 100 % nárůst spotřeby v DDD (73).

### 3.2 Vývoj antidepresiv

První antidepressiva byla syntetizována v 50. letech 20. století. Náhodně bylo zjištěno, že iproniazid, první léčivo ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (MAO), a imipramin, první TCA, mají příznivý účinek v potlačení deprese (27).

Mechanismem účinku IMAO je inhibice monoaminoxidázy (MAO), enzymu, který degraduje neurotransmitery noradrenalin, dopamin a serotonin. Inhibicí tohoto enzymu se zvýší koncentrace monoaminergních neurotransmiterů na synaptické štěrbině (17; 24). TCA naopak inhibují zpětné vychytávání monoaminů ze synaptické štěrbiny do presynaptických zásobních granul (27). Díky asociaci mezi mechanismy účinku těchto léčiv a jejich terapeutickým účinkem byla formulována monoaminová hypotéza, která definuje depresi jako funkční deficit monoaminových transmiterů v některých částech mozku (18; 27).

Monoaminová teorie se stala základním kamenem pro další výzkum v oblasti antidepresiv. Byla syntetizována další léčiva ze skupiny IMAO a TCA a koncem 80. let 20. století začaly být používány SSRI (27).

První náznak vývoje SSRI se datuje už ke konci 60. let 20. století, kdy se objevily důkazy o roli serotoninu ve vzniku depresivní poruchy, na kterýžto podnět se začala farmaceutická společnost Eli Lilly zabývat ligandy, které by selektivně inhibovaly zpětné vychytávání serotoninu na serotoninových transportérech a zvýšily by koncentraci serotoninu na synaptické štěrbině. Jako první ze skupiny SSRI byl schválen fluoxetin v roce 1987 (74).

SSRI mají 20krát až 1500krát vyšší selektivitu k inhibici transportních proteinů pro serotonin než pro noradrenalin a mají minimální vazebnou afinitu na postsynaptické adrenergní ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  a  $\beta$ ), histaminové ( $H_1$ ), muskarinové a dopaminové ( $D_2$ ) receptory (74; 75), díky čemuž se

u nich vyskytuje mnohem nižší škála nežádoucích účinků, než je tomu u dříve objevených IMAO a TCA (74; 76).

Duální antidepresiva jsou relativně novými léčivy. Venlafaxin byl schválen FDA v roce 1993 a duloxetin v roce 2004 (8). Mirtazapin byl poprvé použit v roce 1994 (9).

### **3.3 Obecný mechanismus působení antidepresiv**

Jak již bylo zmíněno, společným mechanismem účinku všech antidepresiv je zvyšování hladiny monoaminů, chemických látek, které se v CNS podílejí na regulaci nálady. Dle monoaminové teorie vzniká deprese právě nedostatkem těchto neurotransmiterů. Jmenovitě se jedná o noradrenalin, serotonin a dopamin, jejichž koncentrace na synaptické štěrbině se dá zvýšit (2; 18):

1. zablokováním zpětného vychytávání biogenních aminů,
2. inhibováním enzymů, které monoaminy degradují,
3. přímým působením na receptorech, antagonismem presyntaptických auto- a heteroreceptorů, které regulují výdej neurotransmiterů zpětnou vazbou, anebo antagonismem post-synaptických receptorů.

Pro poruchy nálady je charakteristický pokles v neurogenezi, která je regulována mimo jiné mozkovým neurotrofním faktorem (brain-derived neurotrophic factor; BDNF), jehož koncentrace je během deprese kriticky snížena (77). Později bylo zjištěno, že regulace monoaminů vede v konečném důsledku k vyšší produkci BDNF, který funguje právě jako růstový hormon pro neurony (78; 79).

### **3.4 Výhody a nevýhody jednotlivých skupin antidepresiv**

Jedním z nástrojů pro výběr antidepresiva je jeho působení na postsynaptické receptory a z něj pramenící potenciální nežádoucí účinky. Druhým aspektem jsou lékové interakce (farmakokinetické i farmakodynamické) (17).

TCA působí neselektivně (27). Mají afinitu k receptorům i transportním mechanismům transmiterů (24). Hlavním terapeutickým mechanismem účinku je inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu, krom toho inhibují cholinergní muskarinové receptory, histaminové H<sub>1</sub> receptory a adrenergní  $\alpha_1$  receptory (27), díky čemuž mají mnoho nežádoucích účinků (cholinergních) jako je tachykardie (17) až zvýšení kardiovaskulární úmrtnosti u pacientů trpících tímto onemocněním (1), inhibice žláзовé sekrece (sucho v ústech),



obstipace, poruchy močení, poruchy vidění, ortostatická hypotenze nebo sedace. Sedace vzniká ovlivněním H<sub>1</sub> receptoru a může být považována za kladný jev (17), avšak při předávkování nebo sebevražedném pokusu může být útlum duševních funkcí kritický (1).

Přestože v minulosti byla pro svou účinnost hojně předepisována, dnes patří kvůli bezpečnostnímu profilu – množství nežádoucích účinků a lékových interakcí – TCA v léčbě deprese až mezi léčiva druhé volby (17). Používají se při těžkých depresích, u anxiózních a agitovaných pacientů (24). Mezi jejich zástupce patří imipramin, klomipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin (27).

Co se týče IMAO, v léčbě deprese se používají hlavně RIMA, jejichž hlavním zástupcem je moklobemid, jelikož neselektivní inhibitory MAO se vyznačují vysokým rizikem tyraminového efektu a selektivní inhibitory MAO B jsou indikovány pro léčbu Parkinsonovy choroby.

RIMA jsou kompetitivními antagonisty, nehrozí u nich tedy tak vysoké riziko tyraminového efektu a z něj pramenící hypertenze, jelikož vyšší koncentrace tyraminu je schopná vytěsnit RIMA z vazby na MAO. Z toho vyplývá i snížený nárok na dietu bez potravin s obsahem tyraminu (17).

Moklobemid se doporučuje u lehké až středně těžké deprese. Výhodné je předepisovat ho u seniorů, jelikož má kladný vliv na kognitivní funkce a na vigilitu (17). Naopak by neměl být podáván pacientům, se sebevražednými myšlenkami, vzhledem k jeho zvýšenému vlivu na dynamogonii (24). Nežádoucí účinky nejsou nijak zásadní. Nejčastěji jsou uváděny závratě, nauzea a nespavost (80). Přestože se mohou objevit i anticholinergní účinky (17), je reakce na léčbu příznivější než u TCA. Vyskytující se gastrointestinální obtíže a sexuální dysfunkce jsou méně časté než u SSRI (80). Při ukončení léčby IMAO se na rozdíl od jiných skupin antidepresiv může objevit silný, život ohrožující syndrom z vysazení (81).

Na rozdíl od nežádoucích účinků jsou lékové interakce významné. Například by moklobemid neměl být podáván spolu s triptany, protože zvyšuje jejich koncentraci, zároveň zvyšuje koncentraci inhibitorů protonové pumpy, protože je inhibitorem enzymu CYP2C19, zesiluje a prodlužuje účinek sympatomimetik. Zvlášť vysoká opatrnost musí být u podávání léčiv, které zvyšují hladinu serotoninu (i u třezalky), protože hrozí riziko serotoninového syndromu (82).

Serotoninový syndrom se týká vesměs všech antidepresiv ovlivňujících hladinu serotoninu. Je to potenciálně život ohrožující stav, který může vzniknout mimo jiné v důsledku předávkování

serotoninergními léčivými nebo podávání nevhodných lékových kombinací zvyšujících hladinu serotoninu. Ohroženy jsou také osoby se sníženou aktivitou MAO. Projevuje se symptomy, které popsal Sternbach roku 1991 jako (83; 84):

- změny psychického stavu (úzkost, zmatenost, hypománie, neklid až agitovanost),
- neurologické a nervosvalové poruchy (myoklonus, hyperreflexie, tremor, ztráta koordinace, záchvaty, dyspnoe),
- gastrointestinální příznaky (průjem, nauzea, zvracení, bolesti břicha),
- kardiovaskulární a hematologické příznaky (hypertenze, tachykardie, disseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytopenie),
- vegetativní symptomy (zimnice, pocení, horečka).

Mezi současně používané zástupce SSRI patří fluvoxamin, fluoxetin, escitalopram, citalopram, paroxetin a sertralin. Jejich výhodou je široké spektrum účinku. SSRI obecně jsou léky volby pro depresi (20), dále patří mezi léčiva první linie při úzkostných stavech – u GAD, panické poruchy a sociální fobie. Účinné jsou i u PTSD a OCD (1). Vzhledem k tomu, že jejich nežádoucím účinkem je oddálená ejakulace, mohou se použít k léčbě předčasné ejakulace (2).

Jak již bylo zmíněno v kapitole o vývoji SSRI, jejich velkým pozitivem je fakt, že díky své chemické struktuře mají minimální vaznost na adrenergní a cholinergní receptory, takže se škála jejich nežádoucích účinků liší od TCA, přestože mají podobnou míru účinnosti (50). Jsou relativně bezpečné při předávkování a nezvyšují účinek alkoholu. Jejich výhodou je jednoduché dávkování a fakt, že povětšinou nemají vliv na bdělost (2). U fluvoxaminu je však v SPC uváděna sedace (85).

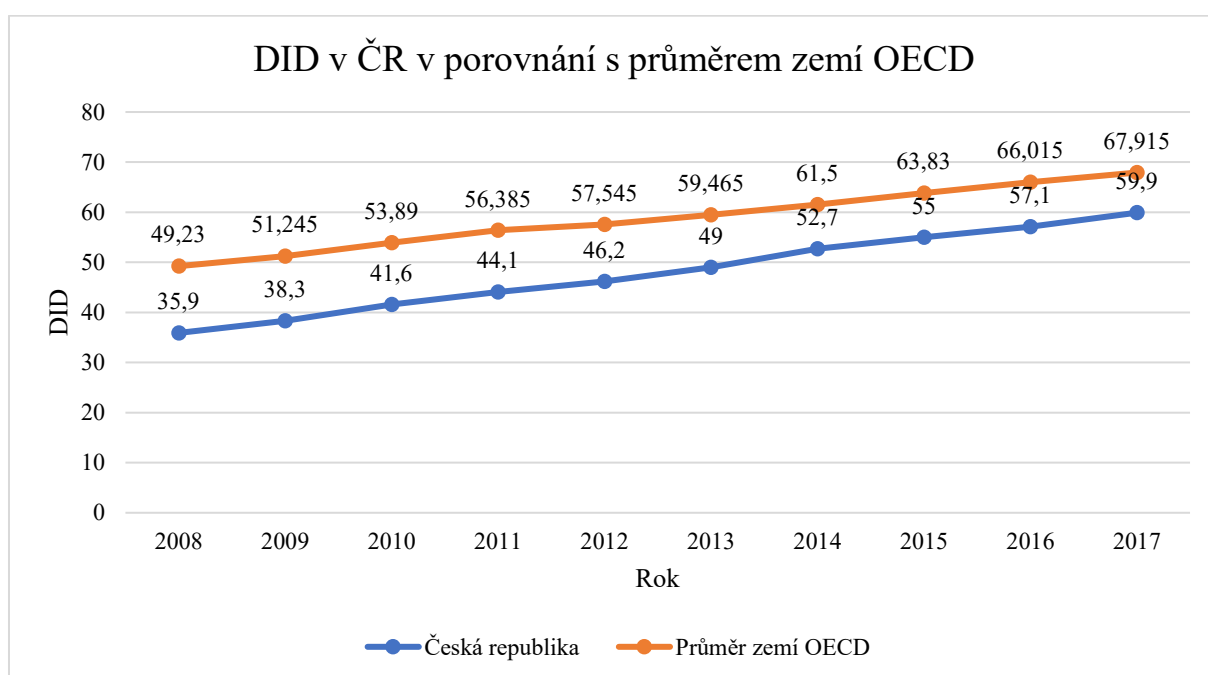
Mezi nežádoucí účinky SSRI patří ze začátku léčby nauzea a střevní potíže, které po několika dnech odezní anebo se zlepší po zpomalení v navyšování dávky antidepressiv. Setrvávající nevýhodou léčby SSRI může být sexuální dysfunkce (ztráta libida, poruchy orgasmu, erektilní dysfunkce, oddálená ejakulace) a nespavost a aktivizační syndrom (2). U SSRI je riziko krvácení, proto by měly být užívány s opatrností u léčiv ovlivňujících krevní destičky. Mohou také způsobovat syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu spojený s hyponatremií, zvláště nebezpečnou u starších pacientů. Riziková jsou pacienti s prodlouženým QT intervalem, protože samy SSRI jej mohou prodlužovat. Zároveň mohou interagovat na cytochromu P450. U SSRI je vysoké riziko vzniku serotoninového syndromu. Mezi podáváním IMAO a SSRI musí být alespoň 14 dní pauza. Po náhlém vysazení se u některých SSRI objevují

abstinenční příznaky podobné chřipce, dále podráždění, poruchy spánku nebo třes. Preventivně je vhodně SSRI vysazovat postupně po dobu 6–8 týdnů (2; 86).

Duální antidepresiva jsou účinnější než SSRI (20), nicméně porovnávat dvě částečně odlišné skupiny antidepresiv dohromady není snadné, jak zmiňuje i Bareš ve svém článku o duálních antidepresivech (87). Více prostoru je duálním antidepresivům věnováno v kapitole 5.

## 4 Spotřeba duálních antidepresiv v ČR a ve světě

Dle statistik OECD se spotřeba antidepresiv ve světě a stejně tak v ČR zvyšovala. Z grafu 1 zobrazujícího spotřebu antidepresiv v ČR v porovnání s průměrem vybraných zemí OECD (Belgie, Kanada, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Německo, Maďarsko, Island, Korea, Lucembursko, Nizozemsko, Norsko, Portugalsko, Slovensko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Turecko a Spojené Království) vyplývá, že ČR se nachází ve spotřebě antidepresiv pod průměrem, ale ke konci pozorovaného období DID v ČR vzrůstá dynamičtěji než průměr (7). Data o spotřebě léčiv jsou OECD čerpána povětšinou z dat lékových agentur. V ČR to byl SÚKL (88).



