

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

**Sledování spotřeby antidepresiv v letech 2000 – 2004**  
**ve VZP ČR**

(rigorózní práce)

Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Jana Suchánková, Ph.D.

Vedoucí katedry: prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc.

Plzeň 2005

Mgr. Jaroslava Fousová

## **Poděkování**

Děkuji vedoucí rigorózní práce PharmDr. Janě Suchánkové, Ph.D. za odborné vedení rigorózní práce, za její ochotu při poskytnutí cenných rad a informací. Zároveň tímto děkuji odborným pracovištím MZ ČR a VZP za poskytnutí dat a součinnost při tvorbě této práce, jmenovitě děkuji Ing. Vratislavu Matysovi, řediteli ekonomického úseku VZP za jeho vstřícnost a ochotu.

## **Obsah**

<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	7
<b>1 Úvod</b> .....	10
<b>2 Teoretická část</b> .....	11
<b>2.1 DEPRESE</b> .....	11
2.1.1. Rizikové faktory.....	11
2.1.2. Příčiny vzniku onemocnění.....	11
2.1.3. Patofyziologie onemocnění.....	12
2.1.4. Klasifikace onemocnění.....	13
2.1.4.1. Depresivní epizoda.....	13
2.1.4.2. Rekurentní depresivní epizoda .....	13
2.1.4.3. Trvalé poruchy nálad .....	13
2.1.4.4. Bipolární (maniodepresivní) porucha .....	13
2.1.4.5. Sezónní afektivní porucha.....	14
2.1.4.6. Reaktivní porucha nálady .....	14
2.1.4.7. Smíšeně úzkostně depresivní porucha.....	14
2.1.4.8. Krátká rekurentní depresivní porucha.....	14
2.1.4.9. Poporodní deprese.....	14
2.1.4.10. Deprese v menopauze .....	15
2.1.4.11. Larvovaná deprese .....	15
2.1.4.12. Deprese v pozdním věku.....	15
2.1.4.13. Deprese při tělesném onemocnění .....	15
2.1.5. Příznaky deprese .....	16
2.1.6. Terapie.....	16
<b>2.2. ANTIDEPRESIVA</b> .....	17
2.2.1. Historický vývoj antidepresiv .....	17
2.2.2. Tricyklická antidepresiva (thymoleptika 1.generace).....	18
2.2.2.1. Farmakokinetika.....	18
2.2.2.2. Indikace.....	18
2.2.2.3. Akutní intoxikace.....	18
2.2.2.4. Nežádoucí účinky.....	19
2.2.2.5. Lékové interakce .....	19
2.2.2.6. Zástupci TCA.....	20
2.2.2.6.1. Amitriptylin.....	20
2.2.2.6.2. Nortriptylin .....	20
2.2.2.6.3. Imipramin.....	20
2.2.2.6.4. Clomipramin .....	21
2.2.2.6.5. Dosulepin .....	21
2.2.3. Atypická antidepresiva (Thymoleptika 2.generace).....	21
2.2.3.1. Zástupci antidepresiv 2. generace.....	22
2.2.3.1.1. Dibenzepin .....	22
2.2.3.1.2. Maprotilin.....	22

2.2.3.1.3. Mianserin .....	22
2.2.3.1.4. Trazodon .....	23
2.2.4. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (thymoleptika 3.generace).....	24
2.2.4.1. Nežádoucí účinky.....	25
2.2.4.2. Interakce.....	26
2.2.4.3. Zástupci SSRI .....	26
2.2.4.3.1. Sertralin.....	26
2.2.4.3.2. Citalopram.....	27
2.2.4.3.3. Escitalopram .....	28
2.2.4.3.4. Fluoxetin .....	28
2.2.4.3.5. Paroxetin .....	29
2.2.5. Thymoleptika 4.generace .....	30
2.2.5.1. Zástupci antidepresiv 4. generace.....	30
2.2.5.1.1. Venlafaxin .....	30
2.2.5.1.2. Mirtazapin .....	31
2.2.6. Tianeptin .....	32
2.2.7. Inhibitory monoaminoxidázy ( thymoeriktika, energizéry).....	32
2.2.7.1. Interakce IMAO .....	33
2.2.7.2. IMAO 1.generace.....	33
2.2.7.3. IMAO 2. generace.....	34
2.2.8. Thymoprofylaktika.....	34
2.2.8.1. Lithium.....	34
2.2.8.2. Ostatní .....	34
2.2.9. Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum).....	34
2.2.10. Interakce antidepresiv .....	35
2.2.10.1. Cytochrom P450 - monooxygenázový systém .....	35
2.2.11. Antidepresiva a riziko sebevraždy .....	36
2.2.11.1. SSRI v dětském věku a riziko sebevraždy.....	37
2.2.12. Deprese v graviditě a v období laktace .....	37
2.2.13. Deprese ve stáří.....	38
2.2.14. Deprese při tělesných onemocnění .....	39
2.2.14.1. HIV/AIDS .....	39
2.2.14.2. Parkinsonova choroba.....	40
2.2.14.3. Epilepsie.....	40
2.2.14.4. Diabetes mellitus.....	40
2.2.14.5. Kardiovaskulární onemocnění .....	40
2.2.14.6. Nádorové onemocnění .....	41
2.2.15. Antidepresiva a léčba bolesti .....	41
2.2.15.1. Neuropatická bolest .....	41
2.2.15.2. Migréna .....	42
2.2.16. Volba antidepresiva .....	43
2.2.16.1. Proměnné související s lékem.....	43

2.2.16.1.1. Účinnost .....	43
2.2.16.1.2. Snášenlivost (nežádoucí účinky) .....	43
2.2.16.1.3. Bezpečnost .....	44
2.2.16.2. Proměnné související s pacientem .....	44
2.2.16.2.1. Věk .....	44
2.2.16.2.2. Pohlaví .....	45
2.2.16.2.3. Forma deprese .....	45
2.2.16.2.4. Symptomatologie .....	46
2.2.16.3. Vymývací periody při změnách antidepresiv .....	46
2.3. SPOTŘEBA LÉČIV .....	47
2.3.1. Definovaná denní dávka - DDD .....	48
2.3.2. Výpočet spotřeby v DDD .....	48
3 Experimentální část .....	49
3.1. Metodika .....	49
3.1.1. Informační zdroje .....	49
3.1.2. Počet pojištěnců VZP ČR .....	50
3.1.3. Sledovaná data .....	50
3.1.4. Použitá metoda .....	50
3.1.5. Způsob vyhodnocení .....	50
3.2. Výsledky .....	50
3.2.1. Spotřeba AD v letech 2000 - 2004 v DDD	
Tricyklická antidepresiva .....	50
3.2.1.1. Amitriptylin .....	50
3.2.1.2. Nortriptylin .....	51
3.2.1.3. Imipramin .....	52
3.2.1.4. Clomipramin .....	53
3.2.1.5. Lofepramin .....	54
3.2.1.6. Dosulepin .....	55
3.2.2. Druhá generace antidepresiv .....	56
3.2.2.1. Dibenzepin .....	56
3.2.2.2. Maprotilin .....	57
3.2.2.3. Mianserin .....	58
3.2.2.4. Trazodon .....	59
3.2.3. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu .....	60
3.2.3.1. Fluvoxamin .....	61
3.2.3.2. Fluoxetin .....	62
3.2.3.3. Paroxetin .....	63
3.2.3.4. Sertralin .....	64
3.2.3.5. Citalopram .....	65
3.2.3.6. Escitalopram .....	66
3.2.4. Antidepresiva 4. generace .....	67
3.2.4.1. Venlafaxin .....	67
3.2.4.2. Milnacipran .....	68

3.2.4.3. Mirtazapin.....	69
3.2.4.4. Bupropion .....	70
3.2.4.5. Reboxetin.....	71
3.2.4.6. Tianeptin.....	72
3.2.5. Inhibitory monoaminoxidázy .....	73
3.2.5.1. Tranylcypromin .....	73
3.2.5.2. Moclobemid.....	74
3.2.6. Rostlinná antidepresiva .....	75
3.2.6.1. Jarsin.....	75
3.2.7. Srovnání spotřeb jednotlivých skupin AD v DDD.....	76
3.2.7.1. Celková spotřeba všech skupin antidepresiv.....	77
3.2.7.2. Tricyklická antidepresiva .....	78
3.2.7.3. Druhá generace antidepresiv .....	79
3.2.7.4. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.....	80
3.2.7.5. Antidepresiva 4. generace .....	81
3.2.8. Srovnání spotřeby AD podle věkových kategorií .....	82
3.2.8.1. Tricyklická antidepresiva .....	83
3.2.8.2. Antidepresiva 2. generace .....	84
3.2.8.3. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.....	85
3.2.8.4. Antidepresiva 4. generace, moclobemid a Jarsin .....	86
3.2.9. Spotřeba AD v jednotlivých čtvrtletí roku .....	87
3.2.9.1. Celková spotřeba antidepresiv za jednotlivá čtvrtletí .....	88
3.2.9.2. Tricyklická antidepresiva .....	89
3.2.9.3. SSRI a moclobemid .....	90
3.2.9.4. Ostatní skupiny antidepresiv .....	92
4 Diskuse .....	101
5 Závěr .....	107
SEZNAM LITERATURY.....	108

## SEZNAM ZKRATEK

AD	antidepresivum
AIDS	syndrom získané imunodeficiency - acquired immunodeficiency syndrom
AISLP	automatizovaný informační systém léčivých přípravků
ATC	anatomicko-terapeutická-klasifikace
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CNS	centrální nervový systém
CYP-P450	cytochrom P450
DDD	definovaná denní dávka
DM	diabetes mellitus
DNRI	inhibitory dopaminergního a noradrenergního zpětného vychytávání
F	biologická dostupnost
FDA	food and drug administration
GABA	kyselina gaba-aminomáselná
GIT	gastrointestinální trakt
H1 receptory	histaminové receptory
5-HT	serotonin (5-hydroxytryptamin)
HIV	virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HVLP	hromadně vyráběný léčivý přípravek
IM	infarkt myokardu

IMAO	inhibitory monoaminoxidázy
IP3	inositoltrifosfát
i.v.	intravenózní
JIP	jednotka intenzivní péče
KVS	kardiovaskulární systém
m-CPP	meta-chlorofenylpiperazin
MAO	monoaminoxidáza
mg	miligram
MZ	Ministerstvo zdravotnictví
NaSSA	noradrenergní a specificky serotonergní inhibitory
NARI	inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NSAI	nesteroidní antirevmatika a antiflogistika
ODV	o-demethylvenlafaxin
p.o. podání	perorální podání (per os)
REM	rapid eye movement
RIMA	reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a nosadrenalinu
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TCA	tricyklická antidepresiva



$T_{max}$	čas maximální dosažené koncentrace
$T_{1/2}$	biologický poločas eliminace
$V_d$	distribuční objem
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WHO	Světová zdravotnická organizace

## 1 Úvod

Deprese je jednou z nečastějších nemocí, s jakou se v dnešní době lidé potýkají. Neléčená snižuje výrazně kvalitu života. I dnes jsou však mezi laickou veřejností často rozšířeny mýty, předsudky a pověry kolující o psychických onemocněních a jejich léčbě.

Cílem komplexní léčby je odstranit příznaky onemocnění, odstranit rizika relapsu a obnovit původní kvalitu života. Nejrozšířenější a ve většině případů také nejosvědčenější u všech typů deprese je použití antidepresiv. Léčba deprese je však také psychosociální. U lehčích forem může dostatečně pomoci i samotná psychoterapie. Optimální je však kombinace antidepresiv s psychoterapií. Terapeutická účinnost jednotlivých antidepresiv je podobná, rozdíly mohou být ve výskytu a intenzitě nežádoucích účinků. O výběru vhodného antidepresiva rozhoduje lékař, po poradě s pacientem a zvážení poměru zisku z léčby proti možným rizikům. V léčbě je nutno pokračovat dostatečně dlouho v dostatečné dávce.

V současnosti jsou na našem trhu dostupná starší tricyklická antidepresiva (zavedeny do praxe jako první v 60. letech), dále AD 2. generace i modernější SSRI a nejnovější atypická antidepresiva. Přicházejí cenově dostupnější generické přípravky. Vývoj antidepresiv směřuje ke specifitějším účinným látkám s lepší bezpečností a snášenlivostí.

V následující práci jsem pomocí rešerže shrnula dostupné nové poznatky ze zahraniční i naší literatury a zjistila, jak se měnila spotřeba antidepresiv u pojištěnců VZP ČR v letech 2000 – 2004. Při zpracovávání experimentální části jsem vycházela z dat poskytnutých Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Cílem bylo pokusit se nastínit trendy ve vývoji spotřeby antidepresiv v ČR.

## 2 Teoretická část

### 2.1 DEPRESE

Deprese je definována jako chorobná porucha nálady (afektivní porucha). Od normálního smutku se liší intenzitou, narůstáním intenzity v čase, trváním a neodklonitelností. (Burianová T. 2003)

Deprese je jedním z nejčastějších problémů. Podle údajů Světové zdravotnické organizace patří deprese mezi nejrozšířenější nemoci na světě. Téměř každý člověk má v životě příležitost depresi v různé formě osobně zažít nebo se setkat s člověkem který depresí trpí. Za posledních 20 let značně vzrostl počet lidí, kteří depresi trpí, což se považuje za následek dnešního způsobu života. Přesná prevalence není známa, ale z různých odhadů se předpokládá, že až u každého pátého člověka se alespoň jednou za život objeví klinicky významná deprese. Prevalence depresivního onemocnění se pohybuje mezi 2,6-5,5% u mužů, a 6-11,8% u žen. Klinickou depresí onemocní každý rok 5 % obyvatelstva nezávisle na věku. Ženy onemocní dvakrát častěji než muži. Objevuje se i u dětí, častější však je u dospělých. Vrchol pro obě pohlaví je v období od 25 do 44 let – nejčastěji kolem 40. roku. Existuje i určitá genetická predispozice. Pokud někdo onemocní depresí, existuje přibližně 80% pravděpodobnost, že k depresi bude docházet opakovaně. V 80% případů má periodický průběh a projevuje se opakovanými epizodami. (Burianová T.2003, Fričová V. 2003)

#### **2.1.1. Rizikové faktory**

Častá je u žen v období klimakteria, dále ve stáří, kde často navazuje na smutek po ovdovění nebo na odchod do důchodu. S vysokým rizikem je u žen spojeno období šestinedělí a mateřská dovolená, kdy žena tráví dlouhý čas v relativní izolaci. K dalším rizikovým faktorům patří osamělost, chudoba nebo příslušnost k minoritě. S vyšším rizikem deprese se pojí ta období života, kdy dochází k zásadním změnám, jako je puberta, narození dítěte, menopauza, stáří. (Praško J. 1998)

#### **2.1.2. Příčiny vzniku onemocnění**

Deprese se může objevit bez jakékoliv zevní příčiny nebo může vzniknout v důsledku silného negativního podnětu – např. ztráta blízké osoby, ztráta zaměstnání, finanční obtíže, rozvod... (Burianová T. 2003)

Příčiny lze rozdělit na primární a sekundární.

**Primární příčiny** jsou nejčastější. Přesné patogenetické mechanismy však nejsou známy. Nejdůležitějším predisponujícím faktorem je dědičnost, i když není nezbytná. Dále se uplatňuje stres a životní události, vliv rodinného prostředí, pohlaví, negativní způsob myšlení atd.

#### **Sekundární příčiny**

- vliv některých léčiv: antihypertenziva (reserpin, alfametyldopa, hydralazin, klonidin, guanetidin, beta-blokátory), diuretika, psychofarmaka (neuroleptika, barbituráty, benzodiazepiny, flurazepam), antikonvulziva (fenytoin, kyselina valproová, primidon), steroidy (estrogeny), kortikoidy, antiinfekční a protizánětlivé léky (sulfonamidy, antimalarika, aminoglykosidy, antituberkulotika, indometacin, ibuprofen) a některá ostatní léčiva (opiáty, cytostatika, perorální antidiabetika a další)
- infekční příčina: chřipka, virová pneumonie, virová hepatitida, infekční mononukleóza, AIDS, TBC
- endokrinní příčiny: hypotyreóza, Cushingova choroba, Addisonova choroba
- kolagenózy: lupus erythematoses, revmatoidní artritida
- neurologické příčiny: roztroušená skleróza, Parkinsonova choroba, poranění hlavy, epilepsie
- nutriční příčiny: alkohol, drogy
- neoplastické příčiny: mozkové nádory, generalizovaný karcinom,...

(Burianová T. 2003)

### **2.1.3. Patofyziologie onemocnění**

Jako nejčastější hypotéza vzniku deprese se udává porucha přenosu na neuronálním zakončení, který je zprostředkován neuronálními mediátory serotoninem, noradrenalinem a dopaminem. Jako nejdůležitější se zdůrazňuje chybění serotoninu v interneurální štěrbině, buď v důsledku snížené produkce v presynaptickém zakončení neuronu nebo zvýšeném zpětném vychytávání serotoninu z uvedené štěrbině.

Deprese je tedy stav související s deficitem neurotransmiterů v CNS. Depresivní poruchy se podobně jako i jiné psychické poruchy vyvíjí v závislosti na jejich deficitu. K tomuto poznání se dospělo pozorováním změn koncentrací neuromediátorů a jejich metabolitů v mozku, v mozomíšním moku nebo plazmě, ale i z vlastností receptorových a postreceptorových systémů, aktivovaných těmito neuromediátory.

Jako důvod dvojnásobného výskytu deprese u žen se udává biologická predispozice, která spočívá ve výbavě XX chromozomy. Jako další důvody se uvádějí vazba na monoaminoxidázy na X chromozomu, cyklické změny v životě ženy a psychologické predispozice (submise, pasivita, introverze, sociální závislost na mužích...) (Burianová T. 2003)

## **2.1.4. Klasifikace onemocnění**

### **2.1.4.1. Depresivní epizoda**

Depresivní epizoda se projevuje depresivní náladou, depresivním myšlením, snížením aktivity a tělesnými příznaky. Může se objevit v životě jednou nebo opakovaně. Rozvoji epizody může předcházet stresující životní událost, může se však také objevit bez vnější příčiny. Podle intenzity se dělí na formu mírnou, středně těžkou a těžkou.

### **2.1.4.2. Rekurentní depresivní porucha**

Porucha je charakterizována opakovanými epizodami deprese bez samostatných epizod mánie, možné jsou však krátké epizody hypomanie. Jednotlivé fáze trvají od 3 do 12 měsíců.

### **2.1.4.3. Trvalé poruchy nálad**

Jsou charakterizovány trvalou poruchou nálady v rámci osobnostních rysů. Patří mezi méně závažné typy deprese. Příznaky však trvají dlouhou dobu, často i léta. Dělí se na cyklotymii a dystymii.

- **Cyklotymie** – trvalá nestálost nálady se střídáním mírné deprese a mírné elevace.
- **Dystymie** – chronická subdepresivní nálada.

Jednou z hlavních charakteristik této poruchy je neschopnost cítit radost, nedostatek energie k překonávání každodenních nesnází a rezignace na prožívání příjemných aktivit.

### **2.1.4.4. Bipolární (maniodepresivní) porucha**

Tato porucha je méně častá – objevuje se asi u 10% lidí trpící depresí. Onemocní jí 1-2 lidé ze 100. U této poruchy se objevují jak cykly deprese, tak cykly mánie (=stav zvýšené aktivity, chorobně zvýšené nálady, zvýšeného sebevědomí, snížené potřeby spánku...) nebo povznesené nálady. Někdy dochází ke zvratu v náladě náhle a velmi rychle, ale častěji jsou přechody postupné. V mezidobí mezi jednotlivými fázemi je člověk

zpravidla zcela bez potíží. Fáze se objevují individuálně v různé frekvenci. Většinou převažují deprese, které jsou v poměru k mániím 7: 1. (Burianová T. 2003, Praško J. 1998)

#### **2.1.4.5. Sezónní afektivní porucha**

U některých lidí se objevují depresivní nálady s úbytkem energie, zhoršením výkonnosti a únavností pravidelně v podzimních měsících. Tyto zimní deprese často bývají spojeny s nadměrnou chutí na uhlohydráty a přibíráním na váze a též nadměrnou spavostí. Na jaře obvykle vymizí a velmi účinně se léčí fototerapií. Svými příznaky připomíná zimní spánek některých savců.

#### **2.1.4.6. Reaktivní porucha nálady**

Reaktivní deprese je přímým následkem akutního těžkého stresu či traumatu – k poruše by nedošlo bez jeho působení. Nejčastější ztrátou je úmrtí blízkého člověka, rozchod, rozvod, ztráta zaměstnání a mnoho dalších.

#### **2.1.4.7. Smíšená úzkostně – depresivní porucha**

U této poruchy se mísí příznaky úzkosti s příznaky deprese, ale žádných není tolik, aby umožňovaly diagnózu jedné z těchto poruch. Často bývá okolím podceňována.

#### **2.1.4.8. Krátká rekurentní depresivní porucha**

Je relativně vzácná a často ujde pozornosti odborníků. Depresivní epizody trvají zpravidla 2-3 dny a objevují se alespoň jednou za měsíc. Deprese přichází náhle po probuzení a je často velmi hluboká. Obvykle po třech dnech ochromení a polehávání se postižený člověk probudí s normální náladou. Epizody nemívají pravidelný cyklus a nelze je předvídat.

#### **2.1.4.9. Poporodní deprese**

V poporodním období se velmi často objevuje zhoršená nálada. 50 až 80% žen prožívá 3.- 4. den po porodu krátkou epizodu zhoršené nálady projevující se podrážděností, epizodami pláče a kolísáním nálady. Jsou vyčerpány, mají pocit, že na dítě nestačí. Tato změna je způsobena prudkým poklesem estrogenů a progesteronu. Nejčastější je u prvorodiček a spontánně odeznívá.

Déletrvající zhoršení nálady postihuje 10-15% žen po porodu. Plně vyjádřená depresivní epizoda se objevuje u 8,2-14,9% rodiček. Vyšší je u adolescentních matek-26%. Rozeznáváme 3 hlavní typy poporodních depresí.

- **Mateřské „blues“** – mírný, vymizí do 12. dne.
- **Poporodní deprese** – závažná psychická nemoc, obvykle se objevuje za 6-12 týdnů po porodu a projevuje se vyčerpaností, úzkostí, bezmocí....
- **Poporodní psychóza (laktační psychóza)** – vážné psychotické onemocnění ohrožující život matky i dítěte, objevuje se výjimečně (1-2 případy na 1000 porodů) nejčastěji od prvních 48-72 hodin po porodu až po několik týdnů. Objevují se bludy a halucinace a je nutná hospitalizace.

#### **2.1.4.10. Deprese v menopauze**

Je to nejčastějším obdobím deprese u žen. Na rozvoji se podílí řada faktorů biologických (rozsáhlé hormonální změny), psychologických ( pocit „zavírajících se dveří“...) a sociálních.

#### **2.1.4.11. Larvovaná deprese**

O ní mluvíme, když hlavním projevem poruchy jsou tělesné příznaky a porucha nálady je v pozadí, někdy dokonce není vůbec přítomná. Zpravidla velmi dobře zabírá na podání antidepresiv po předchozím vyloučení tělesné nemoci.

#### **2.1.4.12. Deprese v pozdním věku**

Objevuje se často a zpravidla bývá maskována tělesnými příznaky. Zvyšuje úmrtnost na tělesná onemocnění, ohroženy jsou obzvláště ženy, především ovdovělé, a lidé žijící v pečovatelských zařízeních. Často se opomíjí a pacienti jsou chybně léčeni na demence místo deprese.

#### **2.1.4.13. Deprese při tělesném onemocnění**

Deprese může být také spojena se souběžným tělesným onemocněním – může navazovat na ischemickou chorobu srdeční, vysoký krevní tlak, mozkovou příhodu, Parkinsonovu chorobu, cukrovku, revmatismus, sníženou činnost štítné žlázy, některá autoimunitní onemocnění jako je lupus erythematodes, apod. Může zhoršovat jejich průběh. Deprese může být také důsledkem užívání některých léků, alkoholu nebo drog.

### 2.1.5. Příznaky deprese

Psychopatologický obraz deprese charakterizuje tzv. negativní kognitivní triáda:

- negativní pohled na sebe
- negativní pohled na svět
- negativní pohled na budoucnost

Základním příznakem deprese je *adhedonie*, tj. neschopnost radovat se z činností, které zdravému člověku přinášejí radost a potěšení. Deprese negativně ovlivňuje běžné chování a jednání člověka, snižuje pracovní výkonnost až k jejímu vymizení – pacienti jsou v psychomotorickém útlumu. Hlavním příznakem je také porucha nálady – přetrvávající smutná nálada, pocit beznaděje, pesimismu. Pacienti ztrácí smysl života, ztrácí zájem o koníčky, trpí hypochondrickými a sebeobviňovacími úvahami a mohou mít též sebevražedné myšlenky. Existují individuální rozdíly co se týče příznaků a jejich rozsahu. Během deprese se vedle duševních příznaků objeví i řada příznaků tělesných, které mohou imitovat tělesnou nemoc. Deprese negativně ovlivňuje aktivitu, koncentraci a paměť, chuť k jídlu a trávení, sexuální apetence a potence, spánek....(Praško J. 1998, Burianová T. 2003, Fričová V. 2003)

### 2.1.6. Terapie

Deprese je jednou z nejlépe léčitelných psychických poruch. Její léčba by neměla být opomíjena, neboť pacientům působí značné psychické utrpení a eventuálně může zkrátit život. Většina depresivních pacientů se obrací se svými obtížemi na praktického lékaře. Zpravidla si stěžují na únavu a vyčerpanost, bolesti hlavy, nespavost, nechutenství apod. Teprve cílenými dotazy lze zjistit že nemocné nic netěší a že se na svou budoucnost dívají pesimisticky. (Burianová T. 2003)

Cílem komplexní léčby depresivních poruch je odstranit příznaky onemocnění, odstranit rizika relapsu a obnovit původní kvalitu života. K léčbě se používají léky – antidepressiva, biologická léčba – elektrokonvulzivní terapie, fototerapie a psychoterapie.

Léčba probíhá ve 3 etapách

- *akutní* – léčba akutní epizody deprese, cílem je zejména rychlé zmírnění a odstranění příznaků, tj. dosažení plné remise
- *udržovací* – nastupuje po odeznění akutní epizody deprese, cílem je udržet dosažené zlepšení po dobu 6 - 9 měsíců
- *profylaktická* – pokračuje více let, někdy i celý život, zejména u pacientů s opakovanými epizodami deprese, s bipolární poruchou či dystymií (Praško J. 1998)



## **2.2. ANTIDEPRESIVA**

Antidepressiva jsou léčiva, která se používají u poruch nálady – u pocitu patologického smutku, beznaděje a malomyslnosti. Do praxe byla zavedena v roce 1957 a první účinnou látkou byl imipramin. (Hartl J. 2000).

Fáze depresivní nálady je spojená s nedostatkem biogenních aminů na nervových synapsích v mozku. Poruchy aminů na synapsích v mozku (zejména noradrenalinu a serotoninu) a poruchy hormonální regulace (hormony nadledvinek, štítné žlázy, poruchy cirkadiálních rytmů) dlouhodobě udržují stav vyznačující se buď poklesem energie a apatií, nebo zvýšením úzkosti. Antidepressiva zvyšují postupně dostupnost biogenních aminů na synapsích, a tím pomáhají upravit biologickou rovnováhu v mozku a vedou tak k normalizaci. Společně se změnou v mozku dochází k úpravě hormonální regulace. Změna probíhá pozvolna a u většiny antidepressiv se efekt objeví až za 3 - 6 týdnů pravidelného podávání. (Praško J. 1998).

Léčba těmito látkami musí být soustavná a pravidelná, aby bylo dosaženo vyrovnané hladiny antidepressiva v organismu. Jelikož efekt léčby lze očekávat většinou až asi po měsíci, pacient by neměl během prvního měsíce léčby antidepressivum vysazovat nebo měnit. Pokud lék po 14 dnech nezabere, lze zvýšit dávkování. Antidepressiva se podávají dlouhodobě, eventuálně celoživotně a neměla by být vysazována bez konzultace s odborníkem, protože mohou vznikat abstinenční příznaky (nauzea, bolest hlavy, závratě, panika, úzkost, mánie...). Abstinenčním příznakům je možné se vyhnout postupným snižováním dávek po dobu 4 týdnů. Pro prevenci relapsu je třeba podávat antidepressiva minimálně 6 měsíců po počáteční odpovědi na léčbu a u pacientů s vysokým rizikem návratu choroby by měla léčba pokračovat minimálně 2 roky. Nejčastější příčinou selhání léčby je špatná compliance. Nespolupráce pacienta je dostatečnou indikací k injekčnímu podání. (Burianová T. 2003, Petrovic M. 2005)

### **2.2.1. Historický vývoj antidepressiv**

V 50. letech bylo náhodným pozorováním zjištěno, že jedno z tuberkulostatik má antidepressivní účinek. Tento poznatek vedl k vývoji inhibitorů monoaminoxidázy. V šedesátých letech došlo k náhodnému objevu antidepressivního působení imipraminu a velkému rozvoji antidepressiv 1. generace s tricyklickou strukturou. Další generace již byly vyvíjeny cíleně. AD se vyvíjela ve smyslu větší specifity a tím i lepší bezpečnosti a snášenlivosti. V 70. letech přichází 2. generace a v 80. letech SSRI jako zástupci

3.generace. V současné době jsou nejužívanější AD a mají široké indikační spektrum. Na trh již přicházejí generické přípravky a tak jsou i cenově dostupné. Snaha ještě zvýšit terapeutickou účinnost vedla k vývoji dualistických AD, která ovlivňují současně seroninergní a noadrenergní systémy. V 90. letech přicházejí receptorové modulátory (trazodon, mirtazapin) a AD s duálním mechanismem účinku (venlafaxin, milnacipran). K dispozici je také selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu – reboxetin. (Češková E. 6/2003)

### **2.2.2. Tricyklická antidepresiva (thymoleptika 1. generace)**

Tricyklická antidepresiva byla syntetizována modifikací fenothiazinu – deriváty dibenzazepinů (např. *imipramin*, *desipramin*, *klomipramin*), nebo thioxantenu – deriváty dibenzcykloheptenů (např. *amitriptylin*, *nortriptylin*). Používají se zhruba už 50 let. Kompetitivně se vážou na protein sloužící jako transportér pro vychytávání monoaminů (noradrenalin, 5-HT). Mají větší či menší afinitu k adrenergním, acetylcholinovým (M) a histaminovým (H<sub>1</sub>) receptorům, které blokují. Tyto receptorové vlivy jsou příčinou i řady jejich nežádoucích účinků a zvyšují možnosti lékových farmakodynamických interakcí. U zdravého člověka neovlivní náladu, mohou působit sedativně až hypnoticky, na počátku léčby se může objevit i přechodná dysforie. Antidepresivní účinek u nemocného je zpožděný a nastupuje po dvou až čtyřech týdnech podávání. (Lincová D.)

#### **2.2.2.1. Farmakokinetika**

Po p.o. podání se dobře absorbují, silně se váží na proteiny plazmy, kumulují se v některých tkáních – zejména v játrech. Pomalu se metabolizují v játrech, u řady látek vznikají aktivní metabolity – pomocí N – demethylace, oxidace kruhu...V další fázi metabolizace vznikají glukuronidy, které se eliminují žlučí.

#### **2.2.2.2. Indikace**

Mezi hlavní indikace patří deprese, úzkostné stavy – panická porucha, obsedantně konvulsivní porucha.

#### **2.2.2.3. Akutní intoxikace**

V případě předávkování hrozí vysoké riziko. Intoxikace TCA je často život ohrožující situací. Při dosažení toxické koncentrace se objevuje excitace, delirium, srdeční dysrytmie, křeče. Patří k nejčastějším sebevražedným prostředkům. V důsledku ovlivnění

mnoha orgánových systémů zahrnuje specifická léčba rychlý transport do nemocnice na JIP a monitorování základních životních funkcí. Kvůli mnohým potenciálním komplikacím je nutná následující léčba: monitoring kardiovaskulárních funkcí, podání aktivního uhlí, výplach žaludku, v případě kómatu intubace a kontrolovaná ventilace, blízko připravený defibrilátor.... (Fippel A. 2005)

#### **2.2.2.4. Nežádoucí účinky**

Tyto látky svým receptorovým působením ovlivňují zejména činnost kardiovaskulárního systému a CNS. Při podávání TCA existuje reálné riziko indukce deliriózních stavů (anticholinergní působení) zejména pak u starších nemocných. Dále významně snižují záchvatovitý práh. (Anders, Kott 1/2004).

- anticholinergní působení – suchost sliznic, zácpa, retence moči, poruchy akomodace, hrozí zhoršení u glaukomu s úzkým úhlem a u hypertrofie prostaty
- kardiovaskulární účinky vyvolané anticholinergním a katecholaminergním působením – posturální hypotenze, tachykardie, změny ve vodivosti s prodloužením vlny T na EKG, při dávkách nad 100 mg za den jsou spojeny s vyšším rizikem náhlé smrti (Ray W.A. 2001)
- antihistaminové působení v CNS – sedace, zvýšení tělesné hmotnosti
- ostatní nežádoucí účinky – přesmyk do mánie u bipolárních afektivních poruch, poruchy erekce a ejakulce díky narušení tonu sympatiku a parasympatiku, snížení křečového prahu (tremor horních končetin u starších pacientů). (Lincová D.)

#### **2.2.2.5. Lékové interakce**

Tricyklická antidepresiva jsou výrazně vázaná na plazmatické albuminy (až 95%) , takže jejich účinky mohou být zvyšovány souběžně podanými léky, které o tuto vazbu s nimi soutěží (např. kyselina acetylsalicylová, fenylobutazon a další). Rovněž na úrovni eliminace může docházet k interakcím s léky, které jsou odbourávány stejnými jaterními enzymy ( např. kortikoidy, neuroleptika). Během léčby je kontraindikován příjem alkoholu, jehož účinky antidepresiva neznámými mechanismy výrazně potencují. Může tak dojít k útlumu CNS až k nebezpečné depresi respirace, která může skončit i smrtí. Důsledné monitorování je nutné při podávání tricyklických antidepresiv u hypertoniků léčených antihypertenzivy. (Lincová D.)

## **2.2.2.6. Zástupci TCA**

### **2.2.2.6.1. Amitriptylin**

Má podobné thymoleptické antidepresivní účinky jako imipramin, ale má výraznější sedativní a antianxiózní účinky. Inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu ze synaptické štěrbinu stejnou měrou, a tím zvyšuje jejich biologickou dostupnost. (AISLP).

Z registrovaných HVLP přípravků obsahujících amitriptylin jako účinnou látku můžeme v ČR nalézt např. Amitriptylin Slovakofarma.

### **2.2.2.6.2. Nortriptylin**

Sekundární amin, je mohutnější inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu než serotoninu na rozdíl od amitriptylinu. Má také slabší anticholinergní působení než amitriptylin, ale poměrně silný účinek antihistaminový. Zlepšuje patologicky utlumenou náladu. Nejlepšího účinku se dosahuje při léčbě endogenních depresí, ale úspěchu lze dosáhnout i u jiných typů depresí. Vzhledem ke stimulačím účinku ho lze užít zejména k léčbě depresí kde je v popředí útlum, apatie a nedostatek zájmu. Antidepresivní účinek nastupuje obvykle za 2-4 týdny přičemž útlum mizí obvykle rychleji. (AISLP)

Nortriptylin je registrován jako HVLP pod názvem Nortrilen.

### **2.2.2.6.3. Imipramin**

Je derivát dibenzoazepinu, který působí inhibičně na zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu uvolněného na synapsi při šíření vzruchu a tím zajišťuje noradrenergní a serotonergní transmissi. Vykazuje též inhibiční účinky na muskarinové a H1-histaminové receptory a má proto anticholinergní a středně silné sedativní účinky.

Po perorálním podání je dobře vstřebáván z GIT, současné podání jídla nemá vliv. podléhá intenzivnímu first-pass efektu v játrech. Demethylací se tvoří hlavní farmakologicky aktivní metabolit – desipramin. Plazmatické hladiny obou látek vykazují značné individuální rozdíly. Optimální terapeutický účinek nastupuje postupně za 2-4 týdny. (AISLP)

V ČR je registrován Melipramin jako jediný léčivý přípravek obsahující imipramin.

