

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Diplomová práce

Spotřeba antidepresív zo skupiny SSRI v Českej republike

Vedúci katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Pavel Horký, Ph.D.

Konzultantka diplomovej práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Prehlásenie:

Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpal, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové
.....

Pod'akovanie:

Veľmi rada by som poďakovala svojmu školiteľovi PharmDr. Pavlovi Horkému, PhD. a taktiež konzultantke PharmDr. Eve Zimčíkovej, Ph.D za ich odborné vedenie, pomoc pri metodike, trpezlivosť a hodnotné rady k mojej práci. Taktiež chcem poďakovať mojej rodine a priateľom za podporu a vytvoreniu vhodných podmienok pri vypracovaní diplomovej práce.

Obsah

Úvod a ciele	8
1 Teoretická časť	9
1.1 Spotreba liečiv – všeobecná charakteristika	9
1.1.1. Definovaná denná dávka.....	11
1.1.2. ATC systém	12
1.1.3. ATD/DDD	12
1.1.4. Spotreba antidepresív	13
1.2 Depresia.....	14
1.2.1. Biologický základ depresie	15
1.2.2. Farmakoterapia depresívnej poruchy	16
1.2.3. Farmakoterapia bipolárnej poruchy	17
1.2.4. Fázy liečby depresívnej poruchy	17
1.2.5. Augmentácia liečby	18
1.2.6. Situácia v Českej republike.....	19
1.3 Úzkostné poruchy.....	19
1.3.1. Definícia úzkostných porúch	19
1.3.2. Liečebné postupy úzkostných porúch.....	20
1.3.3. Panická porucha.....	23
1.3.4. Generalizovaná úzkostná porucha	23
1.3.5. Sociálna fóbia	24
1.3.6. Zmiešaná úzkostne - depresívna porucha	24
1.3.7. Obsedantne – kompulzívna porucha.....	25
1.3.8. Posttraumatická stresová porucha.....	26
1.4 Mentálna anorexia.....	26
1.5 Mentálna bulímia	26
1.6 Nové trendy v liečbe neurotických porúch	26
1.7 Off label preskripcia.....	27
1.8 Antidepresíva	27
1.8.1. Mechanizmus účinku	27
1.8.2. Molekulárny základ	28
1.8.3. Delenie antidepresív	28
1.8.4. Tricyklické a tetracyklické antidepresíva (TCA a TeCA).....	29
1.8.5. Inhibítory monoaminoxidázy (MAO)	29
1.8.6. Duálne antidepresíva.....	30

1.9	SSRI – Inhibítory spätného vychytávania serotonínu.....	31
1.9.1.	Odlišnosti SSRI.....	31
1.9.2.	Indikácie.....	32
1.9.3.	Adolescenti	33
1.9.4.	Znášanlivosť a nežiadúce účinky SSRI	38
2	Praktická časť	45
2.1	Metodika	45
3	Výsledky.....	47
3.1	Citalopram (N06AB04).....	47
3.2	Escitalopram (N06AB10).....	54
3.3	Sertralin (N06AB06).....	62
3.4	Fluoxetin (N06AB03)	67
3.5	Fluvoxamin (N06AB08)	69
3.6	Paroxetin (N06AB05)	75
3.7	Celková spotreba všetkých SSRI	81
4	Diskusie	82
5	Záver.....	86
	Zoznam tabuliek	89
	Zoznam grafov	90
	Použitá literatúra	91

Abstrakt

Spotreba antidepresív zo skupiny SSRI v Českej republike

Autor: Júlia Behrová

Školiteľ: PharmDr. Pavel Horký, PhD.

Konzultant: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D

Úvod: Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu sú liečivá, ktoré zvyšujú dostupné množstvo neuromediátoru serotonínu v synapsách a to má za následok ich antidepresívny a anxiolytický efekt.

Cieľ: Cieľom tejto diplomovej práce bolo spracovanie a vyhodnotenie spotreby SSRI antidepresív prostredníctvom dát zo Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (SÚKL) na území Českej republiky (ČR) v období od 01. 01. 2008 – 31. 12. 2018.

Metodika: Výskum spočíval v retrospektívnej analýze liečiv z databázy SÚKL. V štúdiu boli zahrnuté všetky perorálne SSRI schválené v ČR. V diplomovej práci bola využitá metodika typu DUR (Drug Utilization Review). Spotreba bola opísaná metodológiou systému ATC/DDD. Spotreba následne bola vyjadrená v počte definovaných denných dávok na tisíc individuí na deň (DID). Z Českého štatistického úradu boli nadobudnuté údaje o počte obyvateľov v jednotlivých rokoch v ČR.

Výsledky: V sledovanom období spotreba sertralínu a escitalopramu markantne stúpala. U sertralínu došlo k zvýšeniu DID z počiatočných 8,623 na hodnotu 15,513 a spotreba sa tak zvýšila 1,8 krát. Najväčší vzostup v spotrebe pozorujeme u escitalopramu, ktorý stúpol z 3,81 DID na hodnotu 15,037, čo je nárast 3,95 krát. Súčasne po zavedení escitalopramu na trh bolo možné sledovať pokles spotreby citalopramu o 12 %. Hodnoty spotreby paroxetínu, fluvoxaminu a fluoxetínu sú konštantné s miernym poklesom.

Záver: Výsledky preukázali narastajúci trend spotreby sertralínu a escitalopramu v sledovanom období. Sertralin si drží prvenstvo v počte predpisovaných balení od roku 2010. Najnižšiu spotrebu spomedzi SSRI vykazuje fluvoxamin s poklesom 18 % oproti roku 2008. Najväčší pokles spotreby (27 %) v sledovanom období je zaznamenaný u fluoxetínu.

Kľúčové slová: SSRI, spotreba liečiv, depresia, úzkostné poruchy, nežiadúce účinky

Abstract

SSRI antidepressant consumption in Czech republic

Author: Júlia Behrová

Supervisor: PharmDr. Pavel Horký, PhD.

Consultant: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D

Introduction: Selective serotonin reuptake inhibitors increase the available amount of neurotransmitter serotonin in synapses, resulting in their antidepressant and anxiolytic effect.

Objective: The objective of this diploma thesis was to evaluate the consumption of SSRI antidepressants in the Czech Republic in the period from 01. 01. 2008 – 31. 12. 2018, based on the data on consumption from the State Institute of Drug Control (SIDC).

Methods: The research consisted of a retrospective analysis of the SIDC database. The study included all approved SSRI in the Czech Republic. Drug Utilization Review was used in the thesis as a methodology. Drug consumption is calculated as the number of defined daily doses per thousand inhabitants per day (DID). The data on the number of residents was acquired from the Czech Statistical Office. Descriptive statistics and ATC/DDD methodology were applied.

Results: The consumption of sertraline and escitalopram increased significantly during the period under review. For sertraline, the DID increased from an initial 8.623 to 15.513, increasing consumption by 1.8 fold. The greatest increase in consumption was observed for escitalopram, which increased from 3.81 DID to 15.037, an increase of 3.95 times. It was possible to observe a decrease in the consumption of citalopram by 12 %, over the period considered. Consumption values of paroxetine, fluvoxamine and fluoxetine are constant with a slight decrease.

Conclusion: The results showed an increasing trend in sertraline and escitalopram consumption in the period under review. Sertraline has been a leader in prescribing since 2010. Fluvoxamine shows the lowest consumption with a decrease of 18 % compared to 2008. The largest decrease in consumption (27 %) is recorded for fluoxetine, over the period considered.

Key words: SSRI, drug utilization, depression, anxiety disorders, adverse effects

Úvod a ciele

Antidepresíva sú liečivá, ktoré pomáhajú zmierňovať chorobné depresie a úzkostné poruchy. Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) sú skupinou antidepresív, ktoré špecificky bránia vychytávaniu serotonínu a tým zvyšujú jeho koncentráciu v mozgu. Terapeutické účinky SSRI sú spojené s ich účinkom na neurotransmitterový systém v mozgu. Medzi SSRI liečivá patrí sertralin, citalopram, escitalopram, paroxetin, fluoxetin a fluvoxamin.

