

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Léčba deprese

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová

Hradec Králové 2011

Markéta Juříčková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura, z níž jsem při zpracování čerpala, je uvedena v seznamu použité literatury a v práci řádně citována.

V Hradci Králové dne

Podpis autora.....

Na tomto místě bych chtěla poděkovat za cenné rady a nasměrování mé školitelce paní PharmDr. Ludmile Melicharové.

ABSTRAKT

Škola: **Univerzita Karlova v Praze**

Fakulta: **Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Studijní program: **Farmacie**

Katedra: **Katedra farmakologie a toxikologie**

Akademický rok: **2010/2011**

Autor: **Markéta Juříčková**

Vedoucí diplomové práce: **PharmDr. Ludmila Melicharová**

Název diplomové práce: **Léčba deprese**

Diplomová práce se zabývá charakteristikou deprese, v práci je uvedena patofyziologie deprese, příčiny, projevy průběh deprese, dále klasifikuje typy depresivních poruch.

Práce se zabývá průběhem léčby deprese, výběrem antidepresiv, používáním antidepresiv u dětí a adolescentů, geriatrických pacientů a u těhotných žen.

Dále popisuje jednotlivé skupiny antidepresiv, jejich mechanismus účinku, indikace, kontraindikace a vedlejší účinky.

Práce hodnotí přínos psychoterapie v léčbě deprese. Klasifikuje a popisuje nejčastěji používané formy psychoterapie.

Dále se zabývá dalšími možnostmi léčby deprese jako je fototerapie, elektrokonvulzivní terapie, pohybová aktivita, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, vagová stimulace a hluboká mozková stimulace. Popisuje jejich mechanismy účinku, vedlejší účinky, indikace a jejich přínos v léčbě deprese, hlavně u pacientů s rezistentní depresí a u pacientů s polyfarmakoterapií.

ABSTRACT

School: **Charles University in Prague**

Faculty: **Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

Study program: **Pharmacy**

Department: **Department of pharmacology and toxicology**

Academic year: **2010/2011**

Author: **Markéta Juříčková**

Supervisor: **PharmDr. Ludmila Melicharová**

Title of diploma thesis: **The pharmacotherapy of the depression**

This diploma thesis deals with the characterization of depression including its pathophysiology, causes, symptoms, progress as well as it classifies the types of depressive disorders.

The diploma thesis deals with the treatment of depression, selection of antidepressants, using of antidepressants in children and adolescents, geriatric patients and pregnant women.

It further describes individual groups of antidepressants, their mechanism of action, indications, contraindications and adverse effects.

The thesis evaluates benefits of pharmacotherapy in depression treatment. It also classifies and describes the most common forms of psychotherapy.

It further deals with other options in depression treatment like phototherapy, electroconvulsive therapy, physical activity, repetitive transcranial mechanical stimulation, vagus nerve stimulation and deep brain stimulation. It describes their mechanisms of action, adverse effects, indications and their benefits in depression treatment, especially in patients with resistant depression and in patients with polypharmacotherapy.

Obsah

Abstrakt

1	Úvod.....	8
2	Základní údaje o depresi	10
2.1	Epidemiologie deprese.....	10
2.2	Patofyziologie deprese	10
2.3	Příčiny deprese.....	11
2.4	Projevy deprese.....	12
2.5	Průběh deprese	13
3	Klasifikace deprese	14
3.1	Depresivní epizoda (F 32).....	14
3.2	Bipolární afektivní porucha (F 31)	15
3.3	Rekurentní depresivní porucha (F 33)	16
3.4	Cyklotymie (F 34.0).....	16
3.5	Dystymie (F 34.1).....	17
4	Další rozdělení deprese	18
4.1	Reaktivní porucha nálady	18
4.2	Smíšená úzkostně-depresivní porucha.....	18
4.3	Krátká rekurentní depresivní porucha.....	18
4.4	Larvovaná (maskovaná) deprese	18
4.5	Poporodní deprese.....	19
4.6	Deprese v menopauze	20
4.7	Deprese při tělesném onemocnění	20
4.8	Deprese u dětí a adolescentů.....	20
4.9	Farmakologicky navozené deprese	21
4.10	Rezistentní depresivní porucha	21
5	Léčba deprese	22
5.1	Farmakoterapie	26
5.1.1	Antidepressiva I. generace	29
5.1.2	Antidepressiva II. generace	31
5.1.3	Antidepressiva III. generace.....	32
5.1.3.1	SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	32
5.1.3.2	ASRI – alosterická inhibice zpětného vychytávání serotoninu	36
5.1.3.3	SARI – serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání. 36	
5.1.3.4	NARI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu.....	37
5.1.4	Antidepressiva IV. generace.....	39
5.1.4.1	SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu 39	
5.1.4.2	NaSSa – Noradrenergní a specificky serotonergní antidepressiva.....	42
5.1.4.3	DNRI – inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu 43	
5.1.5	Inhibitory zpětného vychytávání- RUI	45
5.1.6	SRE – stimulanty zpětného vychytávání serotoninu	45
5.1.7	MASSA – agonisté melatoninových receptorů a antagonisté serotoninových receptorů.....	46
5.1.8	Inhibitory monoaminoxidázy (MAO)	46
5.2	Psychoterapie	48
5.2.1	Kognitivně-behaviorální terapie	49
5.2.2	Rodinná nebo manželská terapie	49
5.2.3	Dynamická psychoterapie.....	49
5.2.4	Rogersovská terapie.....	50

5.3	Další možnosti léčby deprese	50
5.3.1	Fototerapie	50
5.3.2	Elektrokonvulzivní terapie (EKT)	52
5.3.3	Pohybová aktivita	54
5.3.4	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).....	55
5.3.5	Vagová stimulace (VNS)	56
5.3.6	Hluboká mozková stimulace (DBS)	57
6	Závěr	58
	Zkratky.....	59
	Použitá literatura.....	61

1 Úvod

Cílem této diplomové práce je podat přehled informací o depresi zahrnující obecnou charakteristiku nemoci, klasifikaci deprese a způsoby jejího léčení.

Deprese je nemoc, která je podobná jiným nemocím, jako je například vysoký krevní tlak (TK), cukrovka nebo žaludeční vředy [1].

Není to situačně smutná nálada, lítost nebo nespokojenost. Jedná se o intenzivní stav charakterizovaný projevy jak psychickými, tak i tělesnými [2].

Deprese není slabostí charakteru, ale duševní porucha, která není ovlivnitelná vůlí [3].

Je to nemoc, kdy člověk pod vlivem chorobných myšlenek, za které nemůže, vnímá sebe sama i okolí nesprávně, změněně. To pak vede k subjektivním chybným úsudkům a závěrům, které mohou vést k celé řadě dalších komplikací. Na základě chybných úsudků, které vyplývají z nemoci, mohou vést ke spáchání i dokonalé sebevraždy [4].

Deprese není pouze reakce na nepříznivé reakce v životě, i když na ně často navazuje. U většiny lidí je to léčitelné onemocnění, a pokud není léčena, vede ke ztrátě výkonnosti, k izolaci, ztrátě radosti v životě. Zároveň zhoršuje celkový zdravotní stav člověka, snižuje jeho obranyschopnost [1].

Deprese zasahuje svou destruktivní silou ostatní složky duševního života, jako je logické myšlení, paměť, spánek a pudová sféra [5].

V případech, že se neléčí, dochází k zániku neuronů v oblastech mozku podílejících se na zpracování emocí. Dochází ke zmenšení těchto oblastí na zobrazitelnou úroveň. Tyto změny jsou do určité míry nebo určité doby reverzibilní [2].

Někteří lidé mají k depresivnímu chování daleko blíže, a to jsou zejména lidé, kteří se na svět dívají pesimisticky. Vybírají si z událostí, které prožívají, hlavně ty negativní, a ty, které jsou příjemné, těch si moc nevšímají.

Normální reakcí podobnou depresi je smutek. Smutkem člověk reaguje na nějakou ztrátu, zvláště pokud je nevratná. Smutek obvykle trvá měsíce, ale člověk je schopen normálně fungovat, chodí do zaměstnání, funguje v rodině. Mezi smutkem a depresí je plynulý přechod. Deprese může navazovat na smutek ze ztráty. Deprese člověka ochromí a jeho fungování je oslabeno [1].

Pacienti depresí nevýslovně trpí. U pacientů s depresí je výrazně snížena kvalita života než u pacientů s kardiovaskulárními nemocemi, diabetem či jinými tělesnými chorobami [2].

2 Základní údaje o depresi

2.1 Epidemiologie deprese

Depresivní porucha se vyskytuje nezávisle na věku.

Prevalence deprese v běžné populaci v civilizovaných zemích se pohybuje mezi 5 – 16 %. Ženy onemocní dvakrát častěji než muži. U žen se celoživotní prevalence udává obecně do 20 %.

Může se objevit i u dětí, častější je v dospělosti. Vrchol pro obě pohlaví je v období od 25 do 44 let. Častá je také u žen v období klimakteria, ve stáří, a dále u žen v období šestinedělí a mateřské dovolené, kdy žena tráví čas v relativní izolaci.

Deprese velmi často doprovází některá somatická onemocnění.

Deprese se nevyhýbá nikomu, žádnému věku, povolání, rase či inteligenci [1, 6].

30 – 40 % pacientů neodpoví na léčbu prvním antidepresivem nebo ji netoleruje. Kolem 30 % pacientů dosáhne remise [7].

2.2 Patofyziologie deprese

Nejčastější hypotézou vzniku deprese je porucha přenosu na neuronálním zakončení, který je zprostředkován neuronálními mediátory serotoninem, noradrenalinem a dopaminem. Jako nejdůležitější se zdůrazňuje chybění serotoninu, ale existují důkazy pro poruchu noradrenergního a dopaminergního přenosu.

Deprese je z patofyziologického hlediska závislá na snížené dostupnosti noradrenalinu anebo serotoninu v mozku.

NA je tvořen v neuronech locus coeruleus a tegmenta. Axony z tegmenta směřují převážně k hypotalamu, hypofýze, mozkovému kmeni a míše. Vlákná z locus coeruleus vedou do páteřní míchy, hypotalamu, limbického systému a mozkové kůry.

Serotonin je tvořen v neuronech nuclei raphe, které projikují do páteřní míchy, mozečku, talamu, hypotalamu, limbického systému, bazálních ganglií a kůry velkého mozku.

Deficit serotoninu (S) je spojován s úzkostí, iritabilitou, hostilitou, impulzivitou, agitovaností a suicidalitou.

Nedostatek noradrenalinu (NA) a dopaminu (D) je spojován s únavou, apatií, anhedonií, nedostatkem iniciativy, nesoustředivostí a nevykonností [8, 9, 10, 11].

2.3 Příčiny deprese

Deprese je onemocnění, které je výsledkem řady vlivů a jejich intenzity. Mezi základní patří:

- genetická predispozice – rodinná anamnéza, poruchy biologických rytmů, enzymatických systémů
- biologické zátěže – hypothyreóza, podávání steroidů, chronická intoxikace
- psychologické zátěže – ztráta milovaného objektu, frustrace
- vývoj osobnosti – deprivace, naučená bezmoc, kopírování a fixace komunikačních mechanismů [2].

Vznik deprese může mít různé příčiny nebo spouštěcí mechanismy pro depresi včetně genetické predispozice, chronického nebo život ohrožujícího onemocnění, hormonální výkyvy, sociální izolace, ekonomické obtíže atd.

Genetická predispozice je zprostředkována dědičnou nerovnováhou metabolismu neurotransmiterů. Koncepčně, geneticky založené deprese můžou být někdy označovány jako „primární“ nebo „vnitřní“, zatímco deprese vyvolané jinými faktory jsou pokládány za „sekundární“ nebo „vnější“. V praxi toto teoretické rozlišení může být velmi užitečné, protože většina případů deprese jsou pravděpodobně multifaktoriální, zahrnující kombinaci vnitřních a vnějších faktorů [12].

2.4 Projevy deprese

Deprese je charakterizována především poruchou nálady, narušením myšlení a kognitivních funkcí, změněnou psychomotorickou aktivitou a řadou somatických projevů [13].

Depresivní emoce mohou trvat krátce, ale i týdny a měsíce.

Příznaky deprese jsou:

- přetrvávající smutná, úzkostná nebo prázdňová nálada
- pocity beznaděje, pesimismus
- pocity viny, bezmoci, ztráty smyslu života
- ztráta zájmu nebo radosti z koníčků a činností, které člověka těšily
- ztráta zájmu o sexuální život
- nespavost, předčasné ranní probouzení, nebo naopak nadměrná ospalost a spavost během dne
- ztráta chuti k jídlu, výrazné snížení váhy, nebo naopak přejídání se a přibývání na váze
- pokles energie, únava, ospalost, malátnost – jednoduché činnosti vyžadují nadměrnou námahu
- nadměrné posedávání a polehávání, nemožnost se přinutit k činnosti, odkládání činností
- myšlenky na smrt nebo sebevraždu, pokusy o sebevraždu
- neklid, nervozita, nadměrná podrážděnost, výbušnost
- potíže se soustředěním, zapamatováním, rozpomínáním, a s pamětí vůbec a problémy s rozhodováním
- přetrvávající tělesné příznaky jako je bolest hlavy, poruchy trávení, zácpa, dlouhodobé bolesti
- tíha na hrudi, ztuhlost tělesného svalstva, snadná únavnost
- nadměrná ustaranost, časté pocity napětí

Ne všichni pacienti mají všechny příznaky deprese. Někteří pacienti zažívají jen několik příznaků, jiní mnoho [14].

2.5 Průběh deprese

Neléčená depresivní fáze trvá 6 - 9 měsíců, může však trvat déle než rok.

Pacient může prožít v životě buď jednu depresivní fázi, což znamená, že po odléčení již nikdy neonemocní. To se týká přibližně jedné poloviny nemocných.