#### **2.2.2.6.4. Clomipramin**

Terapeutický účinek je také založen na inhibici re-uptaku serotoninu a noradrenalinu. Dominantní složkou této aktivity je inhibice zpětného vychytávání serotoninu. Charakteristické pro něj je také široké farmakologické spektrum působení,  $\alpha$ 1-adrenolytické, anticholinergní, antihistaminové působení.

Po p.o. podání je dobře absorbován z GIT, dostupnost není příjmem potravy výrazně ovlivněna - může být jen mírně zpožděn nástup absorpce a tím i prodloužen čas dosažení vrcholu plazmatické koncentrace. Podléhá hepatálnímu first-pass efektu a je biotransformován demethylací na desmethylclomipramin a dále pak hydroxylován na 8-hydroxyclopmipramin a 8-desmethylhydroxyclopmipramin.

Působí na depresivní syndrom jako celek, především na příznaky jako je psychomotorická retardace, depresivní nálady a úzkost. Klinická odpověď nastává obvykle za 2-3 týdny od začátku léčby. (AISLP)

Z přípravků obsahující clomipramin registrovaných v ČR lze jmenovat Anafranil.

#### **2.2.2.6.5. Dosulepin**

Dosulepin má antidepresivní a anxiolytický účinek. Intenzitou svého účinku stojí mezi imipraminem a amitriptylinem. Dobře se vstřebává z GIT. Podléhá first-pass efektu v játrech, kde vznikají aktivní metabolity demethylací (desmethyldosulepin=nortrilen) a S-oxidací. Vylučuje se zejména močí.

Užívá se k léčbě středně těžké a lehké formy deprese zvláště doprovázené úzkostí a strachem. V dávce 10 mg je určen pro léčbu úzkostných stavů u ambulantních pacientů. Ve srovnání s jinými thymoleptiky má mírnější a méně časté nežádoucí účinky. Jeho výhodou je možnost dlouhodobého podávání, neboť nevzniká tolerance a prakticky nehrozí vznik závislosti. Léčba se začíná podáváním jedné tablety na noc. Postupně lze dávku zvyšovat.

K léčbě lze užít registrované HVLP s obsahem dosulepinu Prothiaden.

### **2.2.3. Atypická antidepresiva (Thymoleptika 2.generace)**

Jedná se o různorodou skupinu antidepresiv, které nemají jednotnou strukturu ani žádný společný mechanismus účinku. Účinné látky nespecificky inhibují zpětné vychytávání katecholaminů. Mají podobný účinek jako tricyklická antidepresiva, ale liší se od nich lepší snášenlivostí a nemají antimuskarinové účinky. Při srovnání jednotlivých zástupců této skupiny se ve svém antidepresivním účinku liší jen málo, důležitá je tedy

snášelnivost a přítomnost nežádoucích účinků u pacientů. Také interakce s ostatními léčivými jsou málo významné. Indikovány jsou zejména u pacientů, kteří nereagují dobře na léčbu jinými skupinami antidepresiv. (Hansen R.A. 2005)

### **2.2.3.1. Zástupci antidepresiv 2.generace**

#### **2.2.3.1.1. Dibenzepin**

Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu, váže se především na histaminové H1 receptory mozku, na cholinergní receptory se váže v menším rozsahu. Je metabolizován – hlavní metabolity vznikají demethylací dibenzepinu na postraním řetězci a mají podobné vlastnosti jako dibenzepin. Slouží jako širokospektré thymoleptikum, které je vhodné pro podání u starších pacientů. (Hartl J. 2000, AISLP)

Dibenzepin je obsažen v jediném léčivém přípravku registrovaném v ČR a to je Noveril.

#### **2.2.3.1.2. Maprotilin**

Jedná se o tetracyklické antidepresivum se silným a selektivním inhibičním účinkem na re-uptake noradrenalinu na presynapsích neuronů kortikální struktury v CNS, má slabou až střední afinitu k centrálním  $\alpha$ 1-adrenoreceptorům v CNS, má však středně silný anticholinergní a výrazně inhibiční účinek na histaminové H1 receptory. (AISLP). Ve formě hydrochloridu nebo mesylátu slouží u všech typů depresí. (Hartl J. 2000)

Z HVLP registrovaných v ČR s obsahem maprotilinu se nabízí k léčbě například Ludiomil nebo Maprotibene.

#### **2.2.3.1.3. Mianserin**

Mianserin je tetracyklické antidepresivum - je derivátem dibenzopiperazinazepinu. (Hartl J. 2000) Není chemicky příbuzný k TCA a ve struktuře chybí hlavní postranní řetězec, který je považován za nositele anticholinergní aktivity TCA. Zvyšuje centrální noradrenergí neurotransmisi blokadou  $\alpha$ 2-receptorů a inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu. Kromě toho byly zjištěny interakce s receptory serotoninu v CNS. Má navíc anxiolytické vlastnosti a pozitivně ovlivňuje spánek, působí značně sedativně. Jeho sedativní vlastnosti jsou vysvětlovány jeho antagonistickým působením na histaminové H1 receptory a  $\alpha$ 1 receptory. V kombinované terapii zmírňuje sexuální dysfunkce vyvolané SSRI. V terapeutických dávkách nemá prakticky žádné anticholinerní účinky a prakticky

neovlivňuje kardiovaskulární systém. Také při předávkování je ve srovnání s TCA méně kardiotoxický. Je celkově dobře snášen a není antagonistou sympatomimetik a antihypertenziv působících na adrenergní nebo  $\alpha_2$  receptory. Používá se u různých forem depresí. Hlavními cestami jeho biotransformace je demethylace a oxidace a následná konjugace. (AISLP)

V léčbě deprese je podáván večer v počáteční dávce 30-40 mg, která se zvyšuje na 90 mg. Při podávání mianserinu je doporučeno sledovat krevní tlak a zpočátku i krevní obraz, vzhledem k možnému riziku útlumu tvorby kostní dřeně. Pacienta sledovat i vzhledem k riziku suicidia při zlepšující se dynamologii. (Paclt I. 2002)

Existuje více HVLP s obsahem mianserinu registrované v ČR – jsou to například Lerivon, Miabene, Mianserin.

#### **2.2.3.1.4. Trazodon**

Je triazolopyridinový derivát, antidepresivum s duálním serotoninovým působením. Mechanismus účinku spočívá v ovlivnění serotonergní neurotransmise - na úrovni presynaptické selektivně inhibuje zpětný příjem serotoninu 5HT do nervového zakončení (středně silný inhibitor) a na úrovni postsynaptické působí jako silný antagonist 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>1</sub> receptorových podtypů. Touto blokadou je jeho účinek posílen zejména v anxiolyze, zlepšení spánkové struktury a porušených sexuálních funkcí. Také vykazuje poměrně silný antagonistický účinek na adrenergní  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$  receptorech, s čímž je spojeno riziko ortostatické hypotenze, ale také zlepšení erektilní dysfunkce. Dále má slabý antihistaminový účinek. Nebyla prokázána jeho afinita k muskarinovým a dopaminergním receptorům. Na rozdíl od většiny antidepresiv působí výrazně anxiolyticky, pozitivně ovlivňuje spánkovou architekturu: zkracuje dobu usínání, prodlužuje celkovou dobu a hloubku spánku, nezkracuje REM fázi. Tento efekt je velmi přínosný, neboť deprese je běžně spojena s nespavostí a na poruchy spánku si stěžuje až 90% depresivních pacientů. Metabolizován je v játrech hydroxylací, dealkylací a N-oxidací cytochromem P450 2D6. Jeho aktivním metabolitem je meta-chlorofenylpiperazin (m-CPP), který má podobný vazebný farmakologický profil. Nejnovější studie však prokazují že antidepresivní účinek trazodonu není zprostředkován metabolitem m-CPP. Eliminace probíhá bifázicky. Hlavní způsob vylučování představuje renální exkrece. (AISLP)

Antidepresivní účinnost trazodonu byla prokázána v řadě kontrolovaných klinických studií. Hlavními charakteristikami trazodonu jsou dobrý bezpečnostní profil při

dlouhodobé terapii a rychlý nástup účinku, často pozorovaný již během prvního týdne léčby, především co se týče kontroly úzkosti a poruch spánku.

Užití trazodonu je vhodné u pacientů trpících depresí doprovázenou úzkostí, insomnií (i redukce nočních můr). Pro minimální výskyt sexuálních dysfunkcí je vhodný též pro sexuálně aktivní pacienty. Trazodon má také nízký potenciál pro navození farmakologických interakcí a je proto vhodný pro starší pacienty. Léčba je poměrně dobře snášena, lépe po jídle – při podání s potravou se absorpce prodlužuje ale současně se zvyšuje asi o 20 % množství absorbované látky a snižuje se maximální koncentrace. Nežádoucí účinky (sedace, ospalost, pocit sucha v ústech, ortostatická hypotenze, nauzea, třes) jsou ojedinělé a většinou omezené na první dny léčby. Nejeví se však jako účinný v léčbě panické poruchy a obsedantně-kompulzivní poruchy.

V praxi se užívá léková forma s řízeným uvolňováním (AC), která se vyznačuje postupným vstřebáváním z GIT, redukcí plazmatických vrcholů a delším biologickým poločasem. Tato forma snižuje riziko ortostatické hypotenze. Trazodon s řízeným uvolňováním se podává dospělým v počáteční dávce 75-150 mg/den v jedné dávce obvykle večer. Může nepříznivě ovlivnit pozornost. (Andres, Kitzlerová 6/2004).

Trazodon je na našem trhu relativně nové antidepresivum se specifickým mechanismem účinku a vlastnostmi společnými pro TCA i SSRI. Je srovnatelně účinný u unipolární i bipolární deprese. Jeho výhodou je rychlý nástup účinku a nepřítomnost anticholinergních a kardiovaskulárních nežádoucích účinků. Rovněž nepůsobí poruchy sexuálních funkcí a nespavost. Má určité anxiolytické a mírně sedativní účinky. Novou indikací je léčba agitovanosti u pacientů s demencí. (Anders M. 2004, Doležal T. 2002, Tsuno N. 2005)

V ČR lze trazodon jako účinnou látku dostat pod názvem registrovaného HVLP Trittico.

#### **2.2.4. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (thymoleptika 3. generace)**

Tato skupina antidepresiv selektivně blokuje zpětné vychytávání serotoninu. Jedná se o relativně novější skupinu látek – používají se asi 15 let. Na našem trhu je k dispozici *fluoxetin* (vykazuje dlouhodobý účinek, podává se 1krát denně), *fluvoxamin*, *citalopram*, *escitalopram*, *paroxetin*, *sertralin*. Mají podobný antidepresivní účinek jako tricyklická antidepresiva, ale jsou výrazně méně toxické a mají méně nežádoucích účinků. Pro četné výhody (selektivita účinku, předávkování nemá letální následky, nevykazují



anticholinergní účinek, nezvyšují tělesnou hmotnost, nejsou kardiotoxické, nepůsobí sedativně, zlepšují vigilitu aj.) jsou stále častěji používána jako antidepresiva 1.volby. Akutní efekt na náladu po začátku léčby není významný, zpoždění v nástupu terapeutického efektu je asi 2 až 4 týdny. Mezi indikace vedle terapie deprese patří také panické ataky, bulimie, mentální anorexie, sociální fobie, obsedantně kompulzivní choroby aj.

Tab. Vybrané farmakokinetické parametry SSRI (AISLP)

parametr	escitalo- pram	citalo- pram	fluoxetin	fluvox- amin	paroxetin	sertralin
t max (h)	4-5	2-4	4-8	2-8	2-8	6-8
t 1/2 (h)	cca 30	35	84	15	24 (3-65)	21
Vd (l/kg)	12-62	15	25	> 5	8,7	25
F (%)	80	100	80	94	64	44
vazba na bílk. (%)	80	50	95	77	95	98
inh. CYP 2D6		ne	ano	ne	ano	ne
inh. CYP 3A4		ne	ano	ano	ne	ne
aktiv. metabolit		ano	ano	ne	ne	ano

#### **2.2.4.1. Nežádoucí účinky**

Zvyšují koncentraci serotoninu a jeho nahromaděním v gastrointestinálním traktu vzniká nauzea, vomitus, diarhoea. Vyšší koncentrace serotoninu v CNS se projevuje nespavostí, bolestmi a točením hlavy, závratěmi, zvýšenou agresivitou, zvýšenou tenzí, tremorem, poruchami sexuálních funkcí (zejména zpožděná ejakulace u mužů), snížením příjmu potravy. Vyjimečně se může objevit sucho v ústech či zvýšená potivost. Tyto nežádoucí účinky obvykle po 2 až 3 dnech používání mizí. Někdy může dojít k indukci hypománie nebo mánie.

Především při náhlém vysazení může dojít ke vzniku tzv. syndromu z vysazení, který se nejčastěji projevuje závratěmi, nevolností, nechutenstvím, bolestmi hlavy,

únavností, pocením, třesem, chřipkovými potížemi, nespavostí, a děsivými sny, neudržetím rovnováhy, agresivitou... Příznaky většinou vymizí do 24 hodin po opětovném zavedení SSRI do léčby, neléčené trvají 7-14 dní. Ukončení léčby by mělo být uskutečňováno pozvolným snižováním dávek v průběhu 3-4 týdnů. (Anders M. 1/2004).

#### **2.2.4.2. Interakce**

V případě nevhodné kombinace s IMAO a jinými agonisty serotoninu (např. sumatriptan) může vzniknout serotoninový syndrom (centrální projevy: hypertermie, zmatenost, mánie, třes, motorická inkoordinace, a periferní projevy: meteorismus, křeče, průjem, hypertenze, tachykardie, pocení, kardiovaskulární kolaps). Mnoho dalších interakcí vzniká také na podkladě kompetice při biotransformaci na cytochromu P450. Nedoporučuje se ani požívání alkoholu, přestože potenciace jeho účinku nebyla prokázána. Mohou mírně ovlivnit řízení automobilu. (Burianová T. 2003)

#### **2.2.4.3. Zástupci SSRI**

##### **2.2.4.3.1. Sertralin**

Sertralin patří do skupiny perorálně podávaných selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, avšak chemickou strukturou se liší od ostatních SSRI i jiných antidepresiv. Jedná se o naftylaminové antidepresivum, které obsahuje 2 asymetrické atomy uhlíku - v praxi se užívá pouze cis-enantiomer neboť je účinnější. Mechanismus vlastní inhibice zpětného vychytávání serotoninu (5-hydrotryptaminu, 5-HT) spočívá v inhibici funkce presynaptických serotoninových transportérů. Jako jediný z antidepresiv typu SSRI se váže na dopaminový přenašeč, avšak zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu je ovlivňováno pouze minimálně. Receptorové vazebné studie prokázali, že sertralin postrádá signifikantní afinitu k adrenergním, muskarinovým cholinergním, GABA-ergním, dopaminergním, histaminovým, serotoninovým či benzodiazepinovým receptorům. Neinhibuje také aktivitu MAO. Tomu odpovídají i výsledky studií in vivo, které neprokázaly žádné stimulační, sedativní, anticholinergní účinky ani kardiotoxicitu. V terapeutických dávkách setralin neovlivňuje psychomotorické funkce. Při současném podání s IMAO nebo s tryptofanem dochází k rozvoji serotoninového syndromu vyvolaného intenzivní stimulací serotoninových receptorů. Sertralin blokuje vychytávání serotoninu do trombocytů stejně jako do neuronů, neboť serotoninové transportéry jsou

obdobné. Jsou známy však pouze sporadické případy narušené funkce trombocytů, krvácení či purpury.

Po perorálním podání se sertralin vstřebává pomalu, ale rovnoměrně, rovnovážných plazmatických koncentrací je u dospělých dosaženo do 7 dnů, u starších pacientů se tato doba prodlužuje na 2-3 týdny. Absorpce a biologická dostupnost stoupá při podání s jídlem. V rozmezí dávek 50-200 mg se vyznačuje lineární, tj. na dávce závislou farmakokinetikou. Podléhá výraznému first-pass efektu v játrech. Hlavní cestou biotransformace je N-demethylace na aktivní metabolit N-demethylsertralin. Oba pak podléhají oxidativní deaminaci a následné redukci, hydroxylaci a glukuronidové konjugaci. Metabolity jsou vyloučeny stolicí a močí. Biologický poločas eliminace sertralinu je u zdravých osob přibližně 24 hodin.

Sertralin je ve světě k léčbě používán již 10 let, v ČR od roku 1995. Patří mezi dobře snášená, bezpečná a široce využitelná antidepresiva s minimem nežádoucích účinků, které jsou většinou mírné. Je indikován k léčbě deprese, deprese provázené úzkostí, posttraumatické stresové poruchy, obsedantně-kompulzivní poruchy i panické poruchy a to i u dětí a mladistvých. Má nízký potenciál vyvolávat lékové interakce vzhledem k tomu, že jen nevýznamně ovlivňuje izoenzymy cytochromu P450. Obvyklá dávka sertralinu při léčbě deprese je 50 mg jednou denně ráno nebo večer. Denní dávku lze ve všech indikacích zvyšovat do dosažení terapeutického účinku v průběhu několika týdnů až na maximální dávku 200 mg/den. Změny v dávkování by neměly být prováděny častěji než jednou týdně. (Anders M. 1/2004)

HVLP obsahující sertralin registrované v ČR jsou např. Zoloft, Asentra, Stimuloton, Serlift...

#### **2.2.4.3.2. Citalopram**

Účinnost a bezpečnostní profil řadí citalopram jednoznačně mezi antidepresiva 1. volby u pacientů s depresí a to i ve starším věku. Pro minimum nežádoucích účinků je dobře snášen i pacienty s organickým postižením CNS. Je také lékem volby u panických úzkostných poruch a obsedantně kompulzivní choroby. Nejčastější denní dávka je 20 mg citalopramu. Má jen minimální vliv na CYP450 a ve srovnání s jinými léčivy ze skupiny SSRI je nebezpečí jeho farmakokinetických interakcí minimální. V případě předávkování se jeví méně toxický než TCA, objevuje se však signifikantně prodloužený QT interval na EKG. (Fontenelle L.F. 2005, Kelly C.A. 2004)

Z HVPL obsahujících citalopram registrované v ČR lze jmenovat např. Citalec, Seropram. Je k dispozici v lékové formě tablet, infuze i p.o. roztoku.

#### **2.2.4.3.3. Escitalopram**

Escitalopram je terapeuticky aktivním S-enantiomerem citalopramu, který inhibuje reuptake serotoninu dvojnásobně více než R-citalopram, a to selektivněji než jiná SSRI.

Escitalopram je rychle absorbován z GIT bez závislosti na jídle. Je biodegradován na demethylescitalopram prostřednictvím CYP-450 – enzymů 2C19 (37%), 2D6 (28%) a 3A4 (35%) a účinnost tohoto metabolitu je 10krát nižší než mateřské látky.

Escitalopram byl zkoušen v léčbě depresivních poruch v celkem 16 randomizovaných, dvojitě slepých studiích. Osvědčil se v léčbě panické poruchy, generalizované úzkostné poruchy a sociální fobie. Nástup účinku pozorován již po prvním týdnu léčby. Escitalopram postačuje podávat jednou denně bez závislosti na jídle libovolně ráno nebo večer. Doporučená denní dávka je 10 mg, což je poloviční než u citalopramu, maximální dávka je 20 mg pro die. Nemocnými je velmi dobře snášen. Nejčastější nežádoucí účinky jsou GIT obtíže, sexuální dysfunkce, zřídka poruchy spánku, suchost v ústech, pocení. Výskyt nežádoucích účinků je závislý na výši denní dávky a při delším podávání se část z nich zeslabuje nebo vymizí. Escitalopram nevyvolával zvýšení hmotnosti, neovlivnil krevní tlak, ale snižoval tepovou frekvenci. Nesmí být kombinován s IMAO pro riziko vzniku serotoninového syndromu. (Švestka 6/2003).

V ČR je registrované jediné HVLP obsahující escitalopram a to je CipraleX.

#### **2.2.4.3.4. Fluoxetin**

Fluoxetin je jedno z nejčastěji předepisovaných a tedy užívaných antidepresiv v ČR. Je registrováno mnoho HVLP obsahujících fluoxetin jako léčivou látku například Deprex, Deprenon, Flumirex, Magrilan,...Ze všech SSRI má nejdelší biologický poločas  $T_{1/2}$ . Fluoxetin vykazuje velmi dobrou snášenlivost a je vhodný k užití i u pacientů s komorbiditami, u seniorů a i u těch, u kterých je deprese spojená s tělesným onemocněním. Případy sexuálních dysfunkcí a sebevražd indukovaných fluoxetinem se objevují stejně často jako u ostatních SSRI. Je doporučen pro léčbu mladistvých pacientů, což však zůstává kontroverzní. (Cheer S.M. 2001)

#### 2.2.4.3.5. Paroxetin

Paroxetin patří mezi SSRI. Od ostatních se liší chemickou strukturou – jedná se o fenylpiperidinové antidepresivum. Výrazně a selektivně inhibuje neuronální mechanismus zpětného vychytávání serotoninu tím, že antagonizuje serotoninový transportér. Zvyšuje tak jeho koncentraci v synaptické šterbině a prodlužuje tak jeho schopnost stimulovat serotoninové receptory jak postsynaptické tak presynaptické.

Po perorálním podání se dobře vstřebává, přičemž absorpce je nezávislá na přítomnosti potravy. Je intenzivně distribuován do tkání, zejména díky lipofilnímu charakteru. V plazmě se váže na proteiny. Podléhá extenzivnímu firstpass metabolismu v játrech. Minimálně 85% dávky paroxetinu je oxidováno na katecholové metabolity, které jsou dále methylovány a konjugovány na klinicky inaktivní glukorodinové a sulfátové metabolity. Paroxetin silně inhibuje 2D6 izoenzym hepatálního cytochromoxidázového systému P-450, který je důležitý z hlediska biotransformace dalších léčiv. Asi 64 % podané dávky se vylučuje močí, zbylých 36 % stolicí. Biologický poločas je u zdravých osob přibližně 24 hodin, prodlužovat se může u starších jedinců nebo při funkčním poškození jater a ledvin.

Jedná se o dobře snášené antidepresivum se širokým spektrem účinků, včetně anxiolytického působení. Indikacemi jsou akutní, udržovací a pokračovací léčba depresivní poruchy různé závažnosti, úzkostné poruchy (generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, sociální fobie, obsedantně-kompulzivní porucha, posttraumatická stresová porucha). V řadě studií prokázal srovnatelnou účinnost s tricyklickými antidepresivy a jeho výhodou oproti této skupině je lepší snášenlivost, absence kardiovaskulárních nežádoucích účinků a relativní bezpečnost při předávkování. Jeho podávání je spojeno s menším přírůstkem hmotnosti pacientů. Pro jeho vedlejší účinek oddálení ejakulace je vhodný prostředek k ovlivnění předčasné ejakulace, avšak po vysazení léčby dochází k relapsu obtíží až u 90 % pacientů. Je však nutno zohlednit skutečnost, že paroxetin inhibuje specifický izoenzym 2D6 cytochromu P450, což může vést ke zvýšení plazmatických hladin těch látek, které se prostřednictvím tohoto izoenzymu metabolizují (TCA, antiarytmika typu IC –např. propafenon...).

Doporučená denní dávka je 20 mg, lze ji pozvolna zvyšovat až do maximální 50 mg/den. Zlepšení stavu pacienta lze pozorovat už po prvním týdnu, ale výraznějšího účinku bývá dosaženo až ve druhém týdnu léčby. Náhlé ukončení léčby je spojeno se syndromem z vysazení, a proto při vysazování je nutno postupně snižovat dávky v průběhu 3-4 týdnů. (Anders M. 5/2003)

V ČR je registrováno více HVLP, které obsahují paroxetin jako účinnou látku. Lze jmenovat například Apo-Parox, Remood, Parolex, Seroxat.

### **2.2.5. Thymoleptika 4. generace**

Jedná se o látky různého chemického složení a mechanismu účinku. Společnou vlastností je chybění anticholinergních účinků a dobrá účinnost při velmi dobré toleranci. Mají rychlejší nástup účinku a terapeutický efekt i na část farmakorezistentních depresí. Předností proti SSRI je slabá inhibice cytochromu P 450 a z toho vyplývající nižší výskyt interakcí. Dělí se na:

- Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) – *venlafaxin*, *milnacipran*. Mají rychlý nástup účinku, nižší výskyt lékových interakcí, ale vyšší výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s SSRI. Zdají se být účinnější než SSRI a obdobně účinná jako TCA.
- Noradrenergní a specificky serotonergní antidepresiva (NaSSA) – *mirtazapin*. Inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu a současně působí antagonisticky na některých serotoninových receptorech.
- Inhibitory dopaminergního a noradrenergního zpětného vychytávání (DNRI) – *bupropion*
- Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NARI) – *reboxetin*. (Burianová T. 2003)

#### **2.2.5.1. Zástupci antidepresiv 4. generace**

##### **2.2.5.1.1. Venlafaxin**

Mechanismem účinku je inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, která zvyšuje jejich synaptickou koncentraci. Patří do skupiny SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor). Mírně inhibuje zpětné vychytávání dopaminu, což pravděpodobně nemá klinický význam. Venlafaxin má větší účinek na zpětné vychytávání serotoninu než na zpětné vychytávání noradrenalinu. Při vyšším dávkování se tento rozdíl snižuje. Zdá se tedy, že při nižším dávkování se chová jako SSRI zatímco při vyšším se objevuje duální účinek. Neinhibuje MAO ani nemá afinitu pro muskarinové, cholinergní, histaminové ani  $\alpha$ -adrenergní receptory. Jeho aktivní metabolit je O-demethylvenlafaxin (ODV). Je užíván v lékové formě s okamžitým uvolňováním (immediately release IR) a lékové formě s řízeným uvolňováním (XR). Primární cestou eliminace jsou ledviny.

Venlafaxin je indikován k léčbě deprese, deprese spojené s úzkostnými příznaky, generalizované úzkostné poruchy, sociální fobie, obsedantně-kompuzivní poruchy a panické poruchy. I když účinnost venlafaxinu u ostatních poruch nebyla zatím dostatečně prozkoumána, je pravděpodobné, že by mohl být účinný i u posttraumatické stresové poruchy, premenstruační dysforické poruchy a hypochondrické poruchy, kde jsou účinná SSRI. Venlafaxin a SNRI vůbec jsou vhodná k léčbě pacientů s těžkou depresí, hypersomnií, sníženým psychomotorickým tempem a u nemocných refrakterních na léčbu jinými antidepresivy. Nepředstavují však vhodnou léčbu pro pacienty agitované, trpící insomnií, hypertenzí či sexuální dysfunkcí. Venlafaxin se ukázal statisticky účinnější v ústupu somatických příznaků při depresi ( únava, ztráta energie, bolesti hlavy, svalů, zad,...) než SSRI. Doporučená počáteční dávka venlafaxinu je 75 mg/den (buď rozdělená ve 2-3 dávkách IR nebo najednou u XR formy). Při předávkování je spojen se signifikantně vyšším pulsem a tremorem než ostatní AD, v porovnání s TCA se jeví bezpečnější. Effectin, Venlafax jsou příklady HVLP registrovaných v ČR a obsahujících venlafaxin jako léčivou látku. (Praško J. 6/2004, Kelly C.A. 2004)

#### **2.2.5.1.2. Mirtazapin**

Mirtazapin je jediným zástupcem skupiny NaSSA (viz výše). Jedná se o tetracyklický 6-aza derivát mianserinu, který vykazuje především noradrenergní působení. Svou chemickou strukturou se tyto látky zcela odlišují od ostatních existujících skupin psychofarmak.

Mechanismus účinku spočívá v působení na presynaptických  $\alpha_2$  autoreceptorech (zvýšení uvolňování noradrenalinu do synaptických štěrbin) a zvyšování serotoninergní neurotransmise dvěma komplementárními mechanismy – zvýšením aktivity serotoninergních neuronů stimulací  $\alpha_1$ -adrenoreceptorů (umístěných na těle serotoninergních neuronů), rostoucí koncentrací noradrenalinu a blokadou  $\alpha_2$ -heteroreceptorů (umístěných na presynaptických částech těchto neuronů). S terapeutickým účinkem je spojováno zvýšené uvolňování noradrenalinu a serotoninu, přičemž zvýšená koncentrace serotoninu je výraznější oproti noradrenalinu. Po perorálním podání se rychle a kompletně vstřebává z GIT, je biotransformován v játrech zejména procesy demethylace a oxidace, které jsou následovány glukuronidovou konjugací a je kompletně eliminován močí a stolicí. Mirtazapin je výrazně metabolizovaný enzymy CYP 450 2D6, 3A4 a v menší míře 1A2 a in vitro je jejich slabým kompetitivním inhibitorem. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání silných inhibitorů CYP 3A4 (erythromycin, azolová

antimykotika, inhibitory HIV proteázy). Carbamazepin, induktor CYP 3A4 zvyšuje clearance mirtazapinu a při současném podávání je nutné upravit dávkování. V případě předávkování se jeví celkem bezpečný a je spojen s minimální toxicitou.

Účinnost mirtazapinu byla v rámci předregistračního řízení ověřena u více než 5000 jedinců, u kterých byl srovnáván s placebem, TCA a trazodonem. Potvrdil se antidepresivní účinek s časným nástupem – již v prvním týdnu léčby, má srovnatelnou účinnost s ostatními antidepresivy. Důležitou vlastností je schopnost dlouhodobé účinnosti. Schválenou indikací jsou středně těžké až těžké depresivní epizody, zvláště spojené s insomnií, tenzí, anxiétou a eventuální sexuální dysfunkcí. Léčba je nemocnými velmi dobře snášena. Doporučená iniciální dávka je 15 nebo 30 mg/den. Maximální dávka je 45 mg/den. Pro příznivý interakční potenciál ho lze užívat pro léčbu starších nemocných. Nedoporučuje se pro léčbu dětí. Při léčbě dochází k mírnému ovlivnění pozornosti a koncentrace. Pacienti by se měli vyvarovat činnostem vyžadující pozornost a soustředění- obsluha strojů, řízení motorových vozidel.

Na trhu je dostupná nová léková forma - rychle rozpustné tablety – Soltab (Remeron Soltab). Jsou bioekvivalentní normálním tabletám, rozpouštějí se na jazyku do 30 sekund a mají pomerančovou chuť. Rychle rozpustná tableta se skládá z drobných potažených pelet aktivní látky, které jsou navzájem stmeleny vodou rozpustnou substancí, která má i chuťovou složku. Výhodou je snadné polykání. Rychle rozpustné tablety také není třeba zapíjet vodou a jejich užívání je tak diskrétnější. To vše může zvýšit compliance pacientů. V ČR jsou dostupné HVLP s obsahem mirtazapinu pod názvem Remeron či Esprital. ( Anders, Kitzlerová 2004, Kelly C.A. 2004 )

### **2.2.6. Tianeptin**

Z hlediska chemické struktury se jedná o tricyklické antidepresivum. Dle mechanismu účinku jej nelze zařadit mezi thymoleptika. Neinhibuje zpětné vychytávání serotoninu nebo katecholaminů, nýbrž urychluje zpětné vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbiny. Antidepresivní účinek, klinicky prokázáný je blízký účinkům SSRI. Uplatňuje se u anxiózně-depresivních syndromů. Má zanedbatelné anticholinergní účinky, je málo toxický. Název registrovaného HVLP je Coaxil. (Burianová T. 2003, Fričová V. 2003).

### **2.2.7. Inhibitory monoaminoxidázy ( thymoeriktika, energizéry)**

MAO je enzym uplatňující se významně v bioinaktivaci aminových neurotransmiterů a dalších endogenních a exogenně přijímaných aminů. Existují 2 izoenzymy označované



MAO – A a MAO – B a každý z nich je kódován samostatným genem a inhibuje jinou část katecholaminů. (Fričová V. 2003)

- **MAO – A** se vyskytuje intracelulárně v mitochondriích mnoha savčích tkání, u člověka je vedle nervových buněk hojně zastoupena v buňkách střevních. Biotransformuje všechny monoaminergní neurotransmitery (noradrenalin, dopamin, 5-HT) a oktopamin.
- **MAO – B** je přítomna u lidí převážně v mozku a to extracelulárně. Je aktivnější v biodegradaci dopaminu a prekurzoru monoaminů tyraminu ve srovnání s MAO – A, pro MAO – B jsou specifickými substráty phenylalanin a benzylamin.

Pro antidepresivní účinek je důležité inhibování MAO – A, kdežto selektivní inhibice MAO – B selegilinem se uplatňuje v terapii Parkinsonovy nemoci. (Burianová T. 2003)

### **2.2.7.1. Interakce IMAO**

Monoaminoxidáza je enzym, který se uplatňuje významně v bioinaktivaci nejen aminových neurotransmitterů, ale i dalších endogenních a exogenně potravou přijímaných aminů. Zvyšování koncentrace těchto aminů při podávání IMAO může mít nežádoucí účinky. Známým příkladem je tyramin, na který jsou velmi bohaté některé potraviny (aromatické sýry, červená vína, čokoláda, banány, rajčata, fazole aj.). Výsledkem kumulace tyraminu může být hypertenzní krize.

Také z důvodu rizika vzniku hypertenzní krize je kontraindikováno současné podávání IMAO s thymoleptiky, sympatomimetiky a carbamazepinem.

Inhibice jaterních mikrosomálních enzymů při léčbě IMAO omezuje pro zpomalení biodegradace a zvýšení toxicity souběžné podávání řady léčiv odbourávaných obdobně v játrech – např. antihypertenziva, lokální anestetika, antikoagulancia, perorální antidiabetika, myorelaxancia, barbituráty, perorální kontraceptiva a další. Zakázáno je též požívání alkoholu. (Burianová T. 2003)

### **2.2.7.2. IMAO 1. generace**

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO – A i MAO – B

*fenelzin, tranylcypromin, iproniazid, isokarboxazid*

Vykazují více nebezpečných nežádoucích účinků než tricyklická antidepresiva. Jejich nevýhodou je také nutnost dodržování diety bez tyraminu během terapie. V ČR není žádný přípravek registrován. (Fričová V. 2003)

### **2.2.7.3. IMAO 2.generace**

Reverzibilní selektivní inhibitory izoenzymu MAO – A (RIMA)

*moclobemid, tolaxaton, brofaromin, amiflamin*

Vážou se na MAO-A kompetitivně a tedy reverzibilně s relativně krátkou dobou účinku. V ČR je k léčbě deprese užíván pouze moclobemid pod názvem HVLP Aurorix.

Inhibiční efekt na MAO vykazuje též stanartizovaný extrakt *Hypericum perforatum*. (Fričová V. 2003).

### **2.2.8. Thymoprolaktika**

Jsou látky používané k profylaxi bipolárních afektivních poruch. K nim dochází u více než poloviny pacientů, u kterých se projevila deprese nebo mánie. (Fričová V. 2003)

#### **2.2.8.1. Lithium („antimaniakum“ „stabilizátor nálady“)**

Jeho mechanismus působení není zcela jasný. Vstupuje do buněk kanály pro Na kationty a není vychytáván Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázou, čímž dochází ke kumulaci a interferenci s tvorbou sekundárních posílů, ovlivnění torby cAMP nebo IP3. (Fričová V. 2003)

#### **2.2.8.2. Ostatní**

Bylo klinicky prokázáno, že antiepileptika (např. valproát, gabapentin aj.) jsou účinné u mánií a bipolárních afektivních poruch. Na rozdíl od rychlého nástupu antikonvulzivního účinku je účinek stabilizující náladu opožděn, což může znamenat, že se v uvedených indikacích uplatňují rozdílné farmakologické mechanismy těchto látek. Avšak kterým ze svých farmakologických mechanismů jsou tyto účinky působeny není dosud jednoznačně stanoveno. (Lincová D.)