**Graf 1** Spotřeba antidepresiv v ČR v porovnání se státy OECD (7)

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den; OECD – Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj*

## 5 Duální antidepresiva

Mezi duální antidepresiva patří dvě skupiny léčiv – NaSSA, což jsou mianserin a mirtazapin. Zástupci druhé skupiny, SNRI, jsou venlafaxin, duloxetin a dále milnacipran, desvenlafaxin a levomilnacipran, které nejsou v ČR registrované. Obě skupiny ovlivňují dva hlavní systémy neurotransmiterů – noradrenergní a serotoninergní.

Teoreticky by mezi duální antidepresiva měly podle mechanismu účinku patřit i NDRI (například bupropion) nebo TCA (například imipramin, klomipramin, amitriptylin, dosulepin, dibenzepin), avšak v literatuře je tento termín zaužívaný pouze pro dvě výše jmenované skupiny léčiv (87).

Jak již bylo zmíněno dříve, SSRI se díky svému nižšímu spektru nežádoucích účinků staly hojně užívanou skupinou antidepresiv. Nověji působící duální antidepresiva byla připravena, aby oproti SSRI inhibovala zpětné vychytávání serotoninu i noradrenalinu, čímž získala potenciál terapeutické účinnosti duálně působících TCA, ale díky užšímu poli receptorového působení je u nich nižší riziko nežádoucích účinků a lékových interakcí (89).

SNRI inhibují zpětné vychytávání serotoninu, zároveň i tlumí zpětné vychytávání noradrenalinu (26). SNRI působí antidepresivně, anxiolyticky a mimo jiné i analgeticky (2). Díky noradrenalinu, který ovlivňuje bdělost, mají SNRI povzbuzivý účinek a jsou předepisována mimo jiné málo aktivním, inhibovaným pacientům. Často je u OCD a úzkostných poruch výhodnější používat SNRI než SSRI (26). V porovnání s SSRI mají SNRI podobné spektrum nežádoucích účinků, dané působením na zpětné vychytávání serotoninu. Objevují se gastrointestinální potíže, insomnie i sexuální dysfunkce, navíc mají SNRI potenciál zvyšovat hodnoty tlaku krve (2).

NaSSA inhibují centrálních presynaptické  $\alpha_2$ -receptory noradrenergních a serotoninergních neuronů, čímž se zvyšuje tvorba noradrenalinu a vyplavování noradrenalinu a serotoninu. Současně působí jako antagonisté postsynaptických 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> a 5-HT<sub>3</sub> receptorů (2). Velkým pozitivem NaSSA je nepřítomnost působení na sexuální funkce (20), kromě antidepresivního působení se mohou s výhodou použít i u nespavosti. Nevýhodou NaSSA je jejich negativní vliv na nárůst hmotnosti a fakt, že způsobují ospalost. Z toho vyplývá riziko zvýšení účinku jiných tlumivých léčiv (2).

## 5.1 Venlafaxin

### Indikace venlafaxinu

Venlafaxin je určen pro léčbu těžké depresivní poruchy, prevence recidivy depresivní poruchy, GAD, sociální úzkostné poruchy a panické poruchy s nebo bez agorafobie (90).

Je uváděno, že v léčbě depresivní poruchy venlafaxin vykazoval větší odpověď než SSRI a jeho účinek se zdál být nejméně stejně silný jako u TCA. Co se týče léčby resistantní deprese, byly výsledky venlafaxinu účinnější než srovnávaná antidepresiva (povětšinou SSRI a bupropion) (91). Venlafaxin se tedy používá po neúspěšné léčbě deprese SSRI (92).

Venlafaxin navíc účinně působí proti bolestivým stavům (56; 92). Dle systematického přehledu z roku 2017 tvořeného třinácti pracemi, které byly z větší části randomizované kontrolované studie, je venlafaxin bezpečným a dobře tolerovaným léčivem působícím na neuropatickou bolest (63).

Dle studie z roku 2018 by venlafaxin mohl být potenciálně vhodnou volbou pro pacienty trpící OCD, kteří jsou resistantní na SSRI (39).

Iniciální terapeutická dávka venlafaxinu je obecně napříč indikacemi 37,5–75 mg/den. Obvyklá terapeutická dávka je 75–225 mg/den. Maximální terapeutická dávka je 375 mg/den (2; 93).

### Mechanismus účinku venlafaxinu

Venlafaxin, společně se svým metabolitem *O-demethylvenlafaxinem*, je silným inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Léčivo ovlivňuje i dopaminové receptory, ale v tak nízké míře, že se tento efekt klinicky neprojeví anebo projeví pouze při podání vysokých dávek (od 225 mg/denně) (26). S ostatními neurotransmiterovými receptory neinteraguje (94; 95).

Dalo by se říci, že venlafaxin má podobný mechanismus účinku jako tricyklická antidepresiva. Právě díky cílenějšímu působení na serotoninové receptory oproti postsynaptickým muskarinovým, histaminovým a  $\alpha_1$ -receptorům nezpůsobuje venlafaxin tolik nežádoucích účinků jako tricyklická antidepresiva a je pacienty lépe tolerován (94).

### Farmakokinetika venlafaxinu

Venlafaxin se po perorálním podání vstřebává až z 92 %. Podléhá mohutnému metabolismu v játrech, kde se přeměňuje na aktivní metabolit *O-desmethylvenlafaxin*. Vylučován je ledvinami (96). U pacientů s glomerulární filtrací 30–70 ml/min není nutná adjustace

dávkování, ale je doporučena opatrnost. Hemodialyzovaným pacientům a pacientům s glomerulární filtrací pod 30 ml/min je potřeba snížit dávku o 50 % (90).

Venlafaxin je bezpečný i z hlediska lékových interakcí, kterých způsobuje jen minimum, a tak je vhodné ho předepisovat starším pacientům s polyfarmakoterapií, ale s opatrností u hypertoniků nebo u pacientů s vyšší srdeční frekvencí (93; 94).

### **Nežádoucí účinky venlafaxinu**

Ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků venlafaxinu přispívá rychlá titrace dávek, stejně jako dlouhodobé užívání vysokých dávek. Nežádoucí účinky venlafaxinu se odvíjejí od jeho mechanismu účinku (97). Sexuální dysfunkce, nespavost patří mezi serotoninové nežádoucí účinky (98). Nejběžněji se vyskytující nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 4 (90; 94; 95).

**Tabulka 4** Nežádoucí účinky venlafaxinu (2; 90)

Nervový systém		Gastrointestinální trakt	
Časté	Méně časté	Časté	Méně časté
sucho v ústech	nervozita	nauzea	Anorexie
bolest hlavy	podrážděnost		ztráta chuti k jídlu
poruchy sexuálních funkcí (opožděná ejakulace)	třes		zácpa
závratě	poruchy sexuálních funkcí (snížení libida)		zvracení
nespavost			
ospalost			

Ve vyšších dávkách je venlafaxin spojován s přetrvávajícím zvýšením krevního tlaku způsobeným zvýšenou hladinou noradrenalinu (99). Tento nežádoucí účinek je zmiňován u 13 % pacientů, proto je během terapie vhodné monitorovat pravidelně hodnoty tlaku krve (100).

### **Kontraindikace venlafaxinu**

Venlafaxin je kontraindikován v případě hypersenzitivity na léčivou látku. Pro riziko vzniku serotoninového syndromu nesmí být používán společně s IMAO. Je třeba IMAO vysadit

minimálně 14 dní před nasazením venlafaxinu, a naopak v případě přechodu z venlafaxinu na IMAO musí mezi podáním jednotlivých skupin léčiv uplynout alespoň týden (90).

### **Vysazování a syndrom z vysazení**

Při ukončování terapie venlafaxinem je třeba se vyvarovat náhlého vysazení léčiva, které by mohlo navodit závratě, parestezie, poruchy spánku, vzrušení, úzkost, nauzeu a zvracení, tremor, bolest hlavy a flu-like syndrom. Zmíněné příznaky se dohromady označují jako syndrom z vysazení, který bývá častý (dle SPC 31 % i při postupném vysazování) a přetrvává obvykle 14 dní až v horším případě několik měsíců. Poté nepříjemnosti samy odezní. Průběžné snižování dávky přibližně o 50 mg během dvou týdnů je proto nevyhnutelné.

V případě že je léčivo vysazováno postupně, a přesto se syndrom z vysazení objeví, je třeba ho znovu nasadit v původní dávce a začít se snižováním dávek během delšího intervalu.

Riziko, že se objeví nežádoucí účinky z vysazení, souvisí s délkou léčby, výší dávky a rychlostí vysazení venlafaxinu. Uvádí se, že limitní dobou je 6 týdnů, po kterých už nelze léčivo vysadit nárazově (90; 95).

## **5.2 Duloxetin**

### **Indikace duloxetinu**

V ČR je duloxetin schválen pro léčbu depresivní poruchy, diabetické periferní neuropatické bolesti a GAD (62).

Dle studie provedené na duloxetinu je efekt jeho působení proti diabetické periferní neuropatické bolesti pravděpodobně dán jeho schopností zvyšovat koncentraci serotoninu a noradrenalinu v sestupných modulačních drahách bolesti. Duloxetin je také možné využít v léčbě bolestivých symptomů spojených s depresivní poruchou (101).

Iniciální terapeutická dávka duloxetinu je 40 mg/den. Obvyklá terapeutická dávka je 40–60 mg/den. Maximální terapeutická dávka je 120 mg/den (2; 62).

### **Mechanismus účinku duloxetinu**

Duloxetin je podobně jako venlafaxin silným inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu a o něco slabším inhibitorem reuptaku dopaminu. Duloxetin nejeví afinitu k dopaminergním, cholinergním, adrenergním, histaminergním, opioidním, glutamátovým ani



GABA (kyselina  $\gamma$ -aminomáselná) receptorům. Zdá se, že antidepresivní a analgetické účinky duloxetinu se pojí se zvýšenou aktivitou serotoninu a noradrenalinu v mozku (102).

### Farmakokinetika duloxetinu

Poločas duloxetinu je mezi 8–17 hodinami. Netvoří metabolity, které by měly vlastní farmakologický účinek. Vylučován je ze 70 % močí a z 20 % stolicí (102). U pacientů s glomerulární filtrací mezi 30–80 ml/min není nutné dávku duloxetinu upravovat, ale u glomerulární filtrace pod 30 ml/min je kontraindikován (62).

### Nežádoucí účinky duloxetinu

Duloxetin je napříč indikacemi dobře tolerované léčivo. Běžné vedlejší účinky duloxetinu souvisejí s jeho farmakologickým efektem a nejčastěji je jimi postižen gastrointestinální trakt nebo nervová soustava (103).

V literatuře zmiňované nežádoucí účinky duloxetinu uvádí tabulka 5.

**Tabulka 5** Nežádoucí účinky duloxetinu (104)

Nervový systém		Gastrointestinální trakt	
Časté	Méně časté	Časté	Méně časté
nespavost	ospalost	ztráta chuti k jídlu	anorexie
spavost	závratě	nauzea	změny chutí
bolest hlavy	rozmazané vidění	průjem	
	únava	zácpa	
	třes	sucho v ústech	
	agitovanost	gastritida	

Může se také objevit zvýšené pocení nebo dysúrie, ale není potřeba redukovat dávky duloxetinu, až v případě, že je renální funkce nižší než 30 ml/min. Vzácně se objevují vážné nežádoucí účinky jako zhoršení deprese, myšlenky na sebevraždu, které mohou vést až k suicidiu (104). Sebevražené myšlenky patří mezi příznaky deprese a mohou se objevovat i u pacientů s GAD. Mizí až s remisí, která ale nastává až po několika týdnech léčby. Do té doby se myšlenky na sebevraždu nebo sebepoškozování mohou ještě vystupňovat, a proto je potřeba opatrnost a pravidlená kontrola pacientů (62; 105).

### **Kontraindikace duloxetinu**

Kontraindikováno je použití duloxetinu u pacientů s hypersenzitivitou na danou látku, stejně tak se nesmí používat u osob se sníženou glomerulární filtrací pod 30 ml/min vzhledem ke značnému vylučování ledvinami. U pacientů s nekontrolovaným krevním tlakem hrozí riziko hypertenzní krize, a proto by u nich neměla být zahájena léčba duloxetinem (62).

Kontraindikace se pojí k inhibitorům MAO, ale u duloxetinu je nutné se vyvarovat i při kombinování se silnými inhibitory CYP1A2 (například fluvoxamin snížil plazmatickou clearance duloxetinu o 77 %; dále ciprofloxacin). Vzhledem k vysokému metabolismu duloxetinu na CYP1A2 by tato interakce způsobila zvýšení jeho hladin (62).

### **Vysazování a syndrom z vysazení**

Léčba duloxetinem by se stejně jako u venlafaxinu neměla ukončovat náhle. Během jednoho až dvou týdnů by lékař měl postupně snižovat dávky, aby nedošlo k příznakům syndromu z odnětí. V případě, že by se po úplném vysazení i přesto vyskytla nesnášenlivost, je potřeba léčivo znovu začít používat a snižovat dávky v ještě větším intervalu (62).

## **5.3 Mirtazapin**

### **Indikace mirtazapinu**

Dle SPC je mirtazapin schválen pro léčbu epizod depresivní poruchy (106). Jeho přínosem je, že pozitivně působí na architekturu spánku. Má silný hypnotický účinek (92), pročež je vhodné podávat mirtazapin večer před spaním (2). Dle doporučených postupů je předepisován u těžkých depresivních poruch doprovázených úzkostí a nespavostí (20).

Iniciální terapeutická dávka mirtazapinu je zpravidla 15 mg nebo 30 mg/den. Obvyklá terapeutická dávka je 15–45 mg/den (106).

### **Mechanismus účinku mirtazapinu**

Mirtazapin zesiluje přenos na noradrenalinových a serotoninových receptorech v CNS (92). Oproti SNRI ale nemá vliv na jejich zpětné vychytávání a projevuje se pouze minimální aktivitou na dopaminergních a muskarinových receptorech (107).