Druhou možností je periodicky se vyskytující deprese, což znamená, že depresivní fáze se opakuje v určitých intervalech. Kromě depresivních fází se mohou objevit i fáze manické [13].

Průběh deprese bývá často recidivující se sklonem k chronicitě.

Významným klinickým faktorem je komorbidita. Současný výskyt úzkostných poruch, dystymie nebo návykových stavů významným způsobem zhoršuje prognózu afektivní poruchy u daného pacienta [15].

3 Klasifikace deprese

Deprese se může vyskytnout v různých formách. Podle MKN 10 se řadí mezi afektivní poruchy nálady (F30 - 39). Afektivní poruchy se dále rozdělují na unipolární a bipolární [6, 16].

MKN 10 se označuje 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí. MKN 10 je systémem klasifikace, který se snaží brát v úvahu hlediska etiologická, hlediska anatomické lokalizace i hlavní okolnosti, za nichž nejčastěji ke sledovanému jevu dochází [17].

Hlavními syndromy afektivních poruch nálady jsou syndrom hypomanický, manický, depresivní, anxiózní a anxiózně depresivní. Pro depresi se používal termín depresivní [16].

Afektivní poruchy nálady můžeme dále rozdělit podle průběhu deprese na:

- depresivní epizodu
- bipolární afektivní poruchu
- rekurentní depresivní poruchu
- trvalé poruchy nálady – cyklotymie, dystymie [16].

3.1 Depresivní epizoda (F 32)

MKN 10 klasifikuje formy depresivní epizody na mírnou depresivní epizodu (F 32.0), středně těžkou depresivní epizodu (F 32.1), těžkou depresivní epizodu bez somatických příznaků (F 32.2), těžkou depresivní epizodu s psychotickými příznaky (F 32.3) a nespecifikovanou depresivní epizodu (F 32.9) [6].

Při mírné depresi je nemocný schopen chodit do práce a fungovat v každodenním životě, jen mu jde všechno hůře a pomaleji, věci ho přestávají bavit, nemocný se uzavírá do sebe.

Při středně těžké depresi už není možné pracovat, domácí činnosti jdou těžce. Nemocný je po většinu času nešťastný, zpomalený nebo nadměrně napjatý, nedokáže se soustředit, izoluje se od lidí. Cítí nedostatek energie a zpravidla se za vše obviňuje.

Při těžké depresi se nemocný není schopen starat ani sám o sebe, má tendenci ležet v posteli a veškerý čas trávit v sebevýchýtkách. Praktickou činnost nevykonává, nemá na ni energii a ztratil pocit smysluplnosti jakékoliv aktivity [14].

Při těžké depresi s psychotickými příznaky jsou přítomny poruchy myšlení a vnímání. Dále se vyskytují halucinace a bludy [18].

Depresivní epizoda je charakteristická tím, že musí trvat nejméně dva týdny, hypomanická nebo manická epizoda se nikdy u postiženého nevyskytla a porucha není způsobena užíváním psychoaktivních látek, ani není způsobena jinou organickou poruchou [16].

Projevuje se depresivní náladou, depresivními myšlenkami, snížením aktivity a tělesnými příznaky. Postihuje schopnost pracovat, spát, jíst, těšit se z příjemných činností. Depresivní epizody se mohou v životě objevit i opakovaně. Rozvoji depresivní epizody může předcházet stresující životní období nebo událost, může se však objevit i bez zjevné příčiny [1].

Mezi příznaky patří depresivní nálada, a to po většinu dne a téměř každý den, dále ztráta sebedůvěry. U nepychotických forem se nesmí vyskytovat bludy a halucinace, u psychotických forem se naopak halucinace a bludy vyskytují [16].

3.2 Bipolární afektivní porucha (F 31)

Pro tuto chorobu je charakteristické, že se vyskytla buď manická nebo depresivní epizoda.

Tato porucha měla v minulosti řadu názvů, například cyklofrenie, maniomegalomanie, maniodepresivita, což vyplynulo z toho, že intenzita jednotlivých epizod není vždy stejná.

Porucha má charakteristický klinický obraz i průběh. Počátek bývá většinou mezi 20 a 30 rokem, ale není to pravidlem. Může se vyskytovat v kterémkoliv věku. Častěji se vyskytují epizody depresivní než manické. K projevům poruchy může dojít po různých psychogenních zátěžích, úrazech hlavy, infekčních onemocněních, po porodu.

Frekvence epizod je různá. Může jít o velmi častou frekvenci epizod během jednoho roku nebo může být výskyt epizod velmi řídký, třeba vzdálené několik let od sebe [16].

Během manické epizody má postižený nadnesenou náladu, většinou subjektivní pocit zvýšené výkonnosti, sníženou potřebu spánku, bývá mnohmluvný, lehkomyšlný, může dělat ostudu. Mánie zasahuje do myšlení, rozhodování, chování a nálady.

V depresivní fázi převažuje smutná nálada, pocity bezmoci a beznaděje, které brání přirozenému životu [1].

Může se vyskytnout i smíšená fáze, která znamená současný výskyt manické a depresivní symptomatologie v průběhu jedné fáze onemocnění [19].

3.3 Rekurentní depresivní porucha (F 33)

Porucha je charakterizována opakovanými epizodami deprese bez samostatných epizod mánie, přičemž se nevyklučují krátké epizody hypomanie, povznesené nálady a zvýšené aktivity, které následují bezprostředně po depresivní epizodě [1].

První epizoda se objevuje obvykle později než bipolární poruchy. Jednotlivé fáze trvají od 3 do 12 měsíců. U menší části lidí s rekurentní depresí se může rozvinout trvalá deprese, zvláště ve stáří.

Jednotlivé fáze jsou často spouštěny stresovými životními událostmi. Obvykle se vyskytuje dvakrát častěji u žen než u mužů [14].

3.4 Cyklotymie (F 34.0)

Období nestabilní nálady trvá alespoň dva roky, a zahrnuje depresivní a hypomanické periody. Žádná z period by neměla splňovat kritéria pro manickou nebo depresivní epizodu.

Porucha může vyústit v bipolární afektivní poruchu. Porucha se vyvíjí pozvolna a nemá bouřlivý průběh.

Někteří autoři označují cyklotymií lehčí formy bipolární poruchy [16].

3.5 Dystymie (F 34.1)

Dystymie je méně závažný typ deprese. Příznaky však přetrvávají dlouhou dobu. Obvykle začíná pozvolně, plíživě.

Dystymie není často diagnostikována a její chronický průběh působí jako trvalý stresor, zvyšující riziko vzniku tzv. dvojité deprese, komorbidních úzkostných a somatoformních poruch, závislosti na alkoholu a drogách [20].

Před začátkem rozvoje je postižený vystaven většímu stresu. Jakákoliv činnost vyžaduje úsilí a z ničeho nemají radost. Stále si stěžují, špatně spí, cítí se nepřiměřeně, obvykle ale stačí na základní požadavky všedního života.

Dystymie obvykle začíná v rané dospělosti a trvá několik let, někdy i celý život.

Hlavní charakteristikou této poruchy je neschopnost cítit radost. Omezuje fungování a prožívání příjemných činností [1].

Do obrazu dystymie patří příznaky, které trvají alespoň dva roky:

- chronická lehká deprese
- mezitím se mohou objevit krátké epizody normální nálady
- nemožnost fungovat podle svých nejlepších možností

V průběhu některého období deprese by měly být přítomny alespoň tři z následujících příznaků:

- pokles energie nebo aktivity
- nespavost
- ztráta sebedůvěry nebo pocitu nepřiměřenosti
- obtíže s koncentrací
- častá plačtivost
- ztráta zájmu o sexuální a příjemné aktivity nebo ztráta potěšení z nich
- pocit beznaděje nebo zoufalství
- pocit neschopnosti vyrovnat se s běžnou odpovědností v každodenním životě
- pesimistický pohled do budoucna nebo přemýšlení o minulosti
- sociální stažení
- menší hovornost [14].

4 Další rozdělení deprese

4.1 *Reaktivní porucha nálady*

Reaktivní deprese je přímým následkem akutního těžkého stresu nebo pokračujícího traumatu. Začíná ihned po výskytu stresující události nebo změny. Nejčastěji navazuje na stresovou událost spojenou se ztrátou. Ztrátou může být smrt blízkého člověka, rozchod, rozvod, ztráta zaměstnání, ztráta svobody po narození dítěte, nemožnost otěhotnět apod. [1].

4.2 *Smíšená úzkostně - depresivní porucha*

U této poruchy se mísí příznaky úzkosti s příznaky deprese. Příznaky deprese jsou méně hluboké než u depresivní poruchy, a tedy bývá často tato porucha podceňována, a to bohužel i odborníky [1].

4.3 *Krátká rekurentní depresivní porucha*

Tato porucha je relativně vzácná. Depresivní epizody trvají zpravidla 2 až 3 dny a objevují se alespoň jednou za měsíc. Deprese většinou přichází náhle, objeví se ráno po probuzení a je často hluboká a objevují se i sebevražedné myšlenky. Postižený člověk často není schopen vstát postele a jít do práce. Cítí se jako ochromený, podléhá výčítkám, je unavený a vyčerpaný. Po třech dnech se zpravidla probudí opět s normální náladou. Tyto epizody nelze předvídat [1].

4.4 *Larvovaná (maskovaná) deprese*

Tato deprese se manifestuje somatickými příznaky, které maskují psychickou podstatu poruchy. Jsou to různé bolesti, tlaky u srdce, palpitace, bolesti hlavy, pocity těžkých končetin, únava, gastrointestinální obtíže apod. [18].

4.5 Poporodní deprese

V poporodním období se velmi často objevuje zhoršená nálada. 50 – 80 % žen prožívá 3. - 4. den po porodu krátkou epizodu zhoršené nálady, projevující se podrážděností, kolísáním nálady a epizodami pláče. Mají pocit, že k dítěti necítí to, co by měly, nebo že na dítě nestačí.

Stavy euforie se střídají s úzkostí, smutkem, napětím a podrážděností. Tato krátkodobá změna nálady je způsobena prudkým poklesem estrogenů a progesteronu. Většinou spontánně odezní.

Déletrvající zhoršení nálady postihuje 10 – 15 % žen po porodu. Jako možné příčiny jsou zvažovány biologické faktory, zejména narušení serotonergního a noradrenergního systému a poruch denních rytmů v období náhlých hormonálních změn.

Rozeznáváme tři hlavní typy poporodních depresí:

1. poporodní nebo mateřské „blues“: mírný emoční problém, má krátké trvání
2. poporodní depresi: závažná a potenciálně život ohrožující psychická nemoc
3. poporodní psychózu: vážné psychotické onemocnění

Příznaky poporodního „blues“ jsou kolísání nálady, přecitlivělost, úzkostlivost, podrážděnost, pocity strachu a neschopnost vnímat lásku k novorozenci. Mohou se objevit potíže se spánkem. Příznaky trvající déle než 14 dní mohou znamenat riziko rozvoje poporodní deprese.

U poporodní deprese převládají pocity selhávání, nerozhodnost, úzkost, strach ze samoty, bezmoc a beznaděj, obavy z budoucnosti, ztráta zájmu a potěšení, nechutenství nebo přejídání. Matky mají pocit, že dítě je nechtěné, nedokážou je milovat ani se o ně postarat. Mohou se vyskytovat poruchy spánku, nekontrolovatelný pláč, potíže dotýkat se dítěte, vztek a podrážděnost.

Poporodní psychóza se nejčastěji objeví 48 - 72 hodin od porodu, může se však objevit i za několik týdnů. Prvními příznaky jsou neklid, podrážděnost a problémy se spánkem. Objevují se i halucinace a bludy. U poporodní psychózy je nutná hospitalizace, jinak je matka i dítě v riziku ohrožení života [1].

4.6 Deprese v menopauze

Období menopauzy je nejčastějším obdobím depresí u žen. Na rozvoji deprese se podílí rozsáhlé hormonální změny, zejména pokles hladiny estrogenů, dále strach ze stárnutí, z odchodu dětí a malá podpora partnera.

Velmi důležitá je v této době psychoterapie [1].

4.7 Deprese při tělesném onemocnění

Deprese může být také spojena se souběžným tělesným onemocněním, což platí pro starší lidi. Deprese může navazovat na ischemickou chorobu srdeční, diabetes, vysoký krevní tlak, mozkovou příhodu, poruchu štítné žlázy apod. Deprese může zhoršovat průběh těchto onemocnění [1].

4.8 Deprese u dětí a adolescentů

Existence dětské deprese byla dlouhou dobu zpochybňována.

Výskyt deprese u dětí byl zjištěn 2 - 4 %, dívky a chlapci v poměru 1:1. Se stoupajícím věkem výskyt deprese roste na 4 – 8 %.

Depresivní nálada předškolních dětí může být smutná nebo podrážděná, celkově se může měnit.

Podrážděná nálada se může projevovat neutišitelným pláčem, rozbíjením hraček.

Nespecifičtější symptom je ztráta zájmu o hru, nové hračky. Dítě je nesoustředěné a má odmítavý postoj.

I školní děti mají depresivní náladu nestabilní. Rodiče popisují zvýšenou náladovost dítěte. Dítě je smutné, neobvykle zamklé. Dítě se může stranit kamarádů, ztratí zájem o kroužky a hry.

U adolescentů se již setkáváme se stabilní depresivní náladou. Některé případy mají výrazně vyjádřené symptomy, jako jsou hluboce vyjádřené pocity viny a výrazná ztráta potěšení.

Snížené sebehodnocení, celkový pocit beznaděje a ztráta smyslu života může vést k suicidálním projevům, které mohou být vědomé či nevědomé. U adolescentů může deprese vést k častějšímu abúzu drog [21].