### **2.2.9. Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)**

Léčebné využití třezalky je známo již od antických dob. Pozitivně ovlivňuje depresivní náladu, pravděpodobně inhibicí zpětného vychytávání monoaminů serotoninu, noradrenalinu, dopaminu a dále GABA a L-glutamátu. Za účinnou složku se považuje hypertrofin a adhypertrofin. Analýza výsledků dvojité slepých kontrolovaných studií prokázala antidepresivní účinek u nemocných s lehkou a středně těžkou depresí bez psychotických příznaků. Při léčbě třezalkou dochází také k úpravě spánku. Příznivě ovlivňuje strach a neklid.

Ve srovnání se syntetickými antidepresivy se pozoruje méně nežádoucích účinků. Na rozdíl od řady jiných antidepresiv nezpůsobuje sedaci, nenarušuje sexuální funkce, nezvyšuje hmotnost, není kardiotoxická a nenarušuje kognitivní funkce. Nežádoucí příznaky se u třezalky vyskytují vzácněji než u jiných antidepresiv a vzácněji vedou k přerušení léčby. Nejčastěji se objevují GIT potíže, alergické reakce, únava, sucho v ústech. Zdá se, že i fotosenzibilizace je při doporučeném dávkování vzácná klinická událost. Jedinci s bledou kůží vystaveni slunci se mohou spálit rychleji po perorální aplikaci 3 krát denně, což je dvojnásobek léčebné dávky. Fatální intoxikace třezalkou nebyla zaznamenána. Při léčbě extraktem z třezalky je však nutné mít na paměti, že je silným induktorem cytochromu P450 3A4 a P-glykoproteinu. Důsledkem je rychlejší metabolismus substrátů tohoto izoenzymu a snížení jejich hladin na terapeuticky neúčinné hodnoty. Tímto mechanismem se může snížit účinek cyklosporinu, indinaviru, antikoagulancií, carbamazepinu, digoxinu, tamoxifenu,...Náhlé vysazení třezalky může naopak hladiny těchto léčiv v krvi prudce zvýšit. V kombinaci s IMAO může dojít ke vzniku serotoninového syndromu.

Je třeba upozornit, že třezalka má využití i v jiných indikačních oblastech, jako jsou somatoformní poruchy, perimenopauzální obtíže, deprese v dětském věku a ve stáří, posttraumatická stresová porucha, deprese u závislých na alkoholu, aj.

Extrakt z třezalky tečkované je účinným rostlinným antidepresivem s dobrou snášenlivostí. Třezalka je obsažena ve více než padesáti přípravcích ve formě kapslí, tablet i čajů. V ČR jsou registrovány přípravky Deprim, Felis 425, Kira, Jarsin 300 a čajové směsi. Přípravek Jarsin 300 je hrazen pojišťovnou. (Petráňová 1/2003).

### **2.2.10. Interakce antidepresiv**

Mnoho antidepresiv je metabolizováno přes enzymatický systém CYP 450.

#### **2.2.10.1. Cytochrom P 450 – monooxygenázový systém**

Tento enzymový systém je hlavním katalyzátorem oxidačních biotransformačních reakcí. Představuje superrodinu enzymů schopných metabolizovat rozsáhlý a různorodý počet chemických látek i faktorů prostředí. Existuje mnoho forem cytochromu P 450. Hlavními enzymy, které se podílejí na metabolismu léčiv v játrech jsou:

- **CYP1A2:** teofylin, kofein
- **CYP2A6:** metoxyfluran

- **CYP2C9:** ibuprofen, mefenamová kyselina, fenytoin, warfarin, tolbutamid, escitalopram,
- **CYP2C19:** omeprazol
- **CYP2D6:** klozapin, kodein, metoprolol, propafenon, TCA, paroxetin, fluoxetin, escitalopram, trazodon,
- **CYP2E1:** halotan, enfluran, alkohol
- **CYP3A4:** cyklosporin, erytromycin, etinylestradiol, nifedipin, midazolam, terfenadin, indinavir, digoxin, carbamazepin, tamoxifen, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, simvastatin, lovastatin...

Mnoho substancí jsou induktory nebo naopak inhibitory jednotlivých enzymů. Je třeba upozornit na grapefruitový džus, kdy po jeho požití současně s některými látkami může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací mnoha léčiv. Tento efekt je způsobený zejména inhibicí izoenzymů 1A2 a 3A4 systému CYP 450 naringeninem. Existuje hypotéza, že grapefruitový džus by mohl inhibovat metabolismus např. TCA a tím zvyšovat jejich biologickou dostupnost. Hladina clomipraminu stoupla po podání 250 ml čistého grepového džusu o 4-10%. Jsou to však zatím pouze primární výsledky studie, některé zdroje uvádějí, že hladiny léčiv významně zvyšují až velká množství džusu (více jak 1 litr denně). (Vandel P. 1999)

Současné podávání antidepresiv a některých dekongestiv (např. Sanorin) s IMAO, TCA může vést k vzestupu krevního tlaku a to i několik dní po vysazení AD.

Současné podání antidepresiv a nesteroidních antirevmatik a antiflogistik může podle některých zdrojů významně zvýšit riziko ulcerogenního efektu (např. u kyseliny acetylsalicylové) a zvýšit tak riziko krvácení v GIT. Toto tvrzení je však kontroverzní, některé studie ukazují, že riziko krvácení podstatně nevzrůstá při současném užití ve srovnání se samotným efektem NSAID. (Tata L.J. 2005)

### **2.2.11. Antidepresiva a riziko sebevraždy**

Deprese se vyskytuje u většiny lidí, co spáchají sebevraždu. Klinicky získané údaje udávají relativně vyšší riziko sebevraždy při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem – až 2,5 krát větší. Tento obraz je podpořen také epidemiologickými zjištěními. Z těchto dat lze vyvozovat, že počet sebevražedných pokusů může zvýšit podání antidepresiv. Zejména zpočátku léčby je nutno monitorovat pečlivě pacienta. (Healy D. 2005, Isacson G 2005)

Avšak v jedné celonárodní studii, zahrnující všechny pacienty léčené lithiem bylo zjištěno, že kontinuální léčba lithiem je spojená s nižším rizikem sebevraždy nezávisle na věku a pohlaví. (Kessing L.V. 2005) Také při léčbě nejnovějším zástupcem SSRI, escitalopramem nejsou žádné indikace, že by provokoval suicidiální chování ve srovnání s placebem při terapii deprese a úzkostných poruch. Byl dokonce účinnější než placebo v redukci sebevražedných myšlenek pacientů. (Pedersen A.G. 2005)

#### **2.2.11.1. SSRI v dětském věku a riziko sebevraždy**

Na stránkách odborného tisku proběhla diskuse, zdali je užívání antidepresiv ze skupiny SSRI v dětském věku spojeno se zvýšeným rizikem sebevražd. Studie naznačují, že ve skupině pacientů léčených SSRI bylo zaznamenáno vyšší riziko suicidiálního chování ve srovnání s placebem. Na konci roku 2003 pak Komise pro bezpečnost léčiv ve Velké Británii zveřejnila doporučení pro užívání SSRI, která vycházejí z analýzy dat klinických studií. Z nich vyplývá, že paroxetin a venlafaxin by u dětí být užívány neměli, u sertralinu, citalopramu a escitalopramu riziko mírně převyšovalo nad prospěchem. Pro zhodnocení fluvoxaminu nebyl dostatek dat a tak jedinou doporučenou léčbou pro dětskou depresi zůstává fluoxetin. Otázka ale zůstává nadále otevřena a závěry bude velmi těžké formulovat vzhledem k povaze onemocnění. Lékem volby v této indikaci je fluoxetin a u ostatních je třeba pečlivě sledovat všechny příznaky doprovázející terapii. (Votava M. 3/2004). Existují však i názory, že žádná SSRI nejsou vhodná k terapii dětí a mladistvých pacientů a že doporučení o užívání fluoxetinu je třeba přehodnotit. I přes značné kontroverzní názory na tuto problematiku jsou všechna SSRI relativně často dětem a adolescentům předepisována. (Treffers P.D. 2005, Bramness J.G. 2005)

#### ***2.2.12. Deprese v graviditě a v období laktace***

Těhotenství nechrání ženy vůči depresi. Naopak těhotenství a období po porodu se považuje za dobu s vyšším rizikem vzniku depresivních epizod zejména u predisponovaných žen. Pokud již byla u pacientek jednou deprese zjištěna, je třeba ji detailně sledovat ještě asi do roka od porodu. Důležitá je také včasná diagnostika deprese v těhotenství, neboť neléčená deprese může negativně ovlivňovat matku i dítě a přetrvávat dlouhou dobu po porodu.

Pacientkám s mírnější formou deprese lze doporučit psychoterapii. U vážnějších případů je třeba zvážit farmakoterapii antidepresivy. Před podáním antidepresiva těhotné

či kojící ženě musí být pečlivě zvážena rizika teratogenity, perinatální toxicity a efekt na neurobehaviorální vývoj dítěte spojený s expozicí antidepressivem skrz placentu a mateřské mléko. Užívají se většinou SSRI a venlafaxin, kteří společně s TCA nevykazují riziko malformací a nemají teratogenní efekt. V některých případech se však objevily nežádoucí efekty jako např. horší novorozenecká adaptace, předčasný porod, symptomy jako podrážděnost, agitace, hypotonie a třes, které byly však jen přechodné a ve všech případech spontánně vymizely. Objevily se také obtíže s kojením. Je znám i případ dítěte, jehož matka byla léčená fluoxetinem v průběhu těhotenství, které mělo přechodně prodloužený QT interval na EKG. Rizika hyponátrémie či hemoragických komplikací se nepotvrdila. O dlouhodobějším vlivu na dítě však chybí randomizované a kontrolované studie a tak poznatky jsou ještě velmi omezené a limitované, mnohdy kontroverzní. Děti je nutné po narození klinicky a kardiologicky monitorovat v porodnicích. Informace o rizicích spojených s léčbou bupropionem, mirtazapinem a reboxetinem jsou nekompletní nebo úplně chybí. Stabilizátory nálady, jako je lithium, karbamazepin, kyselina valproová jsou spojeny s vyšším rizikem malformace plodu. Benzodiazepiny užívané v prvním trimestru jsou spojené s rozštěpem úst.

Při volbě léčby je třeba nejprve zvážit rizika a přínosy léčby, tedy riziko prenatální expozice dítěte antidepressivem proti potenciálnímu riziku neléčené deprese či přerušení antidepressivní léčby. Ani neléčená deprese není totiž bez rizik – může mít negativní vliv na emoční vývoj dětí, těžká deprese může ústít v suicidiální nebo infanticidní chování matky. (Ryan D. 2005, Karla S. 2005, Dubnov G. 2005, Eberhart-Gran M. 2005, Cissoko H. 2005, Gentile S. 2005)

### **2.2.13. Deprese ve stáří**

Existující studie léčby deprese u starších pacientů nad 60 let naznačují přibližně stejnou účinnost jednotlivých antidepressiv. Také stupeň remise deprese v pozdním věku je jen málo odlišná od remise deprese u pacientů středního věku, avšak ve stáří je zřejmě vyšší riziko relapsu a budoucích epizod. Dlouhodobou účinnost vykazuje dosulepin, nortriptylin a citalopram. Starším lidem jsou předepisována více TCA než mladším.

Léčba by měla být indikována u pacientů s demencí jevících přetrvávající a prokazatelné známky deprese. Antidepressiva mohou významně zlepšit prognózu starších pacientů s KVS onemocněním a komorbiditami. Je znám vztah mezi depresí v pozdním věku, cerebrovaskulárním onemocněním a demencí. Objektivním nálezem je

zde vyšší výskyt bílé hmoty mozkové, zjišťovaný pomocí magnetické rezonance. Bohužel je nedostatek dat o užití antidepresiv u velmi starých lidí, u pacientů s demencí a komorbiditami. Je třeba ještě získat více informací o účinku AD ve stáří, zejména ve skupině nad 80 let věku. (Zeng W. 2001, Bramness J.G. 2005, Petrovic M. 2005, Mitchell A.J. 2005, Češková E. 6/2003)

## **2.2.14. Deprese při tělesných onemocnění**

### **2.2.14.1. HIV/AIDS**

Prevalence deprese u HIV pozitivních pacientů je vyšší než u ostatní populace a byla stanovena na 22-45%. Pacienti s historií deprese, homosexuálové, uživatelé i.v. drog patří mezi HIV+, kteří mají zvýšené riziko vzniku depresivního onemocnění. Znamky a symptomy deprese jsou u HIV+ pacientů podobné jako u jiných, ale pacienti s HIV vykazují častěji poruchy spánku a poruchy chuti k jídlu. Diagnóza a léčba deprese je u těchto pacientů velmi důležitá. Deprese může totiž zhoršit průběh infekce HIV ovlivněním imunitních funkcí a chování pacienta. Deprese může způsobit nedodržování antiretrovirové léčby a snižuje kvalitu života. Z četných studií vyplývá, že léčba deprese bývá ve většině případů úspěšná a snižuje počet hospitalizací, prodlužuje dobu přežití, snižuje morbiditu a mortalitu.

Užití antidepresiv může být komplikováno farmakokinetickými interakcemi mezi AD a antiretroviroty. Některé z nich jsou totiž metabolizovány enzymy CYP450, což je třeba mít na paměti při výběru antidepresiva. Bylo zaznamenáno několik případů HIV+ se serotoninovým syndromem způsobeným užíváním AD a látek známých jako inhibitory CYP450 enzymů (proteázové inhibitory, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy).

Ze studií plyne, že SSRI mohou být účinnější a lépe tolerované u HIV+ než TCA. Ukazuje se, že SSRI neovlivňují počet CD4+ buněk a většinu lze užít k terapii deprese u HIV+ pacientů. Zatím však existuje jen málo kontrolovaných studií. Reboxetin se také jeví jako účinný v redukci depresivních symptomů. Jeho výhodou je, že není metabolizován přes CYP450 a může tedy mít vhodné vlastnosti pro léčbu depresivních HIV+ pacientů. Je také dobře tolerován, nejčastějšími vedlejšími účinky byly nespavost, pocení a třes. (Yun L.W. 2005, Caballero J. 2005, Carvalhal A.S. 2003, Valente S.M. 2003, DeSilva K.E. 2001, Penzak S.R. 2000)

#### **2.2.14.2. Parkinsonova choroba**

Deprese u Parkinsonovy choroby je spojena s rychlejší progresí tělesných symptomů, poklesem kognitivních dovedností a schopnosti postarat se sám o sebe. Deprese u těchto pacientů je často spojena s úzkostí. Při podávání citalopramu se deprese signifikantně zlepšila, léčivo bylo dobře tolerováno a došlo ke zlepšení funkční kapacity. Výsledek však mohlo ovlivnit mnoho nespecifických faktorů a je třeba provést další studie pro potvrzení těchto výsledků. (Menza M. 2004)

#### **2.2.14.3. Epilepsie**

Deprese má hlavní vliv na kvalitu života pacientů s epilepsií. Diagnóza deprese u epilepsie může být obtížná, neboť symptomy se mohou měnit a některé mohou být chybně interpretovány jako následek antiepileptické terapie. Nemoc se může lišit od běžné deprese a může se vyvinout specifický dysforický syndrom související s dysfunkcí limbického systému. (Schmitz B. 2005)

#### **2.2.14.4. Diabetes mellitus**

Po terapii deprese se u nemocných s DM 2. typu zlepšuje glukózová tolerance a hypoglykémie. Účinek fluoxetinu je prokazatelně vyšší než placebo v léčbě pacientů s DM. (Cheer S.M. 2000)

#### **2.2.14.5. Kardiovaskulární onemocnění**

U nemocných s KVS chorobou je udávána relativně vysoká prevalence deprese. Deprese přítomná u pacientů po infarktu myokardu je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou. Ačkoliv jsou antidepresiva účinná v redukci deprese, jejich užití u pacientů s KVS chorobou zůstává dle některých zdrojů kontroverzní. Avšak včasná a adekvátní léčba deprese je nezbytná při předcházení vzniku kardiovaskulárních chorob. Randomizované studie naznačují, že riziko smrti nebo akutní ataky IM bylo signifikantně nižší u pacientů léčených SSRI a naznačují, že SSRI mohou snižovat morbiditu a mortalitu u depresivních lidí po IM. SSRI postrádají kardiologické vedlejší účinky (např. arytmie), neovlivňují EKG a nezpůsobují vznik ortostatické hypotenze. Většina prací potvrzuje bezpečnost užití SSRI u KVS pacientů. Jejich užití může snížit riziko hospitalizace pro IM. Je však nutná snaha o komplexní přístup v terapii a je třeba také monitorovat kardiovaskulární funkce pacientů léčených SSRI, neboť vyjimečně byly během léčby pozorovány arytmie a vaskulární nežádoucí účinky SSRI, spojené někdy s lékovými interakcemi. U těchto pacientů není vhodné podávat TCA, protože ve v dávkách vyšších



než 100 mg za den bylo jejich užívání spojené s vyšším rizikem náhlé smrti. (Taylor C.B. 2005, Monster T.B. 2004, Pacher P. 2004, Ray W.A. 2004)

#### **2.2.14.6. Nádorové onemocnění**

Výskyt deprese u nemocných s nádorovým onemocněním je vyšší než u somaticky zdravé populace. Dlouhodobé sledování není a nejsou k dispozici data, která by ukazovala na specifický vztah. Největší prevalence je udávána u nádorů orofaryngeální oblasti a pankreatu. Souvisí se stadiem onemocnění, úrovní pacientovy neschopnosti a stupněm bolesti, kterou prožívá. V patofyziologii poruchy hrají roli cytokiny. Na základě srovnání onkologických depresivních pacientů s ostatními depresivními pacienty bylo zjištěno, že vyšší koncentrace interleukinu-6 je spojena s depresí u nádorově nemocných. Významným aspektem neléčené deprese je horší spolupráce a nižší aktivita v přijímání zdravotní péče. Psychologická podpora a léčba deprese zlepšuje prognózu a kvalitu života. Významný je i analgetický efekt tricyklických antidepresiv. SSRI jsou bezpečné a s novými antidepresivy zatím studie chybí. (Češková E. 6/2003)

#### ***2.2.15. Antidepresiva a léčba bolesti***

Bolest je definována jako nepříjemný senzorický a afektivní zážitek. Bolest patří k elementárním počítkům zásadního významu – vznik bolesti signalizuje narušení integrity organismu a má zásadní význam pro přežití. Bolest je však především subjektivním vjemem, který lze jen obtížně objektivně měřit a kvantifikovat. U člověka jde vždy o kategorii psycho-fyziologickou, kdy na jedné straně stojí percepce a transmise nociceptivních podnětů a na straně druhé kognitivní a afektivní zpracování této informace. Chronická bolest má značný negativní dopad na kvalitu života, na psychiku i na sociální zařazení pacienta.

##### **2.2.15.1. Neuropatická bolest**

Neuropatická bolest je chronické, etiologicky velmi heterogenní onemocnění. Společným rysem všech těchto stavů je patologicky zvýšená aktivita nociceptivního systému na podkladě periferní a centrální senzibilizace, nebo selhání descendentních antinociceptivních drah. Dochází při tom k novotvorbě periferních sodíkových kanálů, zvyšuje se aktivita glutamátových a vápníkových napětově řízených kanálů na míšní úrovni, klesá aktivita serotoninové a noradrenergické transmise, dochází k remodelaci neuronálních okruhů na úrovni míchy a thalamu. Bolestivý podnět je generován ve tkáních periferního nebo centrálního nervového systému.

Léčba musí být založena na rozboru mechanismů bolesti, je dlouhodobá a komplexní. Základem léčby jsou moderní antikonvulziva (útlum zvýšené excitability nervového systému) a antidepresiva (posílení bolest modulujících drah). Oba přístupy se kombinují s analgetiky.

### Antidepresiva v léčbě neuropatické bolesti

Analgetická účinnost antidepresiv je spolehlivě doložena mnoha klinickými studiemi. K léčbě bolesti jsou užívány po mnoho let. Analgetický účinek není závislý na antidepresivním působení a jeho dynamika je odlišná. Nástup účinku je podstatně kratší (1-10 dní) a potřebná dávka je nižší než pro docílení antidepresivního účinku. Antidepresiva potencují účinek opiátů. Největší zkušenosti jsou s tricyklickými antidepresivy, která jsou účinná v léčbě postherpetické neuralgie, diabetické polyneuropatie, fibromyalgie i revmatických bolestí, chronické bolesti zad. TCA mohou snížit bolest jejich unikátní schopností inhibovat reuptake biologických aminů (5-HT, noradrenalinu), ale roli hrají pravděpodobně i jiné mechanismy, jako např. inhibice aktivity iontových kanálů, interakce s NMDA receptorem. TCA se jeví být lepší než gabapentin. Problémem je jejich špatná snášenlivost a mnoho kontraindikací – např. u pacientů s kardiologickou anamnézou, glaukomem, hypertrofií prostaty. Superselektivní SSRI jsou analgeticky neúčinné, ostatní SSRI vykazují menší analgetickou účinnost. Při kombinaci SSRI a anodyn s vlastní serotoninergní složkou účinku (tramadol, pethidin, methadon) může dojít k rozvoji serotoninového syndromu. Novější antidepresiva jsou analgeticky rovněž účinná a mají méně nežádoucích účinků ve srovnání s TCA, i když zkušeností s nimi je zatím málo. Moderním AD s prokázanou analgetickou účinností je venlafaxin. Je efektivní v léčbě různých druhů bolesti a má lepší profil vedlejších účinků. Venlafaxin se zdá být nejvíce slibným z nových AD, nadějně vypadají i některé studie s bupropionem. Nicméně TCA by měla být v současnosti považována za standard a za léčiva 1. volby při léčbě neuropatické bolesti. (Černý R. 2002, Coluzzi F. 2005, Mattia C. 2002, Sindrup S.H. 2005, Maizel S.M. 2005)

### 2.2.15.2. Migréna

Antidepresiva jsou obsažena ve směrnících pro profylaktickou léčbu migrény. Amitriptylin vykazuje dobrou účinnost u chronické tenze hlavy a mirtazapin má také slibný léčebný profil k léčbě této choroby. Kvůli jejich nežádoucím účinkům je však třeba je užívat s opatrností.

## **2.2.16. Volba antidepressiva**

Proměnné související s volbou antidepressiva se rozdělují na proměnné související s lékem ( účinnost, snášenlivost, bezpečnost) a proměnné související s nemocným (věk, pohlaví, různé typy deprese, symptomatologie, ...). Diagnóza by měla zahrnovat intenzitu depresivní poruchy a počet prodělaných epizod. V současnosti je k dispozici široká paleta antidepressiv a řada zkušeností s jejich aplikací. Při výběru neexistují doposud žádné objektivní markery, základním nástrojem zůstává detailní anamnéza a pečlivé zhodnocení klinického stavu nemocného a orientaci v psychofarmakologii.

Obyčejně se nejprve zvažuje, kterou skupinu antidepressiv zvolit, pak se volí mezi jednotlivými dostupnými AD v rámci skupiny. V klinické praxi jsou nejčastější první volbou SSRI. SSRI jsou nyní považovány za určitý standard a o této skupině je také nejvíce poznatků. TCA již nejsou lékem první volby, zůstávají však stále cennou alternativou při neúspěchu SSRI.

### **2.2.16.1. Proměnné související s lékem**

#### **2.2.16.1.1. Účinnost**

I když se dostupná AD v průměru v účinnosti příliš neliší, ukazuje se, že nová dualistická AD při srovnání s SSRI častěji navodí plnou remisi, zřejmě mají i rychlejší nástup účinku. Podobně jako klasická TCA jsou účinnější u závažných hospitalizovaných nemocných s depresí.

#### **2.2.16.1.2. Snášenlivost (nežádoucí účinky)**

Řada nemocných potřebuje dlouhodobou léčbu, a zde je velmi důležitá otázka nežádoucích účinků, protože ovlivňují compliance. Nemocný je ochoten vydržet krátkodobě i nepříjemné nežádoucí účinky za cenu uzdravení. Když je však bez potíží, není ochoten dlouhodobě zatěžující účinky snášet - hlavně sexuální dysfunkce, přírůsteky hmotnosti..., což může vést k vysazení léku. Lékař by měl nemocného s možnými problémy obeznámit a pohovořit si s ním o tom, jak mu eventuálně přítomné nežádoucí účinky vadí v běžném životě.

❖ *Vliv AD na sexuální funkce:* Pokud je nemocný v depresi, nemá většinou o intimní život zájem. Když však deprese odezní, může být sexuální dysfunkce důvodem k vysazení AD. Nejčastější sexuální dysfunkcí je snížení libida, dále anorgasmie a u mužů poruchy ejakulace. Sexuální dysfunkce je běžná komplikace při léčbě SSRI či

SNRI. S poruchou ejakulace je často spojován paroxetin, clomipramin a venlafaxin. Do skupiny AD, která klinicky neovlivňuje sexuální funkce je řazen bupropion a moclobemid. Naproti tomu u venlafaxinu se sexuální dysfunkce vyskytuje u 10-30 % léčených a u SSRI až u 30-50%. Avšak nejnovější látka ze skupiny SSRI, escitalopram je zřejmě lépe tolerován než starší alternativy – v jedné studii se sexuální dysfunkce indukovaná antidepresivy po nasazení escitalopramu signifikantně zlepšila. Toto zjištění může vysvětlit jeho schopnost navodit dobrou klinickou odpověď v relativně nízké dávce. Jsou však třeba další studie nutné k potvrzení těchto výsledků. (Thase M.E. 2005, Asthon A.K. 2005)

- *Vliv AD na přírůstek hmotnosti:* Za hmotnostně neutrální (tj. s nízkým výskytem nárůstu hmotnosti – u méně než 10 % léčených) při akutní léčbě jsou považovány SSRI, moclobemid, bupropion a venlafaxin. Z dualistických antidepresiv vede mirtazapin k přírůstku hmotnosti.

Ostatní nežádoucí účinky jsou popsány u jednotlivých antidepresiv.

#### **2.2.16.1.3. Bezpečnost**

Přestože SSRI jsou považována za bezpečná AD, je zde riziko lékových interakcí, což může být problém u starší populace a somaticky nemocných a také u geneticky daných pomalých metabolizátorů. Klinicky relevantní může být především inhibice CYP 1A2 a CYP 2C19, CYP 3A4 fluvoxaminem, CYP 2D6 fluoxetinem a paroxetinem. Z tohoto hlediska jsou relativně bezpečné citalopram a sertralin. Riziko interakcí nových duálních AD je ve srovnání s SSRI minimální. Bezpečnost je také posuzována šancí na přežití při intoxikaci. Ukazuje se, že SSRI a dualistická AD jsou bezpečnější než TCA.

#### **2.2.16.2. Proměnné související s pacientem**

##### **2.2.16.2.1. Věk**

U vyšší věkové kategorie se klade důraz na bezpečnost. Je třeba brát v úvahu věkem ovlivněné farmakokinetické a farmakodynamické parametry a riziko interakcí při polyfarmakoterapii. Účinnost AD je stejná jako u mladší populace.

U dětské populace nejsou účinná TCA, naopak preferují se SSRI. Pro praxi je významné oficiální schválení FDA fluvoxaminu od 8 let a sertralinu od 6 let pro léčbu dětské obsedantně kompulzivní poruchy. Nejnověji je FDA schválený i fluoxetin. Na základě konsenzu amerických psychiatrů, je fluoxetin, paroxetin a setralin doporučen pro

léčbu deprese u dětí. Volí-li se AD pro geriatrického pacienta je třeba pamatovat na obecné zásady – na nežádoucí účinky, bezpečnost, účinnost. Lékem volby jsou pro geriatrické pacienty SSRI pro minimum nežádoucích účinků a dobrou snášenlivost – nejčastěji je podáván citalopram, fluoxetin. Moclobemid je také používán u pacientů vyššího věku a měl by mít pozitivní vliv na locus coeruleus s nímž jsou spojeny některé kognitivní funkce. Osvědčil se i mirtazapin a venlafaxin. Použití TCA je lépe se vyhnout. Při volbě je třeba zvážit případné interakce s jinými léčivy.

#### 2.2.16.2.2. Pohlaví

U žen se vyskytuje deprese dvakrát častěji než u mužů, vyskytují se u nich specifické formy deprese-např. poporodní a některé podtypy se vyskytují častěji - např. atypická. U žen je udáván nižší účinek TCA a vyšší účinek SSRI a IMAO, dále vyšší výskyt nežádoucích účinků.

#### 2.2.16.2.3. Forma deprese

Ukazuje se, že některé formy vykazují rozdílnou reaktivitu na AD.

- *Deprese s melancholickými rysy*: reagují lépe na TCA než na SSRI, menší reakce na placebo a psychoterapii.
- *Psychotická deprese*: je charakterizována přítomností bludů a halucinací s depresivním obsahem. Zde nebývá dostačující monoterapie, nejúčinnější léčbou je kombinace AD a antipsychotika nebo elektrokonvulzivní léčba.
- *Bipolární deprese*: kombinace AD a stabilizátoru nálady (např. lithium), preferovány jsou SSRI a IMAO pro nízké riziko přesmyku do mánie – preferován paroxetin.
- *Atypická deprese*: je charakterizována hyperfagií, hypersomnií, letargií, zvýšenou citlivostí na odmítnutí, ...nereagují dobře na TCA, lépe reagují na IMAO – moclobemid
- *Úzkostná deprese*: v popředí je úzkost, většina studií neprokázala signifikantní rozdíly mezi AD, některé studie považují SSRI za účinnější při úzkosti – toto tvrzení je však kontroverzní a neprokázané. Jsou preferovány sedativní AD v kombinaci s anxiolytiky a psychoterapií. (Panzer M.J. 2005)
- *Sezónní deprese*: obvykle začíná na konci podzimu a v zimě a ustupuje na jaře, mívá rysy atypičnosti, úspěšná je terapie jasným světlem, SSRI (fluoxetin) a IMAO (moclobemid).

- *Dystymie / chronická mírná deprese*: AD se účinnosti příliš neliší, nejčastěji je užíván sertralin, v ČR je v poslední době registrován amisulprid v indikaci dystymie v dávce 50 mg.

#### 2.2.16.2.4. Symptomatologie

AD účinkující preferenčně na noradrenergní, respektive dopaminergní systém působí více aktivačně: z TCA nortriptylin, NRI a DNRI – reboxetin, bupropion, z SSRI působí nejvíce aktivačně fluoxetin. K více stimulujícím patří z dualistických AD venlafaxin a milnacipran. Naopak více sedativně a anxiolyticky působí amitriptylin, z SSRI fluvoxamin, dále trazodon a mirtazapin.

Výše uvedené se týká AD první volby. Léčbu je třeba provádět lege artis – znamená to léčit v adekvátní dávce, dostatečně dlouho a pečlivě monitorovat účinnost a snášenlivost AD. Při neúspěchu je možno změnit antidepresivum, přidat druhé – kombinace AD. Změna nejčastěji probíhá z SSRI na dualistická, TCA či IMAO. Lze předpokládat, že v budoucnosti budou dostupná i nějaká objektivní kritéria pro volbu AD. (Češková E. 6/2003)

#### 2.2.16.3. Vymývací periody při změnách antidepresiv

Tab. Doporučené trvání vymývacích period při změnách antidepresivní léčby

převod z	převod na			
	SSRI	nová AD	TCA	MAOI
SSRI		bez	bez	1 týden
nová AD	bez		-	-
TCA	bez	-		-
MAOI	3dny	-	-	

Při změnách SSRI na jiné SSRI či novější antidepresivum (bupropion, mirtazapin, trazodon, venlafaxin,...) není vymývací perioda nutná, nicméně je nutné dát pozor na riziko aditivního serotoninergního působení až po dobu 1 týdne po ukončení léčby SSRI, v případě fluoxetinu až 5 týdnů. Při změnách z TCA na SSRI je třeba dát pozor na možnost zvýšení plazmatických hladin TCA až po dobu 1 týdne po ukončení léčby TCA a při přechodu z SSRI na TCA je také možnost zvýšení hladin TCA až po dobu 1 týdne po

skončení podávání SSRI, v případě fluoxetinu až pět týdnů. Při převodu léčby z clomipraminu na SSRI existuje riziko aditivního serotoninergního působení. V případě IMAO je nutno dodržovat vymývací periody uvedené v tabulce a v případě léčby fluoxetinem ji opět prodloužit až na dobu 5 týdnů!. Při ostatních změnách by neměli hrozit žádné interakce a s tím spojené komplikace. (Anders M. 1/2004)

## **2.3. SPOTŘEBA LÉČIV**

Spotřeba léčiv je dle WHO definována jako marketing, distribuce, předepisování a užití léků ve společnosti se speciálním zřetelem k medicínským, sociálním a ekonomickým vztahům. Spotřeba léčiv může vyjadřovat expozici léků ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a v určitém socioekonomickém prostředí.

Spotřebu léčiv lze vyjádřit pomocí:

- ceny
- hmotnosti účinné látky
- počtu jednotlivých lékových forem, počtu dávek
- počtu receptů
- počtu nemocných užívajících lék
- definovaných denních dávek

Vyjádření spotřeby výše uvedenými způsoby je spojeno s různými nevýhodami. Je výhodné sledovat spotřebu léku v definovaných denních dávkách. Tento postup umožňuje sledovat a srovnávat spotřebu jak v čase nebo různých oblastech, tak i spotřebu v jednotlivých skupinách léčiv a neomezuje se jako předešlé na jednu účinnou látku či dokonce na jednu lékovou formu. Aby bylo možné sledovat spotřebu v určitých skupinách, vyvíjí se vedle DDD systémů anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém léčiv (ATC systém léčiv), který se pokouší standardně zařazovat léčiva podle jejich vlastností.

ATC systém umožňuje třídění léčiv na základě nejčastěji užívané indikace podle chemických a terapeutických vlastností a podle toho, jaký anatomický systém ovlivňují. ATC klasifikace přiřazuje každé léčivé látce kód, který má 5 úrovní. Přidělení kódu je

relativně snadné, pokud je lék určen pouze pro jednu indikaci. Problém nastane v případě, kdy je lék určen pro léčbu při více diagnózách nebo ovlivňuje více anatomických oblastí. ATC třídění je v současnosti zabudováno do databází pojišťoven, do lékařských informačních systémů, do číselníku VZP...

### **2.3.1. Definovaná denní dávka - DDD**

Je administrativní jednotka, která je určena komisí WHO pro lékovou statistiku na základě literárních informací o léčivu. DDD je dohodnutá jednotka, ale zpravidla představuje udržovací denní dávku u hlavní diagnózy. Pro jednu účinnou látku v přípravku se hodnota DDD rovná udržovací terapeutické dávce pro hlavní indikaci pro dospělého.

### **2.3.2. Výpočet spotřeby v DDD**

#### 1. Výpočet absolutní spotřeby v DDD

- ❖ určení počtu předepsaných balení za určité časové období „t“ – A
- ❖ výpočet počtu DDD v jednom balení – B
- ❖ výpočet celkového počtu DDD v předepsaných baleních - AB
- ❖ výpočet spotřeby za časovou jednotku - AB/t

#### 2. Výpočet relativní spotřeby

Hodnota relativní spotřeby se získá přepočtem na velikost kohorty-denominátoru, která může být nebo je danému léku exponována. Způsob výpočtu relativní spotřeby závisí na typu denominátoru.

Denominátorem může být velikost kohorty jednotlivců či kohorty nemocných v ústavní péči. Kohorta jednotlivců je skupina lidí, kteří mohou být bez časového omezení léčeni sledovaným lékem. Mohou to být například: nemocní navštěvující lékaře, nemocní registrovaní u lékaře, pojištěnci určité pojišťovny aj. Souhrnně je kohorta jednotlivců využívána při sledování ambulantní spotřeby nebo při sledování spotřeby na určitém územním celu.

Spotřeba se vyjadřuje počtem DDD/1000 subjektů (občané určitého území, aj.) za den nebo jinou časovou jednotku. V ústavní péči se relativní spotřeba vyjadřuje počtem DDD na 100 lůžkodnů hospitalizovaných nemocných.



Nevýhoda DDD/ATC systému je, že léčiva nemohou být v každém případě uspokojivě zařazena pouze do jedné ATC skupiny ani jim nemůže být přiřazena pouze jedna hodnota DDD. (Vlček a kol., 1999).