Mirtazapin působí jako antagonist centrálních presynaptických  $\alpha_2$ -receptorů. Inhibicí negativní zpětné vazby na presynaptickém neuronu způsobí zvýšení vylučování noradrenalinu. Blokáda  $\alpha_2$ -heteroreceptorů, které jsou umístěny na serotoninergních neuronech, zesílí vylučování serotoninu a zároveň zvýší interakce mezi serotoninem a 5-HT<sub>1</sub> receptory. To vše přispívá k anxiolytickému účinku mirtazapinu (107).

Mirtazapin také působí jako slabý antagonist na 5-HT<sub>1</sub> receptorech a jako silný antagonist 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> a 5-HT<sub>3</sub> receptorů. Zablokování právě těchto receptorů může vysvětlovat, proč se při používání mirtazapinu vyskytují tak zřídka nežádoucí účinky jako úzkost, nespavost a nauzea (107).

Značný antagonismus mirtazapinu na H<sub>1</sub> receptorech se projevuje sedací (107) a je hojně používán při poruchách spánku (108).

### **Farmakokinetika mirtazapinu**

Poločas eliminace mirtazapinu je mezi 20 až 40 hodinami, je tedy vhodný k podávání jednou denně (108). Steady-state koncentrace je dosaženo po pěti dnech užívání léčiva. Studie nenaznačují, že by mirtazapin ovlivňoval metabolismus léčiv metabolizovaných přes cytochrom P450 včetně TCA, SSRI nebo antipsychotik. Mirtazapin je vylučován z 85 % močí, zbývajících 15 % odchází z těla pomocí biliární exkrece. U pacientů se zhoršenou ledvinou nebo jaterní funkcí může být snížena clearance mirtazapinu, a proto by mělo docházet pouze k opatrnému zvyšování dávek (109).

### **Nežádoucí účinky mirtazapinu**

Mirtazapin je všeobecně velmi dobře snášené léčivo. Jeho tolerance může být přirovnána například k SSRI (109). Nežádoucí účinky souvisí zejména s jeho působením na receptorech. Jako H<sub>1</sub> antagonist zvyšuje sedaci, je proto třeba si dávat pozor při řízení auta a jiných činnostech vyžadujících plnou pozornost.

Dále také přes 5-HT<sub>2C</sub> a H<sub>1</sub> receptory (110) zvyšuje chuť k jídlu, což souvisí i s nárůstem hmotnosti, na který je potřeba pacienty upozornit, monitorovat jejich váhový přírůstek, a zvláště je varovat před přejídáním se ve večerních hodinách (92).

Mezi hlášené nežádoucí účinky se také řadí suchost v ústech (109) a vzácně syndrom neklidných nohou, onemocnění, které se projevuje nutkáním pohybovat dolními končetinami v době, kdy je pacient v klidu. Potřeba často narůstá ve večerních hodinách a je nepříjemná, protože symptomy se odstraní právě pohybem (92; 111).

Mezi nežádoucí účinky, u kterých není známa četnost se řadí také útlum kostní dřeně projevující se granulocytopenií nebo agranulocytózou, která může být život ohrožující, proto je potřeba sledovat příznaky infekce a případně ukončit léčbu a vyšetřit krevní obraz (106).

### **Kontraindikace mirtazapinu**

Mirtazapin je kontraindikován v případě hypersenzibility na léčivou látku a zároveň by neměl být používán společně s inhibitory MAO. SPC uvádí nutnost vysazení mirtazapinu čtrnáct dní před nasazením IMAO a zároveň i čtrnáctidenní pauzu mezi léčbou IMAO a začátkem používání mirtazapinu (106).

### **Vysazování a syndrom z vysazení**

Výhodou mirtazapinu oproti jiným antidepresivům je jeho relativně dlouhý poločas (20–40 hodin). Obecně léčiva s delším plazmatickým poločasem mají menší sklon k syndromu z vysazení. I mirtazapin se doporučuje vysazovat postupně, protože i u něj se mohou objevit při náhlém odnětí obtíže jako je závrať, agitovanost, anxiety, bolest hlavy nebo nauzea. Příznaky jsou mírné a samy vymizí (106).

## 5.4 Mianserin

### Indikace mianserinu

Iniciální terapeutická dávka mianserinu je 30 mg/den. Obvyklá terapeutická dávka je 60 mg až 90 mg/den. Dle SPC je mianserin indikován pro léčbu depresivních poruch (112), mimo jiné má anxiolytický a sedativní účinek (2).

### Mechanismus účinku mianserinu

Mianserin je ve svém mechanismu účinku podobný mirtazapinu. Pouze minimálně ovlivňuje zpětné vychytávání monoaminů, selektivně antagonizuje presynaptické  $\alpha_2$  receptory a částečně blokuje i receptory  $\alpha_1$ , 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> a H<sub>1</sub> receptory. Tento mechanismus způsobí silné vyplavování noradrenalinu, zároveň i antihistaminergní a sedativní efekt bez anticholinergních účinků (96; 113). Přestože je mianserin tetracyklická látka podobná svou strukturou TCA, neobsahuje ve své struktuře postranní řetězec pojící se s anticholinergní aktivitou, díky čemuž netrápí jeho uživatele nežádoucími účinky spojenými s anticholinergně působícími léčivy (112).

### Farmakokinetika mianserinu

Mianserin se poměrně rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Podléhá vysoké clearance v játrech (jeho biologická dostupnost je 20 %), ale tvoří biologicky aktivní metabolity desmethylmianserin a 8-hydroxymianserin. Eliminačnímu poločasu 21–61 hodin vyhovuje podávání léčiva jedenkrát denně. Za šest dní je dosažena stále hladiny v plazmě. Je vylučován ledvinami a stolicí během 7–9 dnů. Prochází přes HEB, přes placentu i do mateřského mléka.

Efekt mianserinu je obvykle zaznamenán po 1–3 týdnech používání (113).

### Nežádoucí účinky mianserinu

Nejběžnějším z nežádoucích účinků mianserinu je ospalost. Tento efekt se dá i využít v léčbě nespavosti, kdy se léčivo podává před spaním a pacient profituje z jeho hypnotického efektu (114).

Dalším nežádoucím účinkem je krevní dyskrázie projevující se granulocytopenií nebo agranulocytózou (112). Tyto potíže jsou zvláště nebezpečné u starších pacientů, u kterých se doporučuje monitorovat alespoň po tři měsíce jejich krevní obraz (115). Dále je uváděno zvýšení tělesné hmotnosti, nauzea, žloutenka, záchvaty, hyperkineze, tremor a hypománie (96; 112). Hypománie je méně závažnou formou mánie, která není psychotickým stavem. Projevuje se zvýšenou aktivitou, sníženou potřebou spánku, roztěkaností nebo zvýšeným sebevědomím (116).

### **Kontraindikace mianserinu**

Jako kontraindikace mianserinu jsou uváděny hypersenzitivita na léčivou látku, vzhledem k vysokému jaternímu metabolismu je nepřípustné podávat léčivo při závažném jaterním onemocnění. Stejně jako u výše jmenovaných antidepresiv není vhodné mianserin podávat společně s IMAO. Kvůli nebezpečí nežádoucího účinku hypománie se nesmí mianserin používat ani při mánii (112).

### **Vysazování a syndrom z vysazení**

Po náhlém vysazení léčiva se potíže vyskytují pouze velice zřídka (112).

# PRAKTICKÁ ČÁST

## 6 Metodika

Spotřeba duálních antidepresiv byla analyzována pomocí metody zvané přehled spotřeby léčiv neboli DUR, která zkoumá spotřebu léčiv za dané časové období (6).

Do studie byla zahrnuta duální antidepresiva venlafaxin N06AX16, duloxetin N06AX21, mirtazapin N06AX11 a mianserin N06AX03 dle ATC systému na webových stránkách WHOCC (117) a monitorování spotřeby proběhlo dle metodologie ATC/DDD (viz kapitola 1). Přestože desvenlafaxin N06AX23 a milnacipran N06AX17 patří také mezi duální antidepresiva, léčiva nebyla studována, jelikož u milnacipranu byla ukončena registrace v roce 2012 (118) a desvenlafaxin nebyl v ČR nikdy registrován.

Údaje o spotřebě léčiv byly retrospektivně získány z databáze SÚKL, který shromažďuje a vyhodnocuje informace z hlášení distributorů o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a zdravotnických zařízení, prodejcům vyhrazeným léčivých přípravků, jiným distributorům a veterinárním lékařům (119). Konkrétně se jednalo o celkový počet DDD za jednotlivé léčivé přípravky s obsahem zkoumané léčivé látky, v dané síle a velikosti balení v pozorovaném období od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2018.

Byl zjištěn počet DDD za jednotlivá léčiva, síly a roky a přepočítán na relativní spotřebu DID, kde denominátorem byl počet obyvatel ČR. Data o počtu obyvatel byla získána z údajů Státního statistického úřadu vždy k 1. 1. daného roku (120).

Výpočty, tabulky a grafy byly zpracovány a vytvořeny pomocí programu Microsoft Office Excel. Pomocí deskriptivní statistiky byl popsán pohyb relativní spotřeby jednotlivých léčiv za 10 let a rozdělení spotřeby za rok podle síly předepsaného balení.

## 7 Spotřeba duálních antidepresiv v České republice

### 7.1 Venlafaxin (N06AX16)

Spotřeba venlafaxinu od roku 2008 do roku 2018 stoupla 3,0krát (tabulka 6). V roce 2008 byla DID nejnižší a spotřeba se postupně zvyšovala až do maxima 6,7150 DID v roce 2018, což lze pozorovat v grafu 2. Relativní spotřeba jednotlivých sil venlafaxinu je uvedena v grafu 3. Nejprudší nárůst je zaznamenán u síly 150 mg, kde se spotřeba od roku 2008 do roku 2018 zvětšila 3,4krát. Zatímco spotřeba síly 75 mg stoupala rovnoměrně až do konce období a zvýšila se 2,6krát, u síly 50 mg je znatelný nejprve pokles od roku 2008 až do minima v roce 2011, v kterémžto roce se trend mění a nastává růst dané síly až do konce sledovaného období. Sílu venlafaxinu 37,5 mg nelze hodnotit, jelikož pro analýzu jsou dostupná pouze data z let 2009–2011 a 2013.

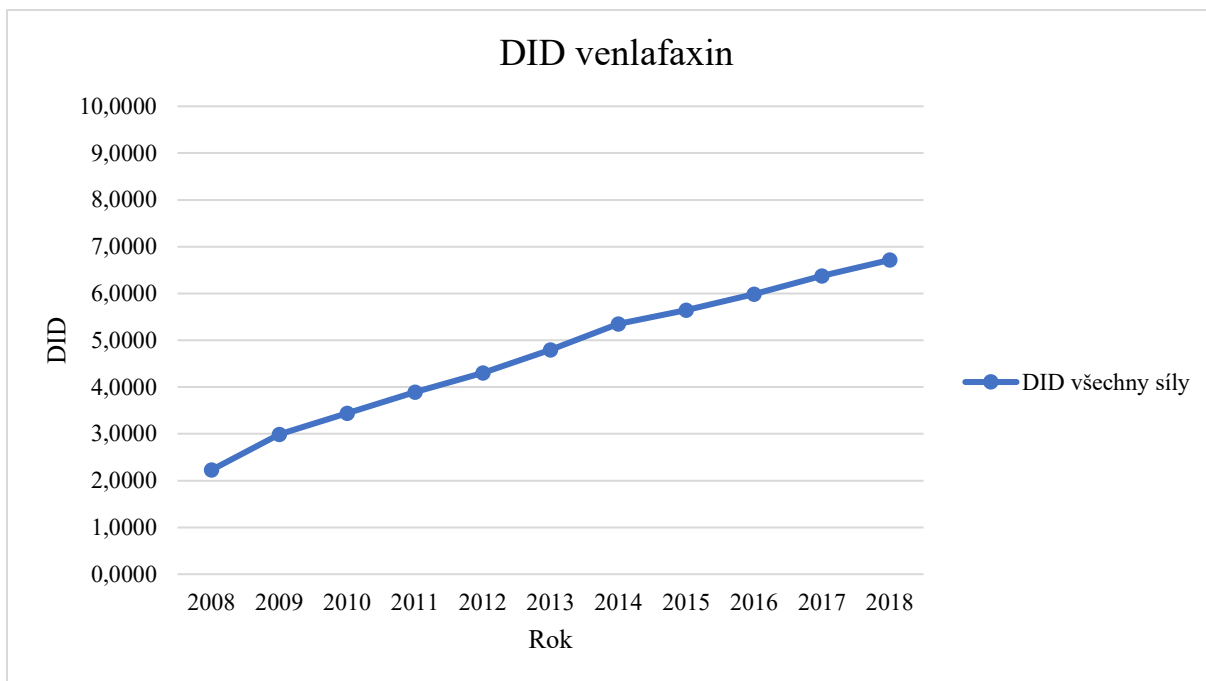
**Tabulka 6** Spotřeba venlafaxinu v letech 2008–2018

Rok	DDD venlafaxinu	DID venlafaxinu
2008	8 193 177	2,2265
2009	11 410 748	2,9866
2010	13 195 139	3,4407
2011	14 896 490	3,8918
2012	16 491 284	4,3008
2013	18 408 860	4,7960
2014	20 518 700	5,3475
2015	21 712 229	5,6447
2016	23 069 372	5,9887
2017	24 624 263	6,3772
2018	26 004 812	6,7150