4.9 Farmakologicky navozené deprese

Farmakologicky navozené deprese mohou představovat závažnou komplikaci léčby primárně nepsychiatrického onemocnění.

Mechanismus vzniku těchto depresí je různý, většinou se jedná o vliv na metabolismus některého z mediátorů v centrálním nervovém systému (CNS) (zejména noradrenalin a serotonin), případně přímé ovlivnění receptorů.

S přibývajícím věkem stoupá počet nemocí, kterými pacienti trpí a stoupá i množství užívaných léků.

Nejvíce depresogenní potenciál mají antihypertenziva a kardiovaskulární léčiva, hormonální kontraceptiva, kortikosteroidy, antiparkinsonika, analgetika, benzodiazepiny, antiulcerosa, protinádorová léčiva a některá antibiotika [18].

4.10 Rezistentní depresivní porucha

Pojem rezistentní deprese (RD) znamená, že nebylo dosaženo odpovědi na léčbu. Nejčastěji užívaným kritériem rezistence depresivní poruchy je nedostatečná odpověď na dvě adekvátní léčby antidepresivy z různých farmakologických skupin.

RD jsou rozděleny do pěti skupin podle toho, na kolik a na jaké antidepresivní intervence pacienti neodpověděli [22].

Tabulka č.1: Stupeň rezistence depresivní poruchy na léčbu podle Thase a Rushe [22]

Stupeň rezistence	Definice léčebného pokusu
I.	selhání alespoň 1 léčby AD z hlavních tříd
II.	stupeň I. + selhání AD z jiné třídy než byla užitá ve stupni I.
III.	stupeň II. + selhání TCA
IV.	stupeň III. + selhání IMAO
V.	stupeň IV. + selhání EKT

Vysvětlivky: AD – antidepresivum, TCA - tricyklická antidepresiva, IMAO – inhibitor monoaminoxidázy, EKT – elektrokonvulzivní terapie

5 Léčba deprese

Diagnózu deprese by mělo stanovit psychiatrické vyšetření, které ujasní podání antidepresiv či jiné léčby.

Deprese endogenního typu reagují na podání antidepresiva (AD) a deprese exogenního typu reagují lépe na psychoterapii.

Terapeutickou odezvu mohou také ovlivnit komorbidní psychiatrické poruchy. Přítomnost dystymie predikuje horší průběh deprese s častějšími relapsy a neúplnou remisí. Horší průběh deprese mají také pacienti s komorbidní úzkostnou poruchou, obsedantně kompulzivní poruchou (OCD) a poruchou příjmu potravy.

Před zahájením léčby antidepresivy je důležité udělat důkladné somatické a laboratorní vyšetření. A to z toho důvodu, že se řada somatických onemocnění může projevit depresivními příznaky nebo deprese může jejich příznaky překrývat.

Některé léky mohou také vyvolávat depresivní příznaky. Základní léčbou v těchto případech je odstranění příčiny. Antidepresiva se v těchto případech podávají tehdy, pokud příznaky přetrvávají i po odstranění příčiny nebo když odstranění příčiny nebo léčba příčiny není možná.

Zvláštní pozornost vyžadují některé skupiny somatických pacientů. Vysokou prevalenci deprese mají pacienti s kardiovaskulárními nemocemi [23].

Výběr antidepresiva

V průměru jsou všechna antidepresiva podobně účinná, avšak konkrétní nemocný může reagovat lépe na určitou skupinu AD než na jinou.

Výběr by měl zhodnotit klinický stav pacienta, přání pacienta a dostupnost léčby. Ve výběru AD může mít roli i pohlaví, protože farmakokinetika je u žen odlišná. Některé nálezy ukazují na to, že ženy lépe reagují na selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a muži na tricyklická antidepresiva (TCA), ale vědecké důkazy zatím chybí.

Jedním z problémů v léčbě deprese je nedostatečná spolupráce pacientů při užívání léčiv.

Antidepressiva mají idiopatické a predikovatelné nežádoucí účinky. Idiopatické nežádoucí účinky nelze předvídat, obvykle nejsou závislé na dávce, nemusí souviset s žádnou určitou fází léčby a obvykle je jejich etiologie neznámá. Mezi idiopatické nežádoucí účinky patří nečekané kožní reakce, krevní dyskrázie, precipitace epileptických záchvatů či jaterní léze. Predikovatelné nežádoucí účinky lze očekávat a lze na ně pacienta připravit a mohou pomoci při výběru AD. Predikovatelné nežádoucí účinky mohou být spojeny s farmakodynamickým efektem léku na neurotransmiterové systémy a jsou obvykle závislé na dávce.

Při výběru AD je nutné zvážit i lékové interakce. Některé z nich mohou být nebezpečné.

Nejčastější lékové interakce se týkají metabolismu v játrech. AD jsou metabolizována jaterními cytochromy P450 a mohou inhibovat metabolismus jiných léků, které jsou metabolizovány stejnými systémy. Cytochromy P450 izoenzymy 3A4 a 2D6 metabolizují dohromady kolem 70 % léků [23].

Léčba dětí a adolescentů

AD jsou u dětí používány pro léčbu deprese, enurézy, hyperaktivity s poruchou pozornosti (ADHD), poruch příjmu potravy, OCD a úzkostných poruch.

Děti jsou obvykle dobrými metabolizéry AD a potřebují podobné dávky jako dospělí s adjustací na tělesnou váhu.

Za léky první volby jsou pokládány SSRI. U SSRI se obvykle začíná nejnižší možnou dávkou, a obvykle se zvyšuje na dávky podobné jako u dospělých [23].

Geriatrickí pacienti

U seniorů dochází k poklesu poměru svaly a tuk a ke snížení účinnosti hepatálnímu mikrooxidázového systému. Výsledkem těchto změn může být zvýšení plazmatické hladiny AD a prodloužení jejich poločasu.

Starší lidé mohou zaznamenat větší množství nežádoucích účinků, proto se u nich začíná nízkou dávkou, která se postupně zvyšuje [23].

Pacientky v těhotenství a po porodu

Při rozhodnutí, zda podávat AD v těhotenství, se musí zvážit poměr risk – benefit. Na jedné straně jsou nežádoucí účinky a možná rizika pro plod a na straně druhé morbidita a mortalita neléčené depresivní epizody.

Největší množství údajů u těhotných je u TCA. Vzhledem k nežádoucím účinkům je však většina depresivních těhotných léčena SSRI.

Všechna AD jsou vylučována do mateřského mléka. V období laktace se doporučuje monoterapie, a pokud se matka rozhodne kojit, pak by se mělo AD podávat před nejdelsí spánkovou periodou dítěte, což znamená večer nakojit a pak užít AD [23, 24].

Průběh léčby

Každá fáze léčby má svoje problémy a cíle. Cílem léčby depresivní poruchy je potlačení symptomů a dosažení remise, dále její udržení a prevence vzniku relapsu či rekurence.

Cílem akutní etapy léčby je úplné potlačení symptomů a dosažení remise. Při léčbě lehkých a středně těžkých forem deprese se používá farmakoterapie. Druhou možností je specifická psychoterapie.

Při léčbě těžkých depresivních epizod s psychotickými příznaky by měla být užita kombinace antidepresiv s antipsychotiky nebo elektrokonvulzivní terapií (EKT).

Akutní léčebná perioda trvá od nasazení antidepresiv po jeho terapeutický účinek. V případě příznivé odpovědi trvá 6 - 16 týdnů. Efekt antidepresiv není okamžitý, zpravidla se zřetelněji projeví za 3 - 6 týdnů podávání, do dosažení remise to však může trvat mnohem déle. V tomto období se objevují nejzávažnější nežádoucí účinky medikace a riziko nespolupráce pacienta.

Maximální doba léčby jedním antidepresivem bez dosažení alespoň parciální odpovědi je 8 týdnů.

Důležité je pokračovat v léčbě dost dlouho a v dostatečné dávce. Pacientovi se může zdát, že jejich vedlejší účinky jako jsou sucho v ústech, útlum, zácpa, rozmazané vidění, závratě při změně polohy, jsou výraznější než pomoc. Na vedlejší účinky vzniká adaptace během 1 - 2 týdnů.

Pacient má být v době nasazení léků informován o nejčastějších nežádoucích účincích, které se mohou objevit. V této fázi by měl být častý kontakt s pacientem,

protože nemocný potřebuje ujistit, posilovat naději na zlepšení, povzbudit v užívání léků, aby pro nežádoucí účinky nevysadil léčbu.

Pokud podpora a ujišťování ke zvládnutí nežádoucích účinků nestačí, mohou být zvládnuty snížením dávky léků, změnou časového režimu jejich podávání nebo podáním přídatné medicíny, např. anxiolytika při nespavosti a úzkosti.

Cílem pokračovací léčby je zabránit relapsu. V případě dobrého efektu je velmi důležité nepřerušit léčbu antidepresivy předčasně. Antidepresivum a jeho dávka by měly být zachovány stejně jako v akutní fázi léčby.

Po první epizodě se antidepresiva podávají 9 měsíců od chvíle dosažení remise. Po druhé epizodě nebo v případě, že předcházel vážný suicidální pokus, je přítomna pozitivní rodinná zátěž depresivní poruchy, nemocný je věku 65 let a starší nebo je remise neúplná, je doporučeno podávání 2 roky. Při třetí epizodě se doporučuje užívání antidepresiv 5 let. Po čtvrté epizodě se přistupuje k celoživotnímu užívání.

Během pokračovací léčby mohou být určité nežádoucí účinky důležitější než u léčby akutní. Přibírání na váze a sexuální dysfunkce mohou pacienta odradit od léčby i přesto, že mu v akutní fázi pomohla.

U pacientů s jedinou epizodou deprese bývá léčba po udržovací periodě ukončena. Některá antidepresiva potřebují postupné snižování dávek před úplným vysazením, jinak hrozí příznaky z vysazení. Nemělo by dojít k rychlejšímu vysazování než o 25 % dávky za jeden týden. To platí pro všechna TCA s cholinergním reboundem. TCA se obvykle snižují o 25 - 50 mg/den každé 2 - 3 dny, SSRI vyžadují postupné snižování po 1 - 2 týdnech.

Po vysazení je pacient upozorněn na příznaky rekurence poruchy. Časná detekce příznaků umožňuje časně zahájení léčby.

Pro některé pacienty není přerušování léčby po udržovací periodě vhodné nebo možné. Pro profylaktickou dlouhodobou léčbu je rozhodujícím faktorem chronicita onemocnění.

Profylaktická léčba je určena k zabránění rekurence deprese. K rizikovým faktorům rekurence patří vícečetné depresivní epizody v anamnéze, přetrvávání dystymních či reziduálních příznaků v udržovací fázi, komorbidita neafektivních psychických poruch a přítomnost somatického onemocnění.

Terapeutická odpověď na podávání antidepresiva se objevuje za 3 - 4 týdny. Pokud pacient hovoří o částečné odpovědi, může se v léčbě pokračovat a dá se čekat další zlepšování.

Kolem 30 – 45 % pacientů však na léčbu prvním antidepresivem nezareaguje nebo ji netoleruje. Plné remise dosáhne asi jen 30 – 50 % léčených.

K překonání rezistence na antidepresivní léčbu je k dispozici několik přístupů. Patří k nim prodloužení léčby, zvýšení dávky antidepresiva, změna antidepresiva, augmentace a kombinace antidepresiv, elektrokonvulzivní léčba, repetitivní transkraniální magnetická stimulace a psychoterapie.

V případech částečné terapeutické odezvy, když nejsou signály dalšího zlepšování, je vhodné uvažovat o kombinační či augmentační léčbě. Nejčastěji jsou k augmentaci používány lithium, atypická antipsychotika (AAP), trijodthyronin, stimulancia a buspiron.

Mechanismus účinku AAP v augmentaci AD není zcela jasný.

Kombinace AD dosahují v léčbě rezistentní deprese odpovědi u 2/3 pacientů. Použití kombinace nebo augmentace AD by mělo vycházet z logiky jejich mechanismu účinku. Kombinují se mechanismy účinku, nikoliv léky.

Použití nefarmakologické augmentace je nejvíce známo při přidání psychoterapie. Kombinovaná farmakoterapie a psychoterapie má významně větší efekt než kterákoliv léčba samotná [23, 25].

5.1 Farmakoterapie

Zavedení antidepresiv způsobilo revoluci v léčbě deprese a také v pohledu, jak této poruše porozumět.[23].

Antidepresiva jsou léky, jejichž primárním účinkem je ovlivnění patologicky smutné nálady [16].

Antidepresiva jsou léky první volby u všech typů deprese. Upravují aktivitu neuromodulátorů serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. Pomáhají vytvořit neurohormonální rovnováhu na neuronech v mozku, na kterých je v depresi nedostatek působků [1].

O pozdějším nástupu účinku musí být informován lékař, ale především pacient, který se může cítit po prvním požití léku zklamán až podveden, protože pociťuje tlumivé nebo nežádoucí, či žádné účinky [16].

Terapeutická účinnost jednotlivých antidepresiv je podobná, terapeutické odezvy dosáhne 50 – 75 % léčených pacientů. Rozdíly jsou ve frekvenci a intenzitě nežádoucích účinků. Důležitá je účinnost, rychlost nástupu účinku, výskyt a typ nežádoucích účinků, pohodlnost dávkování, předchozí zkušenosti s lékem, věk a tělesná hmotnost.

Antidepresiva dělíme z různých aspektů:

- do jednotlivých generací
- dle jejich časové posloupnosti - klasická, novější
- dle chemické struktury – tricyklické, heterocyklické
- dle mechanismu účinku - inhibice zpětného vychytávání monoaminů, inhibice biodegradace

Vyšší generace jsou specifitější, lépe snášená a více bezpečná [22].