## **3 Experimentální část**

### **3.1. Metodika**

V této práci byla sledována spotřeba antidepresiv v období let 2000-2004 ve Všeobecné zdravotní pojišťovně ČR. Spotřeba byla vztahována na pohlaví. Data poskytnutá VZP představují počet DDD konkrétních léčivých přípravků, které byly vydány na recepty lékárnami v ČR v letech 2000 - 2004. Recepty byly vydány pro pacienty, kteří byli v době poskytnutí dat (duben 2005) kmenovými pojištěnci VZP ČR. Součástí poskytnutých dat VZP je i jejich rozdělení podle věkových skupin. Dále obsahovaly i údaje o celkové spotřebě konkrétních antidepresiv za jednotlivá čtvrtletí – od roku 2000 do 2.čtvrtletí roku 2004. Cílem bylo kvantifikovat stav, respektive vývoj spotřeby antidepresiv v období od 1.1.2000 – 31.12.2004. Jde tedy o studii typu DUR (drug utilisation review), jejíž výsledky lze vyhodnotit jako určitý signál, na jehož základě je možné generovat hypotézu případného vztahu mezi expozicí léku a výskytem určitého jevu. Proto se tento typ studie označuje také jako deskriptivní nebo signální.

#### ***3.1.1. Informační zdroje***

Základním informačním zdrojem, ze kterého jsme čerpali data, byla databáze VZP ČR. Léčivé látky, léčivé přípravky, DDD a počet DDD v balení byly vybírány pomocí databáze AISLP, vždy aktuálně vzhledem k sledovanému období.

### 3.1.2. Počet pojištěnců VZP ČR

rok	muži	ženy	celkem
2000	3604693	3804876	7409569
2001	3428994	3635941	7064935
2002	3441109	3604844	7045953
2003	3341787	3459443	6801230
2004	3313169	3415326	6728495

### 3.1.3. Sledovaná data

1. ATC klasifikace
2. název hlavní terapeutické skupiny, název účinné látky, název HVLP
3. DDD jednotlivých léčivých látek
4. počet DDD předepsaných na recepty v určitém časovém období (celkově, v závislosti na pohlaví, v závislosti na věku a jednotlivých čtvrtletí roku)

### 3.1.4. Použitá metoda

Pro vlastní klasifikaci léků byla použita metodologie DDD/ATC. ATC systém umožňuje určitou standardní klasifikaci léčiv s cílem využití pro sledování spotřeby. Systém DDD umožňuje sledovat spotřebu různých skupin léčiv nebo lékových forem současně. Hodnoty DDD jednotlivých léčiv byly převzaty z AISLPu.

### 3.1.5. Způsob vyhodnocení

V údajích získaných z databáze VZP ČR jsme sečetly jednotlivé spotřeby dle různých kritérií (rok, čtvrtletí, pohlaví, věková skupina). Takto získané výsledky jsme zpracovali do tabulek a grafů.

## 3.2. Výsledky

Spotřeba je uvedena v DDD.

- Nejdříve byly zpracovány jednotlivé účinné látky do tabulek a grafů. V jednom grafu je uvedena celková spotřeba konkrétní účinné látky v DDD a dále její spotřeba u žen a u mužů taktéž v DDD. Pro přehledné znázornění změn v užívání dané účinné látky byly všechny roky (tedy 2000, 2001, 2002, 2003 i 2004) zaneseny do jednoho grafu.

- Poté jsme porovnali celkovou spotřebu jednotlivých skupin antidepresiv a spotřebu účinných látek v rámci jedné skupiny antidepresiv (tricyklická antidepresiva, antidepresiva 2. generace, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, antidepresiva 4. generace, inhibitory monoaminoxidázy a Jarsin) v závislosti na věkové skupině. Provedli jsme srovnání spotřeby antidepresiv u pacientů ve věku do 19 let, 20-29 let, 30-39 let, 40-59 let a seniorů nad 60 let. Tyto grafy znázorňují, která antidepresiva jsou v různém věku preferována a naopak. Grafy srovnání spotřeby jednotlivých skupin léčiv jsou vždy za celé sledované období (tj. za roky 2000 – 2004). U jednotlivých účinných látek jsme uvedli procentuální zastoupení.
- Dále jsme zpracovali celkovou spotřebu jednotlivých skupin antidepresiv v jednotlivých čtvrtletí v období let 2000 – 2004, abychom zjistili, jak se spotřeba antidepresiv mění v závislosti na ročním období. Zde jsme se zaměřili pouze na skupinu tricyklických antidepresiv, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a ostatních antidepresiv. Opět byly všechny roky sečteny do jednoho grafu.
- Podle číselníku VZP jsme zjistili, které ze sledovaných přípravků mají proskripční omezení, a hledali, zda tento fakt ovlivňuje spotřebu. Jedná se o účinné látky trazodon, mirtazapin, bupropion, venlafaxin, milnacipran a moclobemid. Všeobecně se jedná spíše o méně užívané léčivé látky. Vyplývá to z dále uvedených tabulek a grafů srovnávajících spotřebu jednotlivých látek ve sledovaném období v DDD (viz. kapitola 3.2.1. až 3.2.7.). Avšak myslím, že vzhledem k dostupnosti těchto léčiv není snížení spotřeby kvůli omezení příliš zásadní. U ostatních antidepresiv žádné přísnější omezení a sledování spotřeby není stanoveno. Mohou je tedy předepisovat i praktičtí lékaři. U všech antidepresiv ale platí, že musí být předepisovány na recept a že je nelze dostat bez lékařského předpisu.

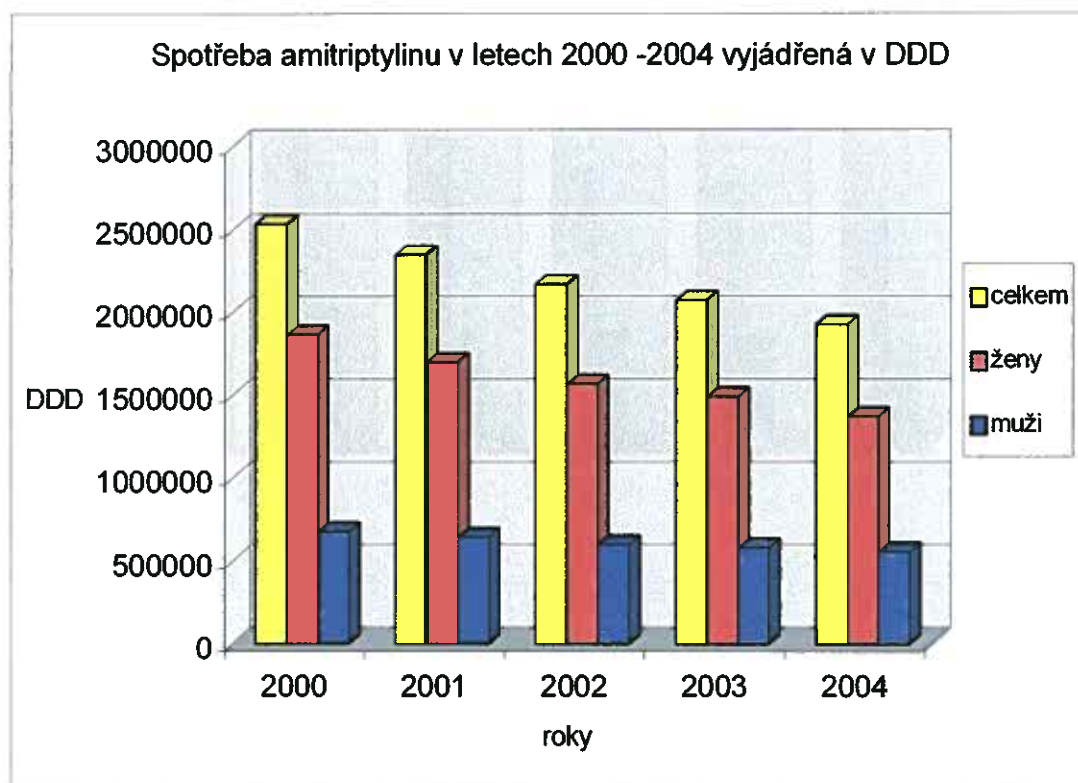
## Spotřeba antidepresiv v letech 2000 – 2004 v DDD

### 3.2.1. Tricyklická antidepresiva

#### 3.2.1.1. SPOTŘEBA AMITRIPTYLINU

Spotřeba amitriptylinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	2534891	2345169	2167448	2073290	1925789
ženy	1860668	1700065	1567472	1490518	1372526
muži	674223	645104	599976	582772	553263

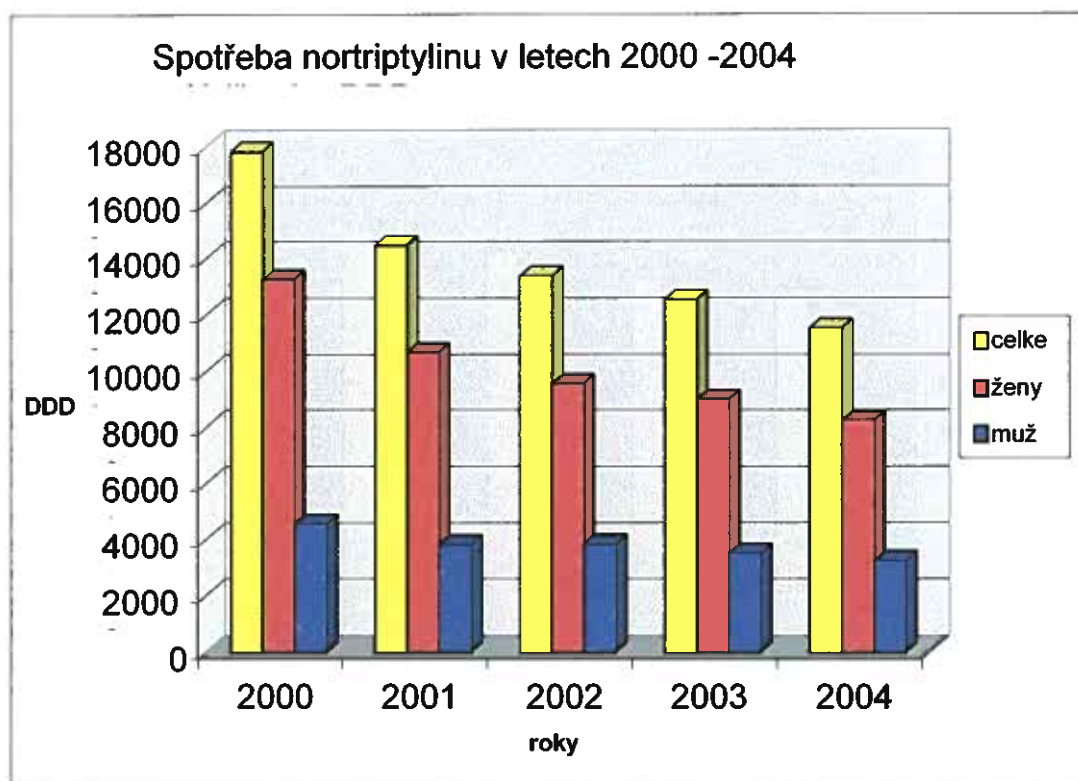


Z grafu je patrná výrazně klesající tendence spotřeby amitriptylinu. Jeho spotřeba je výrazně vyšší u žen než u mužů. V roce 2000 bylo vydáno 2534891 DDD na recepty, zatímco v roce 2004 už jen 1925789 DDD. Jedna DDD odpovídá 75 mg amitriptylinu.

### 3.2.1.2. SPOTŘEBA NORTRIPTYLINU

Spotřeba nortriptylinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	178299	144685	133750	125134	115084
ženy	132816	106517	95400	89833	82451
muži	45483	38168	38350	35301	32633

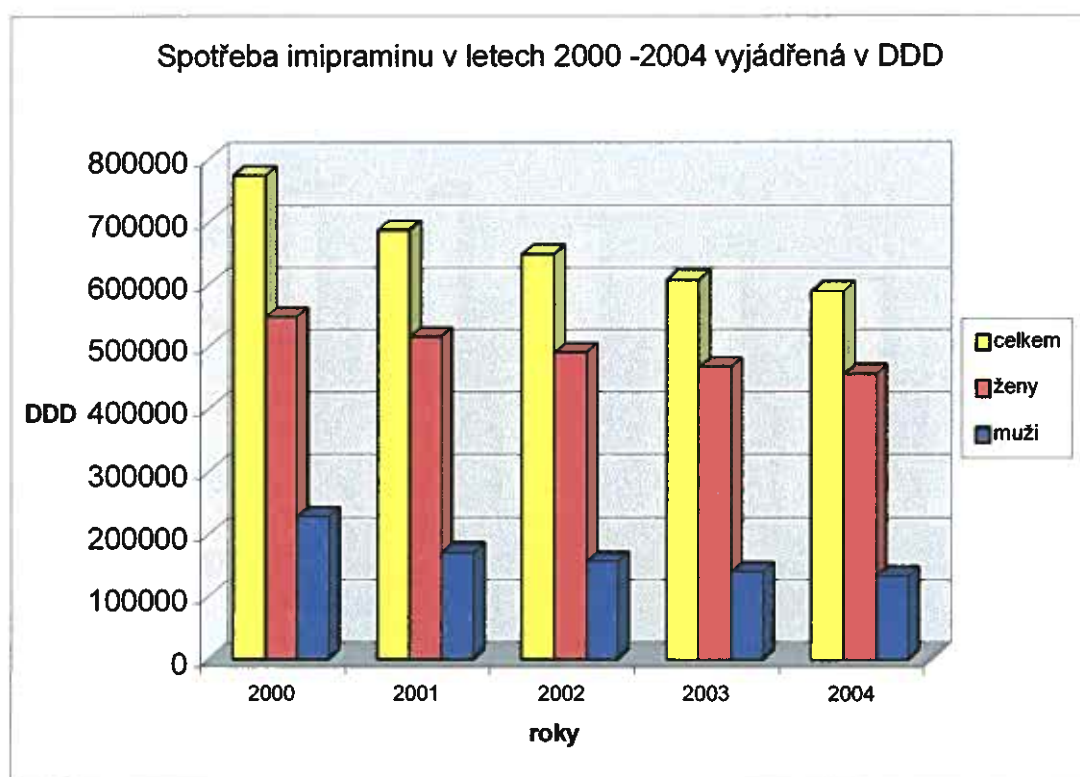


Z grafu lze rozeznat klesající tendenci spotřeby ve sledovaném období, která je opět výrazně vyšší u žen než u mužů. Spotřeba nortriptylinu v roce 2000 činila 1782999 DDD. Jedna DDD odpovídá 75 mg nortriptylinu.

### 3.2.1.3. SPOTŘEBA IMIPRAMINU

Spotřeba imipraminu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	774590	685816	647835	607090	589102
ženy	546328	515027	490421	466576	456026
muži	228262	170789	157414	140514	133976

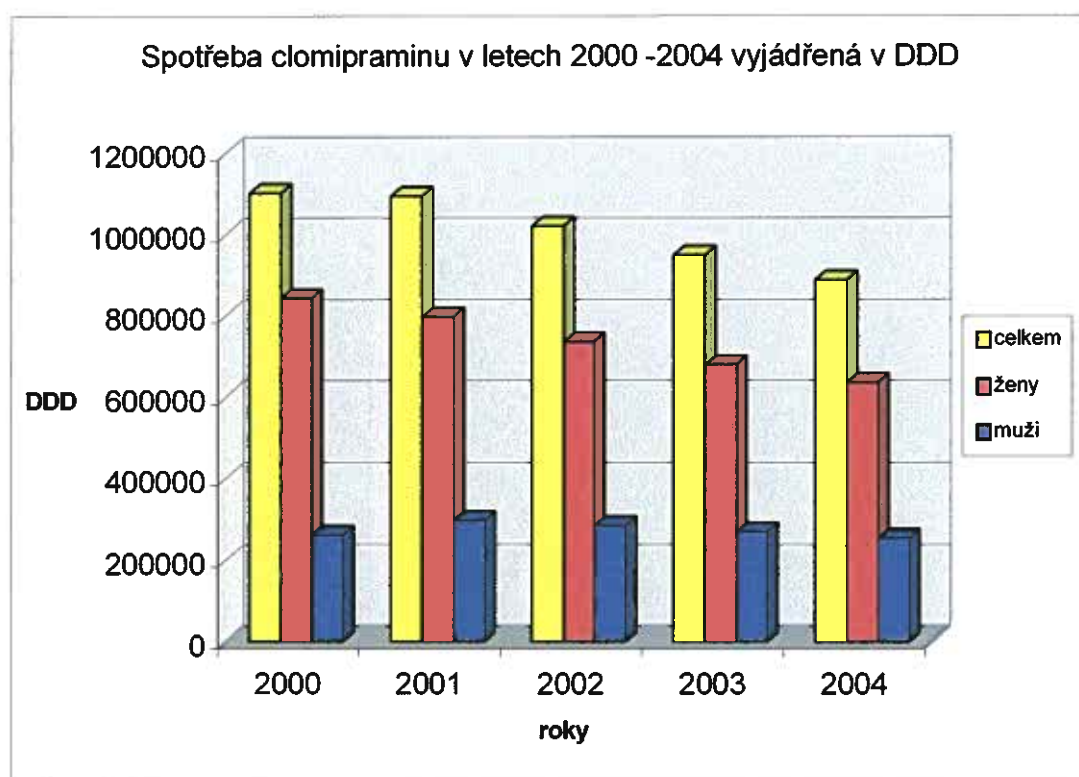


Z grafu je patrná klesající spotřeba v průběhu sledovaných let 2000 – 2004. Spotřeba imipraminu je stejně jako u ostatních antidepresiv vyšší u žen než u mužů. V roce 2000 bylo v lékárnách v ČR vydáno 774590 DDD na recepty. Jedna DDD odpovídá 100 mg imipraminu.

### 3.2.1.4. SPOTŘEBA CLOMIPRAMINU

Spotřeba clomipraminu v letech 2000 - 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	1103110	1093854	1020483	950087	889128
ženy	842734	797535	736239	680108	635049
muži	260376	296319	284244	269979	254079

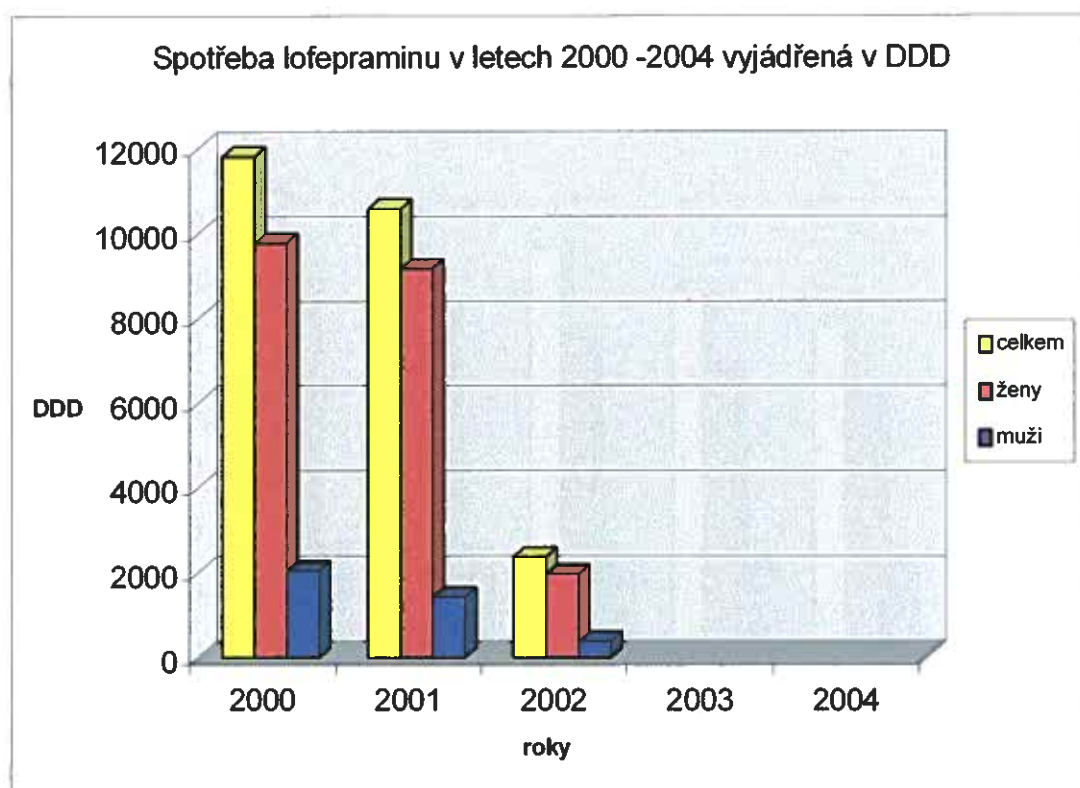


Spotřeba clomipraminu má ve sledovaných letech mírněji klesající tendenci, opět převyšuje spotřeba u žen spotřebu u mužů. Maximální spotřeba byla v roce 2000 a to 1103110 DDD. Jedna DDD odpovídá 100 mg clomipraminu.

### 3.2.1.5. SPOTŘEBA LOFEPRAMINU

Spotřeba lofepraminu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	11816	10583	2383		
ženy	9766	9149	1983		
muži	2050	1434	400		



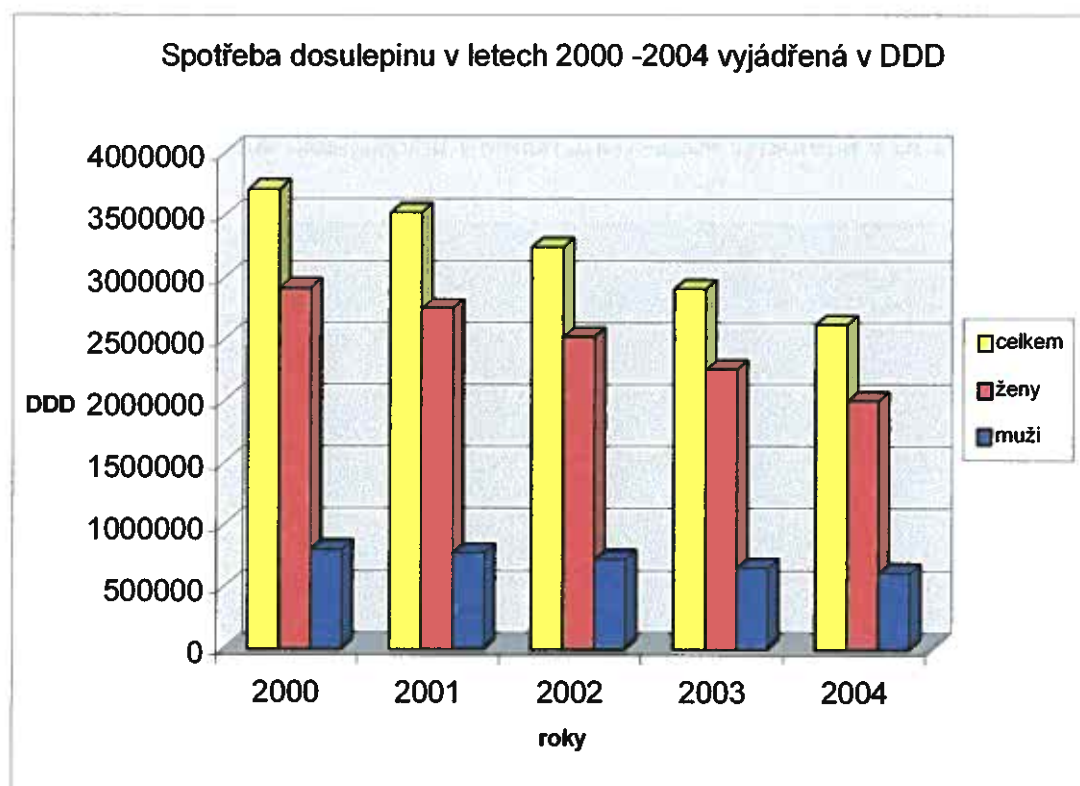
Spotřeba lofepraminu byla zpočátku v roce 2000 poměrně vyšší, poté však prudce klesla v roce 2002 a v od roku 2003 je již zrušená registrace HVL P s lofepraminem v ČR. Spotřeba u žen byla velmi výrazně vyšší než u mužů. V roce 2000 se vydalo 11816 DDD, v roce 2002 jen 2383 DDD.



### 3.2.1.6. SPOTŘEBA DOSULEPINU

Spotřeba dosulepinu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	3712097	3524987	3241785	2905494	2618684
ženy	2908719	2747241	2518924	2249098	2001475
muži	803378	777746	722861	656396	617209



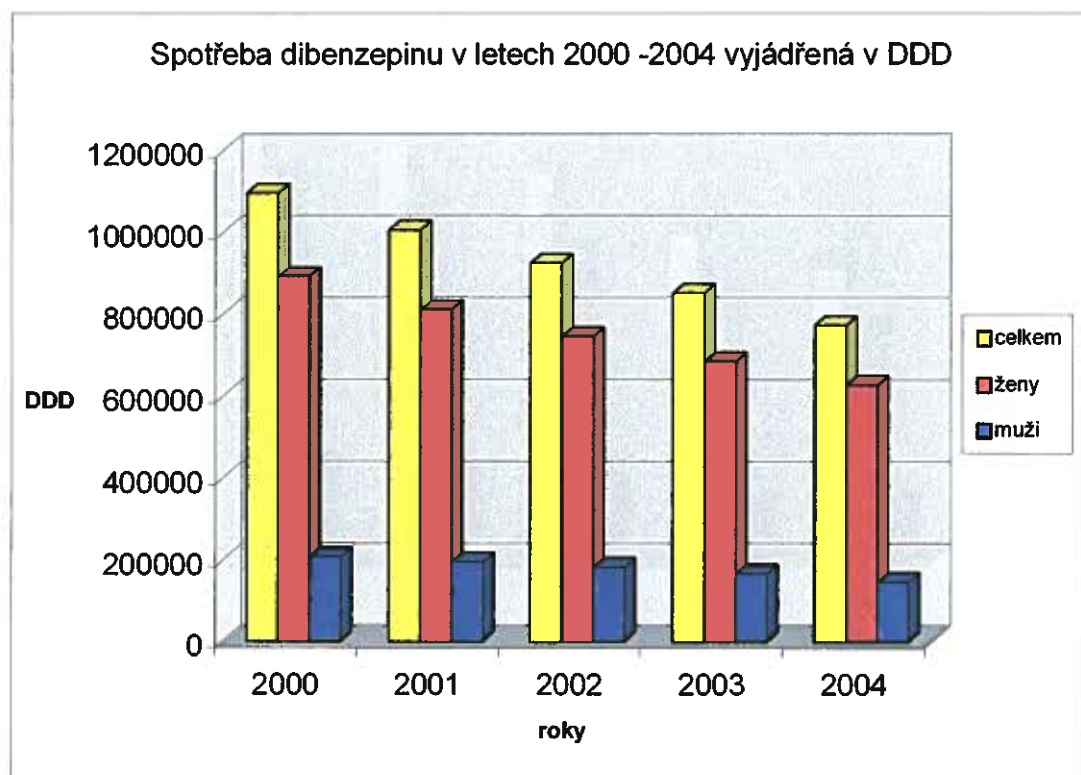
Spotřeba dosulepinu má trvale klesající charakter s maximem v roce 2000, kdy bylo vydáno 3712097 DDD.

### 3.2.2. Druhá generace antidepresiv

#### 3.2.2.1. SPOTŘEBA DIBENZEPINU

Spotřeba dibenzepinu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	1096912	1005264	924960	850032	773312
ženy	890624	809984	744448	683680	626352
muži	206288	195280	180512	166352	146960

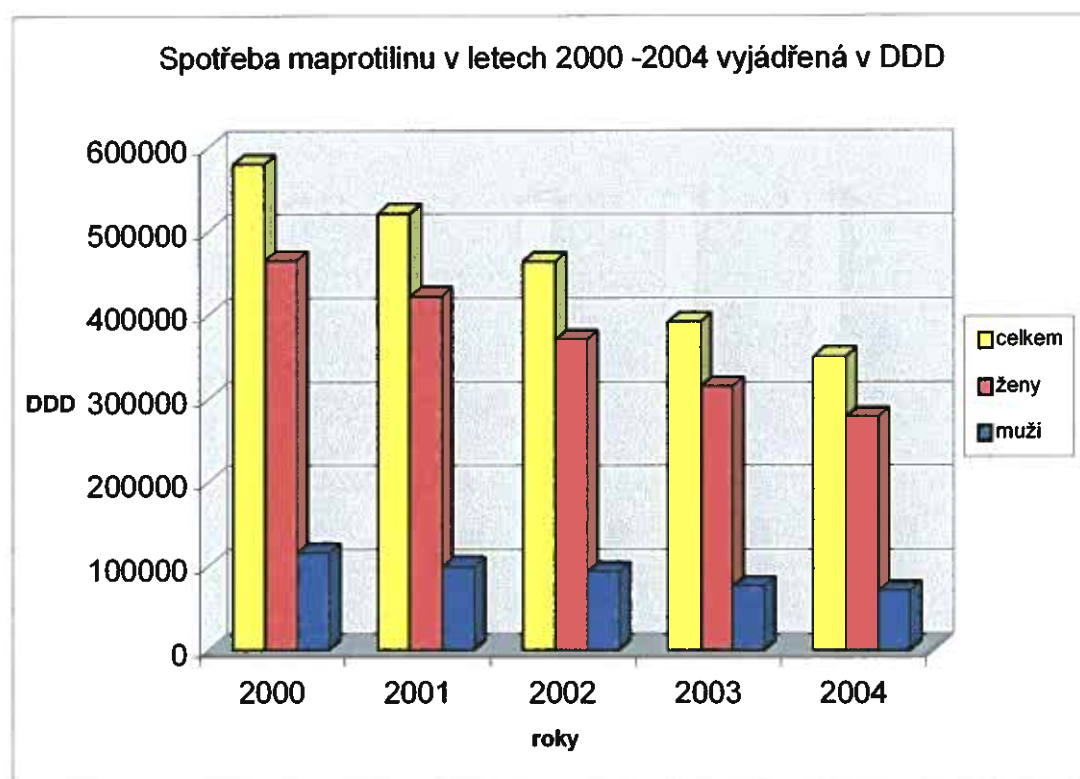


Z grafu vidíme, že spotřeba dibenzepinu měla v letech 2000 – 2004 trvale klesající tendenci. Maximální množství se vydalo v roce 2000 a to 1096912 DDD. U žen je opět spotřeba velmi výrazně vyšší než u mužů. Jedna DDD odpovídá 300 mg dibenzepinu.

### 3.2.2.2. SPOTŘEBA MAPROTILINU

Spotřeba maprotilinu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	580180	521284	463605	391114	350016
ženy	464378	421926	370026	314603	278653
muži	115802	99358	93579	76511	71363

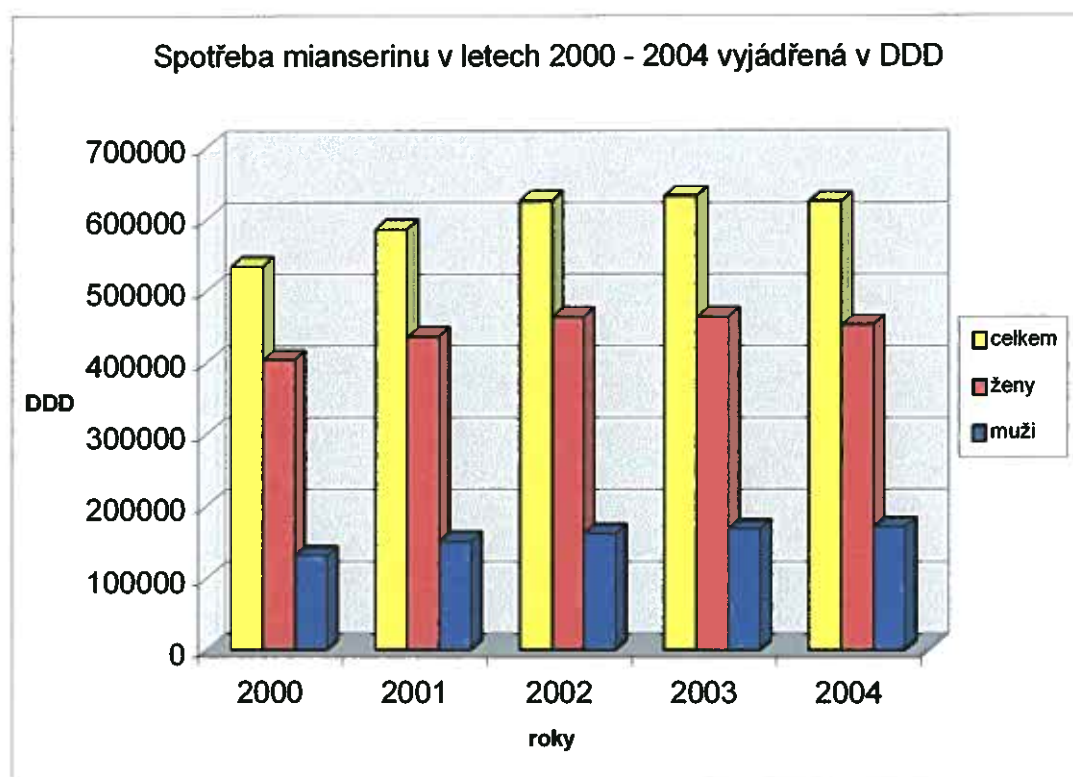


Spotřeba maprotilinu ve sledovaném období výrazně klesala – v roce 2000 se vydalo 580180 DDD zatímco v roce 2004 350016 DDD. U mužů je spotřeba výrazně nižší než u žen. Jedna DDD tvoří 100 mg maprotilinu.

### 3.2.2.3. SPOTŘEBA MIANSERINU

Spotřeba mianserinu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	534344	586396	625377	632267	624174
ženy	403188	435864	463091	463162	452444
muži	131156	150532	162286	169105	171730

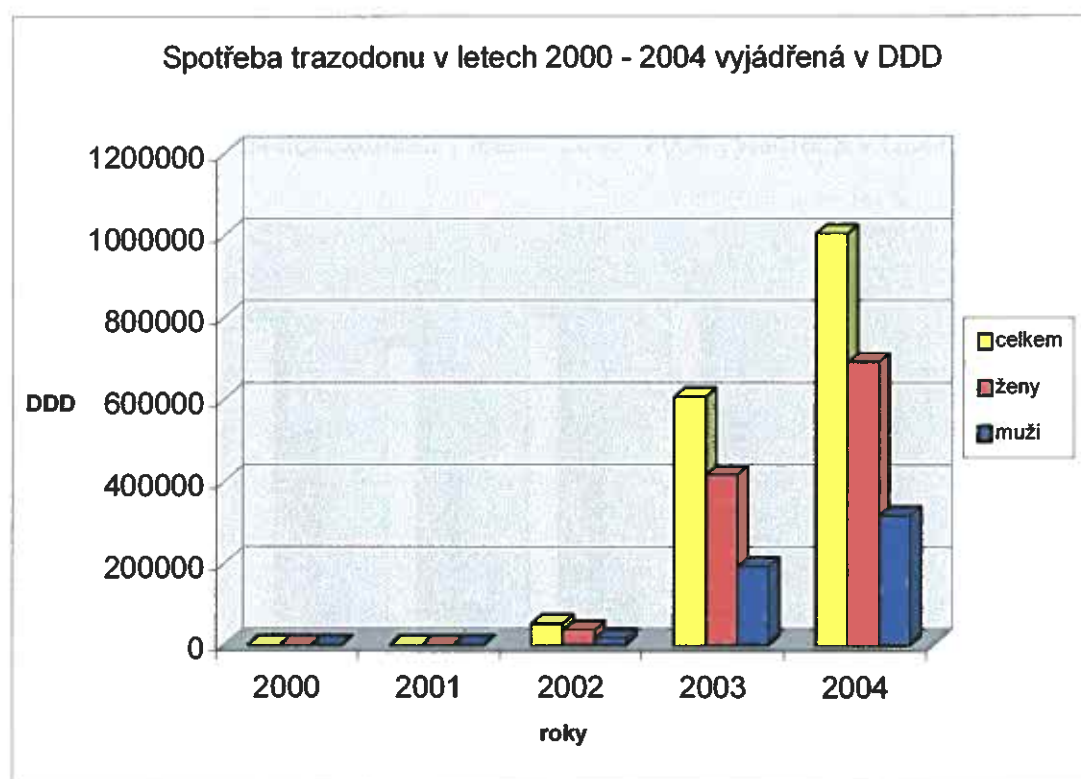


Spotřeba mianserinu se udržuje přibližně na stejné úrovni, přičemž do roku 2003 má mírně stoupající tendenci, v roce 2004 následuje velmi slabý pokles. Maximum DDD bylo vydáno v roce 2003 a to 632267 DDD. Jedna DDD odpovídá 60 mg mianserinu.