*DDD – Definovaná denní dávka*

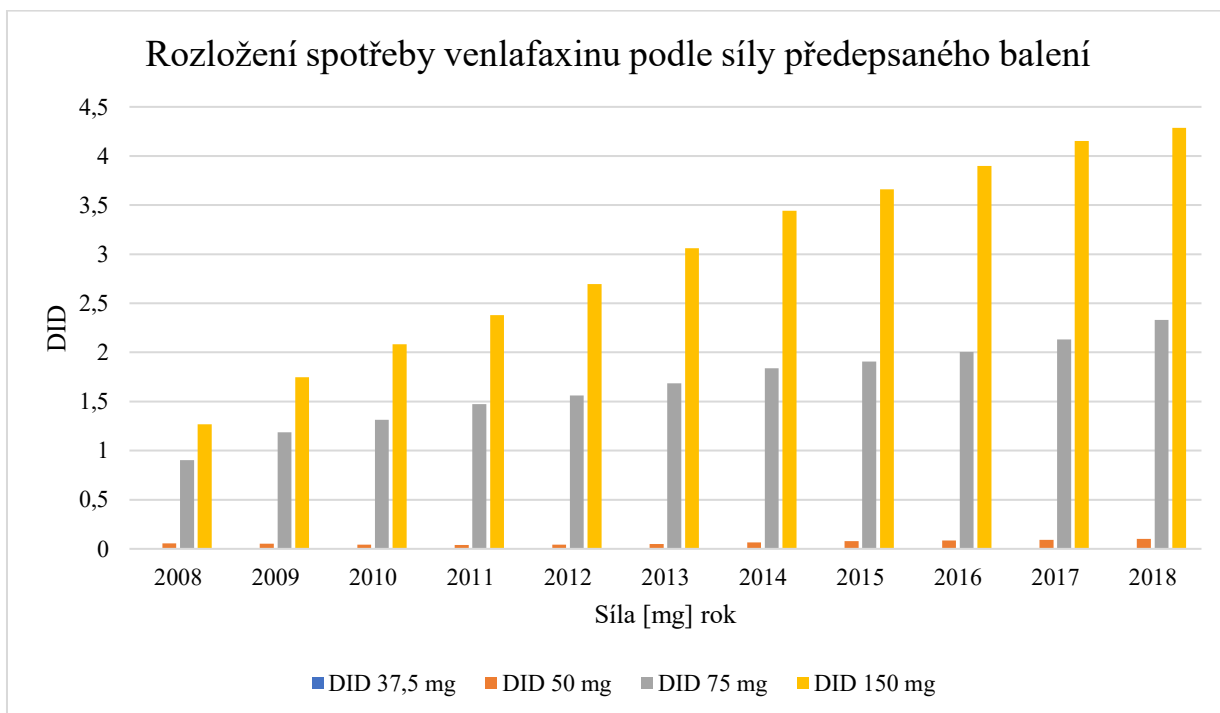
*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*





**Graf 2** DID venlafaxinu v letech 2008–2018

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 3** Rozložení spotřeby venlafaxinu podle síly předepsaného balení

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*

## 7.2 Duloxetin (N06AX21)

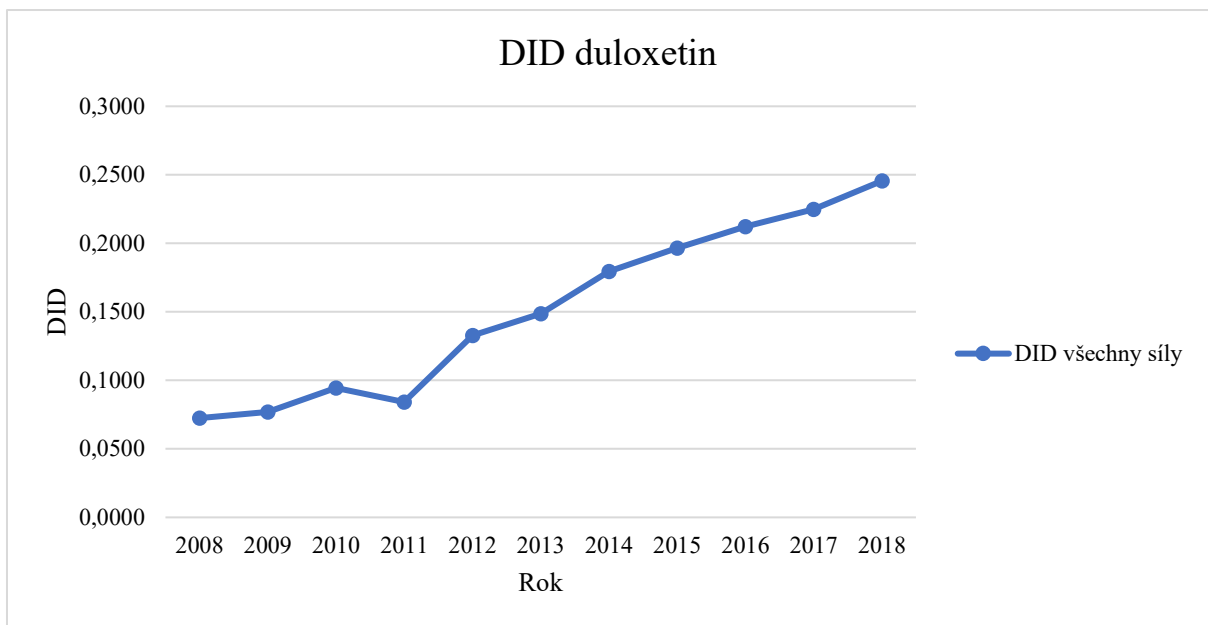
Spotřeba duloxetinu v ČR od začátku observace stoupla 3,4krát (tabulka 7). Postupný růst spotřeby přerušil náhlý pokles v roce 2011, po němž byl ale zaznamenán největší nárůst mezi lety 2011 a 2012, kdy DID vzrostlo 1,6krát oproti předchozímu roku. Vzestupný trend značně postupuje až do roku 2014, kdy nepatrně zpomaluje a stejným způsobem pokračuje až do konce pozorovaného období, jak je zřetelné z grafu 4. Síla 30 mg se na českém trhu objevuje až v roce 2013. Její podíl na celkové spotřebě se od nepatrných 0,8 % v roce 2013 zvyšuje až na 5,6 % z celku v roce 2018, což je možné pozorovat v grafu 5.

**Tabulka 7** Spotřeba duloxetinu v letech 2008–2018

Rok	DDD duloxetinu	DID duloxetinu
2008	274 540	0,0725
2009	293 552	0,0768
2010	361 984	0,0944
2011	321 860	0,0841
2012	509 152	0,1328
2013	570 763	0,1487
2014	688 461	0,1794
2015	756 307	0,1966
2016	817 605	0,2122
2017	867 858	0,2248
2018	950 822	0,2455

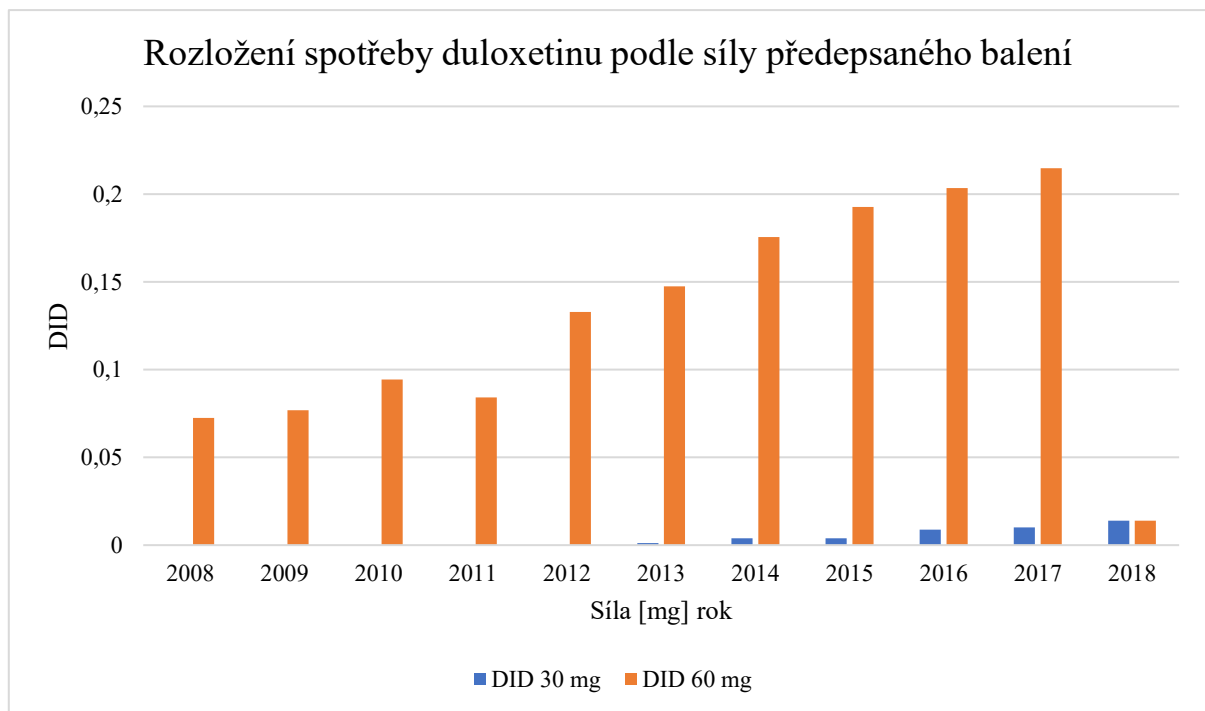
*DDD – Definovaná denní dávka*

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 4** DID duloxetinu v letech 2008–2018

DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den



**Graf 5** Rozložení spotřeby duloxetinu podle síly předepsaného balení

DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

### 7.3 Mirtazapin (N06AX11)

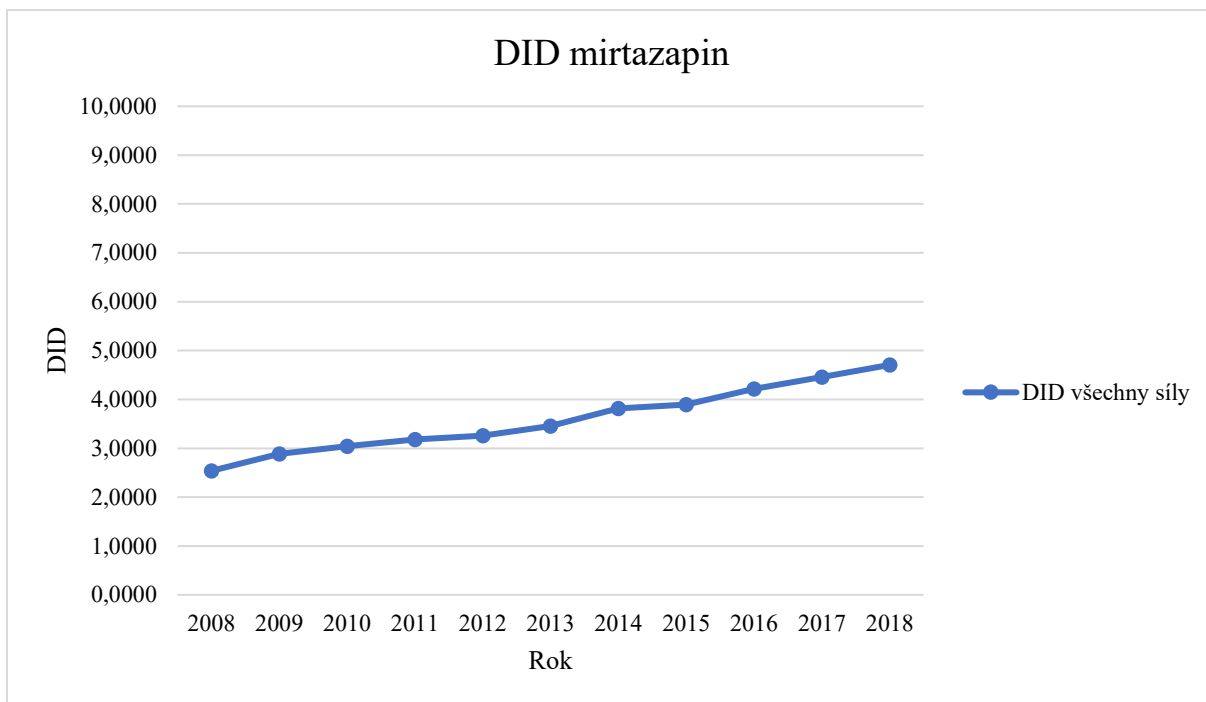
Za pozorované období stoupla mirtazapinu spotřeba 1,9krát, jak je uvedeno v tabulce 8. V grafu 6 je naznačen nárůst spotřeby během celého období. Růst jednotlivých sil je zobrazen v grafu 7. Nejprudší nárůst byl u síly 15 mg, kde se DID zvýšilo od počátku období do roku 2018 6,1krát. Růst spotřeby u síly 30 mg od roku 2009 do roku 2012 téměř stagnoval. Po mírném navýšení DID od roku 2012 do roku 2014 dochází ke stagnaci opět v roce 2015, načež spotřeba vzrůstá až do konce pozorovaného období. Kvůli stagnaci se u síly 30 mg zvýšila spotřeba pouze 1,5krát. Síla 45 mg stoupá poměrně rovnoměrně až na menší zpomalení v letech 2012 a 2015, nárůst spotřeby však není tak příkrý jako u síly 15 mg. Od roku 2008 do konce pozorování se DID síly 45 mg navýšilo 2,0krát (graf 6).