Tabulka č.2: Rozdělení antidepresiv [16]

Inhibitory vychytávání monoaminů		
I. generace	tricyklicka, tetracyklicka	imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin, dosulepin
II. generace	Heterocyklicka	maprotilin
III. generace	SSRI	fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, paroxetin, sertralin, escitalopram
	SARI	trazodon
	NARI	reboxetin, atomoxetin
IV. generace	SNRI	venlafaxin, milnacipran, duloxetin
	NaSSa	mianserin, mirtazapin
	DNRI	bupropion
Inhibitory biodegradace		
	I.generace: neselektivní	Ireverzibilní- tranylcypromin
Inhibitory MAO	II.generace: selektivní	I-MAO-A: moklobemid I-MAO-B: selegilin
Ostatní	SRE RUI MASSA	tianeptin extrakt z třezalky agomelatin

5.1.1 Antidepresiva I. generace

První generaci představují tricyklická a tetracyklická antidepresiva. Jde o léky, které mají spolehlivý antidepresivní a analgetický účinek, který není selektivní. Akutní podání blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu, což vede ke zvýšenému množství těchto neurotransmiterů na synapsi a ke zvýšení transmise. Chronické podávání TCA vede je znečitlivění a snížení počtu beta adrenergních receptorů a snížení počtu receptorů pro serotonin 5 - HT₂. Většina TCA je účinnější v blokádě NA než S. Všechna TCA jsou srovnatelně účinná bez ohledu na jejich selektivitu nebo relativní potenciál pro blokádu zpětného vychytávání NA nebo S.

Indikacemi jsou depresivní poruchy, panické a fobické poruchy, úzkostné poruchy, posttraumatická stresová porucha, mentální bulimie a enuréza. Dále jsou určena pro léčbu těžkých a rezistentních forem deprese.

K doléčení depresivní epizody se doporučuje podávání antidepresiv ve stabilní dávce alespoň 6 měsíců. Nedoporučuje se podávat léčiva z této skupiny v léčbě bipolární deprese pro zvýšené riziko přesmyku do mánie.

Tato skupina antidepresiv má nejvýznamnější měrou vyjádřeny nežádoucí účinky.

Kontraindikací jsou srdeční onemocnění, zejména poruchy rytmu nebo srdeční insuficience, hypertenze, epilepsie, hypertrofie prostaty, glaukom, léčba inhibitory monoaminoxidázy (MAO) v posledních dvou týdnech, těhotenství, kojení.

TCA se nedoporučují podávat u nemocných s poruchami jaterních a ledvinných funkcí, u nemocných s krevní dyskrazií, porfyriemi, u starších osob, u diabetiků pro riziko rozkolísání hladiny glykémie a psychotickým nemocným pro riziko provokace paranoidně-halucinatorní symptomatologie.

Nežádoucí účinky jsou ortostatická hypotenze - nerozvine se při užívání TCA v nižším dávkování, sucho v ústech, zácpa, retence moči, poruchy akomodace, porucha erekce a ejakulace u mužů, snížení libida a narušení orgasmu u obou pohlaví, zvýšené riziko akutního glaukomu, zvýšení hmotnosti, zrychlené dýchání.

Tyto nežádoucí účinky přispívají k non-compliance a předčasnému ukončení léčby.

Mezi další problémy patří předávkování. To je velmi nebezpečné, protože může způsobit zástavu srdce, ventrikulární arytmii či fibrilaci, paralýzu střev a močového měchýře, křeče, koma.

TCA reagují s velkým počtem běžně užívaných léčiv včetně antihypertenziv, antihistaminik, anticholinergik, neuroleptik, perorálních antikoagulancií a alkoholu.

Kombinace s klonidinem, guanfacinem, guanadrelem a IMAO, vyvolává hypertenzní krizi.

Souběžné podání hormonů štítné žlázy je spojeno s rizikem vzniku tachykardie. TCA inhibují metabolismus warfarinu.

Náhlé vysazení TCA může způsobit abstinenční příznaky, mezi které patří bolesti hlavy, nauzea a malátnost [16].

Klomipramin

Klomipramin je derivát imipraminu. Má serotoninergní, méně noradrenergí efekt, současně působí anticholinergně, adrenolyticky a mírně antihistaminově.

Klomipramin je dále využíván v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy a předčasné ejakulace [16].

Amitriptilin

Amitriptilin má silněji vyznačený sedativní-antihistaminový, adrenolytický a anticholinergní účinek. Tyto účinky lze využít při zvládnání gastrointestinálních vegetativních obtíží jako je zvýšená střevní motilita, symptomy dráždivosti a mikrobiologicky neobjasnitelné průjmy.

Indikací pro amitriptilin je deprese, panické a fobické poruchy, poruchy pozornosti s hyperaktivitou, bulimie, enuréza, algické syndromy, insomnie.

Indikací amitriptilinu je navíc singultus a profylaxe migrény. Analgetický účinek se objevuje v průběhu jednoho týdne, antidepresivní účinek nastupuje opožděně, v průběhu 3 - 4 týdnů. U obsedantně kompulzivní poruchy a úzkostných poruch účinek nastupuje po 6 - 8 týdnech.

V nepsychiatrických indikacích účinkuje obvykle v nižších až polovičních dávkách.

Ve vyšších dávkách je třeba opatrnosti, zejména pro možnost provokace arytmií. Je kontraindikován u kardiaků [16].

Nortriptilin

Nortriptilin je metabolitem amitriptilinu. Převažuje u něj noradrenergí působení, působí tedy stimulačně. Působí rovněž kardiotoxicky [16].

Imipramin

Imipramin se metabolizuje na desipramin.

Po delším užívání se vyvíjí vlastní antidepresivní účinek, kdy se zlepšuje patologicky smutná nálada.

Kontraindikace imipraminu jsou agitovaně anxiózní deprese s nebezpečím suicidia, akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky a opiáty, glaukom s úzkým úhlem, adenom prostaty a onemocnění srdce, jater nebo ledvin [26].

Dosulepin

Dosulepin má větší noradrenergní působení, silné anticholinergní a antihistaminové působení.

Používá se v indikaci léčby deprese, noční enurézy a algických syndromů. Malé dávky mají především anxiolytický účinek [16].

Dibenzepin

Dibenzepin je tricyklické antidepresivum, u kterého převažuje noradrenergní účinek a má nízké serotoninergní, anticholinergní a antihistaminové působení [16].

5.1.2 Antidepresiva II. generace

Druhá generace se liší od tricyklických antidepresiv především nižšími anticholinergními účinky, což přineslo do jisté míry mírnější kontraindikace a menší spektrum nežádoucích účinků [16].

Maprotilin

Maprotilin je tetracyklické antidepresivum s vyšším noradrenergním a antihistaminovým sedativním účinkem a mírným anticholinergním působením.

Omezeně redukuje suicidální chování, přestože je určen k léčbě depresivních poruch. Další indikací maprotilinu je porucha pozornosti s hyperaktivitou [16].

Tabulka č.3: Antidepresiva I. a II.generace [16]

Název látky	Název preparátu	Dávka (mg/den)		
		počáteční	doporučená	maximální
amitriptilin	Amitriptilin 25 mg drg.	25-50	50- 150	200
dosulepin	Prothiaden 25 a 75 mg tbl.	25-50	50-150	225
klomipramin	Anafranil 25 a 75 mg tbl.	25-50	50-100	225
nortiptilin	Nortrilen 25 mg tbl.	25	50-100	150-200
dibenzepin	Noveril 240 mg tbl.	120-240	240-280	600
maprotilin	Ludiomil 25 a 75 mg tbl.	25-50	50-150	225

5.1.3 Antidepresiva III. generace

Třetí generaci antidepresiv představují selektivní blokátory zpětného vychytávání jen jednoho ze tří monoaminů – serotoninu (SSRI a SARI), noradrenalinu (NARI) či dopaminu (DARI).

5.1.3.1 SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SSRI jsou antidepresiva indikovaná také v léčbě panické ataky, generalizované úzkostné poruchy, obsedantně kompulzivních poruch a při poruchách příjmu potravy. Dále v léčbě posttraumatické stresové poruchy, premenstruální dysforie, dystymie a sociální fobie.

SSRI mají příznivý účinek a spolehlivou účinnost. Klinický účinek se odvíjí od zvýšené serotonergní aktivity, která může být limitována negativní zpětnou vazbou.

Chronické podávání SSRI způsobuje také snížení počtu beta adrenergických a serotonergických 5 – HT₂ receptorů. Dochází ke snížení aktivity noradrenalinových neuronů v locus coeruleus a tím působí SSRI antipanicogenně a antitraumaticky.

SSRI jsou léky první volby v indikacích stejných jako TCA. U depresivních poruch jsou srovnatelně účinné jako TCA s výjimkou těžkých a hospitalizovaných depresí.

Při dlouhodobém podávání působí profylakticky a snižují riziko výskytu následné depresivní epizody.

Jsou účinné u depresí rezistentních k TCA, dystymií a atypických depresí, snižují riziko suicidálního chování.

Jsou doporučeny jako léky první volby v léčbě organických depresí, při epilepsii, po traumatu CNS, po cévní mozkové příhodě (CMP) či infaktu myokardu (IM), při demencích. Méně vhodné jsou u Parkinsonovy choroby vzhledem k riziku zhoršení extrapyramidových projevů

SSRI mají nízkou afinitu k receptorům acetylcholinu, histaminu, a alfa adrenergickým receptorům, proto vyvolávají méně anticholinergních a kardiovaskulárních nežádoucích účinků než TCA.

Krátkodobé nežádoucí účinky jsou nevolnost, zvracení, únava, bolesti břicha, snížení chuti k jídlu až nechutenství.

Vzácně se vyskytují extrapyramidové účinky, tremor, akatizie, nervozita a tenze, agitovanost, nespavost, bolest hlavy.

Dlouhodobými nežádoucími účinky jsou poruchy spánku, přírůstek na váze a funkční sexuální obtíže jako jsou snížení libida, zpoždění ejakulace, anorgasmie, a to u mužů i u žen [16, 27].

Výjimečně mohou všechna SSRI způsobit podkožní krvácení a krvácení do trávicího traktu, a to zejména u starších osob.

SSRI mají nízké teratogenní působení, proto je možno je podávat v těhotenství i laktaci. Fluoxetin, sertralin a citalopram jsou spojeny s vyšším výskytem kongenitálních malformací. Celkem 20 – 30 % novorozenců, kteří jsou vystaveni působení SSRI v třetím trimestru gravidity, může trpět poruchami typu agitovanosti, zvýšeného svalového tonu, pohotovosti ke křečím a hyponatremií.

SSRI nejsou vhodná k léčbě pacientů, kteří trpí sexuální dysfunkcí, dlouhodobou insomnií, nočním myoklonem a agitovaností.

SSRI jsou zatíženy farmakokinetickými a farmakodynamickými interakcemi. Bez klinických interakcí jsou citalopram a sertralin. Fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin mohou zpomalovat metabolismus jiných léčiv.

Kombinace SSRI s jinými serotonergně působícími léky jako jsou IMAO a další antidepresiva SRI, SARI, SNRI, pethidin, tramadol, pentazocin, buspiron, tryptany, tryptofan, fenfluramin aj. se může projevit serotoninovým syndromem, který se rozvíjí během několika hodin. Symptomy se rozdělují do větších skupin na gastrointestinální, kardiovaskulární, neurologické, psychické a pocení a mydriáza. Gastrointestinální potíže zahrnují nauzeu, vomitus, diarheu, abdominální křeče. Mezi kardiovaskulární potíže patří hypertenze, tachykardie, kolaps. Mezi neurologické potíže patří tremor, myoklonus, hyperreflexie, svalový hypertonie. Mezi psychické potíže řadíme manický syndrom, agitovanost a iritabilitu. Syndrom je závažnou komplikací léčby, protože může mít letální zakončení [16].

Citalopram

Citalopram je vyráběn v racemické směsi. S - forma je podstatně účinnější v inhibici zpětného vychytávání serotoninu. Současně blokuje alfa 1 adrenoreceptory a účinkuje antihistaminově.

Indikacemi jsou depresivní poruchy všech typů, panická porucha, obsedantně kompulzivní porucha, dráždivý tračník, off label indikací je spastická emotivita neurologicky nemocných.

Je vhodný pro podávání u polymorbidních a starších nemocných s polypragmazií [16].

Fluoxetin

Fluoxetin je racemickou směsí S a R stereoizomerů, kdy R - forma je méně účinná v inhibici cytochromu P 450 (CYP 450). Fluoxetin je nejslabším inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu, ale jako jediný stimuluje 5 – HT₂ receptory, což vysvětluje nežádoucí účinky – nechutenství, agitovanost, anxieta, úbytek hmotnosti.

Fluoxetin má nejdelší vylučovací poločas SSRI, a to 3 dny. Jeho aktivní metabolit může při chronickém podávání přetrvávat v organismu několik týdnů.

Indikacemi, kromě depresivní poruchy, jsou panická porucha, sociální fobie, obsedantně kompulzivní porucha, mentální bulimie a posttraumatická stresová porucha.

Je účinný i v léčbě organických depresí, může však zhoršovat psychomotoriku u Parkinsonovy choroby.

Podávání fluoxetinu není vhodné u agitovaných depresí a u stavů s vysokým rizikem suicidia.

Byly zaznamenány toxické reakce při kombinování fluoxetinu s karbamazepinem, TCA, neuroleptiky nebo lithiem [16].

Fluvoxamin

Fluvoxamin se váže i na sigma receptory.

Je prokázána dobrá účinnost v léčbě OCD a v této indikaci je povoleno podávání i u dětí a adolescentů.

Z nežádoucích účinků se častěji vyskytují sedace, nauzea a tremor. Sedativní účinek lze využít u nemocných s poruchou usínání, proto je vhodné ho podávat navečer. [16].

Paroxetin

Paroxetin má i anticholinergní působení a inhibuje syntézu oxidu dusnatého.