### 3.2.2.4. SPOTŘEBA TRAZODONU

Spotřeba trazodonu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	30	0	52670	605712	1003740
ženy	30	0	35860	414569	688010
muži	0	0	16810	191143	315730



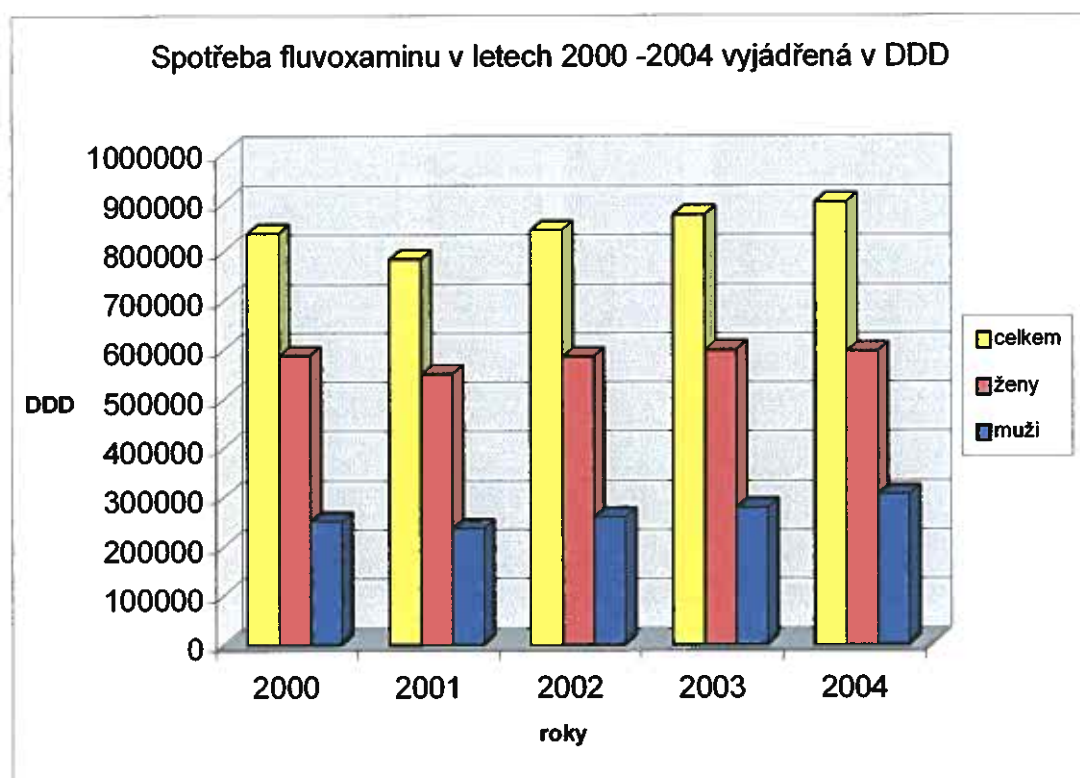
Z grafu je patrné, že trazodon se začal užívat až v roce 2002, kdy jeho spotřeba byla nižší – 52670 DDD. Jedná se o u nás poměrně nové antidepresivum. V roce 2003 a 2004 má jeho spotřeba prudce stoupající tendenci. V lékárnách v ČR bylo v roce 2004 vydáno 1003740 DDD trazodonu. Jedna DDD odpovídá 300 mg trazodonu.

### 3.2.3. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

#### 3.2.3.1. SPOTŘEBA FLUVOXAMINU

Spotřeba fluvoxaminu v letech 2000-2004 v DDD.

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	835545	784065	842580	874935	900075
ženy	585555	549090	583800	598140	594285
muži	249990	234975	258780	276795	305790

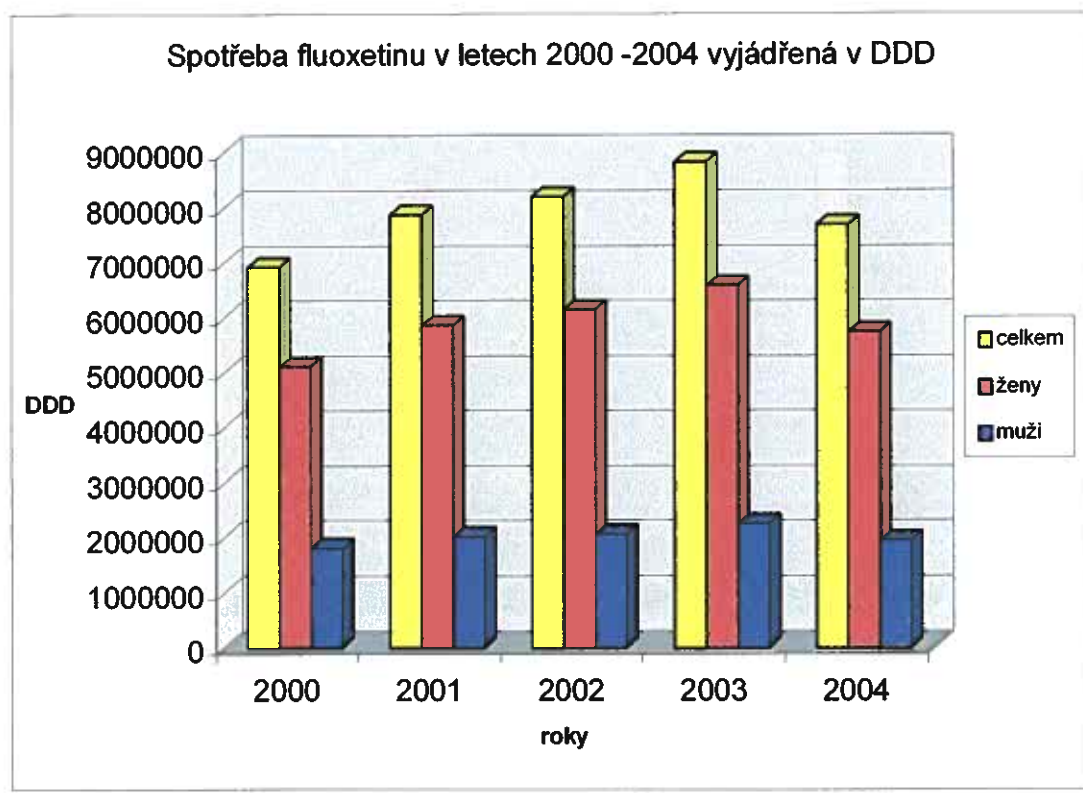


Z grafu vidíme, že spotřeba fluvoxaminu má mírně kolísavý charakter s minimem v roce 2001 (vydáno 784065 DDD) a s maximem v roce 2004 (vydáno 900075 DDD). Obecně lze konstatovat, že s výjimkou roku 2001 má spotřeba spíše vzestupnou tendenci. Jedna DDD odpovídá 100 mg fluvoxaminu.

### 3.2.3.2. SPOTŘEBA FLUOXETINU

Spotřeba fluoxetinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	6911388	7860620	8197011	8821164	7682988
ženy	5103022	5846146	6128840	6573818	5729504
muži	1808366	2014474	2068171	2247346	1953484

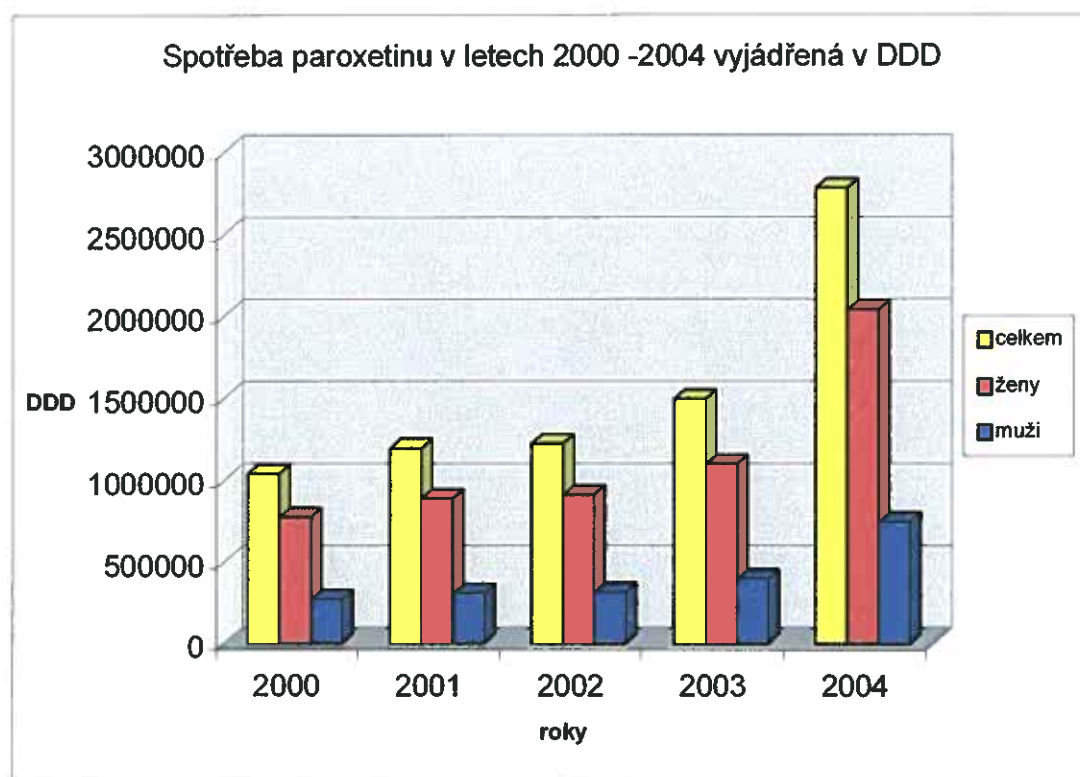


Spotřeba fluoxetinu je obecně velmi vysoká a v průběhu sledovaných let nejprve mírně ale trvale stoupala, s vrcholem v roce 2003, kdy bylo vydáno 8821164 DDD, poté v roce 2004 nastává pokles. Jedna DDD odpovídá 20 mg fluoxetinu.

### 3.2.3.3. SPOTŘEBA PAROXETINU

Spotřeba paroxetinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	1035690	1191510	1219155	1490555	2782334
ženy	767250	884715	906345	1095690	2040015
muži	268440	306795	312810	394865	742310



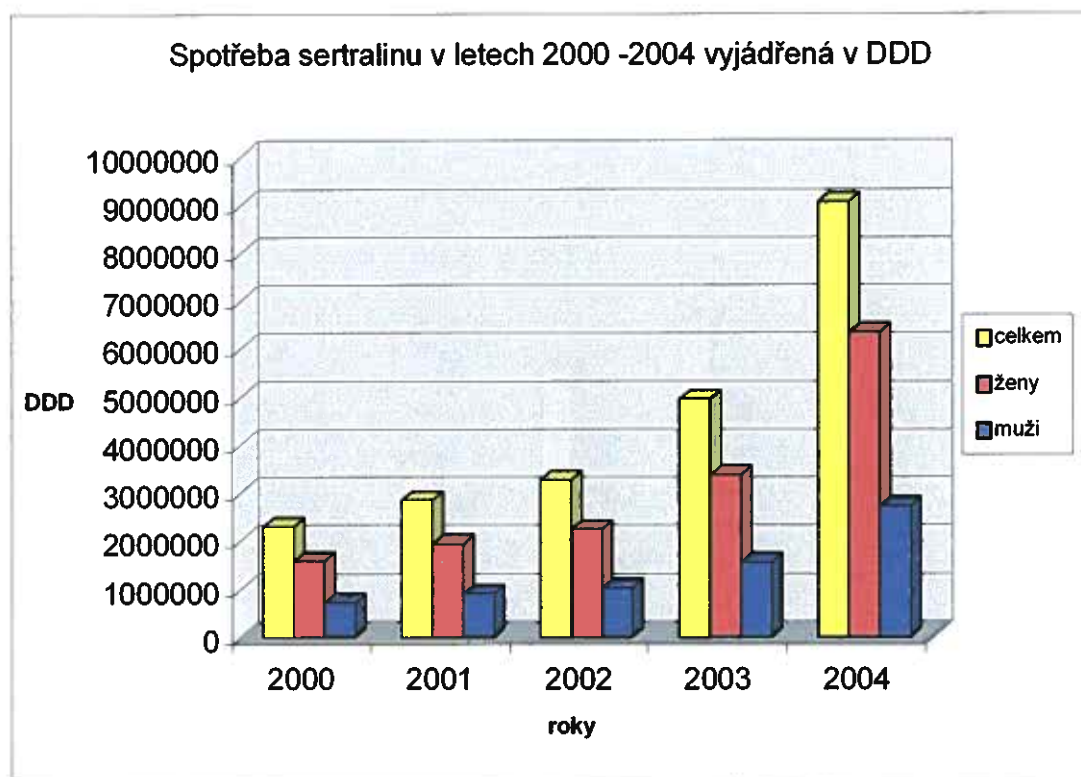
Celková spotřeba paroxetinu v roce 2004 činila 2782334 DDD a byla nejvyšší ve sledovaném časovém úseku. Z grafu je patrná výrazně rostoucí tendence ve sledovaném období. Největší zvýšení nastalo od roku 2003 do 2004. Jedna DDD odpovídá 20 mg paroxetinu.



### 3.2.3.4. SPOTŘEBA SERTRALINU

Spotřeba sertralinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	2297940	2847656	3266312	4947662	9073470
ženy	1582784	1941884	2242148	3387040	6349952
muži	715156	905772	1024164	1560622	2723518

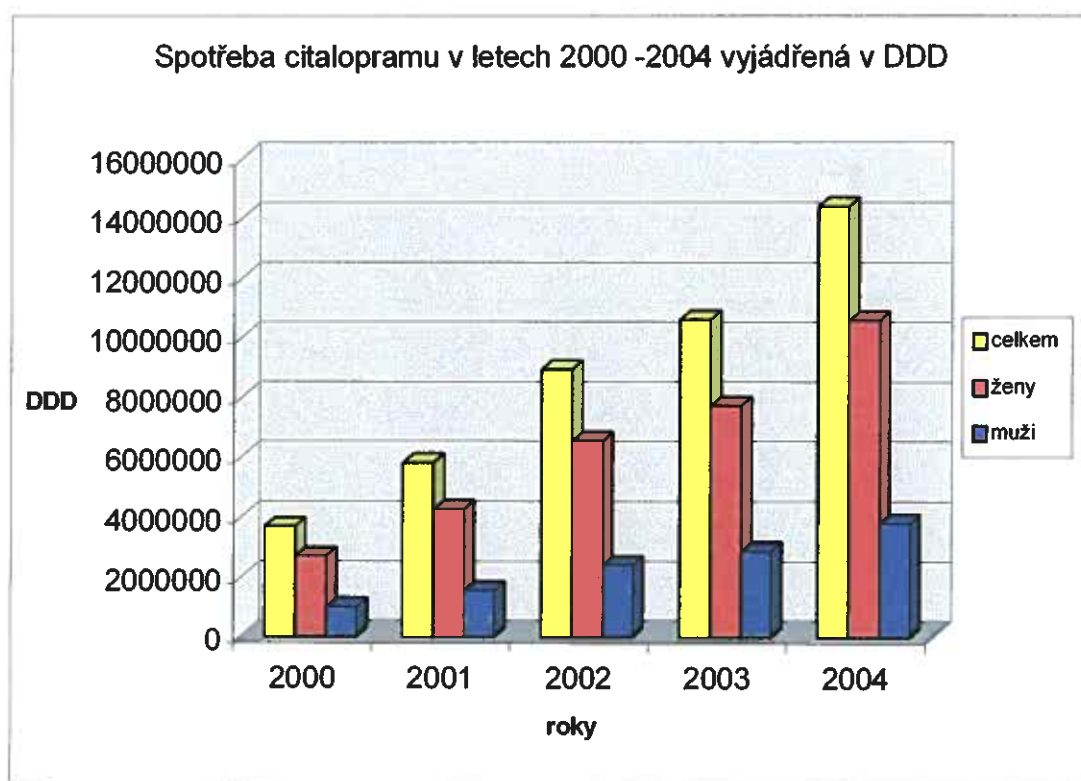


Při pohledu na graf vidíme velmi výrazně rostoucí tendenci spotřeby sertralinu. Jedná se o velmi užívané antidepresivum s maximem vydaných DDD v roce 2004 – celková spotřeba 9073470 DDD v ČR. Jedna DDD odpovídá 50 mg sertralinu.

### 3.2.3.5. SPOTŘEBA CITALOPRAMU

Spotřeba citalopramu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	3683622	5815159	8946113	10615663	14398818
ženy	2689486	4261024	6537698	7744212	10583265
muži	994136	1554135	2408415	2871451	3815553

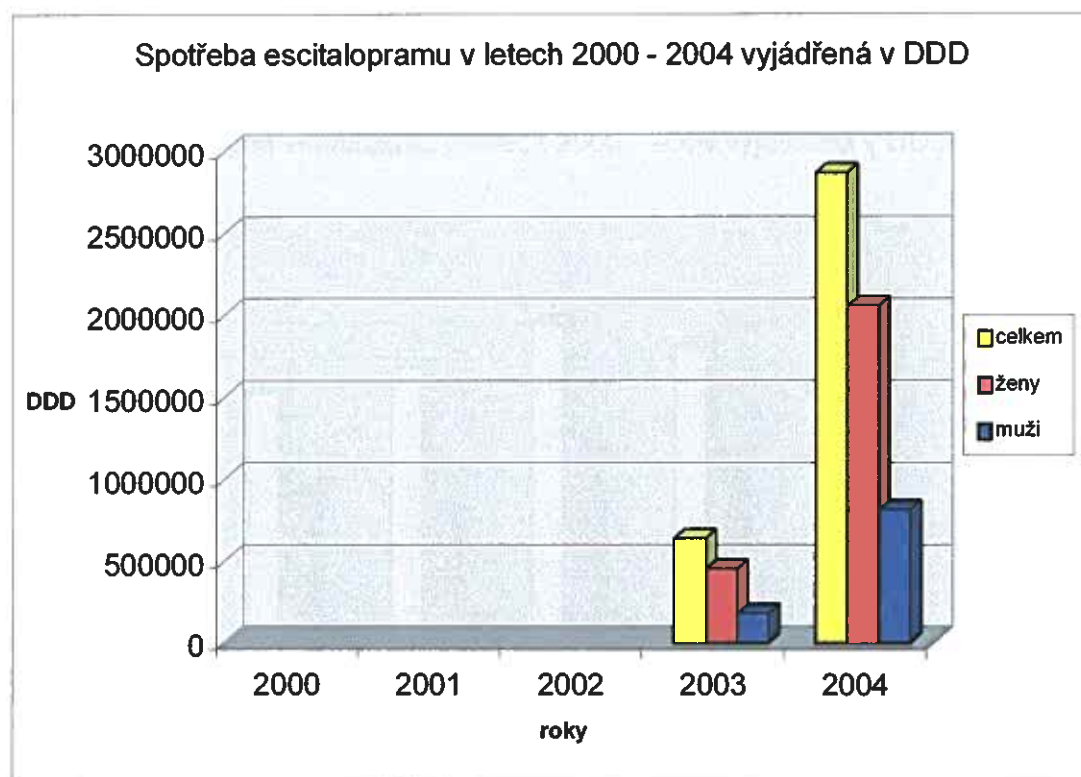


Z grafu je patrná plynule a výrazně rostoucí celková spotřeba citalopramu v ČR. Jedná se též o velmi oblíbené a široce užívané antidepresivum, více předepisované u žen než u mužů. Nejvíce DDD bylo vydáno v roce 2004 a to 14398818 DDD. Jedna DDD odpovídá 20 mg citalopramu.

### 3.2.3.6. SPOTŘEBA ESCITALOPRAMU

Spotřeba escitalopramu v letech 2000-2004 v DDD.

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem				636468	2868712
ženy				456484	2057440
muži				179984	811272



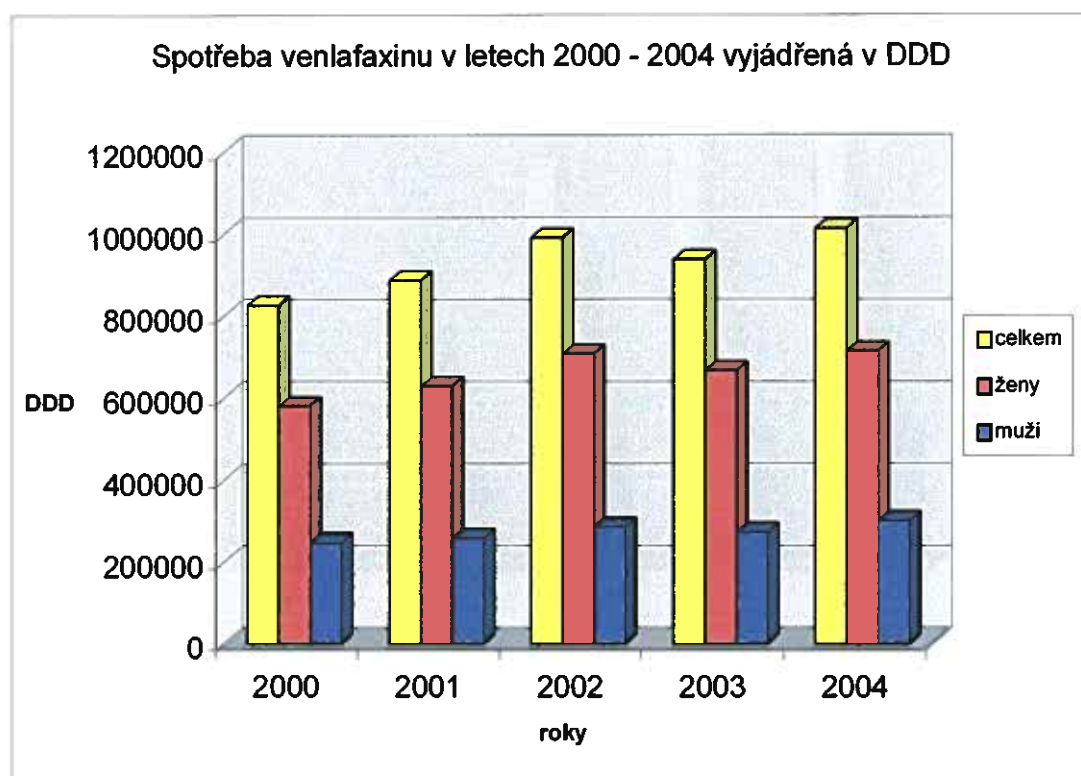
Escitalopram je účinná látka nově registrovaná v roce 2003. V roce 2004 došlo k obrovskému nárůstu spotřeby escitalopramu oproti roku 2003 a bylo vydáno celkem 2868712 DDD v roce 2004. Escitalopram se tak rychle zařadil mezi oblíbená antidepresiva. Jedna DDD odpovídá 10 mg escitalopramu.

### 3.2.4. Antidepresiva 4. generace

#### 3.2.4.1. SPOTŘEBA VENLAFAXINU

Spotřeba venlafaxinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	824788	885514	990850	937977	1013321
ženy	578983	628379	706414	664710	713159
muži	245805	257135	284436	273267	300162

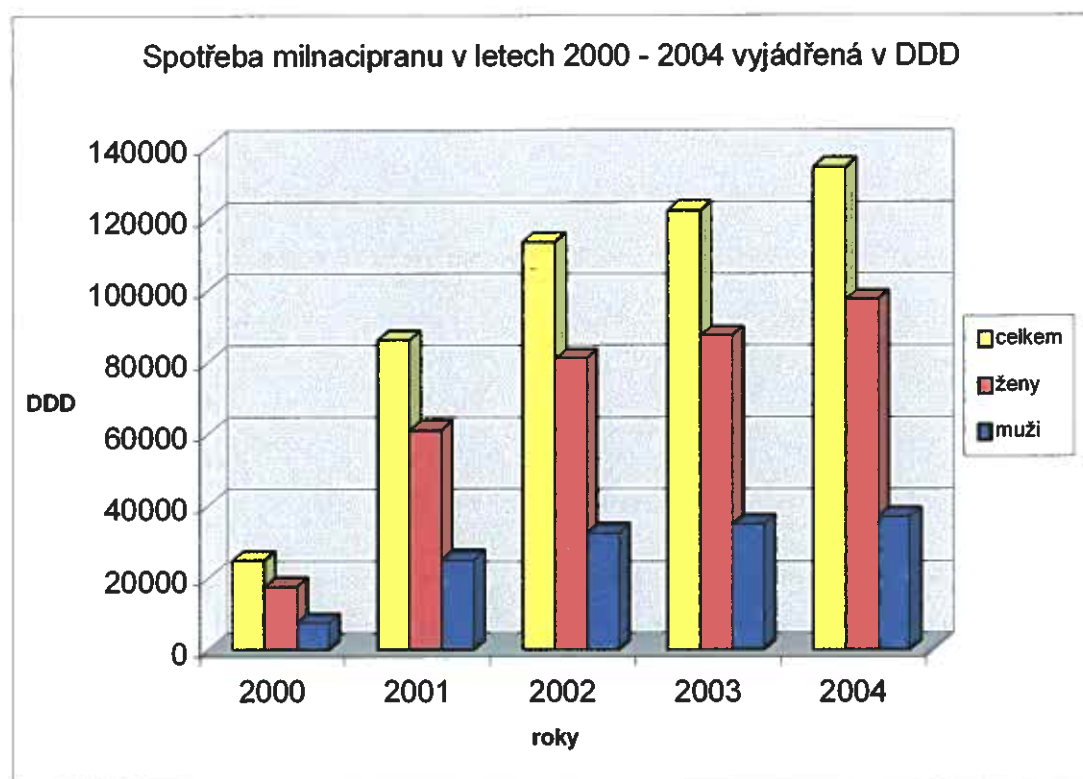


Spotřeba venlafaxinu ve sledovaných letech má kolísavý charakter. Do roku 2003 celková spotřeba mírně narůstala, v roce 2003 poté poklesla, nicméně v roce 2004 opět stoupla a byl vydán maximální počet DDD - 1013321 DDD. Jedna DDD odpovídá 100 mg venlafaxinu.

### 3.2.4.2. SPOTŘEBA MILNACIPRANU

Spotřeba milnacipranu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	24787	86072	113344	122136	134365
ženy	17388	61103	80892	87269	97412
muži	7399	24969	32452	34867	36953

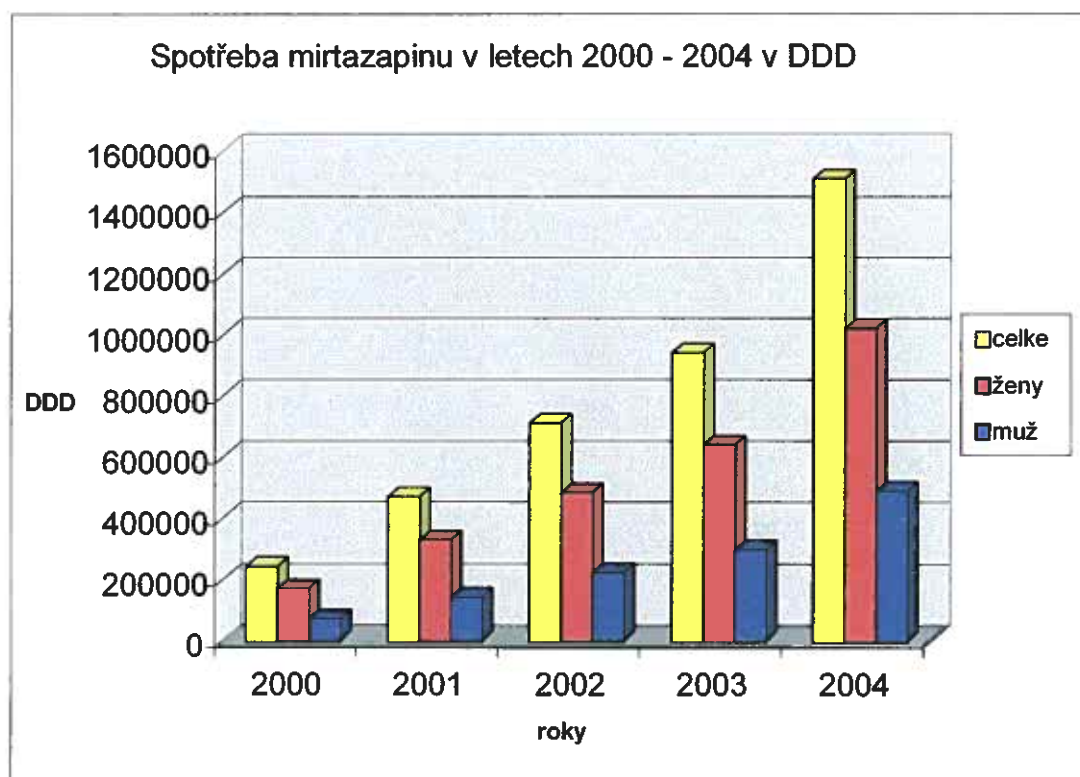


Z grafu je jasně patrná trvale rostoucí spotřeba milnacipranu s nejvyšším počtem vydaných DDD v roce 2004, kdy celková spotřeba činila 134365 DDD. Velký nárůst spotřeby byl zaznamenán mezi roky 2000 a 2001.

### 3.2.4.3. SPOTŘEBA MIRTAZAPINU

Spotřeba mirtazapinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	243765	472755	710490	941490	1510140
ženy	171645	330300	485190	641805	1019160
muži	72120	142455	225300	299685	490980

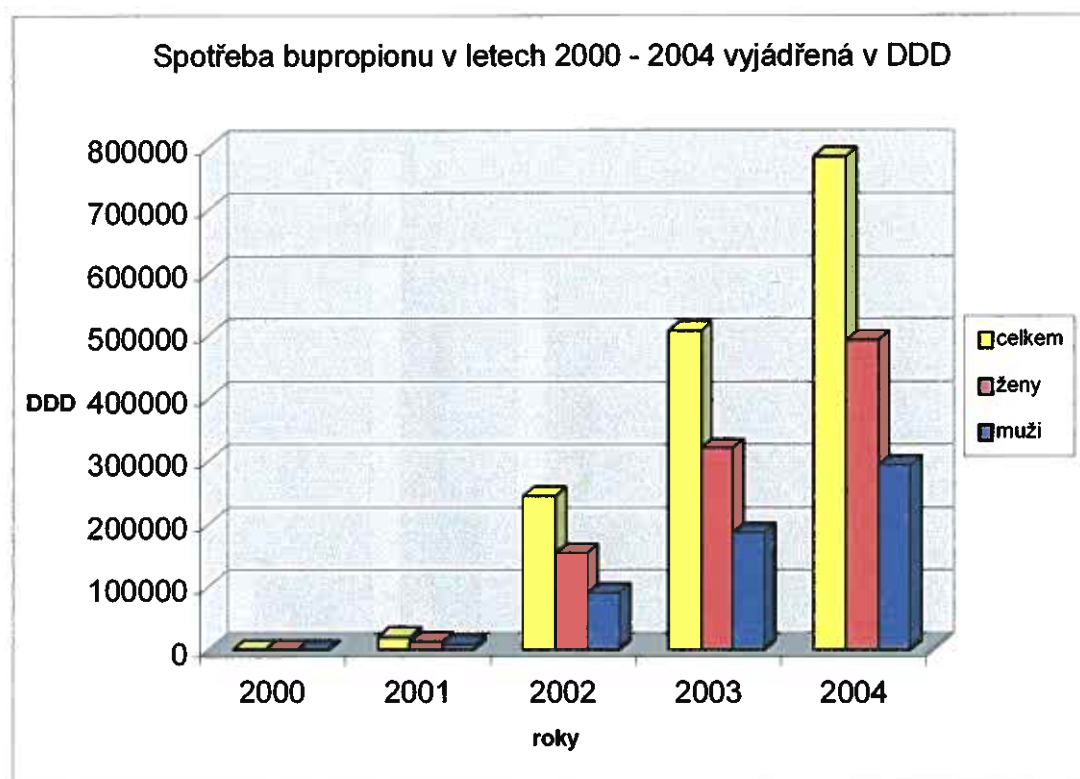


U mirtazapinu byla zaznamenána prudce se zvyšující spotřeba v letech 2000 – 2004. Nejvíce DDD na recepty bylo vydáno v roce 2004, kdy celková spotřeba byla 1510140 DDD v ČR. Jedna DDD u mirtazapinu odpovídá 30 mg účinné látky.

### 3.2.4.4. SPOTŘEBA BUPROPIONU

Spotřeba bupropionu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	0	20050	244579	506900	785201
ženy	0	12646	153774	320634	491716
muži	0	7404	90805	186266	293485

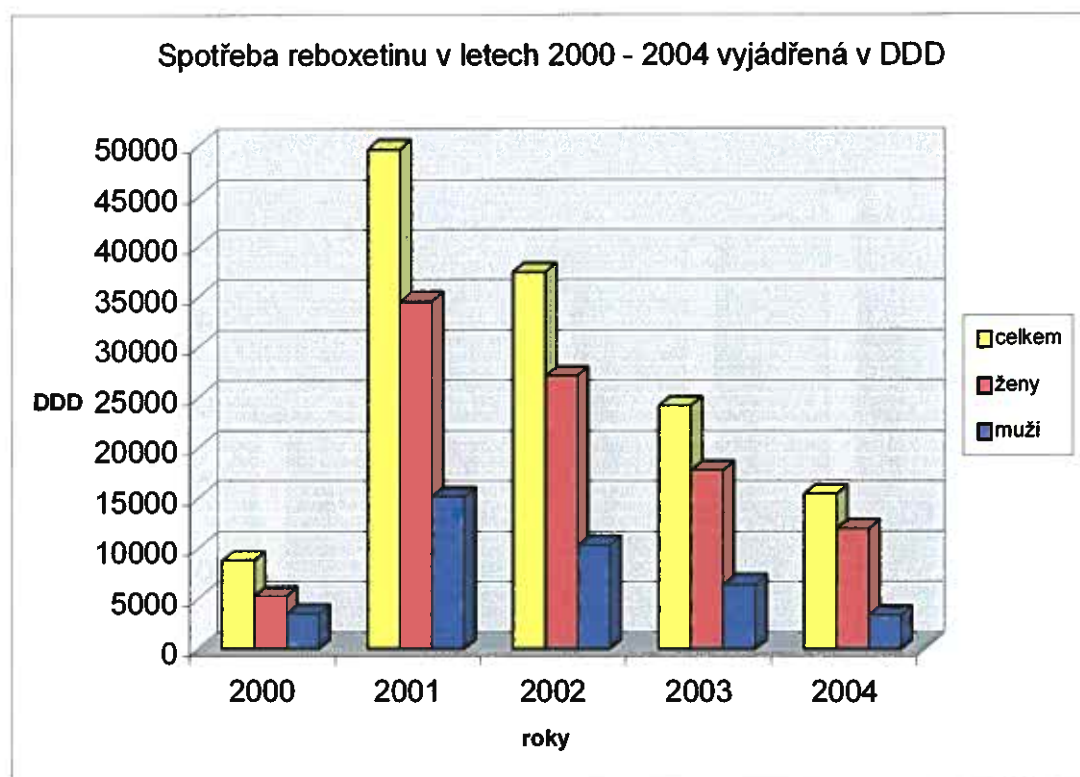


Bupropion byl v ČR registrován až v roce 2001 a od té doby má jeho spotřeba rychle stoupající tendenci. V roce 2004 dosáhla maximálního počtu vydaných DDD ve sledovaném období – 785201 DDD. Jedna DDD odpovídá 300 mg bupropionu.