**Tabulka 8** Relativní spotřeba mirtazapinu v letech 2008–2018

Rok	DDD mirtazapinu	DID mirtazapinu
2008	9 619 035	2,5386
2009	11 032 860	2,8877
2010	11 671 530	3,0434
2011	12 166 575	3,1786
2012	12 489 075	3,2570
2013	13 261 125	3,4549
2014	14 637 795	3,8149
2015	14 989 440	3,8969
2016	16 241 670	4,2163
2017	17 224 020	4,4607
2018	18 224 655	4,7060

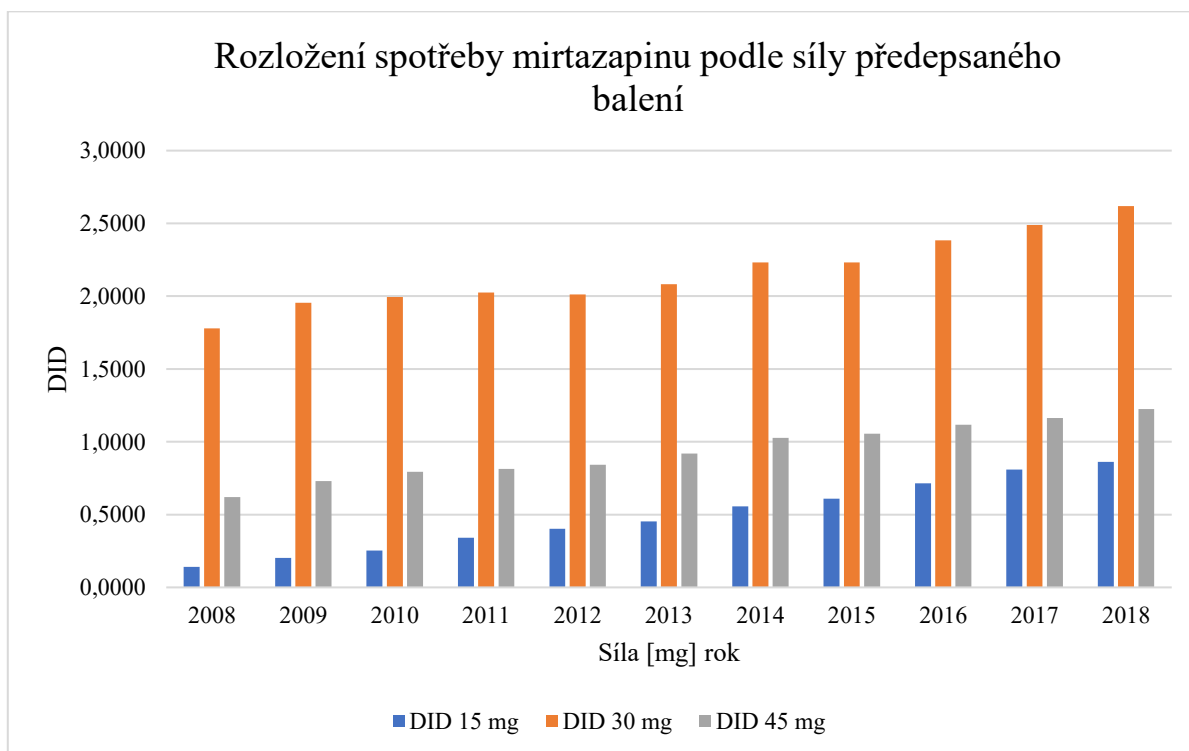
*DDD – Definovaná denní dávka*

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 6** DID mirtazapinu v letech 2008–2018

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 7** Rozložení spotřeby mirtazapinu podle síly předepsaného balení

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*

#### 7.4 Mianserin (N06AX03)

Z tabulky 9 i z grafu 8 je viditelné, že spotřeba mianserinu jako jediného ze zkoumaných antidepresiv v průběhu období klesala. Od počátku do konce sledovaného období, i přes krátké období růstu, spotřeba klesla 7,0krát. Od roku 2008 do roku 2012 byl pozorován mírný nárůst DID. V roce 2012 však dochází k prudkému propadu a spotřeba klesá až do roku 2014, kdy se po dva roky mírně navyšuje, aby pak znovu došlo ke zlomu v roce 2016.

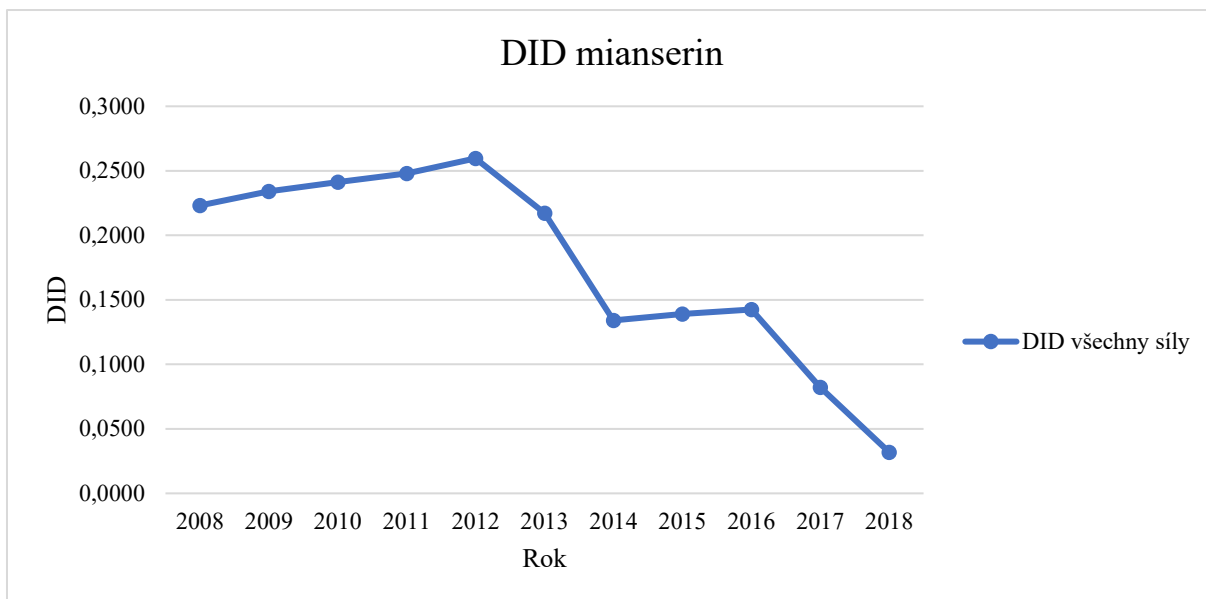
Jednotlivé síly jsou zobrazeny v grafu 9. Nejvíce je sestupný trend spotřeby mianserinu znatelný u síly 30 mg, kde z roku 2012 do roku 2014 dojde k propadu o 71 %. Od roku 2014 do konce období je pak DID téměř konstantní. Zatímco u síly 30 mg byl pozorován v prvních pěti letech sledovaného období mírný nárůst spotřeby, síly 10 mg a 60 mg zůstávají během prvních šesti let konstantní. Síla 10 mg poté poklesla v roce 2014 na 40 % oproti předchozímu roku, aby potom začala mírně stoupat. Naopak síla 60 mg v roce 2014 prudce stoupla a svou spotřebou se tak dostala na tři roky nad křivku síly 30 mg, která jinak svým DID převyšuje obě zbylé síly.

**Tabulka 9** Relativní spotřeba mianserinu v letech 2008–2018

Rok	DDD mianserinu	DID mianserinu
2008	845 167	0,2231
2009	893 802	0,2339
2010	924 747	0,2411
2011	949 398	0,2480
2012	995 516	0,2596
2013	833 342	0,2171
2014	514 262	0,1340
2015	534 725	0,1390
2016	548 525	0,1424
2017	317 280	0,0822
2018	123 700	0,0319

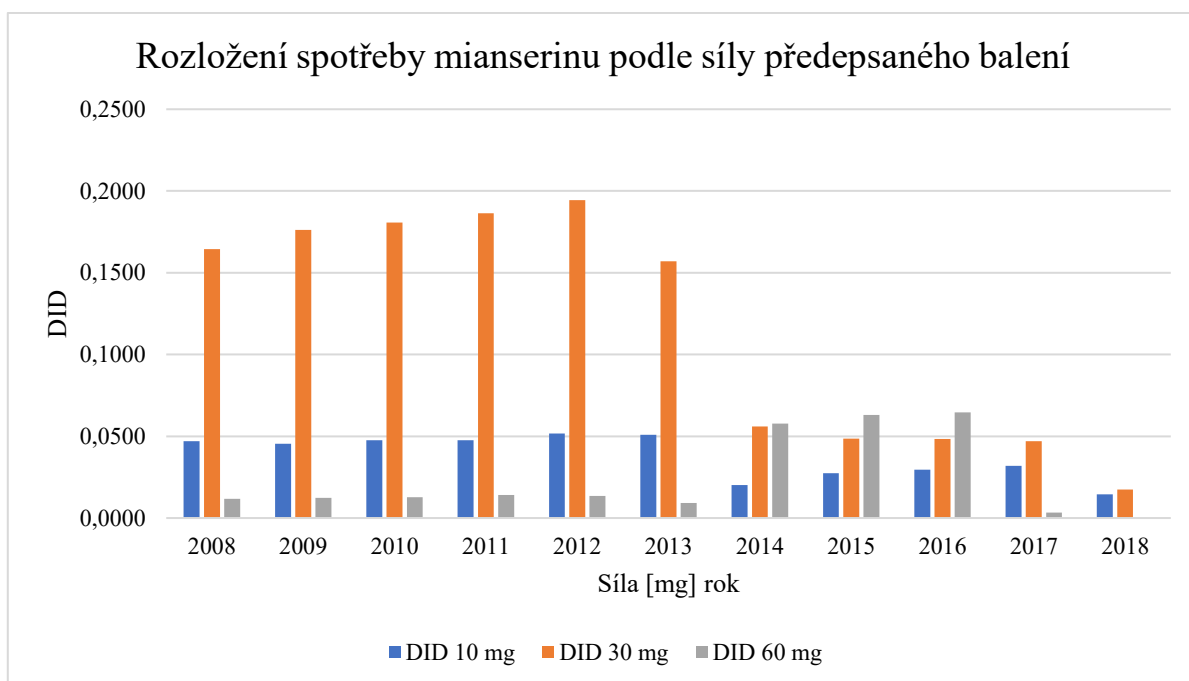
*DDD – Definovaná denní dávka*

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 8** DID mianserinu v letech 2008–2018

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*

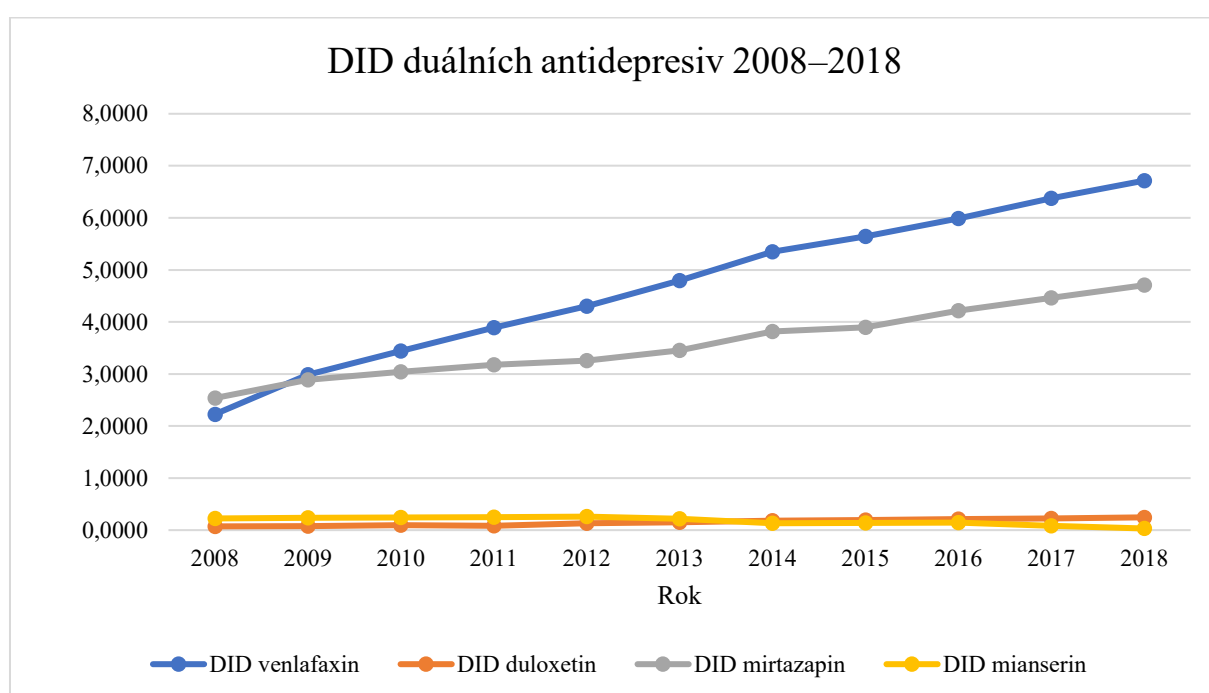


**Graf 9** Rozložení spotřeby mianserinu podle síly předepsaného balení

*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*

## 7.5 Porovnání spotřeb u pozorovaných antidepresiv

Graf 10 zobrazuje růst spotřeb duálních antidepresiv za sledované období. Nejvyšší spotřeba vůbec, po sečtení DID za každý rok, je u venlafaxinu (51,7156), na druhém místě je mirtazapin (39,4550), po němž následuje mianserin (1,9524) a duloxetin (1,6678). Nejdynamičtější růst spotřeby lze pozorovat u duloxetinu, jehož spotřeba stoupla 3,4krát, přestože se objemem spotřeby drží nízkých hodnot. Následuje venlafaxin s růstem 3,0krát, spotřeba mirtazapinu vzrostla 1,9krát. Výjimkou je mianserin, jehož spotřeba klesala a za sledované období se snížila 7,0krát.