Depresívne a úzkostné poruchy patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce duševné ochorenia. Jedná sa o závažné poruchy s vysokou mierou invalidity a s vysokým rizikom ohrozenia života dôsledkom samovražedných pokusov. V Českej republike je registrovaných viac než 1000 ambulantných oddelení a pracovísk psychiatrie. Najčastejšie diagnózy, pre ktoré boli pacienti ošetrení v psychiatrických ambulanciách boli neurotické poruchy F40 – F 48 (40 %) a afektívne poruchy F 30 – F 34 (18 %). Liečivá zo skupiny SSRI sú prvou voľbou v liečbe pacientov s týmito poruchami.

Cieľom diplomovej práce bolo analyzovať spotrebu SSRI antidepresív na území Českej republiky a následne vyhodnotiť priebeh celkovej spotreby, ako aj priebeh spotreby u jednotlivých antidepresív a zhodnotiť narastajúci poprípade klesajúci trend v ich časovom priebehu v období 1.1.2008 – 31. 12. 2018.

1 Teoretická časť

1.1 Spotreba liečiv – všeobecná charakteristika

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) charakterizuje spotrebu liečiv ako expozíciu lieku v určitom časovom období, k určitej populačnej skupine a v určitom socioekonomickom prostredí. Spotreba je definovaná ako distribúcia, marketing, prepisovanie a užívanie liekov v spoločnosti so špeciálnym zreteľom na medicínske, sociálne a ekonomické faktory. (1, 2)

Z analýzy spotreby liečiv získame cenné informácie o celkovom pohybe liečiva v spoločnosti. Slúži ako indikátor vhodnej alebo nevhodnej preskripcie, slúži nám ako vstup pre farmakoekonomické analýzy, indikuje riziká farmakoterapie a analyzuje celkovú ekonomiku zdravotníctva. Je aj spätnou väzbou, v ktorej sa odzrkadľuje informovanosť lekárov o najnovších trendoch farmakoterapie a ich implementácii do praxe. (3)

V Európe existuje od roku 1969 Európska výskumná skupina pre spotrebu liečiv (European Drug Utilization Research Group- EuroDURG) ktorá je vytvorená z asociácií národných skupín odborníkov, ktorí sa zaoberajú spotrebou liečiv. Taktiež sa tu nachádza skupina z Českej republiky, ktorá pracuje pod názvom DURG-CZ. Cieľom tejto skupiny je zabezpečiť zlepšenie farmakoterapie ako aj racionálneho užívania liečiv v populácii. Výsledky výskumov sú ďalej používané v širokom spektre zdravotníckych a ekonomických oborov a využívané pre ďalšie štúdie v oblasti verejného zdravotníctva, farmakoekonomiky, farmakoepidemiologie a farmakoinformatiky. Poskytujú nám taktiež objektívny indikátor pre riešenie celej rady výskumných úloh, ktoré sa zaoberajú zdravotným stavom obyvateľstva, predstavujú dôležitý informačný zdroj s výsledkom optimalizácie liečebných postupov. Štúdie spotreby liečiv predstavujú aj možnosť pozorovať liečivo vo štvrtej fáze klinického hodnotenia a overiť bezpečnosť užívania, ak sú náležitým spôsobom spojené s údajmi o nežiadúcich účinkoch liečiv. (4,5)

Medzi faktory, ktoré ovplyvňujú spotrebu liečiv patrí predovšetkým zdravotný stav obyvateľstva, prerušené dodávky, dlhodobé výpadky výrobcov, úroveň zdravotníctva a diagnostických možností, dostupnosť liečiv, odporúčania odborných spoločností, marketingové zásahy farmaceutických firiem, reklama, regulačné stanovenia v rámci liekovej politiky štátu (pozitívne listy v nemocnici, guidelines), kategorizácia liečiva v rámci zdravotnej poisťovne, stav registrácie liečiv, compliance pacienta a rozvoj generického trhu.

Informácie o spotrebe liekov sú k dispozícii z rozdielnych databázových zdrojov:

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) je najrozsiahlejšou databázou v ČR, ktorá sleduje celoštátny pohyb lieku na základe povinného hlásenia. Distribútori sú povinní hlásiť množstvá liečivých prípravkov, ktoré distribuujú do zdravotníckych zariadení a lekární. Nevýhodou je, že sa v databáze nenachádzajú informácie o predpisujúcom lekárovi ani o pacientovi.

Ústav zdravotických informácií a statistiky (ÚZIS) sleduje spotrebu lieku na lekárske predpis na základe povinného hlásenia zo zdravotných poisťovní.

Databázy lekární majú taktiež informácie o objemoch liečiv vydaných na recept, žiadanky a OTC liečiv. V databáze výtaja na recept aspoň čiastočne hrazených liečivých prípravkov zo zdravotnej poisťovne sú údaje o lekárovi, pacientovi, predpísanom liečive a počte balení.

Zdravotnícke zariadenia sledujú spotrebu liekov vydaných na žiadanky. Taktiež na úrovni oddelení sa dá na základe záznamov pacientov v chorobopisoch analyzovať spotreba liečiv. Pozitívom je prítomnosť zdravotnej dokumentácie a detailné informácie o pacientovi, laboratórnych vyšetreniach ako aj celkovej polyfarmakoterapii. Je možné sledovať podané dávky a následne vyhodnotiť vzťah k diagnóze vo farmakoepidemiologických štúdiách. (4,5)

Čo nie je možné v súčasnosti zistiť, je objem spotreby vyhradených liečiv predaných mimo lekárne.

V súčasnej dobe sú používané štyri typy štúdií spotreby liečiv:

1. **Prehľad spotreby liečiv (DUR - Drug utilization review)**, ktorá vyjadruje momentálny stav v množstve spotreby liečiv na niekoľkých úrovniach. Na úrovni dispensácie v lekární, predpisovaní liekov v nemocnici, výzkumu trhu, medicínskych databáz a predaja farmaceutických výrobcov. Údaje zo štúdie slúžia ako nástroje zdravotnej a liekovej politiky (úhrady, ceny liečiv), určenie prevalencie ochorenia, získania informácií o oblastiach s vysokou alebo naopak nízkou spotrebou liečiv, ako podklad farmaceutických firmám k formovaniu stratégie marketingu, k analýze liekových rizík, vyhľadanie oblastí, kde je potrebná edukácia a hodnotenie efektivity péče.
2. **Hodnotenie spotreby liečiv (DUE – Drug utilization evaluation)**. Je to analytický typ štúdie, kde sa súčasne využívajú informácie o výskyte určitého účinku liečiva a vzťah k spotrebe liečiva. Spotreba môže byť využívaná ako denominátor pri vyhodnocovaní rizika farmakoterapie.

3. **Longitudinálne štúdie** sledujú spotrebu liečiva v čase.
4. **Ekologické štúdie** porovnávajú spotrebu liečiv medzi rôznymi miestami (zdravotnícke zariadenia, kraje). (3)

1.1.1. Definovaná denná dávka

V súlade s metodikou vyjadrovania spotreby liečiv a s doporučením WHO je najdôležitejšou kvantitatívnou jednotkou **definovaná denná dávka (DDD – Defined Daily Dose)**. Je to stanovená priemerná udržovacia dávka pre dospelého pacienta (70 kg) v hlavnej indikácii, vyjadrená v hmotnostných jednotkách. Detské dávky sú uvádzané v DDD iba v prípade, ak sú lieky používané iba u detí (rastové hormóny). (6,7)

DDD ako fixná jednotka nie je závislá na rozdieloch v liekovej forme a v cene, čím umožňuje sledovať dlhodobé spotreby v longitudinálnych štúdiách a následne ich porovnávať na národnej ale aj medzinárodnej úrovni v ekologických štúdiách. Definovaná denná dávka vychádza z **predpísanej dennej dávky (PDD)**. PDD je priemerná hodnota denných dávok, vyskytujúcich sa v praxi u predom definovanej populácie chorých ovplyvnená vekom, pohlavím ale aj klinickým stavom pacienta. Určuje sa na základe lekárskeho, farmaceutického záznamu, preskripčných štúdií alebo dotazov na pacienta. Líši sa podľa diagnózy a závažnosti ochorenia u konkrétneho pacienta. V prípade, že DDD nie je pre účinné látky danej skupiny ekvivalentná, je možné využiť PDD pri porovnaní spotreby liekov a to pri rôznych terapeutických postupoch alebo pri porovnaní spotrieb rôznych účinných látok rovnakej skupiny.