### 3.2.4.5. SPOTŘEBA REBOXETINU

Spotřeba reboxetinu v letech 2000-2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	8760	49650	37410	24150	15330
ženy	5250	34500	27090	17700	11940
muži	3510	15150	10320	6450	3390



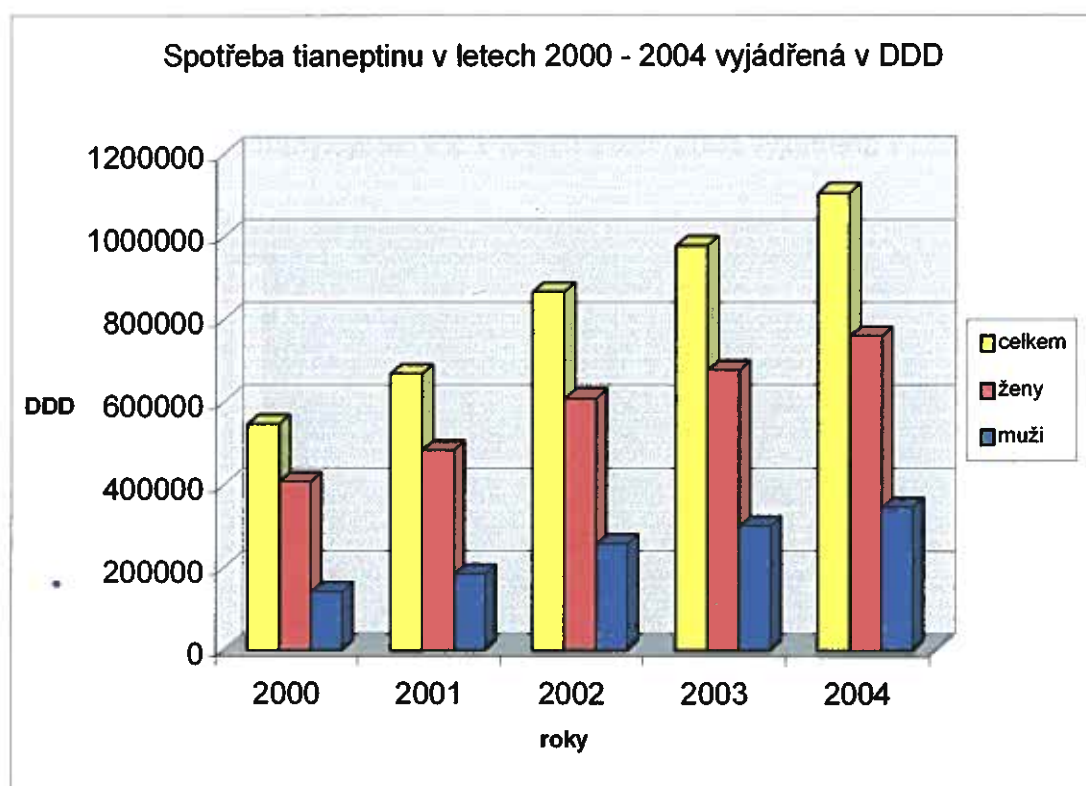
Maximální spotřeba reboxetinu byla zaznamenána v roce 2001, kdy bylo vydáno 49650 DDD v ČR. Z grafu je patrný nejprve prudký vzestup spotřeby, poté však od roku 2002 rychlý a trvalý pokles počtu vydaných DDD. U mužů bylo dokonce v roce 2004 vydáno méně DDD než v roce 2000. Jedna DDD odpovídá 8 mg bupropionu.



### 3.2.4.6. SPOTŘEBA TIANEPTINU

Spotřeba tianeptinu v letech 2000 –2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	546300	667923	865860	978330	1106060
ženy	406100	483303	608660	677170	759480
muži	140200	184620	257200	301160	346580



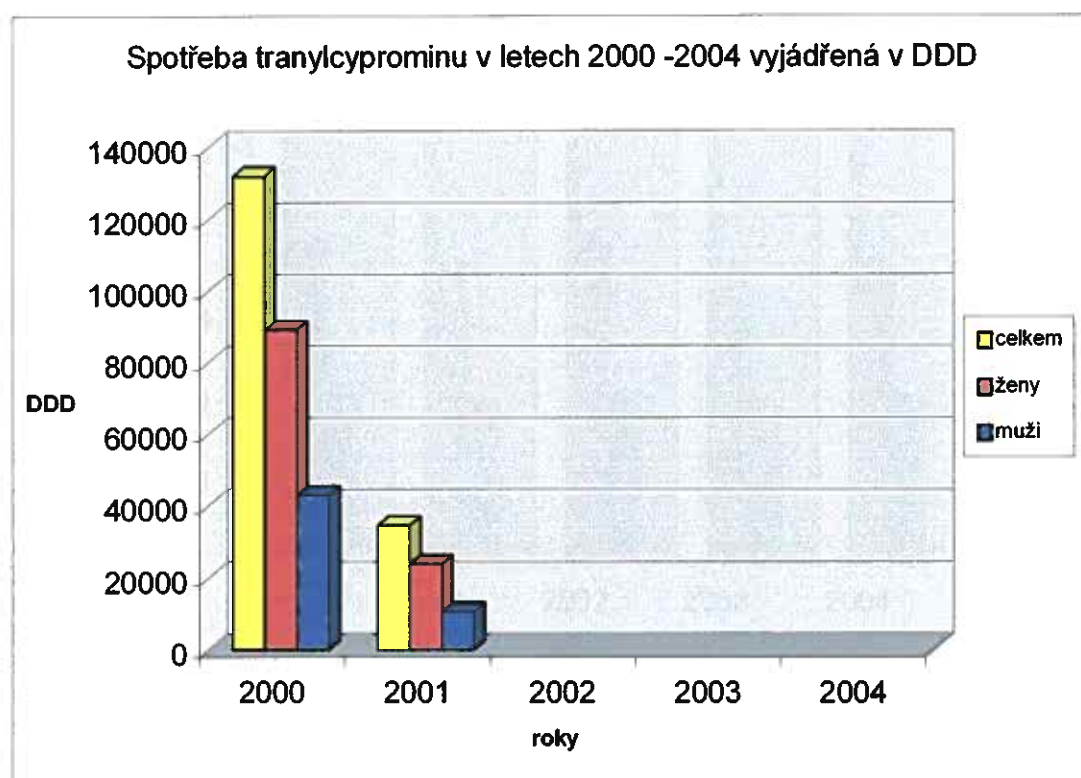
Spotřeba tianeptinu má ve sledovaném období trvale plynule rostoucí tendenci s nejvyšším počtem vydaných DDD v roce 2004, kdy celková spotřeba činila 1106060 DDD.

### 3.2.5. Inhibitory monoaminooxidázy

#### 3.2.5.1. SPOTŘEBA TRANYLCPROMINU

Spotřeba tranylcyprominu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	132050	34500			
ženy	89100	23850			
muži	42950	10650			

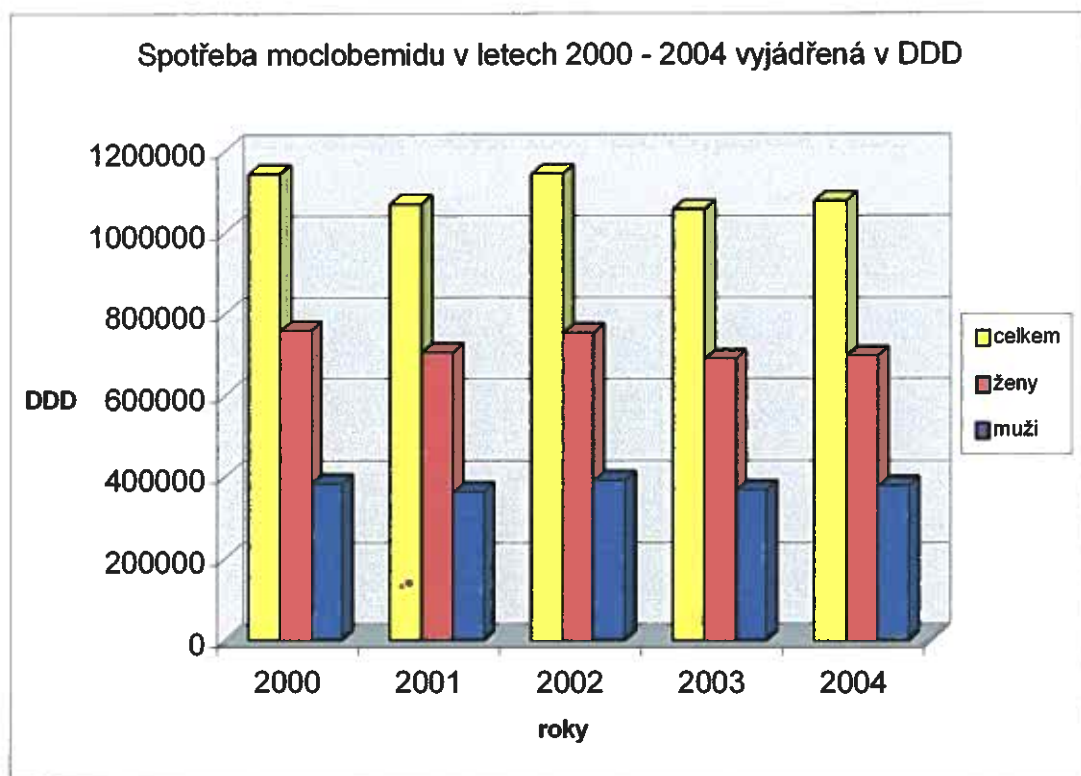


Nejvíce tranylcyprominu se spotřebovalo v roce 2000, kdy bylo vydáno 132050 DDD, v roce 2001 se celková spotřeba snížila až na 34500 DDD. Od roku 2002 se v ČR tranylcypromin nepoužívá, neboť skončila platnost jeho registrace.

### 3.2.5.2. SPOTŘEBA MOCLOBEMIDU

Spotřeba moclobemidu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem	1142580	1068435	1142610	1057185	1075900
ženy	759375	705030	752085	688200	697390
muži	383205	363405	390525	368985	378510



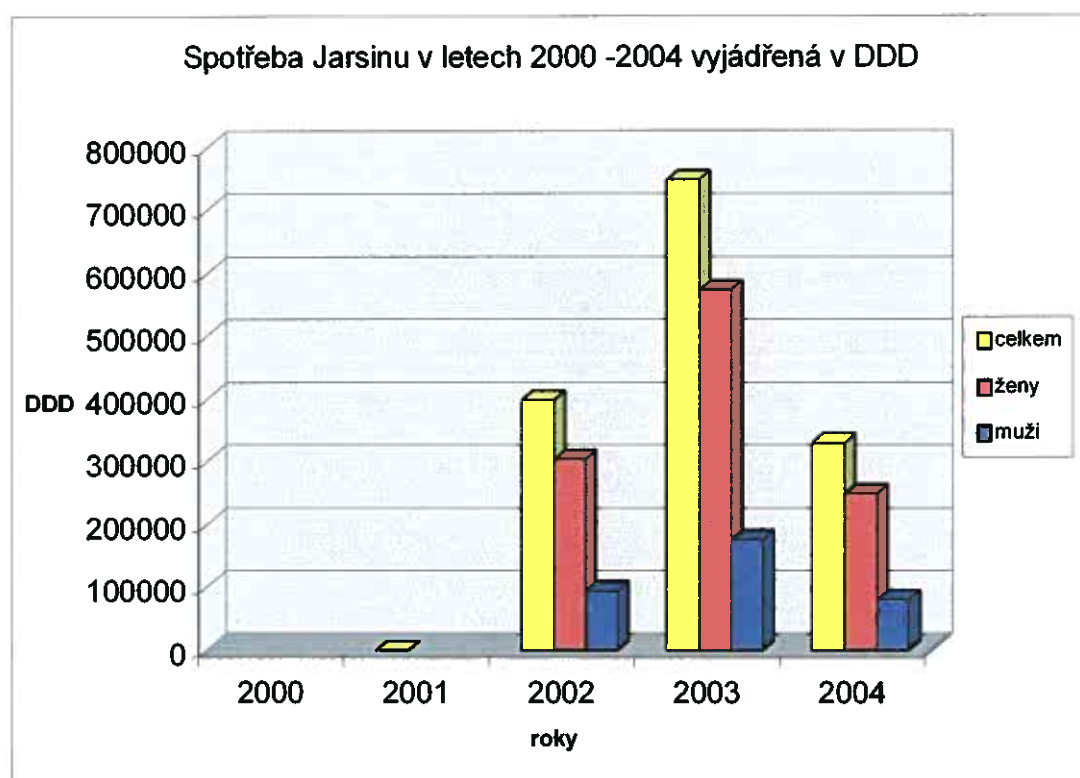
Z grafu je zřejmé, že spotřeba moclobemidu během sledovaných let nijak výrazně nekolísala a držela se na přibližně stejné úrovni. Ve všech letech byla spotřeba u žen vyšší než u mužů. V roce 2002 bylo vydáno 1142610 DDD, což bylo ve sledovaném období nejvíce. Jedna DDD odpovídá 300 mg moclobemidu.

### 3.2.6. Rostlinná antidepresiva

#### 3.2.6.1. SPOTŘEBA JARSINU

Spotřeba Jarsinu v letech 2000 – 2004 v DDD

rok	2000	2001	2002	2003	2004
celkem		40	397860	748740	329400
ženy			303200	572780	249040
muži			94660	175960	80360



Celková spotřeba Jarsinu v roce 2003 činila 748740 DDD a byly nejvyšší ve sledovaném období. V roce 2000 a 2001 byl již lék registrován, nicméně byl nehrázený pojišťovnou a tak údaje o jeho spotřebě bohužel nemůžeme mít k dispozici. Poté následuje vzestupná tendence spotřeby, v roce 2004 avšak spotřeby výrazně klesá.

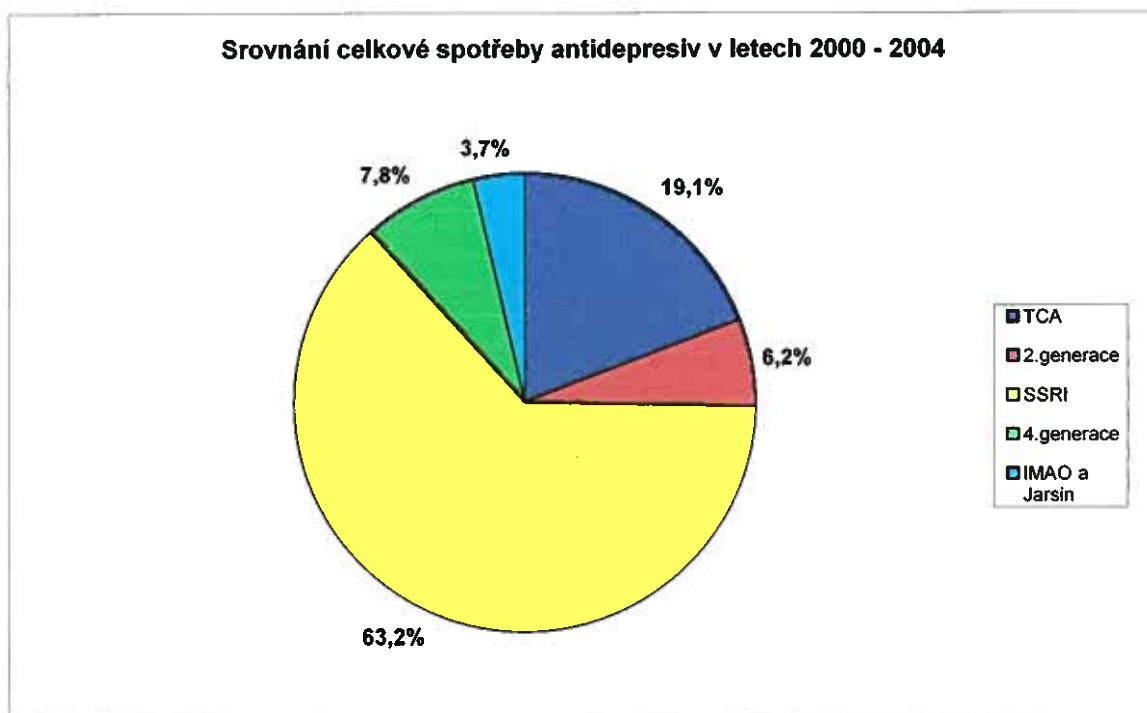
## Nejvíce užívaná antidepresiva

U žen byla nejvyšší spotřeba zaznamenána u citalopramu. Jeho spotřeba v roce 2004 činila 10583265 DDD. Druhým nejčastěji předepisovaným léčivem u žen byl fluoxetin. Jeho spotřeba v roce 2003 činila 6573818 DDD. Třetím nejčastěji předepisovaným léčivem byl sertralin. Jeho spotřeba v roce 2004 činila 6349952 DDD.

Co se týká mužů nejvíce byl preskribován citalopram. Jeho spotřeba činila v roce 2004 3815553 DDD. Druhým nejčastěji předepisovaným léčivem u mužů byl sertralin. Jeho spotřeba v roce 2004 činila 2723518 DDD. Třetím nejčastěji předepisovaným léčivem byl fluoxetin. Jeho spotřeba v roce 2003 činila 2247346 DDD.

### 3.2.7. Srovnání spotřeb jednotlivých skupin AD ve sledovaném období v DDD

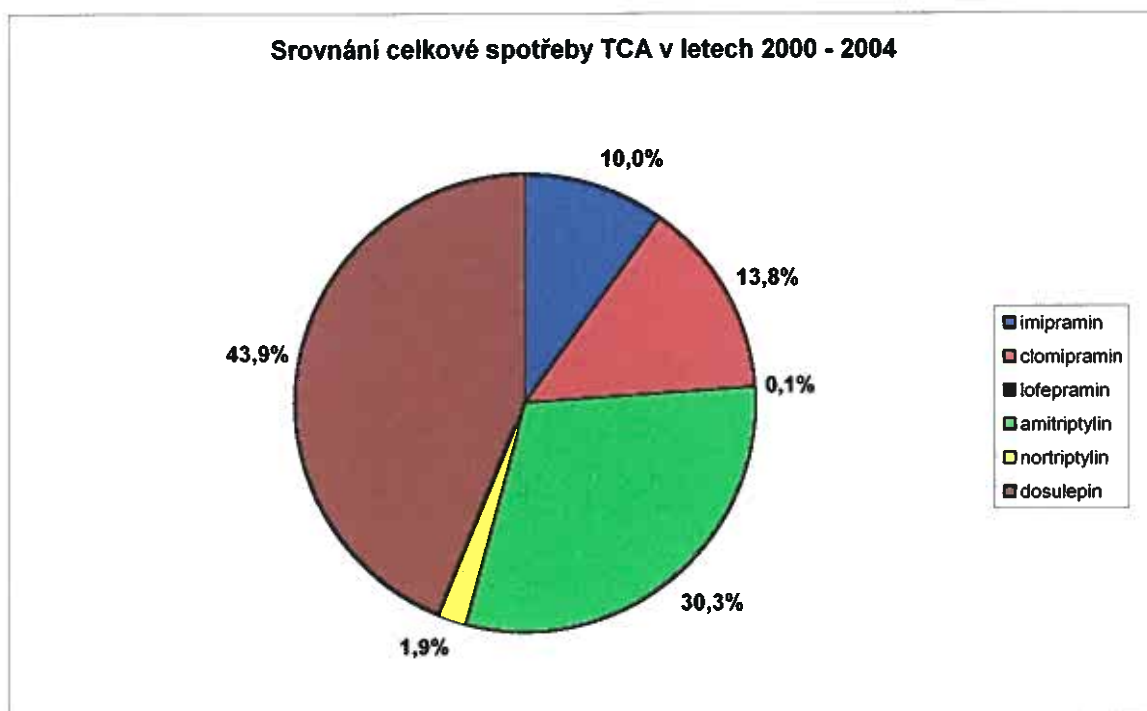
#### 3.2.7.1. CELKOVÁ SPOTŘEBA VŠECH SKUPIN ANTIDEPRESIV



Z grafu celkové spotřeby všech skupin antidepresiv jasně vyplývá, že jednoznačně nejvíce předepisovanou skupinou antidepresiv jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI. (63,2%) Na druhém místě jsou tricyklická antidepresiva – TCA, ty zaujímají již jen 19,1% z celkové spotřeby, a těší se oblibě zejména u starších pacientů nad 60 let. Antidepresiva 2. generace se podílí na spotřebě 6,2% a antidepresiva 4. generace 7,8%. Zbývajících 3,7% patří inhibitorům monoaminoxidázy – prakticky moclobemidu, který se jako jediný z této skupiny v léčbě deprese v současnosti používá a Jarsinu, což je extrakt z třezalky. Z grafu tedy vidíme velkou převahu SSRI v ČR.

### 3.2.7.2. TRICYKLICKÁ ANTIDEPRESIVA

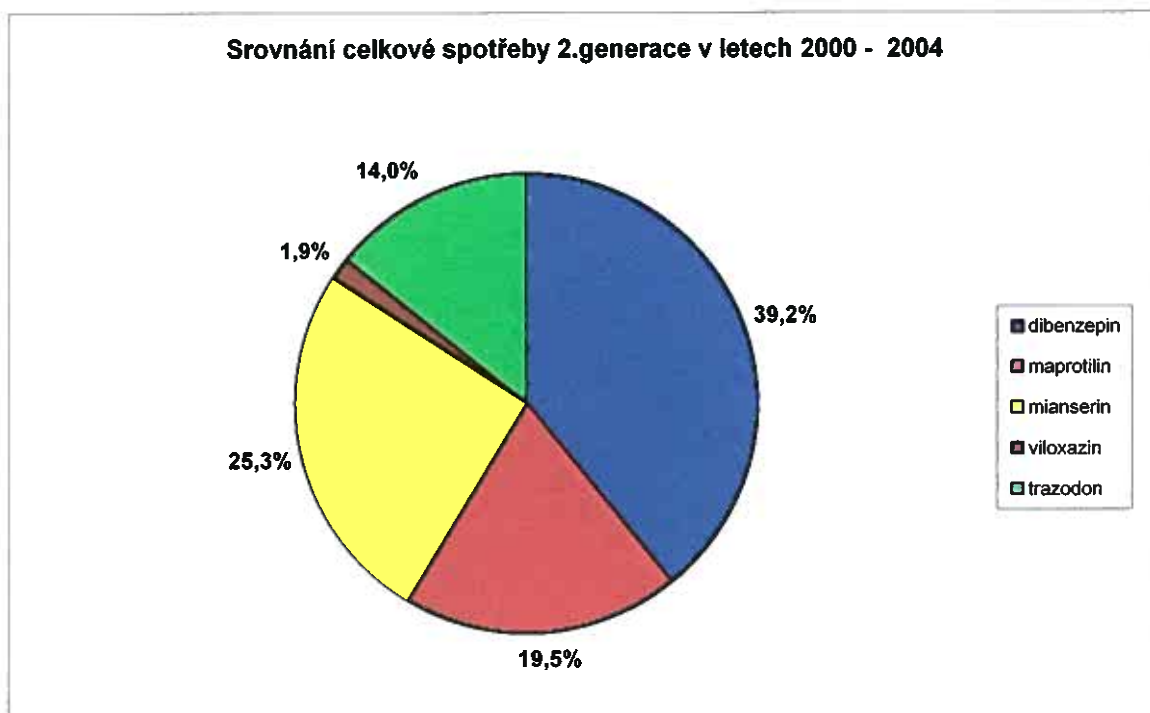
rok	2000	2001	2002	2003	2004	celkem
imipramin	1103110	685816	647835	607090	589102	3632953
clomipramin	1093854	1093854	1020483	950087	889128	5047406
lofepramin	11816	10583	2383	0	0	24782
amitriptylin	2534891	2345169	2167448	2073290	1925789	11046587
nortriptylin	178299	144685	133750	125134	115084	696952
dosulepin	3712097	3524987	3241785	2905494	2618684	16003047



Z TCA převažuje v preskripci dosulepin – 43,9%, který má i lepší snášenlivost než ostatní TCA. Často používaný je v ČR i amitriptylin, jehož spotřeba činí 30,3% vzhledem k celkové spotřebě TCA. Poté následuje clomipramin s 13,8% a imipramin s 10% z celkové spotřeby. Nejméně užívaným tricyklickým antidepresivem je nortriptylin – pouze 1,9% ze všech TCA.

### 3.2.7.3. DRUHÁ GENERACE ANTIDEPRESIV

rok	2000	2001	2002	2003	2004	celkem
dibenzepin	1096912	1005264	924960	850032	773312	4650480
maprotilin	580180	521284	463605	391114	350016	2306199
mianserin	534344	586396	625377	632267	624174	3002558
viloxazin	85471	77973	62925	750	0	227119
trazodon	30	0	52670	605712	1003740	1662152

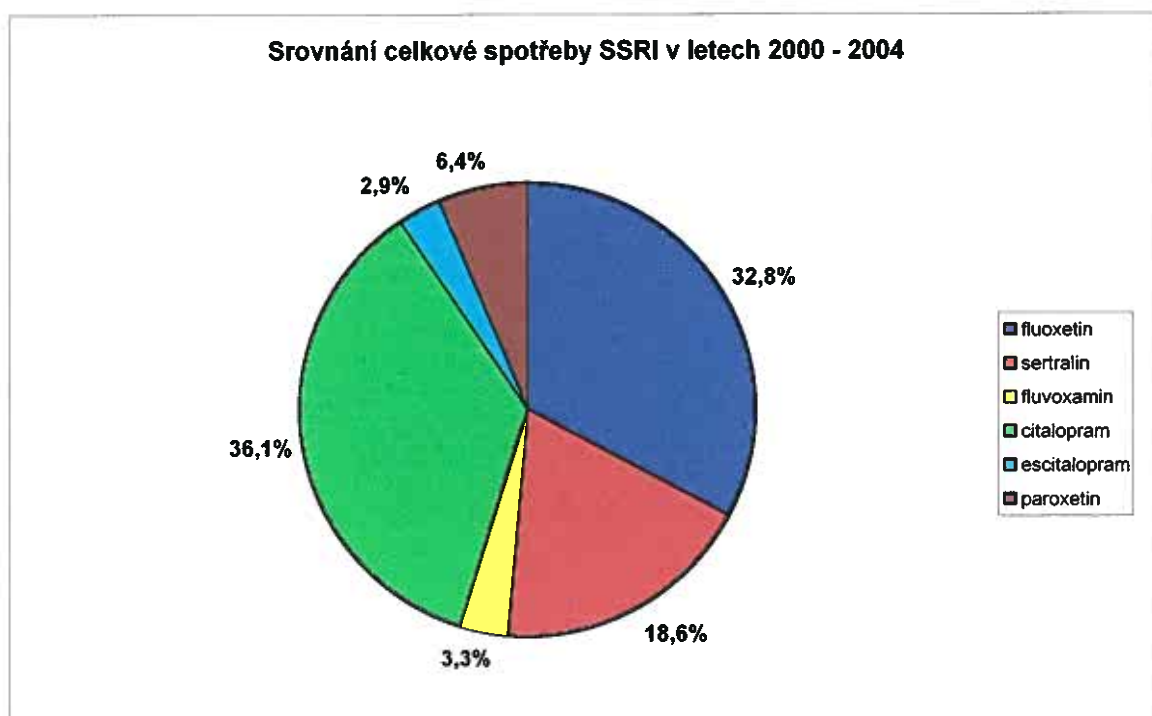


Z méně zastoupené skupiny antidepresiv 2. generace je nejoblíbenější dibenzepin – 39,2%, následuje mianserin s 25,3%, maprotilin s 19,5%, trazodon se 14% a nejméně zastoupený je viloxazin s pouhými 1,9% z celkové spotřeby antidepresiv 2. generace. U trazodonu je v číselníku VZP uvedeno preskripční omezení.



### 3.2.7.4. SELEKTIVNÍ INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU

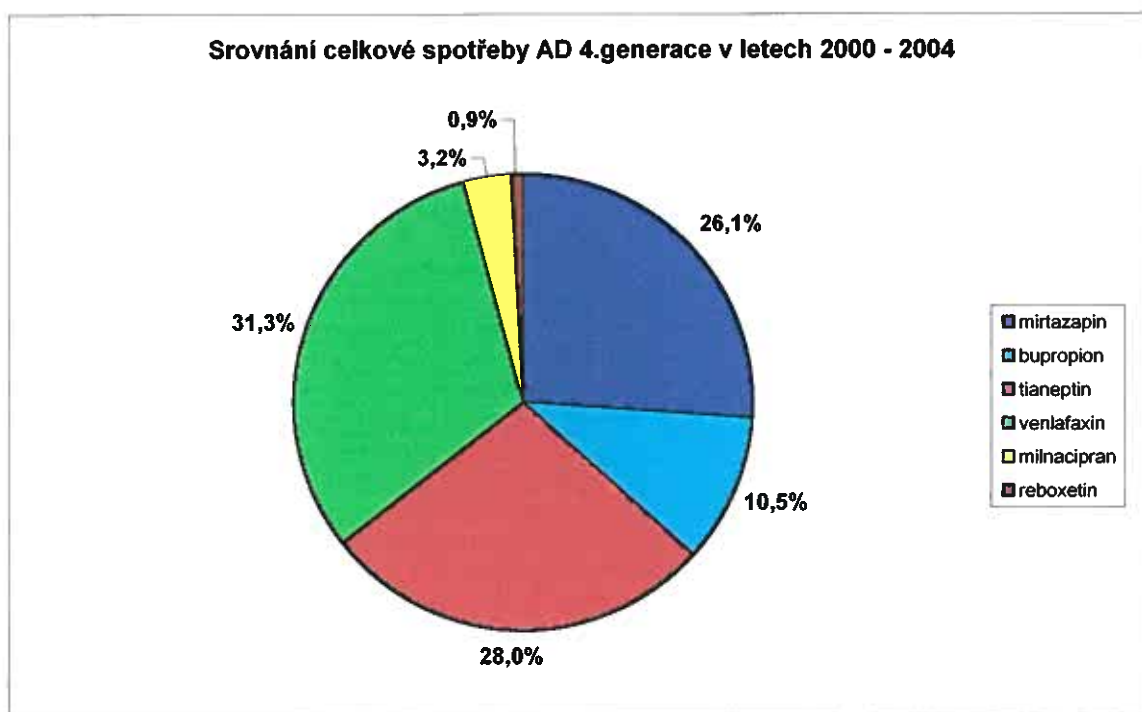
rok	2000	2001	2002	2003	2004	celkem
fluoxetin	6911388	7860620	8197011	8821164	7682988	39473171
sertralin	2297940	2847656	3266312	4947662	9073470	22433040
fluvoxamin	835545	784065	842580	874935	594285	3931410
citalopram	3683622	5815159	8946113	10615663	14398818	43459375
escitalopram	0	0	0	636468	2868712	3505180
paroxetin	1035690	1191510	1219155	1490555	2782334	7719244



Z grafu můžeme vyčíst, že z převažující skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu jsou nejvíce užívanými látkami citalopram – 36,1% a fluoxetin – 32,8. Rozdíl mezi nimi ve spotřebě tedy není příliš velký. Za nimi stojí sertralin s 18,6%. Spotřeba těchto látek má rostoucí tendenci. Pak následuje paroxetin s pouhými 6,4%, fluvoxamin s 3,3%. Nejmenší podíl na spotřebě má ve sledovaném období escitalopram – 2,9%.

### 3.2.7.5. ANTIDEPRESIVA 4. GENERACE

rok	2000	2001	2002	2003	2004	celkem
mirtazapin	243765	472755	710490	941490	1510140	3878640
bupropion	0	20050	244579	506900	785201	1556730
tianeptin	546300	667923	865860	978330	1106060	4164473
venlafaxin	824788	885514	990850	937977	1013321	4652450
milnacipran	24787	86072	113344	122136	134365	480704
reboxetin	8760	49650	37410	24150	15330	135300

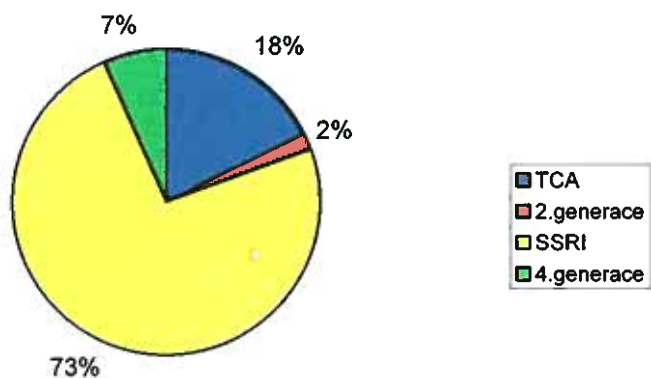


Z atypických antidepresiv jsou nejpoužívanější mirtazapin – 26,1%, tianeptin – 28% a nejvíce zaujímá venlafaxin s 31,3% z celkové spotřeby všech atypických antidepresiv 4. generace. Pak následuje bupropion s 10,5% a nejméně předepisovanými léčivými z této skupiny jsou milnacipran – 3,2% a reboxetin se zanedbatelnými 0,9%. Přičemž u bupropionu, venlafaxinu, mirtazapinu a milnacipranu je v číselníku VZP uvedeno preskripční omezení na odborníky.