Indikacemi jsou léčba lehkých a středně silných depresí, panická porucha, sociální fobie, obsedantně kompulzivní porucha a posttraumatická stresová porucha.

Nedoporučuje se podání u Parkinsonovy choroby a u organických depresí, a dále v těhotenství.

Z nežádoucích účinků se častěji vyskytují nauzea, tremor, pocení, sucho v ústech a může se objevit syndrom z odnětí při přerušení terapie [16].

Sertralin

Sertralin je nejsilnějším inhibítorem zpětného vychytávání serotoninu, a zároveň dopaminu. Blokuje slabě alfa 1 receptory, váže se i na sigma receptory.

Indikacemi kromě deprese jsou panická porucha, sociální fobie, posttraumatická stresová porucha a obsedantně kompulzivní porucha.

Je vhodným léčivem při polyfarmakoterapii [16].

5.1.3.2 ASRI – alosterická inhibice zpětného vychytávání serotoninu

Do této skupiny lze zařadit escitalopram.

Escitalopram

Escitalopram je purifikovaná S - forma citalopramu. Má méně nežádoucích účinků a více stimulační a anxiolytické působení.

Mechanismus účinku je duální. Váže se na alosterické vazebné místo i na primární vazebné místo serotoninového transportéru, což vede k déletrvajícím vazbám a tudíž k mohutnější inhibici.

Escitalopram neovlivňuje žádné postsynaptické receptory, neovlivňuje zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu.

Je prokázána účinnost u těžkých depresí a u depresí spojených s anxiózou, v prevenci relapsů a recidiv depresivní poruchy. Registrovaný je též pro léčbu úzkostných poruch, a to panické poruchy, generalizované úzkostné poruchy, OCD a sociální fobie.

Escitalopram je dobře tolerován, nežádoucí účinky se vyskytují v malé míře a jsou to nauzea, insomnie, somnolence, únavnost, průjem, sucho v ústech a poruchy ejakulace.

Kontraindikací je současné podávání IMAO a přecitlivělost k léku [16].

5.1.3.3 SARI – serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání

Trazodon

Trazodon selektivně inhibuje zpětný příjem serotoninu do nervového zakončení na presynaptické úrovni. Na postsynaptické úrovni působí jako antagonist serotoninových 5 – HT₂ receptorů. Vedle toho má další farmakologické účinky, jako je afinita k serotoninovým 5 - HT_{1A} a 5 - HT_{1C} receptorům. Trazodon je silným blokátorem alfa 1 receptorů.

Trazodon pozitivně ovlivňuje architekturu spánku, a to tak, že zkracuje dobu usínání, prodlužuje celkovou dobu a hloubku spánku, snižuje počet a trvání nočního

probouzení, nezkracuje rapid eye movement (REM) fázi, působí anxiolyticky a léčí sexuální dysfunkce po SSRI.

Indikací je léčba depresí různé etiologie, včetně typů provázených úzkostí, poruchami spánku nebo sexuálních dysfunkcí neorganického původu.

Trazodon má výrazně tlumivé účinky s prokázanou antidepresivní účinností.

Nevýhodou trazodonu je sklon vyvolávat sucho v ústech, nauzeu, závratě a ortostatickou hypotenzi. Při předávkování se vyskytly komorové arytmie.

K potlačení nespavosti a anxiозity se předepisuje v nižších dávkách, a to 25 - 100 mg. Při léčbě depresivní epizody se začíná s dávkou 50 mg a postupně dle snášenlivosti se dávka zvyšuje na 200 - 400 mg denně [9, 11].

5.1.3.4 NARI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu

Reboxetin

Reboxetin specificky inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu. Má stimulační účinek, a proto je vhodný pro léčbu inhibovaných depresí s únavou, hypersomnií, anhedonií a psychomotorickou retardací. Zlepšuje apatii, útlum, nemotivovanost a nepůsobí sedativně.

Nežádoucí účinky jsou insomnie, neklid, úzkost, tachykardie, hypotenze, cefalgie, dysurie, sucho v ústech, epileptické paroxysmy, zvýšení kortikoidních hormonů a prolaktinu.

Relativní kontraindikace jsou hypertrofie prostaty, srdeční onemocnění a hypertenze [16].

Atomoxetin

Jedná se o derivát fenoxypylaminu.

Mechanismus účinku souvisí s vysoce selektivní inhibicí presynaptického noradrenalinového transportéru. Dochází ke zvýšení NA v nefrontálním kortexu, nepřímo ovlivňuje také zvýšení dopaminu. Zvýšenou koncentrací NA zlepšuje soustředění a vigilitu, a tím redukuje hyperaktivitu.

V ČR se používá v indikaci léčby ADHD v dětství i dospělosti.

Z nežádoucích účinků se vyskytují nechutenství a snížení hmotnosti, nauzea a vomitus, závratě, suchost v ústech a u dospělých poruchy libida a erekce. Může mírně zvyšovat krevní tlak a zrychlovat puls.

Kontraindikováno je současné podávání IMAO [16].

Tabulka č.4: Antidepresiva III. generace [16]

Název látky	Název preparátu a LF	Dávka (mg/den)		
		počáteční	doporučená	maximální
SSRI				
citalopram	Seropram, Citalec 10, 20mg tbl., ampulky, kapky	10-20	20-50	60
fluoxetin	Deprex, Prozac, Flozet, Apo- fluoxetin 20 mg cps.	20	20-50	80
fluvoxamin	Fevarin 50 a 100mg tbl.	50	100-250	300
paroxetin	Serostat, Remood, Apo- parox 20 mg tbl.	10-20	20-50	60
sertralin	Zoloft, Asentra,, Serlift, 50 a 100 mg tbl	25-50	50-150	250
ASRI escitalopram	Cipralext 10 mg tbl	5-10	10	20-25
SARI- trazodon	Tritico 75 a 150 mg tbl	50	150	300
atomoxetin	Strattera	Užívaná dávka je nejčastěji 1,2 mg/kg/den (0,5-1,4 mg/kg/den)		

5.1.4 Antidepressiva IV. generace

Do této skupiny lze zařadit inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), noradrenergní a specificky serotonergní antidepressiva (NaSSA) a inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (DNRI).

5.1.4.1 SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SNRI inhibují zpětné vychytávání serotoninu, noradrenalinu a slaběji i dopaminu.

SNRI nepůsobí antihistaminově, anticholinergně ani adrenolyticky.

Preparáty se vyznačují krátkým biologickým poločasem, málo se váží na plazmatické bílkoviny, mají lineární farmakokinetiku, slabou inhibici CYP 450, a proto mají nízké riziko farmakokinetických interakcí.

SNRI jsou lépe snášena než TCA, oproti SSRI jsou zatíženy nežádoucími účinky, a to serotoninovými a nordrenalinovými. Serotoninové nežádoucí účinky jsou nauzea, vomitus, průjem, insomnie, tenze, sexuální dysfunkce; noradrenalinové nežádoucí účinky jsou agitovanost, anxieta, tachykardie, zvýšení krevního tlaku.

Snášitelnost jednotlivých SNRI antidepressiv je rozdílná [16].

Venlafaxin

Mechanismus účinku spočívá v blokádě zpětného vychytávání S, NA a slabě i D. Inhibice zpětného vychytávání S je pětkrát vyšší než NA. Jedná se o tzv. duální antidepressivum.

Venlafaxin je účinné antidepressivum bez ohledu na věk či pohlaví nemocných, tíži deprese a přítomnost či nepřítomnost melancholických rysů. Venlafaxin je účinný u farmakorezistentních depresí a také při dlouhodobé profylaxi. Použití venlafaxinu se doporučuje i k terapii těžkých forem depresí. Další indikace jsou generalizovaná úzkostná porucha a algické syndromy.

Nežádoucí účinky jsou nauzea, cefalea, somnolence, sucho v ústech, závratě, insomnie, obstipace, zvýšené pocení a nervozita. Může dojít ke snížení tělesné

hmotnosti. Venlafaxin ovlivňuje spánkovou architekturu, prodlužuje sice latenci REM, ale zkracuje celkové trvání REM fáze. Při vyšším dávkování může dojít ke zvýšení diastolického tlaku, proto je nutno pravidelně monitorovat krevní tlak. Vzácnou komplikací při podávání vysokých dávek venlafaxinu je kardiomyopatie.

Léčba venlafaxinem nelze kombinovat s podáním IMAO, protože může dojít k serotoninovému syndromu, hypertenzní krizi nebo deliriu.

Venlafaxin je kontraindikován při přecitlivělosti na složení přípravku, v těhotenství, laktaci a u dětí do 18 let [16, 26, 28, 29].

Duloxetin

Duloxetin je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Jeho indikací jsou depresivní porucha, diabetická periferní neuropatická bolest a stresová inkontinence moči.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou nevolnost, suchost v ústech a zácpa. Obvykle se objevují na začátku léčby a během pokračující léčby většinou ustupují.

Při ukončení léčby duloxetinem byly zaznamenány příznaky z vysazení. Mezi ně patří závrať, nevolnost, nespavost, bolest hlavy a úzkost. Zvýšení tlaku, pokud se vyskytne, je jen nízké.

Duloxetin by neměl být užíván v kombinaci s neselektivními ireverzibilními IMAO, a to v období pěti dnů před podáním IMAO nebo po dobu nejméně 14 dní po ukončení léčby IMAO. Dále je třeba dbát opatrnosti při současném podávání duloxetinu se SSRI, TCA, třezalkou, venlafaxinem nebo triptany, tramadolem, pethidinem a tryptofanem [16, 30].

Milnacipran

Milnacipran je antidepresivum s duálním účinkem. Mechanismus účinku spočívá v selektivní simultánní inhibici zpětného vychytávání S a NA, s převahou NA působení.

Účinnost milnacipranu je srovnatelná s TCA a SSRI.

Milnacipran nepůsobí na kognitivní funkce a má malý sedativní účinek. U pacientů, kteří jsou léčeni milnacipranem, se zlepšují poruchy spánku: snižuje se latenční čas usínání a počet nočních probouzení, zvyšuje se také latence nástupu paradoxního spánku a prodlužuje se celkové trvání spánku.

Vhodný je u nemocných, kteří nejsou kompenzováni na dosavadní terapii nebo ji netolerují, dále u těch, kde je nežádoucí sedace během dne, dále kde je potřeba rychlého nástupu účinku, u nemocných inhibovaných, hypersomnických, u nemocných s tělesnými nemocemi, s výjimkou hypertoniků.

Nežádoucí účinky bývají slabě vyjádřené a vyskytují se zejména v počátku léčby. Mezi časté nežádoucí účinky patří závratě, nadměrné pocení, úzkost, návaly horka a dysurie, méně časté jsou nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa a tremor, bušení srdce a agitace.

Opatrnosti a pravidelných kontrol TK je třeba u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními, s kardiologickou léčbou pro riziko výskytu nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Milnacipran je bezpečným lékem při předávkování, jehož riziko je sníženo dávkovým účinkem ve vysokých dávkách. Hlavními příznaky jsou zvracení, respirační potíže a tachykardie. Při terapii předávkování lze použít hemodialýzu. Po masivní dávce kolem 2 g a v kombinaci s jinými léky byla popsána ospalost, hyperkapnie a poruchy vědomí.

Milnacipran je kontraindikován u antidepresiv, která ovlivňují zpětné vychytávání S a NA. Dále je kontraindikován při současném podání milnacipranu a IMAO, pro riziko rozvoje serotoninového syndromu, eventuálně paroxysmální hypertenze a arytmií.

Opatrnosti je třeba při léčbě 5 – HT_{1D} agonisty, mezi něž patří nová antimigrenika – triptany pro riziko rozvoje hypertenze a koronárních arterií.

Dále je třeba opatrnosti při současné léčbě dioxinem, kde je riziko potenciace hemodynamických účinků [16, 31].

5.1.4.2 NaSSa – Noradrenergní a specificky serotonergní antidepresiva

Mianserin

Mianserin je tetracyklické antidepresivum. Někteří autoři jej řadí výhradně mezi alfa 2 blokátory. Mianserin inhibuje i postsynaptické alfa 1 receptory, serotoninové 5 – HT₂ receptory a histaminové H1 receptory.

Mianserin působí antidepresivně, anxiolyticky, sedativně, hypnoticky a analgeticky.

Výhodné podání mianserinu je u nemocných s depresí a komorbidní anxiétou a tenzí. Zlepšuje sexuální dysfunkce vyvolané SSRI.

K nežádoucím účinkům patří únava a spavost, pocení a edémy. Velmi vzácným nežádoucím účinkem je agranulocytóza.

Nesmí být podáván současně s IMAO pro riziko hypertenzní krize [16].

Mirtazapin

Mirtazapin je označován jako dualistické antidepresivum, které působí blokadou presynaptických alfa 2 a auto a hetero receptorů na NA neuronech zvýšením NA v synapsi, následně stimulací alfa 1 receptorů a současně blokadou alfa 2 receptorů na serotoninových neuronech vyvolá zvýšenou dostupnost S. Mirtazapin neinhibuje zpětné vychytávání NA a S. Blokadou postsynaptických 5 – HT₂ a 5 - HT₃ receptorů blokuje rozvoj serotoninových nežádoucích účinků. Dále působí antihistaminově.

Blokáda 5 – HT₃ serotoninových receptorů má za následek chybění nežádoucích účinků jako je nauzea, bolest hlavy a zvracení. Blokáda 5 - HT₂ receptorů je prostředníkem pozitivního efektu na spánkovou architekturu a efektu anxiolytického, také zabraňuje vzniku agitace, neklidu a sexuálních dysfunkcí.

Mezi nežádoucí účinky patří sucho v ústech, pocení a zvýšení hmotnosti. Mirtazapin nenarušuje trvání fáze REM, prodlužuje celkovou dobu trvání REM spánku, prodlužuje stádium 3 spánku i celkovou dobu spánku.