**Graf 10** DID duálních antidepresiv

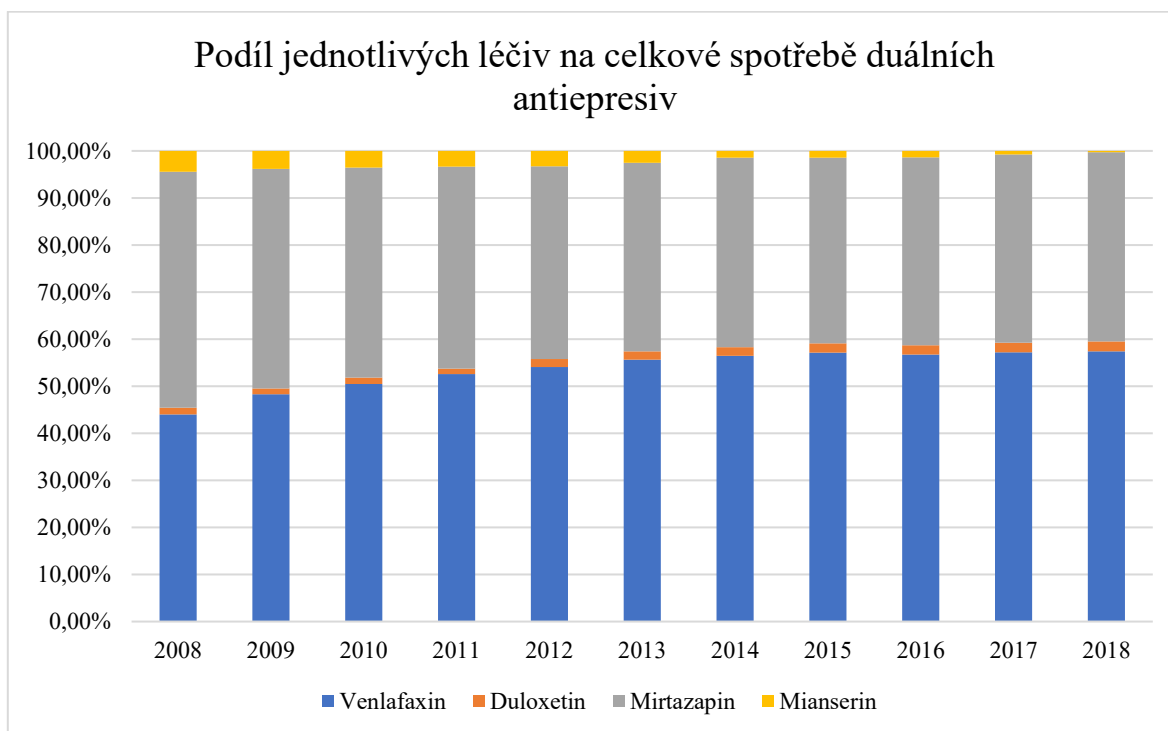
*DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*

Co se týče procentuálního podílu na spotřebě duálních antidepresiv v ČR, uvedeného v tabulce 10 a zobrazeného v grafu 11, vede venlafaxin následován mirtazapinem a dále mianserin a duloxetin. Přestože spotřeba mianserinu klesala, v součtu se drží stále na třetím místě nad duloxetinem.



**Tabulka 10** Procentuální podíl duálních antidepresiv na jejich celkové spotřebě

Rok	Venlafaxin	Duloxetin	Mirtazapin	Mianserin
2008	44,00 %	1,43 %	50,16 %	4,41 %
2009	48,29 %	1,24 %	46,69 %	3,78 %
2010	50,45 %	1,38 %	44,63 %	3,54 %
2011	52,57 %	1,14 %	42,94 %	3,35 %
2012	54,10 %	1,67 %	40,97 %	3,27 %
2013	55,66 %	1,73 %	40,10 %	2,52 %
2014	56,43 %	1,89 %	40,26 %	1,41 %
2015	57,15 %	1,99 %	39,45 %	1,41 %
2016	56,71 %	2,01 %	39,93 %	1,35 %
2017	57,22 %	2,02 %	40,02 %	0,74 %
2018	57,40 %	2,10 %	40,23 %	0,27 %
Součet za sledované období	54,56 %	1,76 %	41,62 %	2,06 %



**Graf 11** Podíl venlafaxinu, duloxetinu, mirtazapinu a mianserinu na celkové spotřebě duálních antidepresiv

## 8 Diskuse

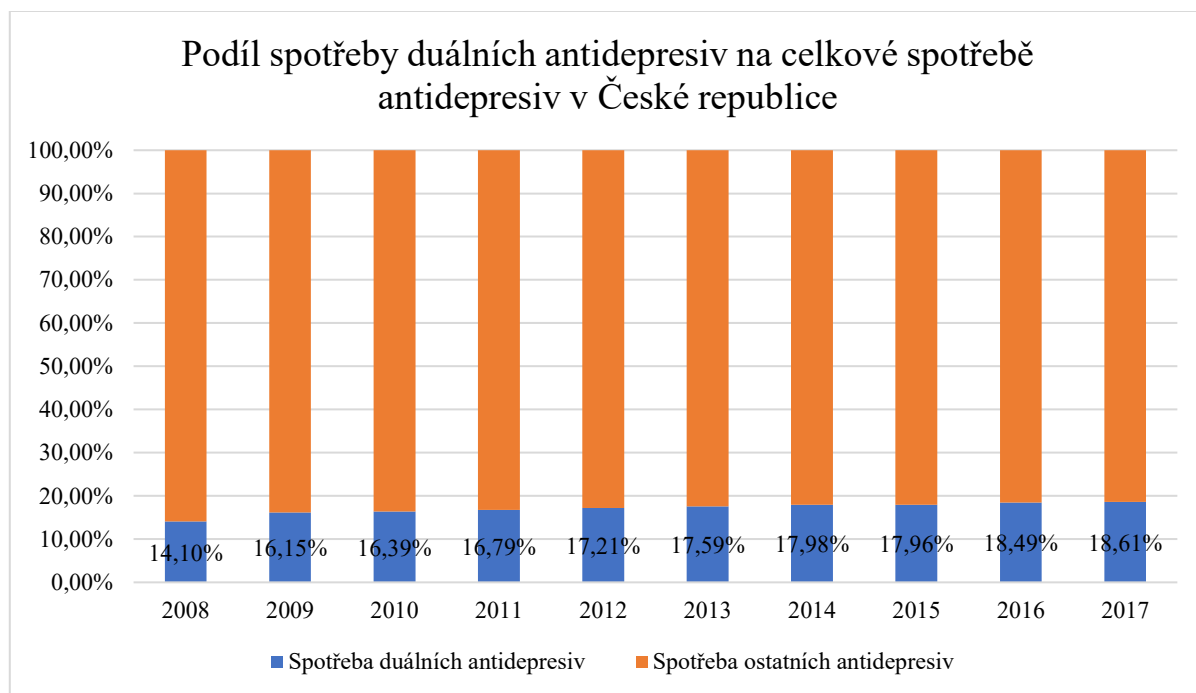
Z uvedených výsledků diplomové práce je možné vidět trend v nárůstu spotřeby duálních antidepresiv v ČR. Tento poznatek odpovídá i celkovému nárůstu spotřeby antidepresiv v ČR. V tabulce 11 je uvedena celková spotřeba duálních antidepresiv v ČR dle výsledků diplomové práce a je porovnána s celkovou spotřebou antidepresiv v ČR dle údajů OECD od roku 2008 do roku 2017, které také čerpají z databáze SÚKL (88). Od roku 2008 do roku 2017 se změnila relativní spotřeba antidepresiv v ČR ze 35,9 DID na 59,9 DID. Podíl spotřeby duálních antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v ČR se průměrně pohybuje okolo 17 % (7).

**Tabulka 11** Podíl spotřeby duálních antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v České republice (7)

Rok	Celková spotřeba duálních antidepresiv v ČR v DID	Celková spotřeba antidepresiv v ČR v DID	Podíl duálních antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v ČR	Podíl ostatních antidepresiv (kromě duálních) na celkové spotřebě antidepresiv v ČR
2008	5,1	35,9	14,10 %	85,90 %
2009	6,2	38,3	16,15 %	83,85 %
2010	6,8	41,6	16,39 %	83,61 %
2011	7,4	44,1	16,79 %	83,21 %
2012	8,0	46,2	17,21 %	82,79 %
2013	8,6	49,0	17,59 %	82,41 %
2014	9,5	52,7	17,98 %	82,02 %
2015	9,9	55,0	17,96 %	82,04 %
2016	10,6	57,1	18,49 %	81,51 %
2017	11,1	59,9	18,61 %	81,39 %

*Denominátorem je celková spotřeba antidepresiv v ČR. Celková spotřeba duálních antidepresiv v ČR v tabulce je uvedena dle výsledků diplomové práce. Celková spotřeba antidepresiv v ČR je uvedena dle údajů Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj, která je čerpala od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (88). DID – Definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den; ČR – Česká republika*

Z grafu 12, lze pozorovat, že podíl DID duálních antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v ČR se za sledované období mírně zvyšuje (7). Proč se spotřeba duálních antidepresiv v ČR zvyšuje, by mohlo být nastíněno následujícími informacemi.



**Graf 12** Podíl spotřeby duálních antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v České republice (7)

Dle výsledků diplomové práce se na prvních dvou místech v objemu spotřeby duálních antidepresiv umístily venlafaxin a mirtazapin. Dle metaanalýzy z roku 2012, která zkoumala účinnost venlafaxinu oproti SSRI, má venlafaxin vyšší účinnost v léčbě deprese než SSRI, ale zároveň je u něj vyšší riziko předčasného ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům (121). Co se týká mirtazapinu, přehledová studie z roku 2011 zmiňuje, že by mohl být účinnější než SSRI i než venlafaxin. Ve vysazení z důvodu nežádoucích účinků nebyl detekován signifikantní rozdíl mezi antidepresivy (122).

Nejčastěji předepisovanou skupinou antidepresiv v ČR jsou však SSRI (1). Přestože spotřeba duálních antidepresiv stoupá, SSRI se nevyrovňají (1). V terapii deprese jsou SSRI léčivy první volby a jsou běžně využívány v primární péči (20). Do skupiny patří šest běžně používaných léčivých látek s podobným spektrem účinku, které nemají preskripční omezení. Jsou na českém trhu dostupné v mnoha generických léčivých přípravcích s odpovídající dobrou cenovou dostupností. Oproti nim má venlafaxin preskripční omezení pouze pro psychiatrii, neurologii a sexuologii (123); duloxetin může být předepisován pouze neurologem, diabetologem,

algeziologem nebo během paliativní péče (124). Mirtazapin nemá žádná omezení v předepisování (125). Podobně je tomu u mianserinu, jehož spotřeba ale od roku 2012 až na mírný dvouletý nárůst klesá (126).

Jak již bylo zmíněno mirtazapin je v objemu své spotřeby na druhém místě z duálních antidepresiv a jeho spotřeba vzrůstá. Pro léčbu depresivní poruchy může být mirtazapin předepisován i praktickými lékaři. Vhodné je jeho použití u sexuálně aktivních pacientů, díky tomu že neovlivňuje sexuální funkce (20). Nepříjemným nežádoucím účinkem je potenciál mirtazapinu zvyšovat hmotnost (127), který naopak může být důvodem k volbě jiného antidepresiva. Otázka spektra nežádoucích účinků může ovlivňovat volbu léčivého přípravku u všech antidepresiv a obecně i u všech léčiv.

Jak je patrné z výsledků diplomové práce, spotřeba mianserinu klesala, ačkoli celkovým objemem spotřeby byla vyšší než spotřeba duloxetinu. Z dat, která byla poskytnuta SÚKL a analyzována v praktické části diplomové práce, je patrné, že od roku 2016 je na českém trhu pouze jediný přípravek s obsahem léčivé látky mianserin, a to Lerivon. Ačkoli v databázi léčivý přípravek Miabene 10 mg a 30 mg figuruje až do roku 2016, jak je možné pozorovat z grafů 8 a 9, spotřeba mianserinu mohutně klesla již v roce 2013. Například u léčivého přípravku Miabene 10 mg byl počet DDD snížen ze 179 342 DDD v roce 2013 na 17 DDD v roce 2014. V grafu 9 je možné pozorovat nárůst spotřeby síly 60 mg, která by mohla částečně kompenzovat nepřítomnost jiných přípravků. Pokles mianserinu by se tedy dal odůvodnit nedostatkem léčivých přípravků s jeho obsahem na trhu. Aktuální situace častých výpadků léčiv je ještě potencovaná skutečností, že v ČR je a byl obchodován pouze jediný léčivý přípravek (128).

Kromě léčby depresivní poruchy jsou SNRI druhou linií léčiv užívaných v terapii úzkosti (2). Suchopár a kol. ve své práci zmiňuje pokles spotřeby anxiolytik oproti nárůstu antidepresiv (1). Benzodiazepiny jsou dnes doporučeny jen pro překlenutí nejtěžšího období na začátku léčby úzkosti (26). Lékem volby jsou antidepresiva, doporučená především SSRI (32), s čímž souhlasí i jejich spotřeba (1). Ve výsledcích diplomové práce tento trend sleduje venlafaxin se vzrůstem spotřeby 3,0krát za pozorované období a víceméně i duloxetin, který má taktéž indikaci pro léčbu GAD a jehož spotřeba vzrůstá, přestože je oproti spotřebě venlafaxinu velmi nízká. Nejvyšší spotřeba venlafaxinu je pozorována u síly 150 mg a 70 mg. Oproti nim je síla 50 mg předepisována mnohem méně často a výskyt síly 37,5 mg v databázi byl pouze v letech 2009–2011 a v roce 2013. Nízká spotřeba u nižších sil venlafaxinu by mohla být

způsobena faktem, že se u většiny diagnóz nejedná o terapeutickou dávku. U depresí a zvláště u úzkostných poruch je potřeba vyšších dávek (225 mg/den) (2).

Relativní spotřeba duloxetinu vzrůstá ještě dynamičtěji než spotřeba venlafaxinu – 3,4krát. Hodnota jeho spotřeby je však přibližně tričtinásobně nižší než u venlafaxinu, proto nemá tak výrazný vliv na celkovou spotřebu duálních antidepresiv v ČR. Abnormálně nízkou spotřebu duloxetinu v ČR zmiňuje i Suchopár a kol. (1). Důvodem nárůstu spotřeby duloxetinu může být jeho místo v léčbě bolesti, zvláště pak v léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti, pro kterou má duloxetin schválenou indikaci a patří mezi léčiva první volby (129).

Otázkou zůstává, proč je spotřeba duloxetinu tak nízká. V případě volby mezi dvěma skupinami léčiv první linie v léčbě neuropatické bolesti – gabapentinoidy a SNRI – mohou hrát roli komorbidity. Pacienti, u kterých je neuropatická bolest provázena depresí, jsou častěji léčeni antidepresivy, a naopak pro pacienty, kteří kvůli bolestem trpí nespavostí, budou volena antikonvulziva ze skupiny gabapentinoidů, mezi jejichž nežádoucí účinky patří i ospalost. Dalším důvodem, proč dát přednost antikonvulzivům v léčbě neuropatické bolesti, může být interakční potenciál SNRI na cytochromu P450 (130; 131).