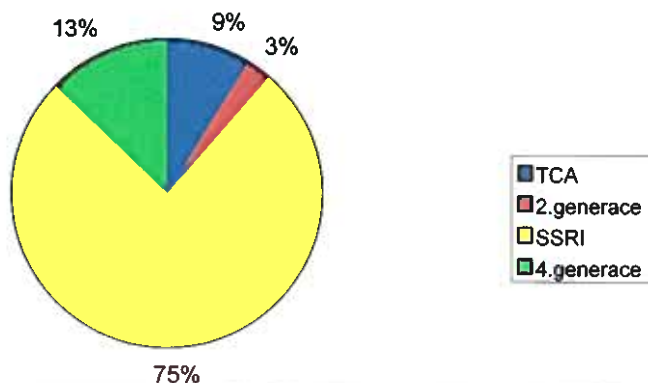
### 3.2.8. Srovnání spotřeby antidepresiv v jednotlivých věkových kategoriích v DDD

	do 19 let	20-29 let	30-39 let	40-59 let	nad 60 let
TCA	490946	1090206	2410815	14630844	17496027
2.generace	47983	326320	773164	4850937	5877090
SSRI	2032747	9433727	14949567	51732561	42681691
4.generace	186040	1593299	2746250	9997758	7144740

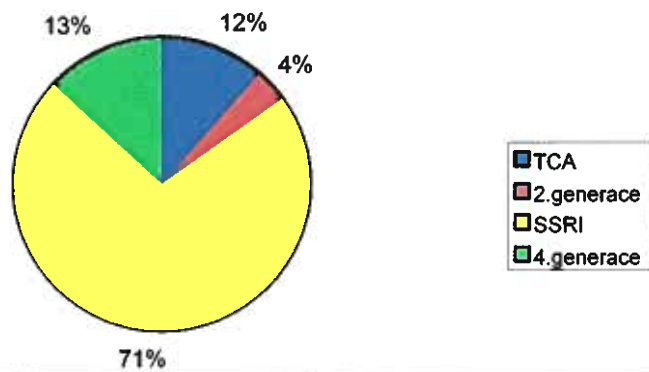
Spotřeba AD u pacientů do 19 let



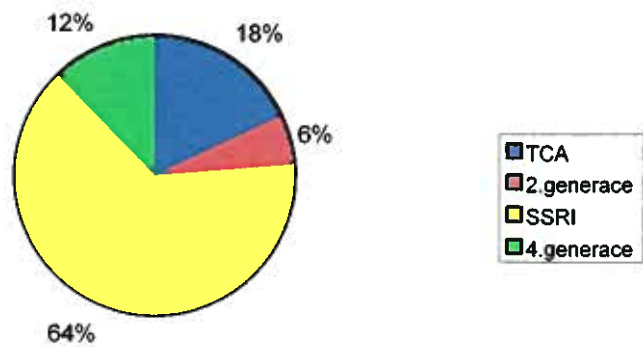
Spotřeba AD u pacientů 20-29 let



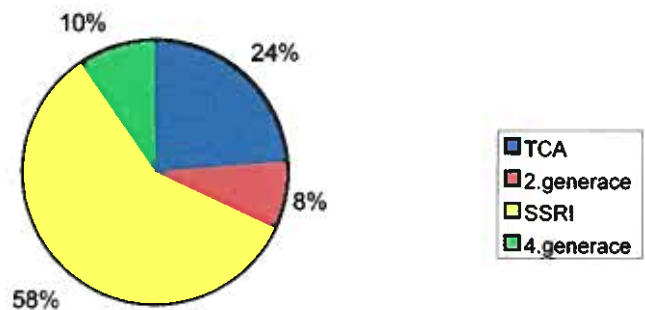
### Spotřeba AD u pacientů 30-39 let



### Spotřeba AD u pacientů 40-59 let



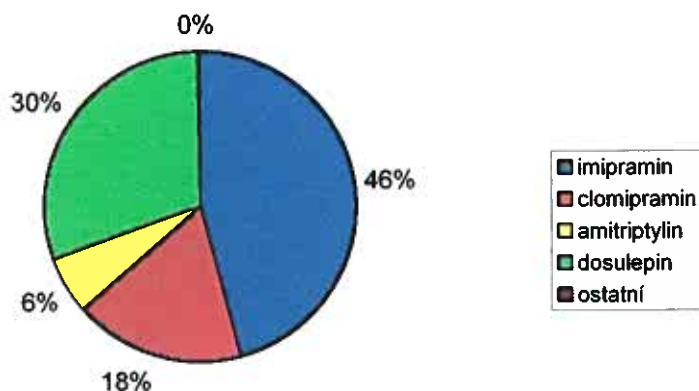
### Spotřeba AD u pacientů nad 60let



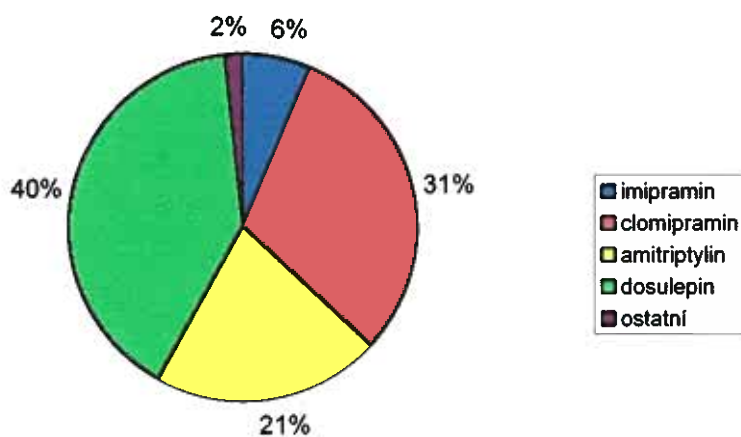
### 3.2.8.1. TRICYKlickÁ ANTIDEPRESIVA

	0-19 let	20-29 let	30-39 let	40-59 let	nad 60 let
imipramin	225640	69953	110165	950341	1892116
clomipramin	86363	332533	601451	2508022	1571011
amitriptylin	28741	228983	727978	4919831	5141029
dosulepin	149335	440103	923554	5893318	8596737
ostatní	867	18634	47667	359332	295134

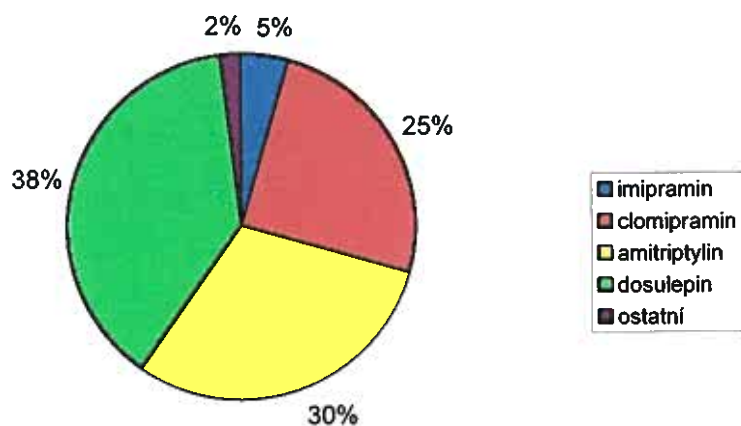
Srovnání spotřeby TCA u pacientů do 19 let



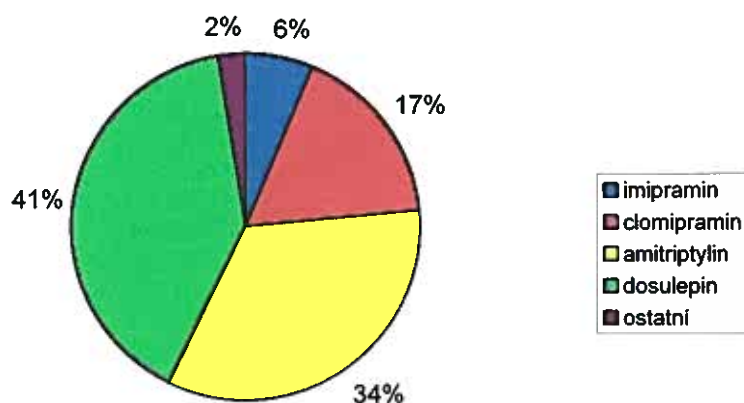
Srovnání spotřeby TCA u pacientů ve věku 20-29 let



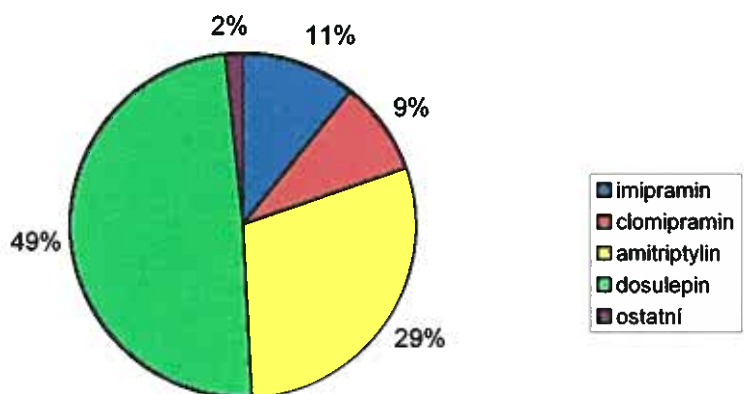
Srovnání spotřeby TCA u pacientů ve věku 30-39 let



Srovnání spotřeby TCA u pacientů ve věku 40-59 let



Srovnání spotřeby TCA u pacientů starších 60 let

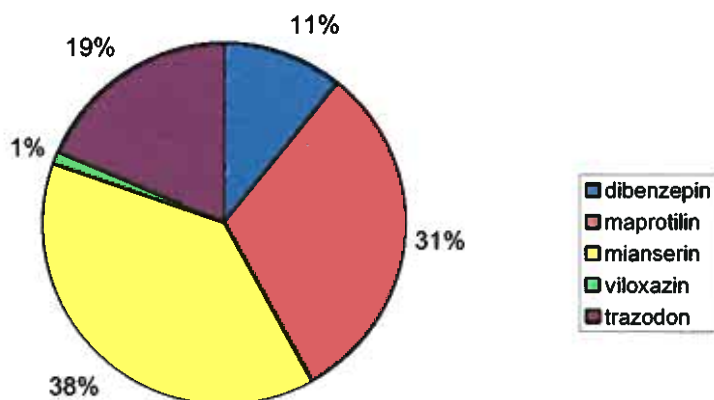


Z grafů srovnání spotřeby tricyklických antidepresiv v jednotlivých věkových skupinách vyplývá, imipramin byl nejvíce užíván u pacientů do 19 let-46% ze všech TCA, zatímco v ostatních věkových kategoriích byl zastoupen pouze 5-6%. Výdej clomipraminu byl ve věkové kategorii do 19 let 18% z celkové spotřeby TCA, ve věku 20-29 let vzrostl jeho podíl na 31%, pak však opět klesal a u pacientů nad 60 let je zastoupen minimálně - pouze 9 % ze všech TCA. Spotřeba amitriptylinu se měnila jen minimálně a udržuje se ve všech věkových skupinách mezi 20-30% spotřeby – s věkem se spotřeba spíše zvyšovala. Dosulepin měl rostoucí tendenci výdeje-tj.čím starší pacienti, tím více jim byl dosulepin preskribován – u seniorů nad 60 let tvořila jeho preskripce 49 % ze všech TCA a to znamená, že téměř v polovině případů byl zvolen z TCA dosulepin. Ostatní TCA, kam jsem zařadila nortriptylin a lofepramin, byli užívány sporadicky a jejich podíl je jen asi 2 % z celkové spotřeby TCA v každém věku.

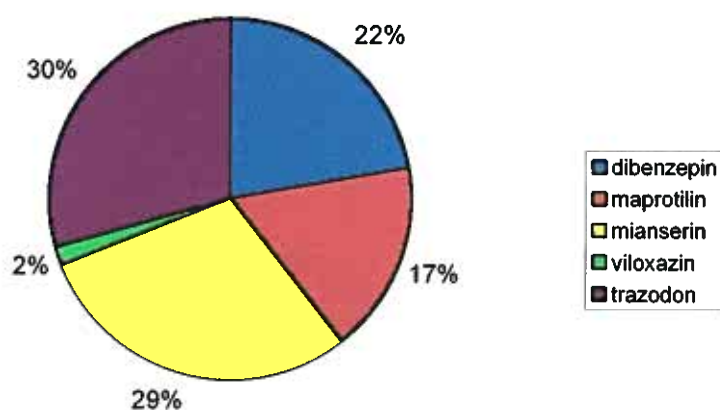
### 3.2.8.2. ANTIDEPRESIVA 2.GENERACE

	0-19 let	20-29 let	30-39 let	40-59 let	nad 60 let
dibenzepin	5248	72720	225872	1667560	2706080
maprotilin	14907	55807	127767	929871	1177847
mianserin	18430	96227	227783	1291441	1368677
viloxazin	475	5075	7077	74433	140061
trazodon	8923	96491	184665	887632	484425

Srovnání spotřeby AD 2.generace u pacientů do 19 let

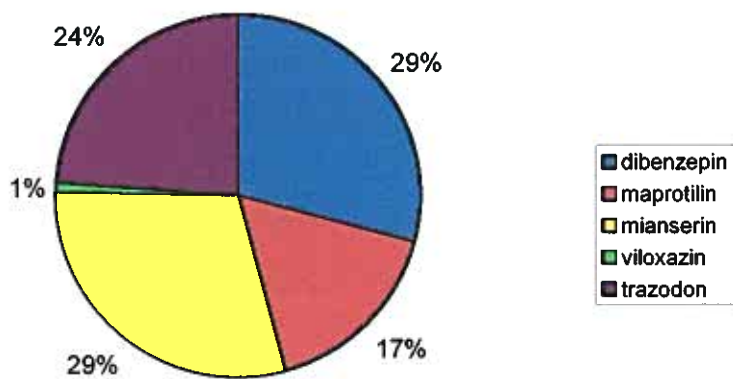


Srovnání spotřeby AD 2.generace u pacientů 20-29 let

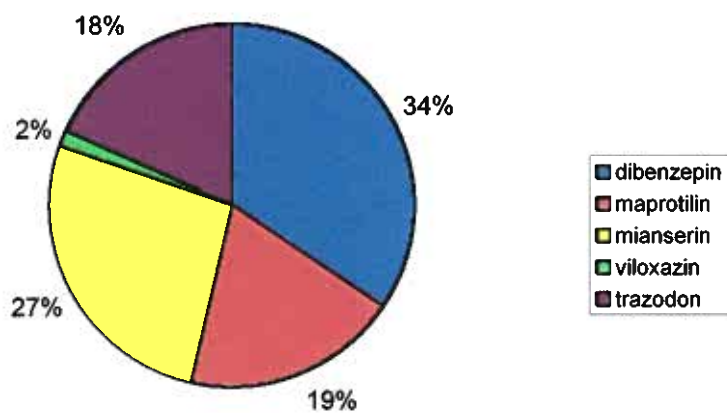




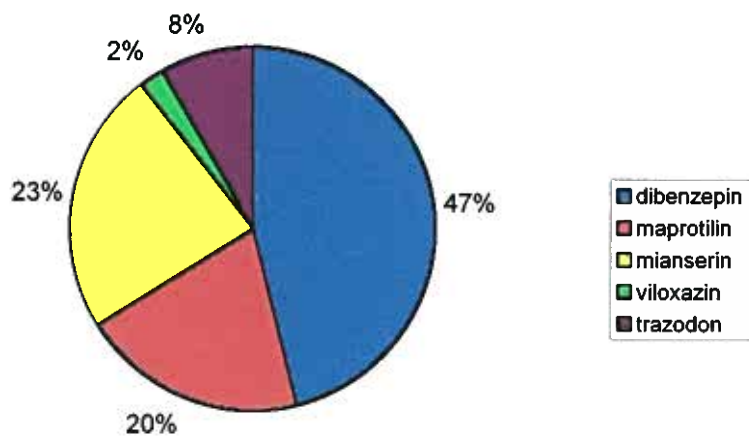
Srovnání spotřeby AD 2.generace u pacientů 30-39 let



Srovnání spotřeby AD 2.generace u pacientů 40-59 let



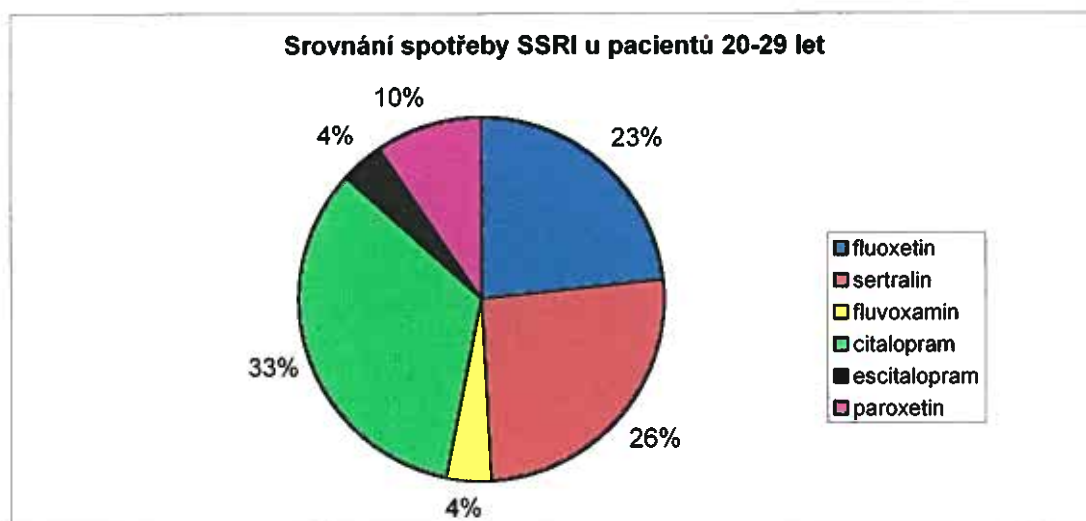
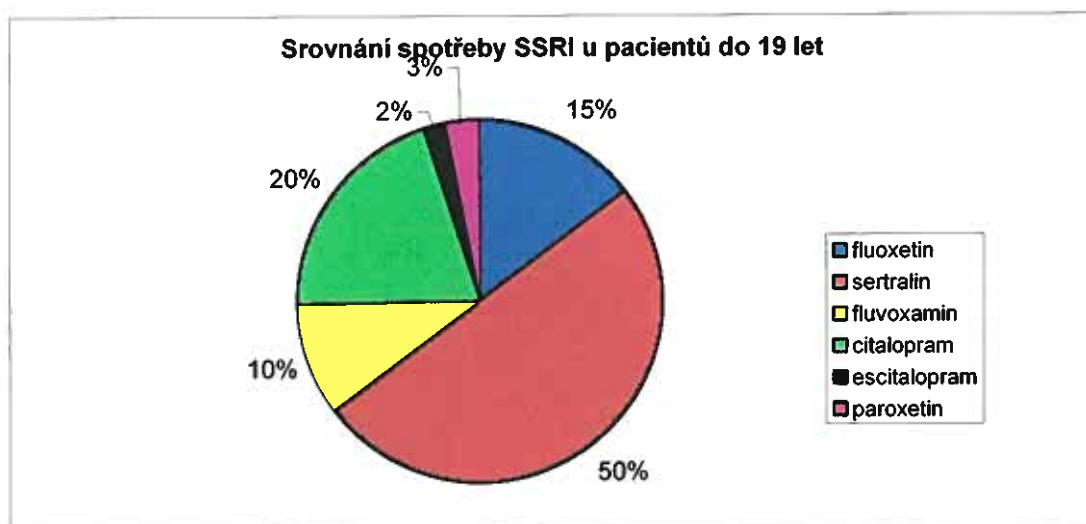
Srovnání spotřeby AD 2.generace u pacientů starších 60 let



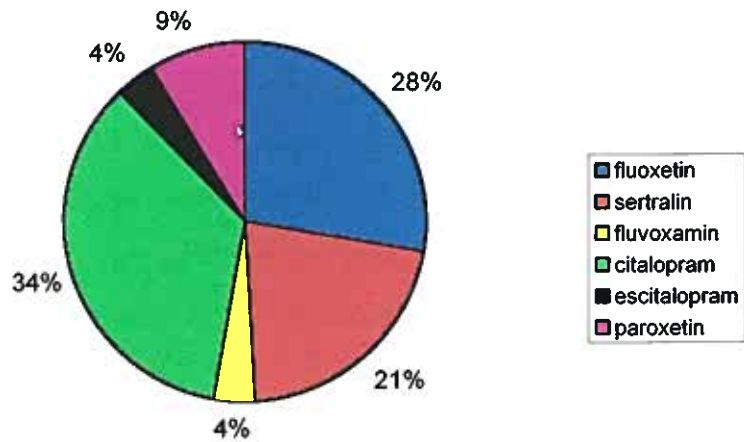
Z grafů spotřeby antidepresiv 2.generace vyplývá, že spotřeba dibenzepinu s věkovou kategorií přímo úměrně rostla. U lidí do 19 let byl předepsán v 11% případů, zatímco u seniorů preskripce stoupla až na 47% ze všech AD 2.generace. Z toho lze usoudit že u každého druhého pacienta ve věku nad 60 let byl při výběru upřednostněn dosulepin z AD 2.generace. Podíl maprotilinu ve výdeji byl vyšší pouze u pacientů do 19 let, u starších se jeho výdej měnil minimálně a byl tvořil přibližně 20% z celkového výdeje. Spotřeba mianserinu je naopak nejvyšší u mladších pacientů a s věkem postupně klesá z 30 na 20%. Výdej viloxazinu je nejnižší ze všech AD 2.generace-tvoří asi 1-2% z celkové spotřeby. Preskripce trazodonu je nejprve relativně nízká – do 19 let se podílí pouze 19%, pak následuje nárůst spotřeby – ve věkové skupině 20-29 let je podíl preskripce 30%, avšak pak opět klesá a nejméně je trazodon vydáván pro lidi nad 60 let – pouze v 8% případů.

### 3.2.8.3. SELEKTIVNÍ INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU

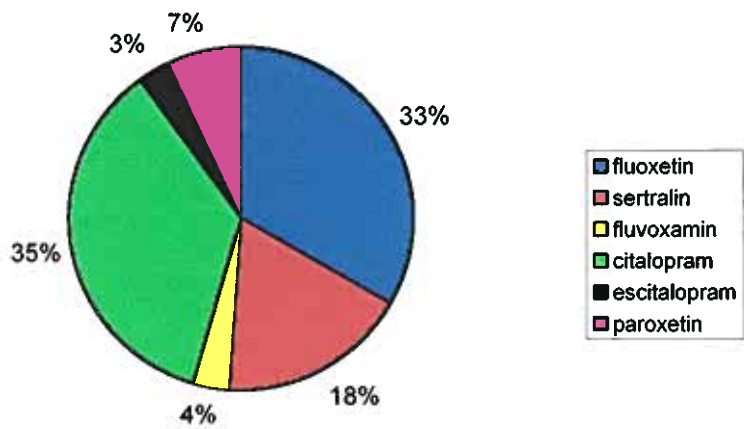
	0-19 let	20-29 let	30-39 let	40-59 let	nad 60 let
Fluoxetin	301629	2189645	4163225	17308486	15510266
Sertralin	1011776	2438182	3176770	9067546	6738766
Fluvoxamin	206655	386535	549315	1854255	1240440
Citalopram	410939	3160153	5233352	18297581	16360353
Escitalopram	36988	357392	525840	1590288	994672
Paroxetin	64760	901820	1301065	3614405	1837194



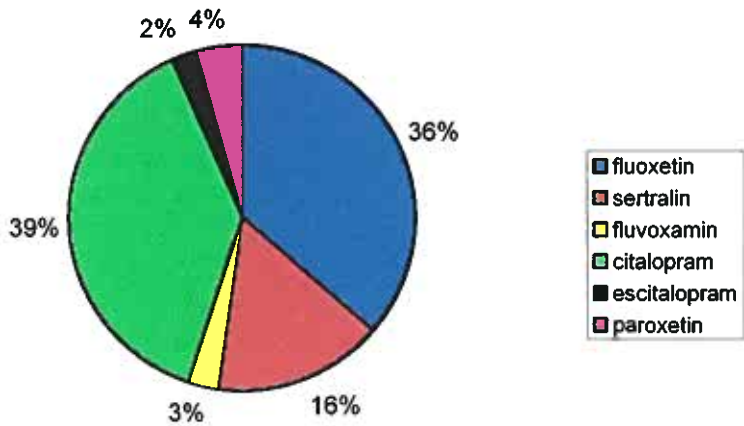
Srovnání spotřeby SSRI u pacientů 30-39 let



Srovnání spotřeby SSRI u pacientů 40-59 let



Srovnání spotřeby SSRI u pacientů starších 60 let

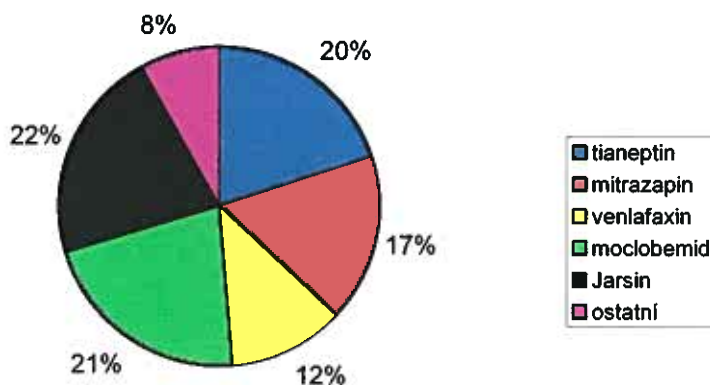


Z grafů srovnávajících spotřebu SSRI u různých věkových kategorií vyplývá, že spotřeba fluoxetinu se s věkem zvyšuje. Zatímco ve věkové skupině do 19 let tvoří 15% vzhledem k celkové spotřebě, u pacientů nad 60 let je to již 36% z celkové spotřeby SSRI. Naopak sertralin je jednoznačně nejpreferovanější SSRI antidepresivum pro pacienty do 19 let. Jeho podíl na spotřebě tvoří v této věkové kategorii 50% z celkové spotřeby. S přibývajícím věkem jeho preskripce postupně klesá až na 16% u seniorů nad 60 let. Spotřeba fluvoxaminu je mírně zvýšená v kategorii do 19 let (10%), poté se však klesla na 4% a prakticky se u ostatních věkových skupin neměnila. Citalopram je všeobecně oblíbené a hojně užívané SSRI antidepresivum. Jeho preskripce kolísá u jednotlivých věkových skupin méně, s věkem má mírně vzrůstající tendenci a udržuje se přibližně v intervalu od 33 do 39% vzhledem k celkové spotřebě. Vyjímkou je jen velmi nízký věk pacientů do 19 let, kde je zastoupen pouze 20%. Escitalopram a paroxetin jsou celkově méně zastoupené látky ve sledovaném období, což u escitalopramu je dáno zejména jeho nedávnou registrací v roce 2003. Spotřeba escitalopramu se však prudce zvyšovala a za poměrně krátkou dobu si získal oblibu. Zatím však jeho spotřeba činila 2-4% vzhledem k celkové spotřebě SSRI. Výdej paroxetinu tvořil nejvíce 10% u skupiny pacientů 20-29 let, u pacientů do 19 let a nad 60 let byl předepisován nejméně-jen asi v 3-4% z celkové spotřeby.

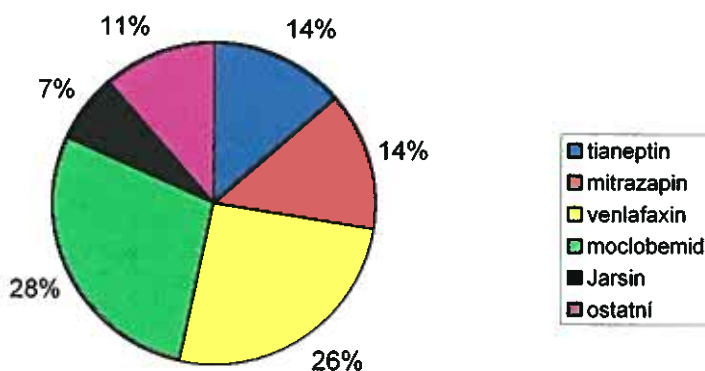
### 3.2.8.4. ANTIDEPRESIVA 4. GENERACE, MOCLOBEMID A JARSIN

AD	0-19 let	20-29 let	30-39 let	40-59 let	nad 60 let
tianeptin	37090	216710	439900	1749270	1721503
mitrazapin	31815	223005	377475	1657175	1489170
venlafaxin	21690	409189	675476	2294749	1251426
moclobemid	40230	451620	737880	2495020	1698960
Jarsin	40480	111660	169960	631080	522820
ostatní	14735	181115	345559	1170464	460861

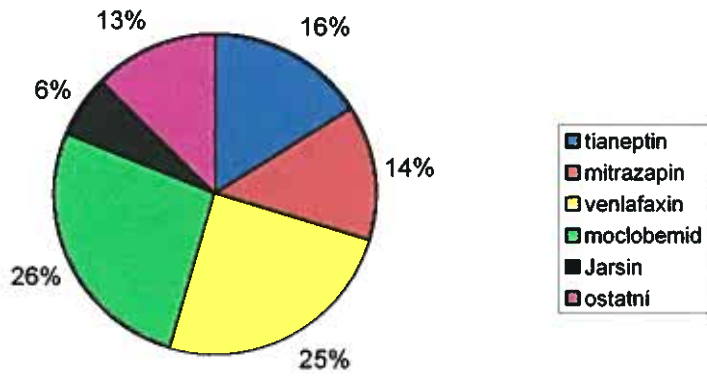
Srovnání spotřeby atypických AD, moclobemidu a Jarsinu u pacientů 0-19 let



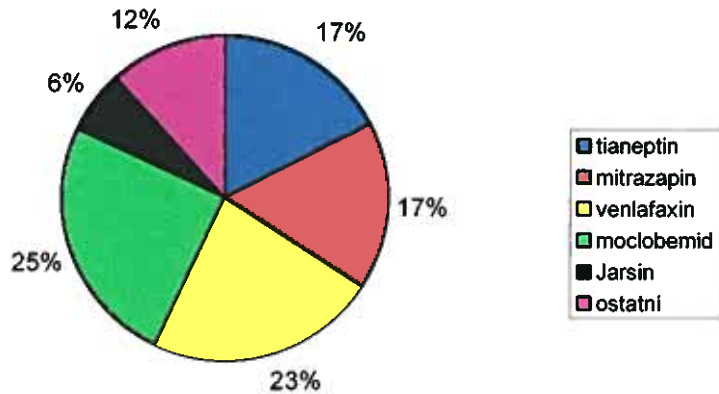
Srovnání spotřeby atypických AD, moclobemidu a Jarsinu u pacientů 20-29 let



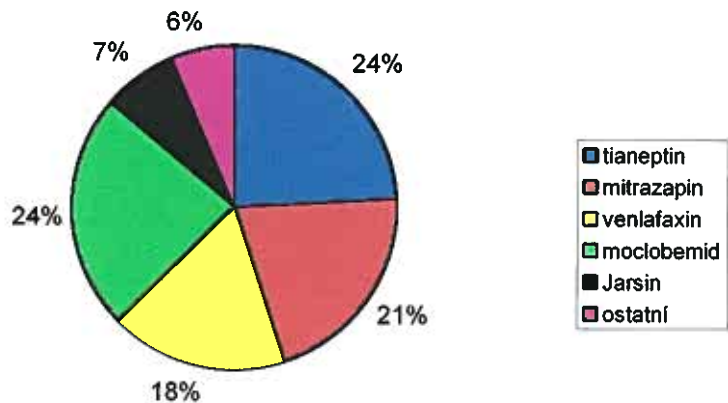
**Srovnání spotřeby atypických AD, moclobemidu a Jarsinu u pacientů 30-39 let**



**Srovnání spotřeby atypických AD, moclobemidu a Jarsinu u pacientů 40-59 let**



**Srovnání spotřeby atypických AD, moclobemidu a Jarsinu u pacientů starších 60 let**



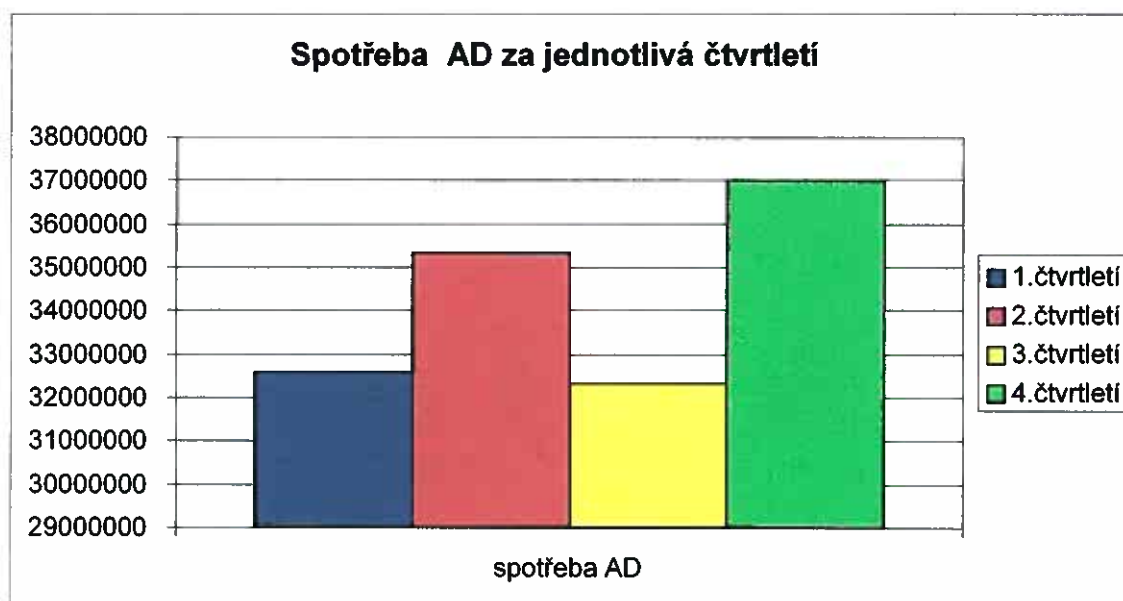
Z grafů srovnání spotřeby ostatních AD (tj. atypická AD, moclobemid a Jarsin) vyplývá, že spotřeba tianeptinu kolísá mezi 14 a 24%, přičemž má mírně vzrůstající charakter a je upřednostňován pro pacienty do 19 let a nad 60 let věku. Spotřeba mirtazapinu má obdobný charakter jako u tianeptinu, nicméně kolísá jen v rozmezí 14-21%. Venlafaxin je preferován v užívání pro lidi ve věku od 20 do 60 let, kde má v jednotlivých věkových kategoriích průměrně 25% zastoupení v celkové spotřebě. U pacientů starších 60 let tvoří již jen 18% a u lidí mladších 19 let dokonce jen 12% z celkové spotřeby. Spotřeba moclobemidu je ve všech věkových skupinách v zásadě obdobná a kolísá jen mírně mezi 21 a 26%. Jarsin, jako představitel rostlinného antidepresiva představuje alternativu zejména pro velmi mladé pacienty, kde je jeho podíl na spotřebě 22%. Ostatní starší lidé dávají přednost klasickým antidepresivům. Jarsin je u nich předepisován pouze v 6-7% případů léčených výše uvedenými AD. Další AD, ke kterým jsou řazena milnacipran, reboxetin, bupropion se podílí na spotřebě mezi 6 – 13% v závislosti na věkové kategorii.



### 3.2.9. Spotřeba AD v jednotlivých čtvrtletí ve sledovaném období v DDD

#### 3.2.9.1. Celková spotřeba antidepresiv za jednotlivá čtvrtletí

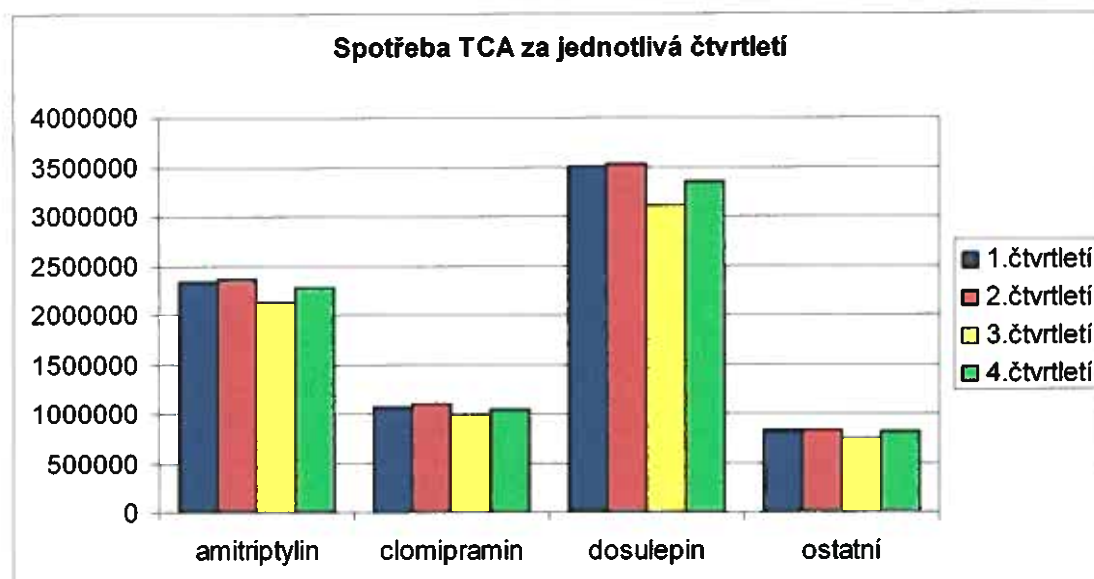
	1.čtvrtletí	2.čtvrtletí	3.čtvrtletí	4.čtvrtletí
<b>celková spotřeba AD</b>	32595960	35320558	32330932	37020779



Z grafu srovnávajícího spotřebu antidepresiv v jednotlivých čtvrtletí vyplývá, že jednoznačně největší spotřeba je ve 4. čtvrtletí roku – tj. v měsících říjen, listopad, prosinec. Vysoká spotřeba antidepresiv je i ve 2. čtvrtletí – tj. v měsících duben, květen, červen. Naopak spotřeba antidepresiv je nízká ve 3. čtvrtletí zahrnující letní období červenec, srpen, září a v 1. čtvrtletí, kam patří měsíce leden, únor, březen.