V niektorých prípadoch nie je stanovená DDD. Jedná sa napríklad o vakcíny, séra, liečivé prípravky určené pre topické použitie, antineoplastiká a podobne. Spotreba sa vyjadruje alternatívnymi spôsobmi. Spravidla sa vyjadruje v bežných fyzikálnych jednotkách prípravku (gram, miligram, kilogram, liter), nie v jednotkách účinnej látky. Ďalšie možnosti vyjadrenia spotreby sú v počte balení, vo finančných jednotkách, v počte preskripcií, v počte pacientov liečených daným liekom, v hmotnostných jednotkách (hmotnosť účinnej látky, počet tabliet). (4)

Štandardne sa prehľad spotreby vyjadruje v **počte DDD / 1000 obyvateľov / deň**, poprípade DDD / 100 ošetrovacích dní, kedy sa jedná o prehľad spotreby liekov v nemocnici. V prípade, že sledujeme spotrebu liekov, ktoré hradí poisťovňa, vyjadruje sa DDD na 1000 poistencov / deň. V zdravotníckych zariadeniach je možné vyčíslieť DDD / 1 pacienta. (6,7)

1.1.2. ATC systém

Na základe zjednotenie metodiky pre vyjadrovanie výsledkov je vytvorený medzinárodný systém klasifikácie liečiv. Najrozšírenejším systémom klasifikácie liečiv je tzv. **ATC systém (zo skratky anatomicko – terapeuticko – chemická klasifikácia)** vytvorená WHO. Ide o systém, kde sú účinné látky rozdelené na základe toho, ako pôsobia v cieľových orgánoch alebo orgánových systémoch, ďalej podľa ich terapeutických a chemických vlastností. ATC klasifikácia priradzuje každej liečivej látke kód, ktorý má 5 úrovní:

1. Prvá úroveň vyjadruje hlavnú anatomickú skupinu.
2. Druhá úroveň vyjadruje hlavnú terapeutickú skupinu a označujeme ju kódom, ktorý tvoria dve číslice.
3. Tretia úroveň ATC systému vyjadruje terapeuticko – farmakologickú skupinu, ktorá sa označuje jedným písmenom.
4. Štvrtá úroveň je chemicko – terapeuticko – farmakologická podskupina.
5. Piata úroveň odpovedá konkrétnej účinnej látke.

Príkladom môže byť ATC kód sertralinu.

N: Nervový systém

N06: Psychoanaleptiká

N06A: Antidepresíva

N06AB: Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu

N06AB06: Sertralin

Každá účinná látka je zaradená podľa svojej hlavnej indikácie, avšak jedna účinná látka môže byť zaradená aj do viacerých ATC skupín v prípade, že sa indikácie líšia aplikačnou cestou alebo dávkou. Hlavnou výhodou ATC klasifikácie je možnosť porovnať spotrebu liečiv, ktorú získame z rôznych zdrojov, či už to je na národnej alebo medzinárodnej úrovni. Prínosom ATC systému je vyjadrenie spotreby štrukturovane a to na jednotlivých ATC úrovniach.

1.1.3. ATD/DDD

Metodológia systému **ATC/DDD** bola vyvinutá WHO v roku 1981 pre medzinárodné štúdie o spotrebe liekov. Spolupracujúce centrum Svetovej zdravotníckej organizácie pre metodológiu

liekovej štatistiky (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) v Osle zodpovedá za stanovenie DDD a zaradenie liečiva do ATC skupiny. (4, 5)

Zvyšovanie spotreby môžeme sledovať vo všetkých oblastiach. V počte jednotlivých liečivých molekúl, v počte konkrétnych liekov na trhu, v DDD alebo v počte predpísaných balení, ale aj v počte spoločností, ktoré pôsobia na trhu antidepresív. (9)

1.1.4. Spotreba antidepresív

Celkové náklady spojené s duševným ochorením sa odhadujú na viac ako 4 % HDP vo všetkých 28 krajinách EÚ v roku 2015. (12) Tieto výdavky sú rozdelené do troch kategórií. Sú to *priame* náklady, medzi ktoré patria výdavky na zdravotnú starostlivosť na zabezpečenie ambulantnej alebo lôžkovej liečby pacientov, náklady na medikáciu, laboratórne vyšetrenia, náklady na zvládanie nežiadúcich účinkov alebo špeciálne výkony (elektrokonvulzívna liečba, skupinová psychoterapia). Medzi *nepriame* náklady patria výdavky na sociálne zabezpečenie (vyplácanie príspevkov počas práce neschopnosti, dávok v invalidite, nezamestnanosti a poistné dávky) a náklady spôsobené s výpadkom na trhu práce, ktoré sú výsledkom nižšej miery zamestnanosti a zníženej produktivity v dôsledku duševných chorôb. Okrajovo spomeniem ďalšie náklady, ktoré neboli brané do úvahy, ako náklady spojené s vyšším rizikom pracovných úrazov, vyššie náklady na liečbu fyzického ochorenia, ak pacient súčasne trpí duševnou chorobou alebo pracovný čas opatrovateľov, ktorí sa starajú o týchto pacientov. Merané výstupy intervencií potom môžu byť krátkodobé (zmeny skóre používané v hodnotení depresívnej poruchy, napr. **HAMD – Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression**) alebo dlhodobé, kedy sa v praxi používa porovnanie intervencií naprieč medicínskymi disciplínami – **QALY (Quality Adjusted Life Years.)** (13) Česká republika sa nachádza na treťom mieste spomedzi krajín OECD a má jedny z najnižších nákladov na duševné zdravie a to 2,5 % HDP. (12)

Faktom ostáva, že 67 percent pacientov, ktorí majú príznaky depresívnych porúch, sa nelieči. Pritom toto veľké hospodárske, sociálne a individuálne bremeno duševných chorôb nie je nevyhnutné, pokiaľ by sa zabezpečila lepšia prevencia, liečba duševných porúch a takisto podpora dobrého mentálneho zdravia. (14)

Aj keď existujú výrazné medzery v informáciách o prevalencii mentálnych ochorení v krajinách EÚ, všetky dostupné dôkazy naznačujú, že duševné problémy ovplyvňujú každý rok desiatky miliónov Európanov. Údaje, ktoré sú momentálne k dispozícii sa často obmedzujú na niekoľko konkrétnych porúch duševného zdravia alebo konkrétne vekové skupiny. Inštitút pre metriku a

hodnotenie zdravia (IHME) poskytuje odhady prevalencie širokého spektra porúch duševného zdravia vo všetkých vekových skupinách založené na širokej škále zdrojov údajov. (20)

Podľa posledných odhadov IHME viac ako 17 % ľudí v krajinách EÚ malo v roku 2016 problémy spojené s duševným zdravím, pričom najbežnejšou duševnou poruchou v krajinách EÚ je generalizovaná úzkostná porucha. Odhaduje sa, že 25 miliónov ľudí (alebo 5,4 % populácie) žije s úzkostnými poruchami, s následnými komorbidnými depresívnymi poruchami, ktoré postihujú viac ako 21 miliónov ľudí (alebo 4,5 % ľudí z EÚ). Medzi ďalšie najčastejšie zastúpené duševné poruchy patrí abúzus alkoholu a návykových látok, bipolárne a schizofrénne poruchy. (12, 14)

1.2 Depresia

Duševné zdravie je stav pohody, v ktorom si jednotliviec uvedomuje svoje vlastné schopnosti, zvláda prirodzený stres života, je schopný pracovať produktívne a môže prispievať k svojej komunite. Dobré duševné zdravie je rozhodujúcou súčasťou osobnej pohody a základom pre šťastný, naplnený a produktívny život. (10)