S největší dynamikou se zvyšuje spotřeba léčivých přípravků s obsahem mirtazapinu 15 mg, kde objem spotřeby narostl 6,1krát a které se úspěšně tzv. off-label podávají na léčbu nespavosti (132). Mirtazapin je doporučen zvláště u dlouhodobé insomnie a je vhodný u seniorů (20). Spotřeba hypnotik a sedativ v ČR se dle údajů OECD pohybovala v rozmezí od 16,0 DID za rok 2008 do 20,9 DID za rok 2017 a má vzestupný trend (7). Častější předepisování antidepresiv v terapii insomnie by mohlo pomoci snížit spotřebu hypnotik. Léčba nespavosti mirtazapinem, a obecně antidepresivy, se však nutně pojí s individuálním přístupem lékaře a farmaceuta. Lékařem musí být posouzena snášenlivost mirtazapinu pacientem a zvoleno vhodné dávkování. Dávka musí být dostatečná, ale ne příliš vysoká, aby se zabránilo projevu nežádoucích účinků léčiva (3). Není doporučována vyšší dávka než 30 mg mirtazapinu na noc (133). Mimo jiné i v léčbě nespavosti by pacient měl být upozorněn na zpožděný nástup účinku léčiva, tak aby léčivo nebylo vysazeno předčasně, kdyby pacient došel k závěru, že neúčinkuje (3). Další překážkou v léčbě insomnie pomocí mirtazapinu může být fakt, že je mirtazapin oproti ostatním antidepresivům spojen s rizikem syndromu neklidných nohou nebo periodických pohybů končetin, které samy o sobě narušují spánek (134).

Jak je patrné z uvedených informací, spotřeba antidepresiv by mohla být ovlivněna ne tak nárůstem prevalence onemocnění jako spíš rozšířením indikací pro antidepresiva, takže její

vzestup není zcela negativní. Přesto by jednou z variant, jak zpomalit růst spotřeby antidepresiv, mohlo být častější využívání psychoterapie pro léčbu lehkých a středně těžkých forem onemocnění. Psychoterapie může v lehčích případech pomoci sama o sobě a v těžších potencuje účinek léčiv (35). Psychoterapii je možné využít v léčbě mírné depresivní poruchy (20), GAD (32), panické poruchy (35), OCD (37), PTSD (43) i sociální fobie (40). Pomáhá pacientům vyznat se v jejich pocitech a získat nad nimi kontrolu (32). Důvodem proč psychoterapie není tak častou formou léčby může být jak nedostatek psychoterapeutů, tak nutnost aktivního přičinění pacienta na své léčbě, které pro někoho může být stresující (54).

Limitem diplomové práce je fakt, že analyzovaná databáze SÚKL vychází z pravidelných hlášení distributorů o dodávaných léčivých přípravcích (dle pokynu DIS-13, Hlášení dodávek distribuovaných humánních léčivých přípravků) (119). Z těchto údajů není možné zjistit informace o pacientech ani o předepisujících lékařích. Léčivé přípravky nemusely být předepsány ani expedovány. Část léčivých přípravků mohla exspirovat, ať už v lékárně nebo u pacientů, a být zlikvidována. Zároveň z těchto údajů není možné získat informace, na jaké diagnózy byla léčiva předepsána a jaké síly byly užívány na která onemocnění, ani zda pacienti léčiva řádně užívali.

## ZÁVĚR

Spotřeba duálních antidepresiv v ČR stoupá a zvyšuje se i jejich podíl na celkové spotřebě antidepresiv v ČR (10). Nejvyšší spotřebu v DID vykazuje ze skupiny SNRI venlafaxin a ze skupiny NaSSA mirtazapin. V případě mianserinu je dokonce patrný klesající trend ve spotřebě. Spotřeba by mohla být ovlivněna ne tak nárůstem prevalence onemocnění jako spíš rozšířením indikací duálních antidepresiv, takže její vzestup nelze hodnotit negativně. Pozitivně může být hodnocena vyšší dostupnost vhodných a tolerovaných léčiv, přesto by jednou z variant, jak zpomalit růst spotřeby antidepresiv mohlo být častější využití psychoterapie u úzkostných poruch a u lehčích forem deprese.

Pro rozšíření informací v oblasti spotřeby duálních antidepresiv bude do budoucna vhodné analyzovat data SÚKL o finanční stránce spotřeby. Jejich zhodnocení by pak mohlo pomoci objasnit výše zmíněné trendy ve spotřebě.

## SEZNAM GRAFŮ

<b>Graf 1</b> Spotřeba antidepresiv v ČR v porovnání se státy OECD.....	36
<b>Graf 2</b> DID venlafaxinu v letech 2008–2018 .....	49
<b>Graf 3</b> Rozložení spotřeby venlafaxinu podle síly předepsaného balení .....	49
<b>Graf 4</b> DID duloxetinu v letech 2008–2018 .....	51
<b>Graf 5</b> Rozložení spotřeby duloxetinu podle síly předepsaného balení .....	51
<b>Graf 6</b> DID mirtazapinu v letech 2008–2018 .....	53
<b>Graf 7</b> Rozložení spotřeby mirtazapinu podle síly předepsaného balení .....	53
<b>Graf 8</b> DID mianserinu v letech 2008–2018 .....	55
<b>Graf 9</b> Rozložení spotřeby mianserinu podle síly předepsaného balení.....	55
<b>Graf 10</b> DID duálních antidepresiv .....	56
<b>Graf 11</b> Podíl venlafaxinu, duloxetinu, mirtazapinu a mianserinu na celkové spotřebě duálních antidepresiv .....	57
<b>Graf 12</b> Podíl spotřeby duálních antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v České republice .....	59



## SEZNAM TABULEK

<b>Tabulka 1</b> Deprese jako nežádoucí účinek a komorbidita (15; 24).....	19
<b>Tabulka 2</b> Účinky noradrenalinu a serotoninu na organismus.....	20
<b>Tabulka 3</b> Průběh terapie při podání antidepresiva (25).....	21
<b>Tabulka 4</b> Nežádoucí účinky venlafaxinu (1; 89).....	39
<b>Tabulka 5</b> Nežádoucí účinky duloxetinu (103).....	41
<b>Tabulka 6</b> Spotřeba venlafaxinu v letech 2008–2018.....	48
<b>Tabulka 7</b> Spotřeba duloxetinu v letech 2008–2018.....	50
<b>Tabulka 8</b> Relativní spotřeba mirtazapinu v letech 2008–2018.....	52
<b>Tabulka 9</b> Relativní spotřeba mianserinu v letech 2008–2018.....	54
<b>Tabulka 10</b> Procentuální podíl duálních antidepresiv na jejich celkové spotřebě.....	57
<b>Tabulka 11</b> Podíl spotřeby duálních antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v České republice.....	58

## SEZNAM ZKRATEK

ATC/DDD – Anatomical Therapeutic Chemical classification system/Defined Daily Dose

ATC – anatomicko-chemicko-terapeutický systém klasifikace léčiv

BDNF – brain-derived neurotrophic factor

CNS – centrální nervová soustava

CYP – cytochrom P450

ČR – Česká republika

DDD – definovaná denní dávka

DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

DIS – pokyn pro distributory léčiv

DUR – Drug Utilisation Review

DUE – Drug Utilisation Evaluation

EBM – Evidence Based Medicine

EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky

EuroDURG – European Drug Utilization Research Group

FDA – Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv

GAD – generalizovaná úzkostná porucha

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

MAO – monoaminoxidáza

MKN – Mezinárodní klasifikace nemocí

NaSSA – noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva

NDRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

OCD – obsedatně-kompulzivní porucha

OECD – Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj

PD – panická porucha

PTSD – posttraumatická stresová porucha

RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SP – sociální fobie

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TCA – tricyklická antidepresiva

WHO – Světová zdravotnická organizace

WHOCC – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

## CITOVANÁ LITERATURA

1. SUCHOPÁR J., PROKEŠ M., SUCHOPÁR O. Spotřeba antidepresiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia*. 2016, 26(6), 560–566.
2. MOHR P., KOPEČEK M., BRUNOVSKÝ M., et al. *Klinická psychofarmakologie*. Maxdorf Jessenius: Praha, 2017. ISBN 9788073455460.
3. PRETL M., SMOLÍK P., KONŠTACKÝ S. Nespavost Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha, 2017. ISBN 978-80-86998-93-0.
4. About Pharmacoepidemiology. International Society for Pharmacoepidemiology [online]. [cit. 2020-04-17]. Available from: <https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/about-pharmacoepidemiology/>.
5. WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHOCC. Introduction to Drug Utilization Research [online]. WHO: Oslo, 2003 [cit. 2018-11-04]. ISBN 924156234X. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42627>.
6. VLČEK J., DALECKÁ R., KOBLIHOVÁ H., et al. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky, 2., přeprac. a rozš. vyd.* Remedia: Praha, 2005. ISBN 80-903555-0-1.
7. Pharmaceutical Market: Pharmaceutical consumption. OECD Statistics [online]. Organisation for Economic Co-operation and Development, 2019 [cit. 2020-01-08]. Available from: <https://stats.oecd.org/>.
8. SANSONE R.A., SANSONE L.A. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014, 11(3-4), 37-42.
9. JILANI T.N., GIBBONS J.R., FAIZY R.M., et al. Mirtazapine. In: StatPearls [online]. StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2020, Updated 2020 Apr 11 [cit. 2020-04-22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519059/>.
10. OECD.Stat Web Browser User Guide. OECD Statistics [online]. 2013 [cit. 2020-04-17]. Available from: [https://stats.oecd.org/Content/themes/OECD/static/help/WBOS%20User%20Guide%20\(EN\).PDF](https://stats.oecd.org/Content/themes/OECD/static/help/WBOS%20User%20Guide%20(EN).PDF).

11. KOBLIHOVÁ H., VYTRÍŠALOVÁ M., VLČEK J. Role farmakoepidemiologie ve výzkumu léčiv, Summer Course Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Remedica. 2006, 16(4), 450–452.
12. History. International Society for Pharmacoepidemiology [online]. [cit. 2018-11-04]. Dostupné z: <https://www.pharmacoepi.org/eurodurg/history/>.
13. WHOCC. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [online]. Updated: 2019 Jun 11 [cit. 2020-04-23]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/who\\_collaborating\\_centre/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/who_collaborating_centre/).
14. Statut SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2013 [cit. 2020-01-11]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/statut-sukl>.
15. Purpose of the ATC/DDD system. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [online]. Updated 2018 Feb 07 [cit. 2019-02-19]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/).
16. KUBÍNEK R. Deprese v ordinaci praktického lékaře. Medicína pro praxi. 2011, 8(10), 424–427.
17. MARTÍNKOVÁ J. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů, 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Grada: Praha, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4.
18. RANG H.P., DALE M.M., RITTER J.M., et al. Rang and Dale's Pharmacology, 6th ed. Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia, 2007. ISBN 9780443069116.
19. PRAŠKO J., PRAŠKOVÁ H., PRAŠKOVÁ J. Deprese a jak ji zvládat. Portál: Praha, 2003. ISBN 80-7178-809-0.
20. RABOCH J., ČERVENÝ R. Deprese: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha, 2018. ISBN 978-80-88280-05-7.
21. OECD. Health at a Glance 2017 [online]. OECD: Paris, 2017 [cit. 2020-01-12]. ISBN 9789264280397. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/sites/health\\_glance-2017-12-en/index.html?itemId=/content/component/health\\_glance-2017-12-en](https://www.oecd-ilibrary.org/sites/health_glance-2017-12-en/index.html?itemId=/content/component/health_glance-2017-12-en).
22. HERMAN E., PRAŠKO J., SEIFERTOVÁ D. Konziliární psychiatrie. Medical Tribune: Praha, 2007. ISBN 978-80-903708-9-0.

23. KHAWAJA I.S., WESTERMEYER J.J., GAJWANI P., et al. Depression and Coronary Artery Disease The Association, Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009, 6(1), 38–51.
24. LÜLLMANN H., MOHR K., HEIN L. Barevný atlas farmakologie, vyd. 3., české. Grada: Praha, 2007. ISBN 978-80-247-1672-5.
25. VLČEK J., FIALOVÁ D., KULIČ F., et al. *Klinická farmacie I*. Grada: Praha, 2010. ISBN 978-80-247-3169-8.
26. DREHER J. *Psychofarmakoterapie stručně, jasně, přehledně*. Grada: Praha, 2017. ISBN 978-80-271-0133-7.
27. DOLEŽAL M. *Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém*. Karolinum: Praha, 2013. ISBN 978-80-246-2382-5.
28. KOMBHOLZ R. Farmakologicky navozená deprese. *Psychiatrie pro praxi*. 2008, 9(5), 209–212.
29. ROGERS D., PIES R. General Medical Drugs Associated with Depression. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008, 5(12), 28-41.
30. BANDELOW B., MICHAELIS S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015, 17(3), 327–335.
31. TYRER P., BALDWIN D. Generalised anxiety disorder. *Lancet*. 2006, 368(9553), 2156-2166.
32. PRAŠKO J. *Jak zvládnout generalizovanou úzkostnou poruchu*. Galén: Praha, 2009. ISBN 978-80-7262-631-1.
33. KESSLER R.C., PETUKHOVA M., SAMPSON N.A., et. al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2012, 21(3), 169-184.
34. LOCKE A.B., KIRST N., SHULTZ C.G. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2015, 91(9), 617-24.
35. PRAŠKO J.P., PRAŠKOVÁ H., VAŠKOVÁ K., a kol. *Panická porucha a jak ji zvládat*, druhé vydání. Galén: Praha, 2012. ISBN 978-80-7262-424-9.