### 3.2.9.2. TRICYKlickÁ ANTIDEPRESIVA

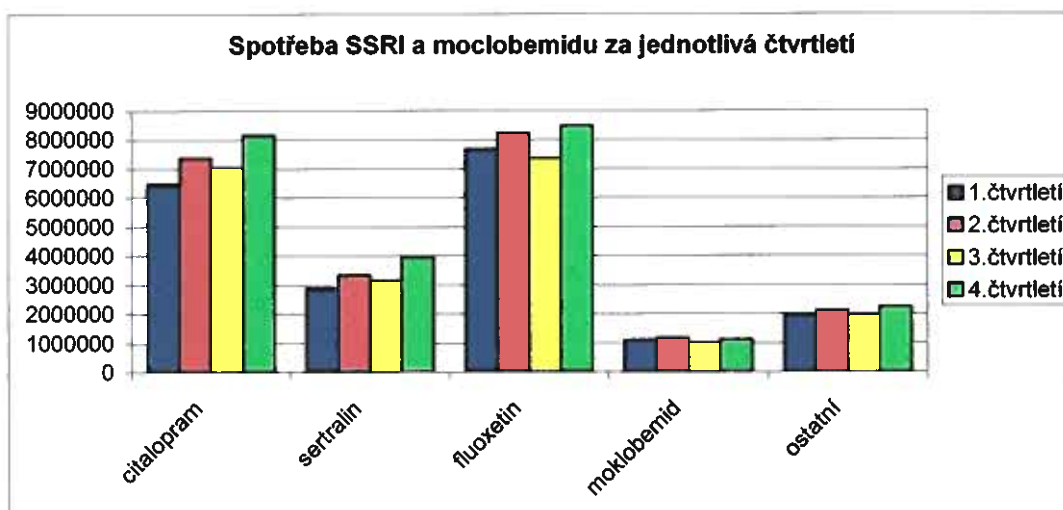
	1.čtvrtletí	2.čtvrtletí	3.čtvrtletí	4.čtvrtletí
<b>amitriptylin</b>	2331082	2372562	2132574	2282247
<b>clomipramin</b>	1073796	1097600	982783	1042595
<b>dosulepin</b>	3505328	3540504	3111587	3354710
<b>ostatní</b>	835277	831461	743613	819970



Spotřeba tricyklických antidepresiv je v průběhu roku poměrně vyrovnaná, s malým poklesem spotřeby v letních měsících 3. čtvrtletí a s minimálním poklesem v 1. čtvrtletí. Naopak nejvyšší spotřeba TCA je ve 2. čtvrtletí roku. 4. čtvrtletí se těší také vysoké spotřebě TCA.

### 3.2.9.3. SSRI A MOCLOBEMID

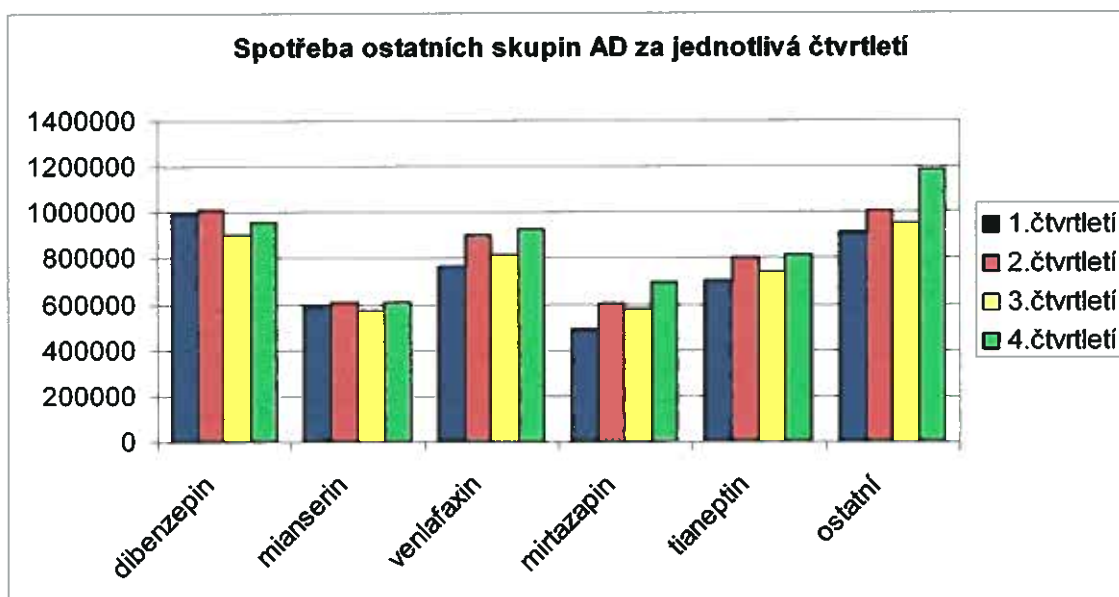
	1.čtvrtletí	2.čtvrtletí	3.čtvrtletí	4.čtvrtletí
<b>citalopram</b>	6487414	7368741	7038227	8165550
<b>sertralin</b>	2894110	3341226	3161004	3978820
<b>fluoxetin</b>	7680188	8244911	7383667	8473547
<b>moklobemid</b>	1099140	1173060	1020510	1116870
<b>ostatní</b>	1967550	2120100	1942035	2241935



Spotřeba SSRI je v průběhu roku více diferencovaná než spotřeba TCA a to v souladu s celkovou spotřebou antidepresiv. U moklobemidu je spotřeba vyrovnaná a během roku se téměř nemění.

### 3.2.9.4. OSTATNÍ SKUPINY ANTIDEPRESIV

	1.čtvrtletí	2.čtvrtletí	3.čtvrtletí	4.čtvrtletí
<b>dibenzepin</b>	1000976	1014400	902352	957184
<b>mianserin</b>	599745	610688	570136	608961
<b>venlafaxin</b>	764070	903583	815197	927477
<b>mirtazapin</b>	492225	600615	577050	698460
<b>tianeptin</b>	702340	799923	739330	816340
<b>ostatní</b>	915919	1009864	950947	1187633



Spotřeba ostatních antidepresiv je většinou také mírně odlišná v jednotlivých ročních obdobích a to v souladu s celkovou spotřebou. U některých látek jsou rozdíly větší, u jiných (např. mianserin) se téměř stírají a spotřeba je tak po celou dobu roku téměř konstantní.

## 4 Diskuse

Deprese je jedním z nejčastějších problémů. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) patří deprese mezi nejrozšířenější nemoci na světě. Téměř každý člověk má v životě příležitost depresi v různé formě osobně zažít nebo se setkat s člověkem, který depresí trpí. Za posledních 20 let značně vzrostl počet lidí, kteří depresi trpí, což se považuje za následek dnešního způsobu života. Ženy onemocní depresí přibližně dvakrát častěji než muži.

Léčiva užívaná k léčbě deprese se označují antidepresiva.

V této práci byla spotřeba léčiv sledována v DDD. Tento postup umožňuje sledovat a srovnávat spotřebu jak v čase nebo různých oblastech tak i spotřebu v jednotlivých skupinách léčiv a neomezuje se na jednu účinnou látku či dokonce na jednu lékovou formu. Aby bylo možné sledovat spotřebu v určitých skupinách, vyvíjí se vedle DDD systémů anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém léčiv (ATC systém léčiv), který se pokouší standardně zařazovat léčiva podle jejich vlastností. Systém ATC/DDD patří mezi standardní způsoby sledování spotřeby léčiv. Hodnota DDD v něm představuje udržovací terapeutickou denní dávku pro hlavní indikaci u dospělého člověka.

Obecně ze zpracovaných dat a grafů plyne, že celková spotřeba všech antidepresiv se ve sledovaném období zvyšuje. To plyne jednak ze zvýšené incidence deprese, jednak také ze zlepšující se diagnostiky deprese a dostupností novějších preparátů, které jsou méně toxické než starší ekvivalenty. V neposlední řadě je to dáno také tím, že deprese již není tolik podceňována a s přibývajícím osvětou dochází přece jen k postupnému snižování stigmatizace tohoto onemocnění mezi laickou veřejností.

Při srovnání jednotlivých skupin antidepresiv dojdeme k závěru, že spotřeba všech vývojově nejstarších tricyklických antidepresiv se postupně snižuje, což je dáno jejich poměrně značnou toxicitou a špatnou snášenlivostí. U lofepraminu byla dokonce ukončena registrace v ČR od roku 2003. Svůj význam si však tricyklická antidepresiva udržují dodnes. Používají se u depresí, kdy se neosvědčily jiné skupiny antidepresiv a svoje postavení si udržují při léčbě chronické neuropatické bolesti a profylaxe migrény, kde vykazují velmi dobrou analgetickou účinnost, zejména amitriptylin. Nejvíce užívaným tricyklickým antidepresivem je dosulepin.

Nejvíce užívaná skupina antidepresiv jsou dnes jednoznačně selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. V letech 2000 – 2004 došlo k prudkému nárůstu spotřeby jednotlivých zástupců této skupiny. Mají velmi dobrou účinnost a mnohem lepší

snášenlivost v porovnání s tricyklickými antidepresivy. Na rozdíl od nich postrádají kardiovaskulární nežádoucí účinky a proto jsou vhodná i pro podání kardiakům. Bývají často lékem první volby a v současnosti nahrazují tricyklická antidepresiva. Vůbec nejrozsáhlejším antidepresivem je citalopram, za ním následuje fluvoxamin a sertralin. Zatímco spotřeba citalopramu a setralinu v posledním sledovaném roce 2004 prudce vzrostla, spotřeba fluoxetinu byla konstantně vysoká a v roce 2004 jsem zaznamenala dokonce mírný pokles. To může být způsobeno nahrazením fluoxetinu jinými SSRI (citalopram, sertralin, escitalopram) u některých pacientů. Nejmenší podíl na spotřebě má ve sledovaném období escitalopram – 2,9%, což je však pravděpodobně způsobeno jeho nedávnou registrací v roce 2003. Spotřeba escitalopramu po jeho uvedení na našem trhu prudce stoupla a má významné místo v léčbě deprese. V následujícím časovém období by tak procento jeho zastoupení bylo zřejmě vyšší. Prosadil se poměrně rychle možná i proto, že je efektivní v nízké dávce – 10 mg za den a má tak ještě méně nežádoucích účinků. Naopak méně používaná antidepresiva z této skupiny jsou paroxetin a fluvoxamin, přičemž fluvoxamin se udržuje přibližně na stejné hodnotě a stoupá jen mírně, spotřeba paroxetinu prudce vzrostla.

Ostatní antidepresiva (2. generace a novější antidepresiva) se používají v praxi ve značně menší míře. Nasazují se zejména v těžších případech, kdy selže léčba běžnějším antidepresivem. Jejich nižší preskripce může plynout také z toho, že se jedná o relativně novou skupinu a o těchto antidepresivech je k dispozici zatím jen málo kontrolovaných studií. Je tudíž třeba ještě prozkoumat všechny jejich potenciální účinky a možnou toxicitu. Zkušenosti s nimi je zatím poměrně malé množství. U těchto skupin je u některých jejich zástupců v číselníku VZP preskripční omezení na odborné lékaře, což je jeden z faktorů, který může také ovlivnit jejich preskripci (viz. dále) Jedná se o velmi heterogenní skupinu antidepresiv. I vývoj spotřeby je u jednotlivých antidepresiv ve sledovaném období velmi rozdílný. U této skupiny je však znát celkový nárůst spotřeby. Nicméně existují přípravky, jako např. reboxetin, u kterých po počátečním nárůstu spotřeby, s maximem v roce 2001, došlo k rychlému poklesu a reboxetin je současně nejméně preskribovaným atypickým antidepresivem. Na toto zjištění může mít zčásti vliv i dost vysoká cena přípravku obsahujícího reboxetin (Edronax ) a jeho postupně klesající úhrada pojišťovnou, která klesla z cca 953 Kč v roce 2000 na 360 Kč v roce 2005. Uplatňovat se však budou asi i jiné vlivy, neboť preskripce se prudce snižuje i v letech 2003 a 2004 kdy úhrada zůstává na stejné výši. Ke zvýšení spotřeby nepomohlo ani uvolnění preskripčního omezení. Lze tedy uvažovat i o nedostatečné účinnosti přípravku případně častého výskytu nežádoucích

účinků, ovšem do jaké míry je tomu tak ve skutečnosti můžeme jen stěží posoudit. V budoucnosti lze očekávat zrušení registrace přípravku Edronax v ČR, respektive v AISLPu je uvedena ukončená registrace po doprodání zásob. Podobně nápadný pokles ve spotřebě můžeme pozorovat u maprotilinu, kde se jedná o levné a téměř plně hrazené antidepresivum. Zde se tedy přímo nabízí varianta nedostatečné účinnosti, častějšího výskytu vedlejších účinků nebo postupného nahrazování jinými léčivy. Zatímco spotřeba dibenzepinu, maprotilinu a reboxetinu výrazně klesá, spotřeba a obliba trazodonu naopak prudce vzrostla. Trazodon byl v ČR registrován až v roce 2002 a má oproti ostatním látkám některé výhody – pozitivně ovlivňuje spánek, zlepšuje sexuální funkce a má rychlý nástup účinku, který lze někdy pozorovat již v prvním týdnu léčby. V praxi se používá léková forma s postupným uvolňováním. Spotřeba mianserinu a venlafaxinu se udržuje přibližně na stejné úrovni a ve sledovaném období jen mírně kolísá. Výrazně však roste také spotřeba milnacipranu, mirtazapinu, bupropionu. Venlafaxin se zdá mít slibný analgetický účinek v léčbě různých druhů bolestí, nadějně jsou i studie s bupropionem. Vzhledem k faktu, že tyto novější antidepresiva mají lepší profil nežádoucích účinků, mohly by v budoucnu znamenat vhodnou alternativu tricyklických antidepresiv vléčbě bolesti, zejména v případech, kdy je použití tricyklických antidepresiv z různých důvodů kontraindikováno.

Z inhibitorů monoaminoxidázy se v současné době užívá pouze moclobemid a jeho preskripce se ve sledovaném období udržuje na přibližně stejné, avšak poměrně vysoké úrovni. Tranlycypromin již v ČR není od roku 2002 registrován a i před tímto obdobím byla jeho spotřeba velmi nízká. To bylo zřejmě dáno jeho nevýhodami, které jako neselektivní inhibitor monoaminoxidázy má – např. nutnost dodržování diety...

Spotřeba rostlinného antidepresiva Jarsinu, přesněji extraktu z třezalky, ve sledovaném období nejprve výrazně stoupla, ale už po dvou letech jeho spotřeba klesla. Bohužel nemáme k dispozici údaje o spotřebě před rokem 2003, neboť Jarsin byl sice registrován v číselníku VZP, avšak nebyl vůbec hrazen pojišťovnou. Po zavedení úhrady pojišťovnou v roce 2003 byl nejprve považován za nadějnou alternativu ke klasickým antidepresivům a nastal určitý boom v preskripci, zejména zřejmě pro lehčí případy deprese. Poté se však od něj z nějakého důvodu upouští a jeho spotřeba klesá. Avšak vzhledem k nižší úhradě pojišťovny, která v roce 2004 klesla asi na polovinu ve srovnání s úhradou v roce 2003 a volné prodejnosti tohoto přípravku, může být pokles ve skutečnosti jiný, neboť mnoho pacientů si Jarsin a jemu podobné přípravky může kupovat v lékárně bez lékařského předpisu. Případně v rámci finanční úspory mohou upřednostnit

klasická antidepresiva. Avšak úhrada dle mého názoru není jediným faktorem ovlivňující pokles spotřeby. Pokles může ovlivnit i špatná zkušenost s účinkem či nedůvěra v alternativní léčebné postupy.

V naší práci jsme zjišťovali spotřebu antidepresiv v závislosti na pohlaví. Z vyhodnocení poskytnutých dat jednoznačně vyplývá, že spotřeba všech antidepresiv je výrazně vyšší u žen ve srovnání se spotřebou u mužů. Preskripce u žen byla vyšší vždy, u všech skupin antidepresiv. Toto zjištění koreponduje s teoretickým předpokladem. Deprese je totiž onemocnění častěji se u žen vyskytující – dokonce až dvakrát více než u mužů. Ke vzniku deprese u žen přispívají výraznější hormonální změny během těhotenství, šestinedělí či během menopauzy. Svůj podíl bude mít pravděpodobně i rozdílné sociální postavení žen a mužů ve společnosti a i určitá genetická predisponovanost žen.

Dalším kritériem, podle kterého jsme hodnotili spotřebu antidepresiv ve sledovaném období byl věk pacienta. Pacienty užívající antidepresiva jsme rozdělili do jednotlivých věkových kategorií – tj. mladí lidé do 19 let, 20-29 let, 30-39 let, 40-59 let a senioři nad 60 let. Zkoumali jsme, jaké skupiny antidepresiv a která konkrétní antidepresiva jsou v daném věku preferována a naopak. Celková spotřeba antidepresiv se vzrůstajícím věkem také roste. Ve vyšším věku vzrůstá incidence deprese, což může být způsobeno horším sociálním a ekonomickým postavením seniorů ve společnosti, která preferuje kult mládí, strachem ze stárnutí, odchodem do důchodu.... Dále se deprese může objevit spolu s vážnou nemocí, které jsou častější ve vyšším věku. Častá je i léčba chronické bolesti. Stáří bývá provázáno ubýváním sil a někdy i závislostí na pomoci okolí a různou mírou nesamostatnosti. Starší lidé bývají mnohdy více osamělí. To vše a ještě mnoho dalších okolností přispívají k riziku vzniku deprese v tomto období.

Co se týká deprese v dětství a adolescenci, jedinou doporučenou látkou pro její léčbu je fluoxetin. Existují i názory, že užití SSRI u mladistvých pacientů není vhodné vzhledem ke zvýšenému riziku sebevražedného chování. Názory na jejich užívání jsou tedy značně kontroverzní, nicméně prakticky jsou SSRI nejvíce užívanými antidepresivy i v této věkové kategorii. V praxi byl pro pacienty do 19 let nejvíce předepisovaný sertralin, a to v 50 %, za ním následuje citalopram pouze s 20% a fluoxetin s 15%. V této kategorii jsou také o něco více užívána tricyklická antidepresiva ve srovnání s kategorií 20-29 let. Jmenovitě nejvíce předepisovaným byl imipramin – 46% ze všech TCA. Vzhledem ke klesající tendenci spotřeby TCA obecně budou možná v budoucnosti nahrazeny kontroverzními SSRI. Používání ostatních antidepresiv se zatím v této kategorii nedoporučuje vzhledem k nedostatku zkušeností s léčbou a jejich roli v budoucnosti



ukáže čas. Jarsin, jako představitel rostlinného antidepresiva představuje alternativu zejména pro velmi mladé pacienty, kde je jeho podíl na spotřebě 22% - zřejmě pro menší rizika nežádoucích účinků spojených s léčbou a větší ochotou zkusit alternativní postupy. U starších pacientů lékaři dávají přednost klasickým antidepresivům. Jarsin je u nich předepisován pouze v 6-7% případů léčených výše uvedenými AD. Je to možná i jak již bylo uvedeno, z důvodu nižší úhrady pojišťovny a z toho plynoucího vyššího doplatku. Starší lidé obecně spíše dávají přednost lékům s menší spoluúčastí pacienta, neboť se jedná o sociálně slabší skupinu. Celková spotřeba extraktu z třezalky je však pravděpodobně vyšší, neboť je to jediné AD, které lze koupit bez lékařského předpisu a slouží tak mnohým pacientům k samoléčení. Skutečnou výši spotřeby tedy nelze na základě údajů z pojišťovny zachytit.

V kategoriích 20-29 let, 30-39 let, 40-59 let lze pozorovat tendenci k mírnému nárůstu užívání tricyklických antidepresiv a ostatních antidepresiv 2. a 4. generace, při současném mírném poklesu poměru SSRI. V těchto skupinách jsou zahrnuty převážně lidé v produktivním věku. Ve všech věkových kategoriích však mají SSRI výraznou převahu ve spotřebě ve srovnání s dalšími skupinami antidepresiv. Spotřeba dosulepinu měla s věkem rostoucí tendenci, tj. čím starší pacienti, tím více jim byl dosulepin preskribován. Zatímco spotřeba amitriptylinu kolísala v jednotlivých věkových skupinách méně. Stejně tak s věkovou kategorií přímo úměrně rostla spotřeba dibenzepinu, naopak spotřeba mianserinu a trazodonu s rostoucím věkem klesala. Z SSRI je tradičně preferován citalopram a fluoxetin a jejich podíl na preskripci ve srovnání s dalšími SSRI mírně roste. Pro pacienty ve věku 20-60 let je také preferován venlafaxin.

U seniorů je mají nejvyšší podíl na spotřebě opět SSRI, avšak jejich spotřeba je ve srovnání s mladšími věkovými skupinami nižší a naopak TCA mají vyšší podíl na spotřebě antidepresiv u pacientů nad 60 let. Použití SSRI je v tomto věku často limitováno interakcemi s ostatními léčivy, zejména těmi, které se metabolizují přes cytochrom P450. TCA zase mají horší profil nežádoucích reakcí a menší bezpečnost. V tomto věku může činit špatná snášenlivost větší problém. Jsou kontraindikované např. u kardiaků. Obecně nejsou TCA pro starší lidi příliš vhodná a jejich vyšší užívání si vysvětlují např. vyšším výskytem chronické bolesti a její léčbou tricyklickými antidepresivy.

Výskyt deprese je také ovlivněn ročním obdobím. Zejména na podzim se objevují sezónní afektivní poruchy, které souvisejí se zkracováním dne a tím s menším množstvím denního světla, dále oslava vánoc a bilancování nového roku může být pro mnoho lidí silnými stresory, které mohou spustit depresi. Také jarní období je náročné a

objevuje se tzv. jarní únava. Z grafu srovnávajícího spotřebu antidepresiv v jednotlivých čtvrtletí vyplývá, že jednoznačně největší spotřeba je ve 4. čtvrtletí roku – tj. v měsících říjen, listopad, prosinec. To odpovídá výše zmíněnému teoretickému předpokladu výskytu sezónních afektivních poruch – podzimní deprese a ukazuje na možnou souvislost deprese s nedostatkem denního světla. Vysoká spotřeba antidepresiv je i ve 2. čtvrtletí – tj. v měsících duben, květen, červen, což pravděpodobně může souviset s doznívající jarní únavou a depresí v této době. Naopak spotřeba antidepresiv je nízká ve 3. čtvrtletí zahrnující letní období červenec, srpen, září a trochu nižší je i 1. čtvrtletí, kam patří měsíce leden, únor, březen. Je třeba podotknout, že u některých látek jsou rozdíly větší, u jiných (např. mianserin) se téměř stírají a spotřeba je tak po celou dobu roku téměř konstantní (viz. experimentální část). Za určitá krizová období v roce lze však považovat 2. a také 4. čtvrtletí a většina přípravků kopíruje stoupající spotřebu v těchto krizových obdobích.

Použití antidepresiv je, jak se zdá, ovlivněno mimo jiné tím, zda je omezena preskripce. U všech antidepresiv platí, že musí být předepisovány na recept a že je nelze dostat bez lékařského předpisu. Některé přípravky mohou předepisovat pouze specialisté v daném oboru, tedy psychiatři (viz číselník VZP). Obecně platí, že tyto přípravky jsou méně často předepisovány než ostatní. I když preskripční omezení přináší určité nepohodlí pro pacienta, který musí navštívit dalšího lékaře, dostupnost léku pro správné indikace by se tím neměla snižovat, a přitom je zaručena důkladnější kontrola preskripce. Tomu odpovídají i námi zjištěné údaje.

V této studii látky, u kterých je v číselníku VZP uvedeno preskripční omezení na odborníky, měly zpravidla o něco nižší spotřebu. Jedná se o účinné látky trazodon, mirtazapin, bupropion, venlafaxin, milnacipran a moclobemid. I přes preskripční omezení se jejich spotřeba za sledované období zvyšovala a odrážela tak celkový nárůst spotřeby antidepresiv. Jinými slovy můžeme předpokládat, že preskripční omezení regulovalospotřebu těchto látek, ale nebránilo použití v oprávněných případech.

## 5 Závěr

Z výsledků této práce, v níž byly shromážděny a zpracovány data o preskripci antidepresiv pro pojištěnce VZP ČR, lze usuzovat i na obecnější trendy v preskripci těchto látek:

- Spotřeba antidepresiv je výrazně vyšší u žen než u mužů.
- V průběhu sledovaného období vzrostla celková spotřeba antidepresiv vyjádřená v DDD. Tento nárůst je zřejmě způsoben zejména zvyšující se incidencí deprese v důsledku dnešního způsobu života a skutečností, že deprese nebyla v minulosti vždy chápána jako nemoc a správně diagnostikována.
- Nejčastěji užívanou skupinou antidepresiv jsou jednoznačně selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a jejich spotřeba ve sledovaném období prudce roste. Naopak spotřeba tricyklických antidepresiv se postupně snižuje, avšak i přesto si udržují svůj význam, nezastupitelné jsou zatím například v léčbě chronické bolesti. Ostatní antidepresiva jsou užívány v menší míře a vzhledem k nedostatku zkušeností jsou jejich účinky zatím ještě dále zkoumány.
- Spotřeba antidepresiv roste přímo úměrně s věkovou kategorií. Se vzrůstajícím věkem mírně klesá podíl SSRI a mírně vzrůstá podíl TCA a antidepresiv 2. a 4. generace na celkové spotřebě antidepresiv.
- Antidepresiva jsou více předepisována ve 2. a 4. čtvrtletí roku.
- Léky s preskripčním omezením mají nižší spotřebu, nicméně jejich proskripce se zvyšuje úměrně s nárůstem celkové spotřeby antidepresiv.

Předložená práce zachycuje spotřebu antidepresiv za minulých pět let a hodnotí její vztah k několika vybraným faktorům. Do budoucna by bylo jistě zajímavé zpracovat další pětileté časové období, protože je mnoho faktorů, které ovlivňují preskripci léčiv a bez porovnání co nejširšího počtu let je velmi složité určovat přesnější trendy v preskripci sledovaných látek a léčivých přípravků. Dále by bylo zajímavé sledovat preskripci antidepresiv v závislosti na dalších faktorech, např. na pracovním uplatnění, rodinném stavu a způsobu života pacientů. Velmi přínosná by byla jistě i závislost spotřeby v jednotlivých čtvrtletích u různých věkových skupin, kde bychom viděli, jak je deprese v různém věku ovlivněna ročním obdobím. Takto rozsáhlá studie však přesahuje rozsah rigorózní práce.

## SEZNAM LITERATURY

- **Anders M., Kitzlerová E.:** Lékové profily – trazodon. *Remedia*, 6/2004: s. 452-460
- **Anders M., Kitzlerová E.:** Lékové profily – mirtazapin. *Remedia*, 5/2004: s. 386-394
- **Anders M., Kott A.:** Lékové profily – sertralin. *Remedia*, 1/2004: s. 11-16
- **Anders M.:** Lékové profily – paroxetin. *Remedia*, 5/2003: s. 294-300
- **Ashton A.K., Mahmood A., Iqbal F.:** Improvements in SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction by switching to escitalopram. *J Sex Marital Ther.*, May-Jun;31(3)/2005: s. 257-62
- **Bramness J.G., Hausken A.M., Sakshaug S., Skurtveit S., Ronning M.:** Prescription of selective serotonin reuptake inhibitors 1990-2004. *Tidsskr Nor Laegeforen*, Sep 22;125(18)/2005: s. 2470-3
- **Burianová T., Dolinská D., Fabera V., Peřinová J. a kol.:** Solutio 2003/2004. vydání první. Praha: Medon s.r.o., 2003: s. 91-96
- **Caballero J., Nahata M.C.:** Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann Pharmacother*, Jan;39(1)/2005: s. 141-5
- **Carvalho A.S., de Abreu P.B., Spode A., Correa J., Kapczinski F.:** An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, Apr;64(4)/2003: s. 421-4
- **Cissoko H., Swortfiguer D., Giraudeau B., Jonville-Bera A.P., Autret-Leca E.:** Neonatal outcome after exposure to selective serotonin reuptake inhibitors late in pregnancy. *Arch Pediatr.*, Jul;12(7)/2005: s. 1081-4

- **Colombo B., Annovazzi P.O., Comi G.:** Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neur. Sci.*, Oct 25 Suppl 3/2004: s. 171-5
- **Coluzzi F., Mattia C.:** Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Curr Pharm Des.*, 11(23)/2005: s. 2941-3
- **Černý R., Kozák J., Bojar M.:** Neuropatická bolest – přehled současných diagnostických možností a farmakoterapie. *Remedia*, 6/2002: s. 397
- **Češková E.:** Volba antidepressiva. *Remedia*, 6/2003: s. 426-434
- **DeSilva K.E., Le Flore D.B., Marston B.J., Rimland D.:** Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS*, Jul 6;15(10)/2001: s. 1281-5
- **Doležal T.:** Aktuality – trazodon. *Remedia*, 6/2002: s.476-477
- **Dubnov G., Fogelman R., Merlob P.:** Prolonged QT interval in an infant of a fluoxetine treated mother. *Arch Dis Child.*, Sep;90(9)/2005: s. 972-3
- **Eberhard-Gran M., Eskild A., Opjordsmoen S.:** Treating mood disorders during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.*, 28(8)/2005: s. 695-706
- **Fippel A., Berkel H., Finkemeyer S., Knape R., Hoitz J.:** Resuscitation after intoxication with amitriptylin. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, Sep;40(9)/2005: s. 544-8
- **Fontenelle L.F., Mendlowicz M.V., Miguel E.C., Versiani M.:** Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 6(1)/2005: s. 57-9
- **Fričová V. a kol.:** Deprese - antidepressiva. *Folia Phoenix*, 12/2003, 8.ročník: s. 26-30

- **Gentile S.:** The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf.*, 28(2)/2005: s. 137-52
- **Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N., Gaynes B.N., Carey T.S.:** Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med.*, Sep 20;143(6)/2005: s. 415-26
- **Hartl J., Palát K., Doležal M., Miletín M., Opletalová V.:** Farmaceutická chemie 2. vydání první. Praha: nakladatelství Karolinum, 2000: s. 70-79
- **Healy D., Aldred G.:** Antidepressant drug use & the risk of suicide. *Int Rev Psychiatry*, Jun;17(3)/2005: s. 163-72
- **Cheer S.M., Goa K.L.:** Fluoxetine: a review of its therapeutic potential in the treatment of depression associated with physical illness. *Drugs*, 61(1)/2001: s. 81-110
- **Isacsson G., Rich CL.:** Antidepressant drug use and suicide prevention. *Int Rev Psychiatry*, Jun;17(3)/2005: s. 153-62
- **Kalra S., Einarson A., Koren G.:** Taking antidepressants during late pregnancy. How should we advise women? *Can Fam Physician*, Aug;51/2005: s. 1077-8
- **Kelly C.A., Dhaun N., Laing W.J., Strachan F.E., Good A.M., Bateman D.N.:** Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Clin Toxicol.*, 42(1)/2004: s. 67-71
- **Kessing L.V., Sondergard L., Kvist K., Andersen P.K.:** Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*, Aug;62(8)/2005: s. 860-6
- **Lincová D., Farghali H. a kol.:** Základní a aplikovaná farmakologie. vydání první. Praha: Galén a Karolinum, 2002: s. 170-177

- **Lullmann H., Mohr K., Ziegler A., Bieger D.:** Barevný atlas farmakologie. vydání druhé. Praha: Grada publishing, 2001: s. 56
- **Maizel S. M., McCarberg B.:** Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*, Feb 1;71(3)/2005: s. 483-90
- **Mattia C., Paoletti F., Coluzzi F., Boanelli A.:** New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Minerva Anesthesiol.*, Mar;68(3)/2002: s. 105-14
- **Menza M., Marin H., Kaufman K., Mark M., Lauritano M.:** Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, Summer;16(3)/2004: s. 315-9
- Mikroverze AISLP
- **Mitchell A.J., Subramaniam H.:** Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*, Sep;162(9)/2005: s. 1588-601
- **Monster T.B., Johnsen S.P., Olsen M.L., McLaughlin J.K., Sorensen H.T.:** Antidepressants and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study. *Am J Med.*, Nov 15;117(10)/2004: s. 732-7
- **Pactl I.:** Novější antidepresiva v léčbě depresivních poruch v ambulantní praxi. *Remedia*, 6/2002: s. 467-474
- **Pacher P., Kecskemeti V.:** Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Orv Hetil.*, Feb 22;145(8)/2004: s. 425-31
- **Panzer M.J.:** Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Ann Clin Psychiatry*, Jan-Mar;17(1)/2005: s. 23-9

- **Pedersen AG.:** Escitalopram and suicidality in adult depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol.*, May;20(3)/2005: s. 139-43
- **Penzak S.R., Reddy Y.S., Grimsley SR.:** Depression in patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.*, Feb 15;57(4)/2000: s. 376-86
- **Petráňová T.:** Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – ob stojí rostlinné antidepressivum v konkurenci ostatních antidepressiv?. *Remedia*, 1/2003: s. 57-59
- **Petrovic M., De Paepe P., Van Bortel L.:** Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clin Belg.*, May-Jun;60(3)/2005: s. 150-6
- **Praško J.:** Pomoc v zoufalství a beznaději aneb jak překonat depresi. vydání první. Praha: Grada Publishing, 1998: s. 19, 51-57
- **Praško J., Prašková H.:** Místo venlafaxinu v léčbě depresí a úzkostných poruch. *Remedia*, 6/2004: s. 495-496
- **Praško J., Prašková H., Prašková J.:** Deprese a jak ji zvládat. vydání první. Praha: Portál s.r.o., 2003: s. 26-56
- **Ray W.A., Meredith S., Thapa P.B., Hall K., Murray K.T.:** Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther.*, Mar;75(3)/2004: s. 234-41
- **Ryan D., Milis L., Misri N.:** Depression during pregnancy. *Can Fam Physician*, Aug;51/2005: s. 1087-93
- **Ryba A.:** Rigorózní práce - Sledování spotřeby antiastmatik v letech 1999-2003 ve VZP Plzeň – město. Faf UK Hradec Králové 2004: s. 55
- **Schmitz B.:** Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 46 Suppl 4/2005: s. 45-9



- **Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jensen T.S.:** Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* Jun;96(6)/2005: s. 399-409
- **Švestka J.:** Aktuality – escitalopram. *Remedia*, 6/2003: s. 457-459
- **Tata L.J., Fortun P.J., Hubbard R.B., Smeeth L., Hawkey C.J., Smith C.J., Whitaker H.J., Farrington C.P., Card T.R., West J.:** Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther.*, Aug 1;22(3)/2005: s. 175-81
- **Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D. a kol.:** Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*, Jul;62(7)/2005: s. 711-2
- **Thase M.E., Haight B.R., Richard N., Rockett C.B., Mitton M., Modell J.G., VanMeter S., Harriett A.E., Wang Y.:** Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*, Aug;66(8)/2005: s. 974-81
- **Treffers P.D., Rinne-Albers MA.:** Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) are not indicated for children and adolescents with depression *Ned Tijdschr Geneesk.*, Jun 11;149(24)/2005: s. 1314-7
- **Tsuno N., Besset A., Ritchie K.:** Sleep and depression. *Clin Psychiatry*, Oct;66(10)/2005: s. 1254-69 4
- **Valente S.M.:** Depression and HIV disease. *J Assoc Nurses AIDS Care*, Mar-Apr;14(2)/2003: s. 41-51

- **Vandel P., Regina W., Reix I., Vandel S., Sechter D., Bizouard P.:** Grapefruit juice as a contraindication? An approach in psychiatry. *Encephale*, Jan-Feb;25(1)/1999: s. 67-71
- **Vlček J., Macek K., Müllerová H.:** Farmakoepidemiologie, farmakoekonomika, farmakoinformatika. vydání první. Praha: Panax, 1999: s. 22-27
- **Votava M.:** Antidepressiva typu SSRI v dětském věku a riziko sebevraždy. *Remedia*: 3/2004, s. 266
- **Yun L.W., Maravi M., Kobayashi J.S., Barton P.L., Davidson A.J.:** Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, Apr 1;38(4)/2005: s. 432-8
- **Zeng W., Ma H., Liang Q., Dong Y., Ye H., Zhang Y.:** The influence of antidepressive therapy on short-term prognosis in elderly patients with unstable angina and depression. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*, Dec;40(12)/2001: s. 809-10