Podľa WHO mal v roku 2016 v Európe každý šiesty človek problémy s duševným zdravím (11, 20). Zlé duševné zdravie taktiež znamená, že jednotlivci sú menej schopní uspieť v škole a v práci, sú častejšie nezamestnaní a môžu trpieť somatickými problémami. Duševné choroby vedú k predčasnej úmrtnosti. V Európe zomrie ročne priemerne viac ako 84 000 ľudí v dôsledku duševných chorôb a samovrážd spojených s týmito chorobami (z toho cca 1500 v ČR). Toto číslo sa však javí ako podhodnotené, pretože do štatistík nie sú zahrnutí pacienti so somatickými a chronickými ochoreniami, ktorých predčasná mortalita je ovplyvnená nižším duševným zdravím. Osoby s ťažkým duševným ochorením zomierajú o 10 až 20 rokov skôr ako bežná populácia. Z týchto 84 000 úmrtí boli tieto úmrtia najčastejšie medzi mužmi kvôli vyššej miere samovrážd. Rodové rozdiely v pokusoch o samovraždu sú však oveľa menšie a v niektorých krajinách došlo k obráteniu, pretože ženy často používajú menej fatálne metódy. Napríklad vo Francúzsku je miera dokončených samovrážd medzi mužmi viac ako trikrát vyššia než u žien, avšak počet pokusov o samovraždu je u žien dvojnásobný. (23)

Depresia je afektívna porucha, ktorá sa prejavuje patologicky skleslou náladou a stratou záujmu v okolitých činnostiach. Typická je anhedónia, apatia, strata koncentrácie a vôle. Často sú prítomné somatické príznaky ako poruchy spánku, úbytok alebo naopak nárast hmotnosti, strata libida a poruchy príjmu potravy. Nálada môže kolísať behom dňa, pričom je typická tzv. ranná

pesima, kedy pacient pociťuje strach, úzkosť a obavy z nového dňa. Biologická báza poruchy nálady zahŕňa genetiku, epigenetiku, biochemické a psychosociálne faktory. V súčasnosti nedokážeme identifikovať, ktorý faktor je pre rozvoj depresie najrizikovejší, preto patrí depresia medzi jedno z najheterogénnejších ochorení. (3, 12) Pre diagnózu depresie musí byť prítomných aspoň 5 faktorov po dobu najmenej 2 týždňov a musia predstavovať zmenu oproti predchádzajúcemu správaniu jedinca. Príznaky sú depresívna nálada po väčšinu dňa, insomniá alebo naopak hypersomniá, zreteľne znížený záujem a schopnosť radosť sa, apatia po väčšinu času, strata hmotnosti a znížená chuť k jedlu alebo naopak prírastok hmotnosti, psychomotorická retardovanosť alebo agitovanosť, únava, strata energie, pocit menejcennosti, pocit viny, znížená schopnosť sústredenia, rozhodovania sa, myslenia a opakované suicidiálne myšlienky. (9)

Medzi *primárne depresívne poruchy* patrí manická epizóda (F 30), bipolárna afektívna porucha (F 31), depresívna epizóda (F 32), periodická depresívna porucha (F 33) a perzistentná porucha nálady - dysthymia, cyklothymia (F 34).

Sekundárne depresívne poruchy môžu doprevádzať iné psychiatrické ochorenie: neurotické poruchy, poruchy príjmu potravy, schizofréniu, organické psychické poruchy ako demenciu, abstinénčné stavy pri závislostiach na alkohole alebo iných psychostimulačných látkach. Alebo môžu doprevádzať chronické somatické ochorenia, najmä *onkologické, kardiovaskulárne, endokrinopatie* (poruchy štítnej žľazy, Addisonovu chorobu, dlhodobú terapiu kortikoidmi, diabetes), choroby *revmatické, infekčné* (hepatitída, endokarditída, mononukleóza), *neurologické* (CMP, Parkinsonova choroba, sklerosa multiplex), *chronická bolesť, abúzus* alkoholu alebo iných návykových látok. Častejší výskyt depresie je taktiež v období po pôrode a perimenopauzy, v období dospievania a u seniorov. (10, 14)

Príklady jednoročnej prevalencie depresie u somatických ochorení sú nasledovné: chronickí pacienti celkovo (9,4 %), hospitalizovaní pacienti celkovo (33 %), hospitalizovaní onkologickí pacienti (42 %), cievne mozgové príhody (47 %), infarkt myokardu (45 %). (13)

1.2.1. Biologický základ depresie

Biologický základ depresie tvorí dysfunkcia neurotransmitterových systémov v CNS. Dysfunkcia serotonergného systému má za následok príznaky ako úzkosť, iritabilitu, hostilitu, impulzivnosť a agitovanosť. Dysfunkcia noradrenergného systému únavu, apatiu, anhedóniu, nesústredenosť, zníženú výkonnosť, a hypochondrické prvky. (10, 11)

Depresia je spojená s mozgovými štrukturálnymi a funkčnými zmenami a to v oblasti bazálnych ganglií, hipokampu, a prefrontálneho kortexu. V rámci narušenia kognitívnych funkcií dochádza v akútnej fáze najviac k postihnutiu psychomotorického tempa, reakčných časov, vizuálnej motoriky a exekutívnych funkcií. K somatickým zmenám patria endokrinné zmeny imunity počas depresívnej epizódy. Ženy sú 2,5x viac ohrozené ako muži. (14)

Bipolárna forma depresie je častejšia než unipolárna depresívna porucha. V ordináciach psychiatra, ale aj praktického lekára sú depresie vedľa úzkostných porúch najčastejšími psychiatrickými poruchami. K diagnostickým chybám, ktoré sú spojené s nerozpoznaním depresie vedie nesprávna technika odberu anamnézy, sklon k vyhýbaniu sa záujmu o emočné problémy a taktiež fakt, že množstvo pacientov (odborná literatúra udáva až 74 %) sa sťažuje na najrôznejšie somatické potiaže, medzi ktoré patria bolesti chrbta, svalovo-kostné bolesti, bolesti hlavy a iné). Ďalšia prekážka kompletnej liečby je fakt, že mnoho pacientov vysadzuje medikáciu predčasne ešte počas pokračovacej alebo udržiavacej fázy. (10)

1.2.2. Farmakoterapia depresívnej poruchy

Kauzálnou liečbou depresívnej poruchy sú antidepresíva. Antidepresíva boli 4. najčastejšie predpisovanou skupinou farmák v krajinách OECD v roku 2016 s naďalej pokračujúcim vzostupným trendom, ktorý môžeme pozorovať aj v ČR. (12) K terapii špecifických príznakov ale aj ako augmentácia antidepresívneho účinku sa využívajú ostatné psychofarmaka, a to najčastejšie anxiolytika, hypnotika, stabilizátory nálady poprípadne antipsychotika. Antidepresíva je možné využiť v liečbe miernej, strednej aj ťažkej depresie. U miernej depresie majú antidepresíva zrovnateľný efekt s psychoterapiou. Pred zahájením liečby je nutné dôkladné vyšetrenie pacienta s potvrdením relevantnej diagnózy. Medzi faktory, ktoré môžu ovplyvniť farmakoterapiu patrí anamnéza predchádzajúcej liečby (jej znášateľnosť poprípadne neznašanlivosť), závažnosť ochorenia, prítomnosť suicidiálnych myšlienok, klinická manifestácia ochorenia, abúzus návykových látok, súčasné somatické a psychiatrické ochorenia, psychosociálne faktory a rodinná anamnéza afektívnych chorôb. (13) Včasné stanovenie diagnózy je nevyhnutné, aby sa zabránilo progresii ochorenia a potenciálnym negatívnym dôsledkom. Oddiaľovanie zahájenia liečby prispieva k horšej terapeutickému odpovedi. (20, 22)