Problematické je riziko útlumu kostní dřeně, které se může projevit agranulocytopenií až agranulocytózou, zpravidla po 4 - 6 týdnech léčby, a je považováno za reverzibilní. Toto riziko vyžaduje sledování pacienta lékařem a kontroly krevního obrazu.

Při náhlém vysazení se může projevit syndrom z odnětí, který se může projevit závratěmi, nauzeou, paresteziemi, cefaleou, únavou, insomnií a anxiétou.

Mirtazapin je substrátem izoenzymů CYP 450 a má pouze jeden aktivní metabolit.

Mirtazapin nelze kombinovat s IMAO. Opatrnosti je třeba při současném podání benzodiazepinů a alkoholu pro ovlivnění psychomotoriky [16, 32].

5.1.4.3 DNRI – inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu

Bupropion

Bupropion je selektivní inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a spolu se svým metabolitem hydroxybupropionem též noradrenalinu. Patří mezi duální antidepresiva.

Indikací je léčba depresivní poruchy a odvykání kouření.

Bupropion je obvykle dobře snášen. Nežádoucími účinky jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa, suchost v ústech, nespavost, agitovanost, úzkost, závratě, třes, zvýšené pocení, bolest svalů. Méně často se vyskytuje únava, bolesti hlavy, tinitus, palpitate, poruchy chuti, polakisurie, alergické kožní reakce a vzácně se vyskytuje zmatenost, halucinace, neschopnost koncentrace, epileptické paroxysmy, poruchy vidění.

Mezi kontraindikace patří přecitlivělost na bupropion, intoxikace léčivou tlumící CNS, požívání alkoholu v průběhu terapie, terapie IMAO a období 14 dnů po jejím ukončení, epilepsie nebo stavy se zvýšeným rizikem vzniku epileptických paroxysmů, podání pacientům mladším 18 let, laktace. Opatrnosti je třeba u maniodepresivní psychózy v anamnéze, u těžšího kardiovaskulárního onemocnění, u těžších poruch funkce jater nebo ledvin, v graviditě.

Inhibicí biotransformace na izoenzymu CYP 2B6 ovlivňuje farmakokinetické vlastnosti cyclofosfamidů a ifosfamidů.

Plazmatické hladiny bupropionu snižují barbituráty, fenytoin a karbamazepin. Současné podání zolpidemu zvyšuje riziko halucinací. Při současném podávání xantinů, tricyklických antidepresiv, trazodonu, maprotilinu, fluoxetinu, solí lithia, fenothiazinů,

thioxanthenů, haloperidolu, klozapinu nebo kortikosteroidů může dojít ke vzniku epileptických paroxysmů.

Při předávkování je relativně bezpečný. Má malé riziko sexuálních poruch a nižší riziko kardiovaskulárních účinků, ortostatické hypotenze a anticholinergních účinků.

Jelikož působí dopaminergně, je vhodný u depresivních pacientů s Parkinsonovou chorobou nebo k léčbě ADHD, zvláště v případech, kde dochází k nadužívání návykových látek [16].

Tabulka č.5: IV.generace antidepresiv [16]

Název látky	Název preparátu a LF	Dávka (mg/den)		
		počáteční	doporučená	maximální
SNRI venlafaxin	Efectin 50, 75, 150 mg tbl	50	75-150	300
duloxetin	Cymbalta 60 mg tbl	60	60	120
milnacipran	Ixel 25 a 50 mg tbl	50	100	150
NaSSa mianserin	Miabene, Lerivon 30 a 60 mg tbl	30	60-90	120
mirtazapin	Remeron, Esprital, 15, 30, 45 mg tbl	15-30	30-60	90
DNRI bupropion	Wellbutrin 150 mg tbl	75-150	300	450

5.1.5 Inhibitory zpětného vychytávání- RUI

Hypericum perforatum

Extrakt z třezalky tečkované obsahuje více než 20 aktivních látek. Antidepresivně působí hyperforin, hypericiny a flavonoidy. Za antidepresivní působení je považován hlavně hyperforin.

Mechanismus účinku spočívá v inhibici reuptake serotoninu, noradrenalinu, dopaminu, GABA (kyseliny γ – aminomáselné) a glutamátu.

Extrakt z třezalky má srovnatelný účinek jako TCA a SSRI u nemocných s lehkí a středně těžkou depresivní poruchou.

Oproti syntetickým preparátům se vyskytlo méně nežádoucích účinků, nebyla pozorována přílišná sedace, kardiotoxita, zvýšení hmotnosti či narušení kognitivních funkcí.

Při vyšších dávkách působí třezalka fototoxicky. Je silným induktorem izoenzymu CYP 450 3A4, a proto by se neměla kombinovat se substráty tohoto izoenzymu.

V těhotenství a laktaci se podávání nedoporučuje [16].

5.1.6 SRE – stimulanty zpětného vychytávání serotoninu

Tianeptin

Tianeptin patří k novějším antidepresivům s odlišným mechanismem účinku. Tianeptin tlumí odpověď osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky, tím zvyšuje rezistenci na stres, zlepšuje adaptaci na nové, neočekávané situace a působí proti změnám chování vyvolaných stresem. Tianeptin paradoxně zvyšuje zpětné vychytávání serotoninu bez ovlivnění vychytávání, uvolňování nebo vazebnosti jiných neurotransmiterů [33].

Strukturálně se řadí mezi tricyklická antidepresiva.

Je indikován při léčbě neurotických a reaktivních depresí, úzkostných reaktivních stavů s psychosomatickými projevy a depresivních stavů u alkoholiků během abstinence [16].

Tianeptin neovlivňuje kardiovaskulární systém, nemá anticholinergní nežádoucí účinky, neovlivňuje negativně spánek ani bdělost, nevyvolává změny hmotnosti, vykazuje nižší výskyt sexuálních potíží. Má minimální počet lékových interakcí.

Je dobře snášen i při předávkování, u nemocných s jaterní cirhózou, po cévní mozkové příhodě, po IM či srdečním selhání, u epilepsií, u glaukomu či adenomu prostaty [33].

5.1.7 MASSA – agonisté melatoninových receptorů a antagonisté serotoninových receptorů

Agomelatin

Agomelatin představuje novou generaci antidepresiv s unikátním receptorovým profilem. Agomelatin je syntetickým derivátem melatoninu.

Mechanismus účinku spočívá ve stimulaci melatoninových MT 1 a MT 2 receptorů, dále působí antagonisticky na 5 – HT_{2C} a 5 – HT_{2B} receptorech, což vede nepřímo ke zvýšení dopaminu a noradrenalinu ve frontokortikální oblasti a hippocampu.

Zlepšuje insomnií, suicidalitu a psychické symptomy úzkosti.

Mezi nežádoucí účinky patří cefalea, nauzea, somnolence a anxieta.

Nepůsobí anticholinergně, neprodlužuje QT interval, neovlivňuje TK ani pulz, nevyvolává sedaci ani přírůstek hmotnosti, nevyvolává sexuální dysfunkci, neovlivňuje laboratorní hodnoty, nemá známé interakce s ostatními léky ani s alkoholem. Nevyskytuje se riziko závislosti, nevyvolává syndrom z vysazení.

Nedoporučuje se v graviditě a laktaci pro nedostatek informací [16].

5.1.8 Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

IMAO byly prvními účinnými a specifickými antidepresivy. Jsou určeny pro léčbu farmakorezistentních nebo atypických depresí. Jsou považovány za přípravky druhé volby.

IMAO brání degradaci neurotransmiterů intracelulárně. Inhibice monoaminoxidázy (MAO) vede ke zvýšení centrální synaptické hladiny NA a S. Chronické podávání IMAO vede ke znečtivění a snížení počtu beta adrenergických a 5 – HT₂ receptorů, stejně jako u TCA.

Antidepresivní účinek je srovnatelný s TCA.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří hypertenzní krize, zejména u pacientů, kteří požili větší množství sympatomimetických aminů např. tyramin.

Dalšími nežádoucími účinky jsou cholinergní účinky, ortostatická hypotenze, nervozita, hyperaktivita, rozčilení, zmatenost, poruchy spánku, přírůstek na váze a sexuální nežádoucí účinky [16].

Moclobemid

Moclobemid se používá v léčbě lehčích a středně těžkých forem depresí s útlumem a anhedonií, u dystymie, sociální fobie a panické poruchy.

Je srovnatelně účinný jako TCA a SSRI a snášen lépe než TCA a stejně dobře jako TCA.

Z nežádoucích účinků se vyskytuje nauzea.

Současné podání léků se sympatomimetickými a serotoninergními účinky by mohlo vést k rozvoji hypertenzní krize či serotoninového syndromu [16].

Selegilin

Selegilin je inhibitor monoaminoxidázy B (I - MAO - B) a používá se jako antiparkinsonikum. [16]

Tabulka č.6: Jiná antidepresiva [16]

Generický název a mechanismus účinku	Firemní název	Dávka (mg/den)		
		počáteční	doporučená	maximální
extrakt z třezalky	Jarsin a další	1200	1200-1800	Do 3000
tianeptin	Coaxil 12,5 mg tbl	25	37,5	37,5
moclobemid RIMA	Aurorix 150 a 300 mg tbl	150	150-600	900

Vysvětlivky: RIMA – reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy A

5.2 Psychoterapie

Psychoterapií se označují takové formy léčby, při kterých se používají psychologické poznatky. Jádrem všech psychoterapeutických postupů je podpora zdravých částí osobnosti.

Psychoterapeut pomáhá postiženému porozumět tomu, co se děje, oddělit zdravé prožívání od nemocného, omezit, ohraničit a zmírnit nebo odstranit patologické prožitky, znovuobjevit žebříček hodnot, podpořit a rozvinout vše zdravé, nalézt znovu přiměřenou a přirozenou důvěru v sebe i svět kolem, vytvořit pocit bezpečí, samozřejmosti a přirozené kontroly nad svým životem, najít cesty, jak překonat současné životní problémy [1].

Psychoterapie pomáhá hlouběji porozumět, co se s člověkem v depresi děje. Učí, jakým způsobem zacházet s příznaky a problémy v životě. Psychoterapeutický přístup poskytuje určitý ochraňující prostor, ve kterém nemocný může projevit a vyjádřit, co ho trápí.

Psychoterapie zkracuje dobu léčby a u lehkých forem depresí je schopna pomoci i bez léků [14].

Psychoterapeutické metody by měli být rovnocenně zvažovány při první volbě léčby, zejména u pacientů, kteří tento způsob léčby preferují. Pokud není žádné zřetelné zlepšení po 6-8 týdnech nebo není-li dosaženo remise do 12 týdnů, je doporučeno nasazení antidepresiv.

Význam psychoterapie v dlouhodobé léčbě deprese není dostatečně prozkoumán. Studie v posledních letech potvrzují, že nejlepších léčebných výsledků u deprese je dosahováno při kombinaci farmakoterapie a psychoterapie [18].

Jádrem všech psychoterapeutických postupů je podpora zdravých částí osobnosti, které jsou vždy přítomné [14].

Nejčastěji používané krátkodobé strukturované formy psychoterapie jsou:

- Kognitivně-behaviorální terapie
- Manželská terapie
- Krátká dynamická psychoterapie
- Rogersovská psychoterapie

5.2.1 Kognitivně-behaviorální terapie

Terapeut pracuje s kognitivními (rozumovými) funkcemi pacienta, ale i s jeho chováním (behaviorálními projevy). Pracuje zde technikami identifikace a zpochybňování negativních myšlenek a různých myšlenkových omylů. Terapeut se snaží naučit pacienta myslet pozitivně.

Z behaviorálních technik se používá tzv. selfmonitoring nálady, kdy pacient zaznamenává stupně své nálady a pozoruje, jak se jeho nálada mění a které aktivity na to mají vliv. Pacient se dále učí vyhledávat příjemné aktivity, které ho vedou k pocitům radosti a spokojenosti a zlepšují mu náladu.

Tato terapie je orientovaná na symptom, nepracuje s hlubšími vrstvami pacientovy psychiky. Klade důraz na řešení současného problému [13].

Kognitivně behaviorální terapie patří k nejúspěšnějším psychoterapiím deprese. U lehkých a středně těžkých forem depresí patří mezi léčby první volby. U hlubokých depresí však tento postup nestačí a musí být kombinován s farmakoterapií [14].

5.2.2 Rodinná nebo manželská terapie

Je důležité, aby do terapie deprese byli zapojeni i rodinní příslušníci. Je potřebné vytvořit v rodině příznivé klima bez prudkých emocí, hádek, výčitek, což bývá někdy obtížné. Je třeba si uvědomit, že depresivní porucha je nemoc, kterou nelze zavinit zvenku.

Kvalitní rodinná terapie se snaží zklidnit vztahy v rodině a pomáhá nalézt rovnováhu pro všechny členy rodiny [1].

5.2.3 Dynamická psychoterapie

Dynamická psychoterapie pomáhá pacientovi, aby porozuměl svému podílu na opakujících se problémech a souvislostem mezi současným nepříznivým chováním, postojem či prožíváním a významnými minulými zážitky.

Směřuje k dosažení náhledu, k prožití emoční zkušenosti, přezkoušení nového chování na základě opravených postojů a dosažení úspěšné adaptace [34].

5.2.4 Rogersovská terapie

Vychází z klienta a podněcuje jeho samostatný vývoj. Terapie probíhá otevřeným rozhovorem, při kterém se terapeut snaží vcítit do pacienta, plně ho respektuje, podporuje jeho otevřené sebeprojevení a současně může autenticky projevit své pocity. Úkolem terapie je uvolnit cestu existujícím možnostem v klientovi. Je třeba vytvořit příznivou bezpečnou atmosféru, aby se pacient vyznal ve svých potřebách a přáních [34].