36. MARKOVÁ E., VENGLÁŘOVÁ M., BABIAKOVÁ M. Psychiatrická ošetrovatelská péče. Grada: Praha, 2006. ISBN 80-247-1151-6.
37. PRAŠKO J., PRAŠKOVÁ H. Obsedantně-kompulzivní porucha a jak ji zvládat. Galén: Praha, 2008. ISBN 978-80-7262-531-4.
38. PITTENGER C., BLOCH M.H. Pharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2014, 37(3), 375-391.
39. BALACHANDER S., KODANCHA P.G., ARUMUGHAM S.S., et al. Effectiveness of Venlafaxine in Selective Serotonin Reuptake Inhibitor–Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2019, 39(1), 82-85.
40. PRAŠKO J., VYSKOČILOVÁ J., PRAŠKOVÁ J. Sociální fobie a její léčba: příručka pro lidi se sociální fobií. Galén: Praha, 2008. ISBN 978-80-7262-580-2.
41. CAHILL S.P., PONTOSKI K. Post-Traumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder I: Their Nature and Assessment Considerations. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005, 2(4), 14-25.
42. PRAŠKO J., PAŠKOVÁ B., SOUKUPOVÁ N., et al. Posttraumatické stresové poruchy – I. díl: Klinický obraz a etiologie. *Psychiatrie pro praxi*. 2001, (4), 157-160.
43. LEE D.J., SCHNITZLEIN C.W., WOLF J.P., et al. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: Systematic review and meta-analyses to determine first-line treatments. *Depression and Anxiety*. 2016, 33(9), 792-806.
44. HOSKINS M., PEARCE J., BETHELL A., et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2015, 206(2), 93-100.
45. AKIKI T.J., ABDALLAH C.G., BETHELL A., et al. Are There Effective Psychopharmacologic Treatments for PTSD?: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018, 80(3), 93-100.
46. BLACK D.W., GRANT J.E. DSM-5 guidebook: The essential companion to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing: Washington, DC, 2014. ISBN 978-1-58562-465-2.
47. GARCIA R. Neurobiology of fear and specific phobias. *Learning & Memory*. 2017, 24(9), 462-471.

48. Specific phobias. Mayo Clinic [online]. Updated 2016 Oct 19 [cit. 2020-04-29]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/specific-phobias/diagnosis-treatment/drc-20355162>.
49. HERMAN E., PRAŠKO J., HOVORKA J. Somatoformní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*. 2004, (5), 270-272.
50. MCKAY G.A., REID J.L., WALTERS M.R. Lecture notes, *Clinical pharmacology and therapeutics*, 8th ed. Wiley: Chichester, 2010. ISBN 978-1-4051-9778-6.
51. KALINA K. *Psychoterapeutické systémy a jejich uplatnění v adiktologii*. Grada: Praha, 2013. ISBN 978-80-247-4361-5.
52. Center for Substance Abuse Treatment. Chapter 7—Brief Psychodynamic Therapy. In: *Brief Interventions and Brief Therapies for Substance Abuse* [online]. Health Services Administration (US): Rockville (MD), 1999 [cit. 2020-04-22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64952/>.
53. VYBÍRAL Z., ROUBAL J. *Současná Psychoterapie*. Portál: Praha, 2010. ISBN 978-80-7367-682-7.
54. Cognitive behavioral therapy. InformedHealth.org [online]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Cologne, Updated 2016 Sep 08 [cit. 2020-03-31]. Available from: <https://www.informedhealth.org/cognitive-behavioral-therapy.2136.en.html>.
55. KAMENOV K., TWOMEY C., CABELLO M., et al. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017, 47(3), 414-425.
56. GILRON I, BARON R a JENSEN T. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2015, 90(4), 532-545 [cit. 2020-04-01]. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.01.018. ISSN 00256196. Dostupné z: <https://linkinghub.el>.
57. SPC Biston. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 6.6.2012 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
58. KOZÁK J., ČERNÝ R., BOJAR M. Neuropatická bolest – přehled současných diagnostických možností a farmakoterapie. *Remedia*. 2002, 12(6), 397-408.



59. AMBLER Z., BEDNAŘÍK Z., KELLER O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti [online]. Neuromuskulární sekce České neurologické společnosti [cit. 2020-03-21]. Dostupné z: <https://www.neuromuskularni-sekce.cz/index.php?pg=odborne-materialy--doporučeny-postup-pro-lecibu-neuropaticke-bolesti>.
60. JÄNIG W., LEVINE J.D., MICHAELIS M. Chapter 10. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Progr Brain Res.* 1996, (113), 161-184.
61. ASLAM A., SINGH J., RAJBHANDARI S. Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. *Pain Research and Treatment.* 2014, 1-7.
62. SPC Cymbalta. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-03-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
63. AIYER R., BARKIN R.L., BHATIA A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Medicine.* 2017, 18(10), 1999–2012.
64. NIV D., MALTSMAN-TSEIKHIN A. Postherpetic Neuralgia: The Never-Ending Challenge. *Pain Practice.* 2005, 5(4), 327-340.
65. GAWECKA E., VIKEN O. Postherpetic neuralgia: New hopes in prevention with adult vaccination and in treatment with a concentrated capsaicin patch. *Scandinavian Journal of Pain.* 2012, 3(4), 220-228.
66. CALANDRE E.P., RICO-VILLADEMOROS F., SLIM M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2015, 16(9), 1347-1368.
67. HÄUSER W., FITZCHARLES M.A. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2018, 20(1), 53-62.
68. FARSHCHIAN N., ALAVI A., HEYDARHEYDARI S., et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2018, 82(5), 787-793.
69. WANG F., WANG J., CAO Y., et al. Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine.* 2020, 45(5), 323-330.

70. LIPTON R.B., BIGAL M.E., DIAMOND M., et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007, 68(5), 343-349.
71. DEEN M., CHRISTENSEN C.E., HOUGAARD A., et al. Serotonergic mechanisms in the migraine brain – a systematic review. *Cephalalgia*. 2017, 37(3), 251-264.
72. FUJÁKOVÁ M., KOPEČEK M. Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi. *Klin Farmakol Farm*. 2012, 26(1), 29-37.
73. KOPEČEK, M. Preskripce psychofarmak a jejich ceny v ČR v letech 2003, 2005 a 2008. *Čes a slov psychiatr*. 2010, 106(2), 119-120.
74. HILLHOUSE T.M., PORTER J.H. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2015, 23(1), 1-21.
75. OWENS M.J., MORGAN W.N., PLOTT S.J., et al. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*. 1997, 283(3), 1305–1322.
76. PAPAKOSTAS G.I. Tolerability of Modern Antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2008, 69(suppl E1), 8-13.
77. CAVIEDES A., LAFOURCADE C., SOTO C., et al. BDNF/NF- $\kappa$ B Signaling in the Neurobiology of Depression. *Current Pharmaceutical Design*. 2017, 23(21), 3154-3163.
78. WALCZYSKOVÁ S., RESSNER P., HILSCHEROVÁ Š. Single Nucleotide Polymorphism p.Val66Met in BDNF Gene in the Czech Population. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2017, 80/113(5), 597-600.
79. SHIMIZU E., HASHIMOTO K., OKAMURA N., et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*. 2003, 54(1), 70-75.
80. BONNET U. Moclobemide: Therapeutic Use and Clinical Studies. *CNS Drug Reviews*. 2003, 9(1), 97-140.
81. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). Mayo Clinic [online]. Updated 2019 Sep 12 [cit. 2020-03-30]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/maois/art-20043992>.

82. SPC Aurorix. Databáze léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 21.9.2011 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
83. ANDERS M., ROTH J. Deprese v neurologické praxi. Galén: Praha, 2000. ISBN 80-86257-15-0.
84. MOHR P. Serotoninový syndrom - diagnostika, terapie, prevence. Psychiatrie pro praxi. 2001, (3), 117-120.
85. SPC Fevarin. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 17.8.2011 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
86. SPC Zolof. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 12.12.2019 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
87. BAREŠ M. Duální antidepresiva – použití v klinické praxi. Psychiatrie pro praxi. 2014, 15(3), 108-111.
88. OECD Health Statistics 2019 Definitions, Sources and Methods. OECD Statistics [online]. 2019 [cit. 2020-05-11]. Available from: <http://stats.oecd.org/wbos/fileview2.aspx?IDFile=6f2bfdca-6a41-4b50-9b47-b0a1a7d12a1e>.
89. JAIN R. Single-Action Versus Dual-Action Antidepressants. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004, 6(Suppl 1), 7–11.
90. SPC Olwexya. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 25.9.2019 [cit. 2020-03-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
91. BAUER M., THARMANATHAN P., VOLZ H.P., et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2009, 259(3), 172-85.
92. ŠTĚTKÁŘOVÁ I., HORÁČEK J., HUGO J. Léčba deprese u neurologických onemocnění. Maxdorf Jessenius: Praha, 2017. ISBN 978-80-7345-541-5.
93. SPC Elify. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 5.6.2019 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
94. TRAN P.V., BYMASTER F.P., MCNAMARA R.K., et al. Dual Monoamine Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2003, 23(1), 78-86.

95. RABOCH J. Venlafaxinum. *Remedia*. 2005, 15(1), 23-31.
96. MIROSSAY L., MOJŽIŠ J. *Základná farmakológia a farmakoterapia*. Equilibria: Košice, 2009. ISBN 978-80-89284-43-6.
97. SHELTON R.C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. In: MACALUSO M., PRESKORN S.H., ed. *Antidepressants. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 250 [online]. Springer: Cham, 2019 [cit. 2020-04-21]. ISBN 978-3-030-10949-3. Available from: [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_164](https://doi.org/10.1007/164_2018_164).
98. FIŠAR Z., RABOCH J. Serotonergní účinky antidepresiv. *Čes a slov Psychiatr*. 2011, 107(2), 115-120.
99. HULISZ D., LAGZDINS M. Drug-Induced Hypertension. *US Pharmacist*. 2008, 33(9), HS11-HS20.
100. KENT J.M. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *The Lancet*. 2000, 355(9207), 911-918.
101. GOLDSTEIN D.J., LU Y., DETKE M.J., et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005, 116(1), 109-118.
102. Duloxetine. DrugBank [online]. [cit. 2020-04-22]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00476>.
103. WERNICKE J.F., GAHIMER J., YALCIN I., et al. Safety and adverse event profile of duloxetine. *Expert Opin Drug Saf*. 2005, 4(6), 987-93.
104. BENOLIEL R., SHARAV Y. Chapter 16 - Pharmacotherapy of chronic orofacial pain. In: *Orofacial Pain and Headache* [online]. Elsevier, 2008 [cit. 2020-04-17]. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7234-3412-2.10016-1>.
105. PRAŠKO J., BULIKOVÁ B., SIGMUNDOVÁ Z. *Depresivní porucha a jak ji překonat*, 2. vydání. Galén: Praha, 2012. ISBN 978-80-7262-656-4.
106. SPC Mirtazapin Mylan. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 3.1.2011 [cit. 2020-04-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
107. Mirtazapine. DrugBank [online]. [cit. 2020-04-22]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00370>.
108. ANDERS M., KITZLEROVÁ E. Mirtazapinum. *Remedia*. 2004, 14(5), 386-397.

109. HOLM K.J., MARKHAM A. Mirtazapine. *Drugs*. 1999, 57, 607–631.
110. STAHL S.M. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*, 2nd ed. Cambridge University Press: New York (NY), 2000. ISBN 0521641543.
111. VÁVROVÁ J., KEMLINK D. Syndrom neklidných nohou a periodické pohyby končetin v interní praxi. *Interní medicína*. 2011, 13(3), 134–137.
112. SPC Lerivon. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 31.1.2020 [cit. 2020-04-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
113. Mianserin. DrugBank [online]. [cit. 2020-04-21]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06148>.
114. BORZOVÁ C. Léčba nespavosti u pacientů s depresí. *Remedia*. 2005, 15(6), 491-494.
115. CUNNINGHAM OWENS D. 11 - Clinical Psychopharmacology. In: *Companion to Psychiatric Studies*, 8th ed [online]. Elsevier, 2010 [cit 2020-04-23]. ISBN 978-0-7020-3137-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3137-3.00011-5>.
116. Hypománie. Velký lékařský slovník [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/lexikon-pojem/hypomanie-2>.
117. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology [online]. Updated 2019 Dec 16 [cit. 2020-04-07]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N06AX&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06AX&showdescription=no).
118. Sdělení SÚKL ze dne 5.12.2012 (2). Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 5. 12. 2012 [cit. 2020-03-09]. Dostupné z: [http://www.sukl.cz/file/73513\\_1\\_1](http://www.sukl.cz/file/73513_1_1).
119. DIS-13 verze 7.1. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/dis-13-verze-7-1?highlightWords=dis-13>.
120. Počet obyvatel v obcích - k 1.1.2018. Český statistický úřad [online]. 30.4.2018 [cit. 2020-04-07]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/pocet-obyvatel-v-obcich-see2a5tx8j>.
121. DE SILVA V.A., HANWELLA R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012, 27(1), 8-16.
122. WATANABE N., OMORI I.M., NAKAGAWA A., et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, (12).

123. Olwexya 75mg cps pro 28. Ceny a úhrady, Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-04-16]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0024973&tab=prices>.
124. Duloxetin +Pharma 60mg cps etd 30. Ceny a úhrady, Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-04-16]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0212610&tab=prices>.
125. Miratzapin Sandoz 15mg tbl flm 30. Ceny a úhrady, Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-04-16]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0107639&tab=prices>.
126. Lerivon, 30 mg tbl flm 20. Ceny a úhrady, Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2020-04-21]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0225402&tab=prices>.
127. SERRETTI A., MANDELLI L. Antidepressants and Body Weight. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010, 71(10), 1259-1272.
128. Hlášení o zahájení, přerušení a ukončení uvádění léčivého přípravku na trh. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-04-21]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/modules/marketreport/index.php?h=index&a=search&data%5BNAME%5D=lerivon&data%5Bcode>.
129. BEDNAŘÍK J. H4-1 Diabetická polyneuropatie. *Cesk Slov Neurol N*. 2013, 76(109, Suppl 2), 2S16.
130. FORNASARI D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain and Therapy*. 2017, 6(S1), 25-33.
131. SPC Gabapentin-Teva. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 2013 [cit. 2020-04-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
132. WIEGAND M.H. Antidepressants for the Treatment of Insomnia. *Drugs*. 2008, 68(17), 2411-2417.
133. ZÁVĚŠICKÁ L. Chronická nespavost. *Psychiatrie pro praxi*. 2014, 15(1), 9-14.

134. KOLLA B.P., MANSUKHANI M.P., BOSTWICK J.M. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2018, 38, 131-140.