1.2.3. Farmakoterapia bipolárnej poruchy

Jednotlivé fázy ochorenia vyžadujú často rôznu medikáciu vzhľadom k premenlivej klinickej manifestácii príznakov bipolárnej poruchy. Základom terapie bipolárnej poruchy je thymoprofylaxia, kedy sa ako stabilizátory nálady používajú lítium, niektoré antiepileptika a určité typy antipsychotík 2. generácie. Fázy liečby rozdeľujeme rovnako ako u depresívnej epizódy na akútnu fázu, pokračovaciu a udržovaciu fázu. **Akútna fáza** je variabilná a môže trvať týždne až mesiace. Jej cieľom je rýchlo dostať pod kontrolu príznaky (či už manické alebo depresívne) a dosiahnuť remisiu. **Pokračovacia fáza** trvá 8-12 týždňov a jej cieľom je zabrániť relapsu do fázy rovnakej polarita ako bola pôvodná fáza, ale prešmyku do fázy opačnej. **Udržovacia (profylaktická) fáza** trvá od jedného roku až po celoživotnú profylaxiu a cieľom zabrániť rekurencii novej fázy a udržať remisiu. (22, 24)

Pri zahájení farmakoterapie v akútnej fázy nasadzujeme profylaktickú medikáciu čo najskôr. Určití pacienti majú predominantne manický alebo depresívny typ, preto môže byť vodítkom individuálnej terapie prevažujúca polarita. V terapii **manickej fázy** metaanalýzy preukázali spoľahlivú účinnosť stabilizátorov nálady (lítium, kyselina valproová, karbamazepin) a antipsychotík (aripiprazol, kvetiapin, olanzapin, haloperidol, risperidon, paliperidon). (18) Pokiaľ sa jedná o miernejšie príznaky a hypomániu je vhodné skontrolovať hladiny thymoprofylaktik a prípadne upraviť dávku. Ďalej sa odporúča kombinovať s behaviorálnymi intervenciami (úprava denného režimu, spánková hygiena, redukcia stresu, kognitívno-behaviorálna terapia). (14, 24)

Vo farmakoterapii **depresívnej fázy bipolárnej poruchy** zostáva použitie antidepresív kontroverznou témou vzhľadom k riziku prešmyku do mánie, prípade indukcie rýchleho cyklovania. Za takzvané rýchle cyklovanie sa označuje priebeh bipolárnej poruchy, kedy sa v priebehu 12 mesiacov vyskytnú najmenej 4 epizódy. Liečba sa preto odporúča začať monoterapiou lítium alebo kvetiapiinom a antidepresíva použiť až v druhom kroku a to vždy v kombinácii s thymoprofylaktikom. (13, 16)

1.2.4. Fázy liečby depresívnej poruchy

Fázy liečby depresívnej poruchy môžeme rozdeliť na tri stupne. **Akútna fáza** trvá 6 - 12 týždňov a jej cieľom je vymiznutie príznakov, zlepšenie psychosociálneho fungovania a minimálna prítomnosť reziduálnych príznakov, tzv. dosiahnutie remisie. Maximálny efekt liečby sa očakáva po 6 - 10 týždňoch. **Pokračovacia fáza** trvá spravidla 4 - 9 mesiacov. Jej

cieľom je stabilizovať remisiu, predísť prípadnému relapsu a vrátiť pacienta na premorbidnú úroveň. **Udržovacia (profylaktická) dávka** nasleduje s cieľom zabrániť novej epizóde depresie a umožniť trvalú a plnú úzdravu. Dĺžka liečby závisí od počtu depresívnych epizód. Od dosiahnutia remisie po prvej epizóde sa odporúča pokračovať v liečbe 9 mesiacov. Dva roky sa doporučuje po druhej epizóde, v prípade pozitívnej rodinnej anamnézy, ak je pacient starší než 65 rokov, v prípade že epizóde predchádzal vážny suicidiálny pokus. Po tretej epizóde udržovacia liečba pokračuje 5 rokov a k celoživotnému podávaniu pristupujeme po štvrtej epizóde depresie. Pokračuje sa rovnakou medikáciou v rovnakej dávke, ktorá bola účinná pri dosiahnutí remisie. (19)

Odpoveď na liečbu sa vyhodnocuje na základe štandardných posudzovacích škál. V prípade depresie je to napríklad **Hamiltonova hodnotiacia škála depresie (HAMD)**. Delenie podľa závažnosti je nasledovné. Lhká: HAMD – 8-17 (2-3 príznaky), stredne ťažké 18-25 (4 a viac príznakov) a ťažké HAMD 26 (vážne príznaky, tzv. psychotický stupeň). (24)

1.2.5. Augmentácia liečby

Asi tretina pacientov vykazuje nedostatočnú odpoveď na liečbu antidepresívami. V tomto prípade je potreba zistiť adhérenciu, vyhodnotiť dĺžku a dávku liečby, znovu prešetriť diagnózu, stanoviť hladiny farmak v plazme, prípadne zistiť genotypizáciu za účelom identifikácie rýchlych a pomalých metabolizátorov, zvážiť ďalšie komorbidity. Pri nedostatočnej odpovedi existuje viacero možností: navýšiť dávky pôvodného antidepresíva na maximálnu dávku, zmena antidepresíva za iné v rámci jednej skupiny (napr. SSRI za iné SSRI), kombinácia dvoch antidepresív z rôznych skupín (napr. SSRI alebo SNRI s NaSSA), zmena antidepresíva za iné s odlišným mechanizmom účinku. Postupuje sa skríženou titráciou s postupným vysadzovaním pôvodného antidepresíva behom 1 - 4 týždňov. Pri zmene z alebo na IMAO je nutné brať do úvahy 2 týždňový interval bez antidepresíva. Ďalej je možnosť **augmentácie liečby** inou látkou napr. lítium, hormóny štítnej žľazy (trijodtyronin) alebo atypické antipsychotika (quetiapin, aripiprazol, prípadne kombinácia fluoxetinu a olanzapinu). Na druhej strane vedie kombinácia SSRI s lítium k zvýšenému výskytu serotonínových nežiadúcich účinkov. U pacientov rezistentných k monoterapii bola popísaná potenciácia antidepresívneho účinku SSRI bupironom. Bupiron bol podávaný v nižších denných dávkach 20 - 40 mg po dobu 3 - 4 týždňov. Úspešné je aj podanie dopaminergného antidepresíva bupropionu. Okrem zvýšenia terapeutického účinnosti koriguje bupropion aj sexuálne dysfunkcie po SSRI. (19, 22)

1.2.6. Situácia v Českej republike

V roku 2018 bolo registrovaných v ČR 1049 ambulantných oddelení a pracovísk psychiatrie. Najčastejšie diagnózy, pre ktoré boli pacienti ošetrení v psychiatrických ambulanciách boli neurotické poruchy F40 – F 48 (40%) a afektívne poruchy F 30 – F 34 (18%). Na 10 tisíc obyvateľov pripadá v ČR 612 pacientov liečených v psychiatrických ambulanciách, pričom najvyšší ukazateľ je v Prahe a to 1021 psychiatrických pacientov na 10 tisíc obyvateľov. Ženy sa častejšie stretávajú s neurotickými a afektívnymi poruchami a to až 68 % z celkového počtu pacientov. Takisto bol najväčší podiel žien u diagnózy F 50 – poruchy príjmu potravy, ktoré tvorili 91 % pacientov liečených touto diagnózou. Hospitalizovaní pacienti v psychiatrických lôžkových zariadeniach na neurotické, stresové a somatoformné poruchy spojené s fyziologickými poruchami a somatickými faktory (dg. F40–F48) tvoria 17 % z celkových psychiatrických hospitalizácií, tj. 9 747 hospitalizácií v roku 2018. (23, 40)

Invalidné dôchodky prvého, druhého a tretieho stupňa pre pacientov sú ročne vyplatené viac než 100 000 psychiatrickým pacientom, z čoho viac než jedna tretina týchto invalidných dôchodkov pripadá na diagnózy afektívnych a fobických neurotických porúch. (F30 – F 59). Tieto poruchy sa takisto odrážajú aj na pracovnej neschopnosti pacientov, pričom ženám trval jeden prípad pracovnej neschopnosti o 7 dní dlhšie než mužom, to je v priemere 87,8 dňa.