5.3 Další možnosti léčby deprese

5.3.1 Fototerapie

Nejméně 2000 let je již znám příznivý účinek světla na náladu. Poměrně velké procento lidí trpí na podzim a v zimě únavou, poruchami spánku a poruchami příjmu potravy. Tento stav bývá nazýván zimní depresí. Pokud jsou příznaky významněji vyjádřeny, jedná se o tzv. sezónní afektivní poruchu, která se projevuje především únavou, zvýšenou potřebou spánku a přejídáním se. V tomto případě je velmi vhodná fototerapie, někdy v monoterapii, jindy v kombinaci s antidepressivy.

Fototerapii lze využít při léčbě dětí, mladistvých a jedinců vyššího věku, u kterých jsou některá psychofarmaka kontraindikována.

Jediným nežádoucím účinkem jsou počáteční hypomanické stavy, které se však po několika sezeních normalizují

Princip fototerapie je poměrně jednoduchý. Úbytek denního světla je nahrazen umělým zdrojem, který musí vyzařovat spektrum světelného záření co nejbližší dennímu světlu. Pacienti sedávají před zdrojem tak, aby světlo dopadalo do očí. Zdroj je umístěn na stole nebo na podlaze ve vzdálenosti 60-90 cm od pacienta.

Nejvhodnější dobou pro fototerapii je ráno, co nejdříve po probuzení a později odpoledne jako prodloužení světlého období dne.

Terapie se provádí po dobu 30 minut, formou světelné lázně světlem o intenzitě 10 000 luxů.

Pacienti si mohou při léčbě např. i číst, pouze by měli alespoň jednou za minutu pohlédnout do zdroje světla.

Fototerapie je používána zejména:

- při léčbě abnormit v denním rytmu – k normalizaci brzkého probouzení spolu s lepší náladou během dne
- proti pocitu únavy a usínání přes den (i při únavovém syndromu)
- ke zvýšení efektivity spánku, jeho zlepšení a normalizaci
- ke zvýšení pozornosti, zlepšení nálady, motivace, veselí, svěžesti, koncentrace a chuti k jídlu
- u Alzheimerovy choroby a ostatních typů demencí bylo popisováno zlepšení stavu, roztříštěných denních i nočních aktivit, zvýšení pozornosti a chuti k jídlu
- při jakékoli poruše biologických hodin, jejichž následkem bývá bolest hlavy, bolesti svalů, poruchy spánku, deprese, úzkost, poruchy příjmu potravy (bulimie, anorexie, zvýšená chuť na sladké s následným přírůstkem na váze)
- proti únavě obecně, ale zejména u rekonvalescentů a jedinců po radiační terapii nebo chemoterapii
- u pásového posunu během cestování, při poruše vyvolané změnami cirkadiálních rytmů
- při thyreopatiích provázených poruchami hladin hormonů štítné žlázy
- jako z dalších pozitivních účinků bývá popisováno zlepšení zraku a kožních problémů

Při fototerapii je důležité dodržovat správné denní rytmy a předepsané časové úseky určené k aplikaci.

V indikovaných případech lze kombinovat fototerapii s melatoninem, SSRI a psychoterapií.

Metodou, kterou lze úspěšně kombinovat s fototerapií, je spánková deprivace. Doporučuje se u hospitalizovaných pacientů rezistentních k psychofarmakům [16].

5.3.2 Elektrokonvulzivní terapie (EKT)

Mechanismus účinku nebyl uspokojivě vysvětlen. EKT vyvolává mnoho změn na různých úrovních a je těžké odlišit specifické změny od nespecifických. EKT zasahuje do funkce řady mediátorových systémů velmi účinně. Mění funkce neurotransmiterů a je přítomna i kombinace změn jednotlivých systémů podobně jako při terapii psychofarmaky. Dochází k uvolnění katecholaminů a následnému snížení počtu receptorů.

EKT je indikována tam, kde je potřeba rychlý účinek, kde jiné terapie přinášejí vysoké riziko, pokud je pacient farmakorezistentní nebo pokud je úspěch EKT v anamnéze.

EKT je účinná pro všechny podtypy deprese. EKT je indikována u závažné depresivní symptomatiky, kde jsou přítomny bludy, agitovanost a sebevražednost. Účinnost je 80-90%. U méně závažných depresí patří EKT mezi alternativy léčby při farmakorezistenci a EKT je účinná v 50-60%.

U pacientů s kardiovaskulárními problémy se používá tzv. kardiálně modifikované EKT, kdy se profylakticky podává nifedipin.

EKT je dále účinná pro všechny typy mánií, u katatonní formy schizofrenie je lékem první volby, dále je indikována i u organických duševních poruch včetně delirantních stavů různé etiologie, u Parkinsonovy nemoci, v léčbě tarditivních dyskinéz, u epilepsie dochází ke zvýšení prahu záchvatové pohotovosti a antikonvulzivnímu účinku [16].

EKT může být důležitou alternativou pro léčbu deprese u starších lidí, u kterých antidepressiva mají mnoho vedlejších účinků, a které mohou limitovat efektivitu léčby deprese [35].

Za absolutní kontraindikace se považují zvýšený nitrolební tlak, akutní centrální mozková příhoda, nesnášenlivost anestetika. Je nutné zvážit míru rizika a míru přínosu terapie podle stavu pacienta.

Relativní kontraindikace jsou:

- kardiovaskulární – infarkt myokardu během předcházejících třech měsíců, závažná angina pectoris nebo srdeční selhávání, aneurysma velkých cév
- ortopedické – závažná osteoporóza, velké zlomeniny
- plicní – těžké akutní nebo chronické plicní choroby
- neurologické – centrální mozková příhoda během předcházejících třech měsíců
- jiné – závažná onemocnění štítné žlázy, závažná forma perniciózní anémie

Při většině těchto onemocnění se EKT může provádět za pečlivého monitorování.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest hlavy, nevolnost od žaludku, nepříjemné vzpomínky na dušení, pocit slabosti a někdy svalové bolesti. Subjektivně nepříjemně jsou vnímány pocity zmatku a ztráty paměti, které souvisí s poruchami amnestických a kognitivních funkcí.

U kardiovaskulárních chorob se provádí monitorování tlaku, pulzu, dechové frekvence a elektrokardiogram (EKG) během EKT [16].

Je potřeba věnovat pečlivou pozornost pacientům, kteří mají prodloužený interval QTc na EKG a procházejí EKT, což neznamená definitivní vyloučení z probíhající EKT [36].

U dětí mladších dvanácti let by EKT měla být indikována pouze ve vážných případech terapeutického neúspěchu [16].

EKT je považována za bezpečnou a účinnou léčbu při léčbě závažných poruch nálad v průběhu těhotenství. Nicméně je pro lékaře náročné rozhodování o EKT v této speciální populaci. To je způsobeno jednak rizikem neléčených nebo nedostatečně léčených duševních chorob pro matku i pro plod, stejně jako rizikem komplikací EKT během těhotenství [37].

Při souběžné farmakoterapii se doporučuje postupně vysadit co nejvíce psychofarmak před zahájením terapie EKT [16].

5.3.3 Pohybová aktivita

Pravidelná pohybová aktivita může zlepšovat nejen průběh řady somatických onemocnění, ale i potíží psychických.

Mechanismus účinku na psychiku je nejasný. Pravděpodobně se jedná o řadu faktorů, především biologické a behaviorální.

Fyziologické hypotézy působení vycházely z možnosti ovlivnění hladin endogenních opioidů, což nebylo potvrzeno. Další možností by mohlo být ovlivnění nabídky centrálních neurotransmiterů, například zvýšení hladiny serotoninu nebo ovlivnění vylučování hormonů, zejména kortizolu, adrenalinu a noradrenalinu.

Psychologické hypotézy působení vycházejí především z kognitivně behaviorální teorie. Pohyb vede ke zvýšení sebedůvěry, pocitu vlastní kompetence a ke zlepšování nálady. Pozitivní vliv má celková úprava životosprávy a spánku. Významným faktorem je odpoutání pozornosti od vlastních potíží. Svalová aktivita napomáhá rozptýlit potlačené pocity frustrace, hněvu i agresivity.

Dlouhodobá pohybová aktivita i při menší intenzitě zátěže zlepšuje kognitivní funkce a zmírňuje jejich úbytek u starších osob, zlepšuje pocit celkového psychického zdraví, zvyšuje odolnost vůči stresu.

Výhodou tělesného cvičení je, že má minimální nežádoucí účinky a má pozitivní vliv na další komorbidní somatická onemocnění. Zároveň může vést k snížení nákladů na léčbu.

Nežádoucí účinky jsou riziko přetrénování, v případě cvičení nad doporučenou nebo individuálně adekvátní intenzitu. Přetrénování se projevuje vyčerpáním, úbytkem váhy, ztrátou chuti k jídlu, podrážděností, bolestmi svalů.

Intenzita cvičení by měla dosahovat 60 – 75 % maximální tepové frekvence při trvání alespoň 30 minut o frekvenci 3x týdně. K dosažení terapeutického efektu by měla trvat nejméně 10 - 12 týdnů [38].

5.3.4 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Transkraniální magnetická stimulace představuje poměrně novou metodu, která je užívána v neurofyziologickém výzkumu, ve kterém pomáhá měřit různé kortikální fenomény včetně kortikální inhibice a plasticity, a dále se uplatňuje v diagnostice a léčbě některých neuropsychiatrických poruch [16].

Použití rTMS pro léčbu deprese bylo poprvé navrženo v roce 1993 a bylo schváleno v USA Food and Drug Administration v říjnu 2008 [39].

Tato metoda je založena na Faradayově zákoně elektromagnetické indukce, který říká, že v okolí cívky, ve které probíhá časově proměnný primární elektrický proud, se vytváří proměnné magnetické pole, které je schopno indukovat sekundární elektrický proud ve vodičích, které se nacházejí v jeho blízkosti. Tímto vodičem může být i mozek pacienta. Indukovaný sekundární elektrický proud má opačný směr než proud primární podle Lenzova zákona.

Magnetické pulzy mohou být aplikovány jednotlivě nebo v párech s několika milisekundovou pauzou mezi nimi anebo opakovaně v sekvenci trvající sekundy až minuty (rTMS).

Podle frekvence se dělí na nízkofrekvenční o frekvenci 1 Hz za sekundu a méně, a vysokofrekvenční o frekvenci vyšší než 1 Hz.

Dalším parametrem stimulace je její intenzita udávaná v procentech individuálního klidového motorického prahu. Motorický práh je definován jako nejnižší intenzita stimulace, která v případě její aplikace na motorický index vyvolá kontrakci svalu alespoň v pěti z deseti po sobě následujících pokusech. Nejčastěji užívaná intenzita stimulace se pak pohybuje mezi 80 – 120% individuálního klidového motorického prahu.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je bezpečná a dobře tolerovaná léčebná metoda [16].

Levá prefrontální rTMS může denně léčit pacienty s akutní depresí, ale ne s unipolárním onemocněním [39].

K absolutním kontraindikacím vysokofrekvenční rTMS patří anamnéza epilepsie a zvýšené riziko vyvolání epileptického záchvatu, jako např. zvýšený intrakraniální tlak, užívání léků snižujících záchvatový práh, proběhlá ischemie mozku či patologický záznam na EEG.

K dalším absolutním kontraindikacím vysokofrekvenční i nízkofrekvenční rTMS patří implantovaný kov v kraniu vyjma úst, a dále implantovaný pacemaker, nebo léková pumpa.

K relativním kontraindikacím patří těhotenství [16].

Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je vyvolání epileptického paroxysmu i u jedinců bez predispozic. Dalším nežádoucím účinkem je bolest v místě stimulace během její aplikace [40].

5.3.5 Vagová stimulace (VNS)

Stimulace nervus vagus je zajímavý nový přístup k léčbě neuropsychiatrických onemocnění ve třídě mozkových stimulačních zařízení, někdy nazývané jako neuromodulátory [41].

Stimulace nervus vagus byla poprvé vyzkoušena v terapii refrakterní epilepsie. Dosavadní klinické studie potvrzují, že léčba je účinná u refrakterní epilepsie, rezistentní deprese, redukuje sebevražedné chování, zlepšuje paměť u pacientů s Alzheimerovou chorobou a stimulace pozitivně ovlivňuje spánek a téměř u poloviny pacientů zlepšuje náladu.

Předpoklady pro účinnost VNS v léčbě deprese jsou zlepšování nálady a kognitivních funkcí u epileptiků léčených VNS, účinnost antiepileptických léků v léčbě afektivních poruch a přítomností antiepileptického účinku u VNS. VNS dále ovlivňuje metabolismus a funkci limbických struktur obdobným způsobem jako antidepresiva. Zvířecí i humánní studie prokazují, že VNS ovlivňuje koncentraci neurotransmiterů v CNS a v poslední řadě anatomické propojení levého nervus vagus se strukturami sdruženými s rozvojem poruch nálady [16].

Při VNS, bateriemi napájený generátor implantovaný v hrudní stěně připojuje drátek ovinutý kolem vagového nervu v krku, a posílá přerušované pulzy elektrické energie podél nervu přímo do mozku [41].

Chirurgicky implantovaný pulzní generátor vysílá elektrické pulzy k elektrodě přichycené k levé větvi nervus vagus v krční oblasti.

Mechanismus účinku VNS není zcela jasný. Předpokládají se tři teorie. První teorií tzv. teorie přímého spojení předpokládá, že protizáchvatový efekt VNS je způsoben zvyšováním prahů spojů do nukleus tractus solitarii a do jiných mozkových struktur. Druhá teorie předpokládá, že chronická vagová stimulace zvyšuje množství

inhibičních neurotransmiterů a snižuje množství excitačních neurotransmiterů. Třetí teorie přičítá vagové stimulaci modulační účinek na mozkovou aktivitu přerušováním předzáchvatovitých procesů, které mohou vést k rozvoji záchvatu. VNS zároveň ovlivňuje polysomnografický záznam spánku u deprese.