Počet pacientov liečených na schizofréniu v ambulantných psychiatrických zariadeniach je za posledných 20 rokov relatívne konštantný, pričom počet liečených pacientov na neurotické úzkostné poruchy sa oproti roku 1998 viac než zdvojnásobil. (23, 26)

1.3 Úzkostné poruchy

1.3.1. Definícia úzkostných porúch

Úzkostné poruchy sa dostávajú jasne na prvé miesto medzi psychiatrickými ochoreniami svojou četnosťou výskytu. Často sú poddiagnostikované, kvôli nejasnému diagnostickému obrazu, ktorý je mnohokrát prezentovaný nevysvetliteľnými telesnými príznakmi, ktoré nemajú somatický klinický korelát. Kognitívne teórie hovoria o tom, že k poruche emócií vedie maladaptívne myslenie. Úzkostné poruchy sú výsledkom narušených predstáv zameraných na fyzické alebo psychické ohrozenie a zvýšenej osobnostnej vulnerability. V primárnej starostlivosti je typické, že úzkostní pacienti neprechádzajú k lekárovi kvôli úzkosti samotnej, ale kvôli somatickým príznakom, ktoré úzkosť vyvolávajú. (26, 31)

Úzkostné poruchy sú typicky chronické s remisiami a relapsami a môžu byť exacerbované stresujúcimi udalosťami. Objavujú sa častejšie než v celkovej populácii u pacientov s chronickým somatickým ochorením (hypertenzia, CHOPN, syndróm dráždivého tračníku, diabetes) a naopak – u pacientov s úzkostnou poruchou častejšie než u iných objaví somatická komorbidita. Prítomnosť úzkostnej poruchy následne predlžuje trvanie a komplikuje liečbu somatickej choroby.

Úzkostné poruchy môžeme rozdeliť na niekoľko podjednotiek: panická porucha (F 41.0), generalizovaná úzkostná porucha (F 41.1), zmiešane úzkostne depresívna porucha (F 41.2), sociálna fóbia (F 40.1), obsedantne – kompulzívna porucha (F 42) a posttraumatická stresová porucha (F 43). (31)

1.3.2. Liečebné postupy úzkostných porúch

Účinnosť SSRI v liečbe úzkostných porúch bola dostatočne a opakovane preukázaná. Svojim mechanizmom účinku zabezpečujú anxiolytický efekt a to odlišnou cestou než u BZD. Taktiež majú antiimpulzívny efekt, nezhoršujú kognitívne funkcie, nevykazujú riziko s ohľadom na vývoj závislosti alebo tolerancie, sú bezpečné v krátkodobej aj dlhodobej liečbe. Vzhľadom k vyššej miere komorbidít s depresiou, význam podania SSRI v liečbe úzkostí narastá. (34)

Behaviorálna terapia úzkostných porúch hovorí o tom, že patologický strach je získaný za pomoci klasického podmieňovania a udržiavaný vyhybavým správaním prostredníctvom operatívneho podmieňovania. Behaviorálna terapia používa experimentálne odvodené procesy učenia k útlmu úzkostných odpovedí na neadekvátne strachové podnety. Preto najrozšírejšou behaviorálnou technikou je systematická expozícia stimulom a situáciám, ktoré vyvolávajú patologický strach. S opakovanou a predlžovanou expozíciou sa úzkostné odpovede postupne zmierňujú, čiže sa uplatňuje proces habituácie. Iní odborníci tvrdia, že expozícia funguje taktiež na princípe získavania korektívnych skúseností. (35, 43) Špecifická psychoterapia: liečba depresie je sprevádzaná špecializovaným odborníkom (klinický psychológ, psychiater, praktický alebo iný lekár). Podložené dôkazy pozorujeme **u interpersonálnej psychoterapie (PT), krátkej dynamickej PT a kognitívne – behaviorálnej PT**. U väčšiny pacientov sú tieto metódy v akútnej fáze miernej a stredne ťažkej depresie zrovnateľne účinné ako farmakoterapia. Štúdie posledných rokov potvrdzujú najlepšie dosiahnutých výsledkov pri kombinácii farmakoterapie a psychoterapie. **Podporná psychoterapia** by mala byť súčasťou liečby každého pacienta. Zvyšuje adhérenciu k liečbe, sama o sebe však k liečbe depresie nestačí. Ďalším typom je **elektrokonvulzívna terapia (EKT)**, pri ktorej sa jedná o veľmi

intenzívnu liečbu predovšetkým u pacientov s ťažkými melanchóliami a so samovražednými sklonmi. EKT je možné prevádzať ambulantne rovnako ako aj behom ústavnej liečby. **Fototerapia** sa uplatňuje u sezónnych afektívnych porúch, odporúčaná je u predmenštruačnej dysforickej poruchy ako aj u tehotenskej depresie. Terapeutický efekt **fyzickej aktivity** sa objavuje po 4 týždňoch aeróbného cvičenia u osôb trpiacich depesiou. (43, 55)

Ďalej k nefarmakologickým postupom patrí modifikácia životného štýlu v zmysle správnej výživy, napríklad dostatočný príjem omega 3 nenasýtených mastných kyselín, vitamínu B, C, D, zinku, horčíku, metylfolátu alebo tryptofánu. (13, 56)

Na špeciálnych oddeleniach univerzitných kliník sú k dispozícii taktiež ďalšie biologické liečebné postupy ako spánková deprivácia, repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia, vágová stimulácia, hlboká mozgová stimulácia a transkraniálna priama elektrická stimulácia.

Problém pre pacientov môže byť často zlá dostupnosť **kognitívne – behaviorálnej terapie** spôsobená nedostatkom špecializovaných terapeutov alebo finančná nákladnosť psychoterapie. Narastajúci počet štúdií dokladá aj účinnosť KBT, ktorá je aplikovaná na diaľku. S vysokou intenzitou prebieha KBT aj pomocou videokonferencií alebo telefónnych hovorov v reálnom čase a odpovedá výsledkami osobnému stretnutiu. KBT na diaľku obsahuje štrukturované lekcie a modely, pacientom ponúkajú rovnaké informácie a znalosti ako pri osobnom stretnutí. Liečebný program môže byť inštalovaný na počítači, tablete, mobilnom telefóne a pacienti si určujú tempo, ktorým chcú kurz prechádzať. Internetová KBT má materiály dostupné na internete, voľne prístupné alebo pre pacientov prihlásených pomocou používateľského mena a hesla. Na základe metaanalýz je terapeutom vedená internetová KBT rovnako účinná ako tradičná liečba pri osobnom stretnutí u mnohých duševných ochorení. Pozitívny u KBT je fakt, že účinok pretrváva aj 12 mesiacov po terapii. (31, 33)

Liečba úzkostných stavov je vo väčšine prípadov nešpecifická, buď iba **symptomacká** – terapia úzkosti, ktorá nie je spojená so žiadnou konkrétnou anxiétou alebo diagnózou alebo sa jedná o **cielenú liečbu úzkostných stavov** – heterogénna skupina ochorení kam sa radí GAD, úzkostne depresívna porucha, OCD, agorafóbia, špecifická fóbia, sociálna fóbia, PTSD, akútna reakcia na stres, disociatívne poruchy, neurasténia, depersonalizácia a derealizácia. (35)

Terapeutický plán úzkostných porúch by mal brať do úvahy všetky faktory, ktoré môžu ovplyvniť farmakoterapiu (klinickú manifestáciu, predchádzajúcu anamnézu, závažnosť ochorenia, prítomnosť suicidiálnych myšlienok, abúzus a psychosociálne faktory). Rýchlejší

nástup účinku je možno očakávať u benzodiazepínov (BZD), u antidepresív dochádza k oneskorenému účinku a preto sa pri vyhodnotení účinnosti čaká 4 - 6 týždňov. Obecným pravidlom je, že BZD volíme primárne ako liečbu akútnych stavov. Podávanie je časovo limitované na dni, maximálne týždne. Anxiolytický účinok nastupuje 30 - 60 minút po perorálnom alebo parenterálnom podaní. SSRI, SNRI, prípadne TCA majú oproti BZD pomalší nástup účinku, preto sa spočiatku kombinujú. SSRI sa považujú za farmaká prvej voľby pre všetky úzkostné poruchy. V prípade výskytu nežiadúcich účinkov (NÚ) na začiatku liečby sa odporúča znížiť iniciálnu dávku, aby nedošlo k ohrozeniu adherence. Na serotogénnu stimuláciu môžu byť citliví hlavne pacienti s panickou poruchou v anamnéze. (14, 22)

Liečbu úzkostných porúch zahajujeme edukáciou. Pacient potrebuje získať adekvátne informácie o tom, čo sa s ním deje (*edukácia o psychickej poruche*). V druhom kroku sa dozvie, akým spôsobom bude prebiehať liečba (*edukácia o liečbe*). Liečba úzkostných porúch býva dlhodobá, preto je dôležité pacienta posilňovať v trpezlivosti, vysvetliť mu, že príznaky odoznievajú pozvoľna. Na začiatku sa podáva veľmi nízka dávka, ktorú je možné po týždni až dvoch pomaly titrovať na plnú dávku lieku. Prvé známky zlepšenia je možné pozorovať po 3 – 6 týždňoch, ústup príznakov nastúpi spravidla behom 4 – 6 týždňov. Po ústupe príznakov sa doporučuje pokračovať v liečbe 12 – 18 mesiacov. (35, 38)

Klinicky významný efekt SSRI bol zaznamenaný u piatich neurotických porúch: panickej poruchy, sociálnej fóbie, generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD), obsedantne – kompulzívnej poruchy (OCD) a posttraumatického stresového syndrómu (PTSD). V metaanalýze bolo zahrnutých 22 štúdií a doba liečby bola variabilná od 8 do 52 týždňov. (31)

Tabuľka 1: SSRI a ich schválené indikácie v ČR

	DEP	PP	SF	AF	GAD	PTSD	OCD	PMDD	BN
Sertralin	X	X	X	X		X	X		
Paroxetin	X	X	X	X	X	X	X		
Citalopram	X	X		X			X		
Escitalopram	X	X	X	X	X		X		
Fluvoxamin	X						X		
Fluoxetin	X						X	X	X

Vysvetlivky: **DEP** – Depresívna porucha **PP** – Panická porucha, **SF** – Sociálna fóbia, **AF** – Agorafóbia, **PTSD** – Posttraumatická stresová porucha, **OCD** – Obsedantne – kompulzívna porucha, **PMDD** – Predmenštruačná dysforická porucha, **BN** – Mentálna bulímia

1.3.3. Panická porucha

Panická porucha (PP) sa prejavuje náhlymi a nečakanými záchvatmi paniky s intenzívnymi vegetatívnymi príznakmi. Pacient trpí obavou zo smrti, zo skolabovania, zo straty kontroly, z infarktu. Pacienti s panickou poruchou chybné interpretujú benígne telesné pocity ako signály život ohrozujúceho narušenia. Panická ataka je spojená s množstvom intenzívnych telesných príznakov ako búšenie srdca, zovretie alebo bolesť na hrudi, pocity dusenia, závrate, poprípade depersonalizácia. Dĺžka atakov je spravidla 5 – 20 minút, výnimočne môžu trvať dlhšie. Po záchvate sa môže objaviť napätie a tras, únava, letargia. Dôsledkom záchvatov býva strach vyhnúť sa situáciám, ktoré panické ataky vyvolávajú. Kognitívna terapia pomáha pacientom identifikovať a upraviť tieto nesprávne kognície a tak redukovať strach, pozerat' sa na obavy realistickejšie, umožniť lepšie plánovať a používať stratégie na zvládanie úzkosti. (35, 44) Pribeh ochorenia je bez liečby chronický, pridružuje sa často agorafóbia alebo depresia. Z antidepresív sa okrem SSRI osvedčili klomipramin, imipramin, moklobemid. Panická porucha je prevládajúca a deaktivujúca úzkostná porucha, ktorú je možné účinne liečiť. Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a benzodiazepíny patria medzi najčastejšie predpisované lieky na PD. Napriek ich užitočnosti pri PD sú SSRI spojené s oneskorením nástupu terapeutického účinku o niekoľko týždňov a majú potenciál naštartovať úzkosť a paniku na začiatku liečebného cyklu. Benzodiazepíny vykazujú rýchly nástup účinku, ale môžu spôsobiť toleranciu a závislosť. (33)

1.3.4. Generalizovaná úzkostná porucha

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD) sa vyznačuje prehnaným strachom a obavou z ohrozenia v každodenných udalostiach a to po dobu minimálne 6 mesiacov. Intenzita príznakov je kolísavá. Typickým prejavom je nadmerné zaoberanie sa problémami, starosťami, stresujúcimi udalosťami či myšlienkami, ktoré sa týkajú bežných každodenných situácií. Typické sú obavy o svoje rodiny, zdravie, financie, strach zo zlyhania v práci, obavy z budúcnosti. Vedie to k únave, úzkostiam, nepríjemným somatickým príznakom, svalovému napätiu, podráždenosti, nekl'udu, búšeniu srdca, problémom s dýchaním a môže byť prítomná insomniá. Z psychofarmak sa osvedčili amitriptylin, dosulepin, klomipramin, SSRI, buspiron, venlafaxin a ďalej krátkodobo BZD. (31, 38)

1.3.5. Sociálna fóbia

Sociálna fóbia (SF) je charakterizovaná ako strach z pohľadu druhých osôb, strachu zo strápania, neprijatia a posudzovania inými, strachu zo zosmiešnenia. Môže sa prejavovať ako strach z rozprávania na verejnosti, z jedenia a pitia pred inými ľuďmi, strach zo stretávania sa s neznámymi a novými osobami. Pacienti so sociálnou úzkosťou často prehávajú pravdepodobnosť, že ich ostatní negatívne hodnotia. Pri expozícii sa hlásia vegetatívne príznaky. Rozlišujeme izolovanú formu sociálnej fóbie alebo sociálne fóbie generalizované, kedy pacient nezvláda viacero záťažových spoločenských situácií. Môže to vyústiť v anticipačnú úzkosť, ktorá vedie k celoživotnému obmedzeniu a vyhýbanému správaniu. (31, 35)

Nástup je obvykle na začiatku puberty, bez liečby je priebeh chronický s občasným kolísaním. Často sú prítomné sekundárne depresie popríklad závislosti na alkohole. V liečbe sa využívajú moklobemid, BZD: klonazepam, SSRI. (22, 32)

1.3.6. Zmiešaná úzkostne - depresívna porucha

Zmiešaná úzkostne – depresívna porucha sa vyznačuje prítomnosťou príznakov ako depresívnych, tak úzkostných. Máva chronický alebo periodický priebeh. Z psychofarmák sú doporučované SSRI, moklobemid, venlafaxin, tianeptin.