Nejčastějšími pozorovanými vedlejšími účinky jsou změny hlasu, kašel, chrapot, faryngitida, bolesti, dyspnoe, bolesti hlavy, dyspepsie, nauzea, zvracení, parestézie [16].

VNS terapie byla účinná ve snížení závažnosti deprese. Účinnost se zvyšuje v průběhu doby [42].

5.3.6 Hluboká mozková stimulace (DBS)

Hluboká mozková stimulace je slibným cíleným přístupem zahrnující bilaterální umístění elektrod na specifických neuroanatomických místech [43].

Hluboká mozková stimulace je založena na principu přímé stimulace příslušných mozkových oblastí prostřednictvím do mozku implantovaných elektrod spojených se stimulátorem, který generuje pulzy elektrického napětí. Implantace elektrod vyžaduje neurochirurgický zákrok, který je prováděn za kontroly magnetickou rezonancí. Implantované elektrody jsou spojeny se stimulátorem, který je umístěn do podklíčkové oblasti hrudníku.

Hluboká mozková stimulace se mnoho let uplatňuje v léčbě Parkinsonovy choroby nebo esenciálního třesu, kde je stimulace zaměřena na zmírnění třesu a svalové ztuhlosti.

V současnosti je její využití rozšiřováno na psychiatrická onemocnění, jako jsou farmakorezistentní formy obsedantně kompulzivní poruchy nebo deprese [44].

Malé zkřížené studie ukazují, že elektrická stimulace subthalamických jader může pomoci některým pacientům s OCD snížením příznaků a zlepšením každodenního fungování. Léčba však byla spojena s vysokým rizikem vedlejších účinků [45].

Nežádoucí účinky jsou spojeny s implantací elektrod a stimulátoru. Jedná se o bolestivé stavy, intrakraniální nebo subkutánní krvácení, infekci operační rány a celkové pooperační komplikace. Byly zaznamenány hypomanické epizody, bez ohledu na historii bipolární poruchy. Tyto epizody trvají několik hodin, maximálně několik dnů [44].

6 Závěr

Deprese je nemoc, která se může vyskytnout kdykoliv a u kohokoliv. Může vzniknout z různých důvodů. Mnohdy si člověk ani neuvědomí, že je nemocný, a že potřebuje odbornou pomoc.

V dnešním světě jsou kladeny na lidi čím dál větší požadavky, jak v zaměstnání, tak i v osobním životě.

V případě onemocnění depresí je nutné změnit životní styl. Je velmi důležité vyhýbat se stresu, začít sportovat a najít si zájmy, které člověka baví.

Při léčbě deprese se uplatňuje farmakoterapie, psychoterapie a nové metody jako je elektrokonvulzivní terapie, vagová stimulace, repetitivní transkraniální magnetická stimulace a hluboká mozková stimulace.

V průběhu let byly vyvíjeny nové a nové skupiny antidepresiv. Ty se liší mechanismem účinku a spektrem nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky významně ovlivňují compliance pacienta. Mnohdy je těžké vybrat antidepresivum, které by bylo pro pacienta účinné a zároveň snesitelné svými nežádoucími účinky. Je tedy nutné vybrat takové antidepresivum, které nebude svými nežádoucími účinky vést k vysazení antidepresiva.

Určitý význam v léčbě deprese hraje i psychoterapie, která se může kombinovat s farmakoterapií. V posledních letech je psychoterapie považována za nedílnou součást léčby deprese. Nemocný člověk si musí uvědomit, co je dobré a co je špatné. Musí si uvědomit, že deprese je nemoc, za kterou nemůže.

Nové metody přinášejí do léčby deprese výhody i nevýhody. U mnoha z nich není znám přesný mechanismus účinku. Výhody těchto metod spočívají v tom, že se organismus zbytečně nezatěžuje chemickými látkami, což je výhoda především u pacientů s polyfarmakoterapií. Další výhodou těchto nových metod je, že jsou účinné u farmakorezistentní deprese, kde nezabírají antidepresiva. Nevýhodou těchto metod je, že nejsou ještě moc prozkoumány a v této oblasti existuje jen málo klinických studií.

Seznam použitých zkratk

- 5-HT – serotoninový receptor
AAP- atypické antipsychotikum
AD- antidepressivum
ADHD – Attention deficit hyperactivity disorders, hyperaktivita s poruchou pozornosti
ASRI- alosterická inhibice zpětného vychytávání serotoninu
CMP- cévní mozková příhoda
CNS- centrální nervový systém
CYP 450 – cytochrom P 450
D- dopamin
DARI- inhibitory zpětného vychytávání dopaminu
DBS- hluboká mozková stimulace
DNRI- inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu
EEG- elektroencefalogram
EKG – elektrokardiogram
EKT – elektokonvulzivní terapie
GABA- kyselina γ -aminomáselná
IM- infarkt myokardu
IMAO- inhibitor MAO
I-MAO-A- inhibitor MAO typu A
I-MAO-B- inhibitor MAO typu B
MAO- monoaminoxidáza
MASSA- agonisté melatoninových receptorů a antagonisté serotoninových receptorů (melatonin agonist and serotonin antagonist)
MT- melatoninové receptory
NA- noradrenalin
NARI- inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu
NaSSa- noradrenergní a specificky serotonergní antidepressiva
NDRI- selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
OCD – obsedantně kompulzivní porucha
RD – rezistentní deprese
REM – rychlé pohyby očí (rapid eye movement)

RIMA- reverzibilní inhibitory MAO A

rTMS – reverzibilní transkraniální magnetická stimulace

RUI- inhibitory zpětného vychytávání (reuptake inhibitors)

S- serotonin

SARI- antagonisté serotoninu a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SNRI- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SRE- stimulanty zpětného vychytávání serotoninu (serotonin reuptake enhancer)

SRI- inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SSRI- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

TCA- tricyklická antidepresiva

TK- krevní tlak

VNS – vagová stimulace

Použitá literatura

1. Praško J., Prašková H., Prašková J., Deprese a jak ji zvládat, Portal, 2003
2. Janů L., Racková S., Jak správně poznat a léčit depresi, Medicína pro praxi, 1, 2007, 24-25
3. Švestka J. , Deprese, Galén Praha, 2000, dostupné online na: http://cz.lundbeck.com/cz/Public/what_we_do/Depression/documents/Deprese.pdf
4. Pidrman V., Trápí vás deprese v perimenopauze, dostupné online na: http://cz.lundbeck.com/cz/Public/what_we_do/Depression/documents/Trapi%20vas%20deprese%20v%20perimenopauze.pdf
5. Kryl M., Komplexní terapie deprese, Psychiatrie ve zkratce, 6, 2002, 279
6. Raboch J., Laňková J., Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře - Deprese, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2008
7. Bareš M., Kopeček M., Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy, Psychiatrie pro praxi, 6, 2006, 276
8. Peřinová J., Deprese, dostupné online na: <http://medon-solutio.cz/online2004/print.php?textID=1>
9. Doležal T., Trazodon, Remedia, 6, 2002, dostupné online na: <http://www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Trazodon/6-E-gg.magarticle.aspx>
10. Silbernagl S., Lang F., Atlas patofyziologie člověka, GRADA, 2001
11. Češková E., Trazodon v neurologické praxi, Neurologie pro praxi, 2, 2006, 114 -115

12. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. company: Depression, dostupný online na http://www.thomsonhc.com.ezproxy.is.cuni.cz/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/0D9B58/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8DDB33/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/47/ContentSetId/75/SearchTerm/depression/SearchOption/BeginWith#secN10080, dne 6.7.2011
13. Pidrman V., Bouček J., Kryl M., Deprese v interní medicíně, Psychiatrické centrum Praha, 2003
14. Praško J., Buliková B., Sigmundová Z., Depresivní porucha a jak ji překonat, Galén Praha, 2009
15. Raboch J., Můžeme vyléčit depresi?, Galén Praha, 2000
16. Dušek K., Večeřová-Procházková A., Diagnostika a terapie duševních poruch, Grada, 2010
17. Kebza V., Paclt I., Depresivní poruchy-aktuální pojetí, způsoby klasifikace a možnosti zkvalitnění detekce, diagnostiky, terapie a prevence v, Zdravotnické noviny, 12, 2002 dostupné online na: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/depresivni-poruchy-aktualni-pojeti-zpusoby-klasifikace-a-moznost-143503>
18. Krombholz R., Farmakologicky navozené deprese, Psychiatrie pro praxi 9(5)/2008, 209-210
19. Pidrman V., Bipolární afektivní porucha, Psychiatrie pro praxi, 2, 2003, 71
20. Libigerová E., Dysthymie – Diagnostika a léčba, Psychiatrie pro praxi, 2, 2006, 90
21. Goetz M., Deprese u dětí a adolescentů, Pediatrie pro praxi, 5, 2005, 271-272

22. Češková E., Možnosti farmakoterapie deprese, Praktické lékařství, 6, 2006, 261
23. Praško J., Prašková H., Farmakoterapie deprese, Psychiatrie pro praxi, 5, 2006, 214-222
24. Seifertová D., Mohr P., Strunzová V., Čepický P., Léčba psychofarmaky v těhotenství a laktaci, Psychiatrie pro praxi, 3, 2007, 120
25. Bareš M., Atypická antipsychotika v augmentaci antidepresiv, Psychiatrie pro praxi, 10, 2009, 122
26. Lulman H., Mohr K., Wehling M., Farmakologie a toxikologie, Grada, 2004
27. Žourková A., Antidepresiva:základní údaje a některé praktické poznámky, Zdravotnické noviny, 10, 2008 dostupné online na: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/antidepresiva-zakladni-udaje-a-nektere-prakticke-poznamky-382725>
28. Kardiomyopatie, kardiogenní šok a venlafaxin, dostupné online na: <http://www.tribune.cz/clanek/16853-kardiomyopatie-kardiogenni-sok-a-venlafaxin>
29. Janů L., Venlafaxin s prodlouženým uvolňováním v ambulantní praxi, Psychiatrie pro praxi, 1,2006, 39
30. Tůma I., Duloxetin- třetí antidepresivum skupiny SNRI, Remedia, 6, 2005, dostupné online na: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Aktuality/Duloxetin-treti-antidepresivum-skupiny-SNRI/6-E-by.magarticle.aspx>
31. Pidrman V., Látalová K., Bouček J., Milnacipran v léčbě dlouhodobé deprese, Psychiatrie pro praxi, 6, 2002, 281

32. Anders M., Kitzlerová E., Mirtazapinum, Remedia, 5, 2004 dostupné online na:
<http://www.remmedia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Mirtazapinum/6-I-cF.magarticle.aspx>
33. Bouček J., Deprese u somatických onemocnění - Tianeptin v denní praxi,
Interní medicína, 6,2006, 290-291
34. Bouček J., Psychoterapie, Univerzita Palackého v Olomouci, 2006
35. Electroconvulsive therapy for the depressed elderly, dostupné online na:
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD003593/frame.html>
36. Pullen, Samuel J.; Rasmussen, Keith G.; Angstman, Elizabeth R.; Rivera, Fernando; Mueller, Paul S.: The Safety of Electroconvulsive Therapy in Patients With Prolonged QTc Intervals on the Electrocardiogram, Journal of ECT, 13 June 2011
37. O'Reardon, John P., Cristancho, Mario A., von Andreae, Christoph V.,Cristancho, Pilar, Weiss, David: Acute and Maintenance Electroconvulsive Therapy for Treatment of Severe Major Depression During the Second and Third Trimesters of Pregnancy With Infant Follow-Up to 18 Months: Case Report and Review of the Literature, Journal of ECT. 27(1):e23-e26, March 2011
38. Pastucha P., Pohybová aktivita v léčbě úzkostných a depresivních poruch,
Psychiatrie pro praxi, 8, 2007, 206-207
39. George, Mark S., Post, Robert M.: Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Acute Treatment of Medication-Resistant Depression, American Journal of Psychiatry, 4, 2011, Vol. 168 Issue 4, p356-364, 9p
40. Ustohal L., Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese, Psychiatrie pro praxi, 11, 2010, 117-118

41. George, Mark S.; Nahas, Ziad; Borckardt, Jeffrey J; Anderson, Berry; Burns, Carol; Kose, Samet; Short, Baron E: Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 7(1):63-74, January 2007
42. Schlaepfer, T. E.; Frick, C.; Zobel, A.; Maier, W.; Heuser, I.; Bajbouj, M.; O'Keane, V.; Corcoran, C.; Adolfsson, R.; Trimble, M.; Rau, H.; Hoff, H. -J.; Padberg, F.; Muller-Siecheneder, F.; Audenaert, K.; Van den Abbeele, D.; Matthews, K.; Christmas, D.; Stanga, Z.; Hasdemir, M.: Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study, *Psychological Medicine*. 38(5):651-661, May 2008
43. Kennedy, Sidney H., Giacobbe, Peter, Rizvi, Sakina J., Placenza, Franca M., Nishikawa, Yasunori, Mayberg, Helen S., Lozano, Andres M.: Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Follow-Up After 3 to 6 Years, *American Journal of Psychiatry*, 5, 2011, Vol. 168 Issue 5, p502-510, 9p
44. Přikryl R., Kašpárek T., Hluboká mozková stimulace a její využití v léčbě deprese, *Česká a slovenská psychiatrie*, 3, 2010, 179-181 dostupné online na: <http://www.cspychiatr.cz/detail.php?stat=68>
45. Deep brain stimulation for OCD is risky, but can work dostupné online na: <http://www.bmj.com.ezproxy.is.cuni.cz/content/337/bmj.a2571.full?sid=85e5e7d8-c089-47fe-a709-e9abf59bcc17>