V klinických štúdiách sa ukazuje, že približne polovica depresívnych pacientov trpí prinajmenšom jednou úzkostnou poruchou, a z týchto ďalšia polovica dvomi, z čoho vyplýva, že ich vzájomná komorbidita je bežnejšia než samotný výskyt. (33) Komorbidita úzkostných porúch a depresie je taktiež závažná a predstavuje terapeutickú výzvu. Prevalencia depresie u úzkostných porúch sa udáva okolo 55 % a u jednotlivých porúch sa percentuálne líši, pričom najvyššia sa predpokladá u OCD – 60 – 85 %. V priemere sa ukazuje, že komorbidita depresie u úzkostných porúch dosahuje odds ratio (OR) = 6,6 a to je rovnaké než medzi komorbiditou úzkostných porúch navzájom. (34, 42)

Podľa publikovanej štúdie počet a závažnosť úzkostných príznakov významne súviseli s následnou morbiditou depresie. Depresia a úzkosť sa často vyskytujú spoločne, v oblasti patológie je súčasný výskyt depresívnej a úzkostnej poruchy koncipovaný dvomi spôsobmi – ako depresívna porucha s komorbidnou úzkostnou poruchou a ako depresívna porucha s vysokou intenzitou úzkosti. (35)

1.3.7. Obsedantne – kompulzívna porucha

je charakterizovaná rekurentnými obsedantnými myšlienkami, alebo kompulzívnymi, čiže nutkavými činmi alebo aktami. Vtieraajúce sa myšlienky alebo nápady sú stereotypné, pre pacienta zaťažujúce a neúspešne im čelí. Obvyklý začiatok je medzi 18 – 25 rokmi, neskôr je najčastejší dlhodobý priebeh s kolísaním. Liečebný úspech sa objavuje po 2 – 3 mesiacoch s nutnou podporou psychoterapie. Z AD sa využívajú SSRI poprípade klomipramin. (24, 42)

Niektorí autori považujú kombináciu SSRI a klomipraminu za bežnú a mohla by viesť k posilneniu serotogénneho efektu, iní ju nepodporujú a považujú za kontroverznú alebo spornú, kvôli rizikám s ňou spojenými. Výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií sú inkonzistentné, popisovanou stratégiou je však pridanie nízkej dávky klomipraminu (25 - 50 mg) k nastavenej liečbe SSRI, ale pridáva sa aj nízka dávka fluvoxaminu (25 mg). K augmentácii sa taktiež používajú antipsychotika, dlho preukázanú účinnosť má aj haloperidol, risperidon, aripiprazol. Augmentácia serotogénnych antidepresív je jednou z najlepšie doložených stratégií liečby OCD u pacientov rezistentných na liečbu. (41, 45)

Najúčinnejšou psychoterapiou OCD zostáva **kognitívne – behaviorálna terapia**, s hlavnou behaviorálnou metódou expozície so zábranou kompulzie a kognitívnou terapiou. Postupné vystavovanie sa podnetu, ktorý vedie k rozvoju nepohody, napätia a úzkosti, za súčasného nevykonávania kompulzií a rituálov. Podľa výsledkov metaanalýz dosiahnu 2/3 pacientov, ktorí dokončili liečbu zlepšenie stavu a KBT bola signifikantne účinnejšia oproti placebo (41). Kombinácia farmakoterapie a KBT sa taktiež nepreukázala ako účinnejšia oproti samotnej KBT. (42)

Liečba OCD častokrát nie je optimálna. Podľa údajov zo zahraničia je priemerná doba od prvej manifestácie po zahájenie liečby 8 rokov. Menej než 40 % pacientov dostáva liečbu špecifickú pre OCD a menej než 10 % pacientov je liečených podľa EBM. U väčšiny pacientov po nasadení liečby dochádza skôr k zmierneniu príznakov než k ich úplnému odstráneniu. Základnými postupmi je KBT a liečba SSRI. (43)

V metaanalýzach je odpoveď na SSRI v porovnaní s placebom zhruba dvojnásobná, pričom všetky SSRI sú rovnako účinné. (43)

1.3.8. Posttraumatická stresová porucha

Jedná sa o oneskorenú reakciu na mimoriadnu stresovú udalosť v živote človeka. Symptómy sa rozvíjajú do 6 mesiacov obyčajne v opakujúcich sa desivých spomienkach na nepriaznivú udalosť často vo forme snov, strachu spojeného s bezmocnosťou. Z SSRI sa využívajú sertralin a paroxetin, z ďalších AD imipramin, amitriptylin a moklobemid. U posttraumatickej stresovej poruchy (PTSD) sa hovorilo o vysokej koincidencii s rozvojom závislostí, posledné výskumy tieto závery však spochybňujú. Vysoká koincidencia sa tiež týka válečných veteránov s neprimeranou následnou starostlivosťou. (45, 46)

1.4 Mentálna anorexia

Mentálna anorexia je charakterizovaná úmyselne vyvolaným a udržiavaným hmotnostným úbytkom kvôli strachu z obezity, z jedla a súčasne chorobným presvedčením o vlastnej nadváhe pri objektívnej podváhe alebo kachexii. Následný je vznik sekundárnych endokrinných a metabolických zmien. Hlavným terapeutickým postupom je psychoterapia a režimová terapia, v kombinácii s farmakoterapiou. Doporučené sú z AD: TCA, SSRI (fluvoxamin, fluoxetin, sertralin), ďalej krátkodobo anxiolytika. U mentálnej anorexie sa uvádza znížený počet relapsov po podaní AD, ktoré sú indikované off label. (22, 52)

1.5 Mentálna bulímia

Bulimia nervosa (BN) je charakterizovaná opakovanými, nezvládnuteľnými záchvatmi prejedania sa a nadmerným zaoberaním sa kontrolou telesnej hmotnosti s rizikom vzniku elektrolytických porúch a somatických komplikácií. Terapia sa opiera o psychoterapiu, režimovú terapiu a farmakoterapiu. Z SSRI sa doporučujú citalopram, fluoxetin a fluvoxamin. Z TCA imipramin a desimipramin, ďalej IMAO moklobemid. Oficiálne podľa SPC je indikovaný fluoxetin pri terapii mentálnej bulímie, u ostatných AD sa jedná o off label preskripciu. (24, 52)

1.6 Nové trendy v liečbe neurotických porúch

Z nových možností liečby uvediem **vilazodon**. Vilazodon patrí medzi SSRI a pôsobí rovnakým mechanizmom ako ostatné SSRI, s tým rozdielom, že navyše parciálne agonizuje 5HT1 receptory, čím účinkuje podobne ako buspiron, ktorý je taktiež doporučovaný pri liečbe GAD.

Efekt vilazodonu oproti placebo bol pozorovaný pri dávke 40 mg denne, podávaný po dobu minimálne 8 týždňov. Vilazodon na českom trhu obchodovaný zatiaľ nie je. (41, 52)

Ďalej sa medzi moderné terapeutické trendy neurotických porúch radí agomelatin, SNRI reboxetin, D-cykloserin a fytofarmakologické preparáty levanduľového oleja v 80 mg kapsliach a prípravok z peprovníku opojného nazývaný taktiež kava. (52, 57) Obchodovaný v ČR je z uvedených prípravkov agomelatin.

1.7 Off label preskripcia

Podľa dostupnej literatúry je 1/3 antidepresív predpisovaná off label, u antipsychotík je toto číslo ešte vyššie. (52) Off label preskripcia znamená použitie lieku pre iné liečebné účely alebo iným spôsobom než je uvedené v SPC. Spadá tu aplikácia mimo stanovené indikácie, rozdielna dávka, aplikačná cesta, podanie v inej vekovej skupine pacientov. Neznamená to nesprávne ani nezákonné použitie a v mnohých prípadoch má svoje nespochybniteľné miesto. K dôvodom off label preskripcie patrí voľba na základe symptómov, rôzne finančné úhrady, predpoklad o skupinovom efekte alebo zdieľané patofyziologické mechanizmy. Ďalším dôvodom môže byť to, že farmaceutické firmy často o registráciu liečby v novej indikácii nežiadajú, môže sa jednať o zložitý a drahý proces. Najčastejšou off label indikáciou antidepresív je insomnia a najčastejšie predpisovanými sú trazodon a amitriptylin (predpisovaný pre bolesť, migrénu, enurézu). U antipsychotík sú off label indikáciami psychologické a behaviorálne príznaky u demencií. (52, 54)

V zhode s doporučenými postupmi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 43 % farmakoterapie depresí u detí tvoril fluoxetin (schválený FDA v roku 2009 ako 1. voľba). Ďalšia voľba spočíva v off label indikácií sertralínu a citalopramu (50). V ČR je tomu podobne, fluoxetín je prvé AD schválené pre liečbu depresie u detí od 8 rokov, escitalopram schválený pre liečbu od veku 12 rokov, ďalšie voľby sú off label citalopram, sertralín. Za AD v tretej línii považujeme mirtazapín, venlafaxín, bupropión. (50, 54)

1.8 Antidepresíva

1.8.1. Mechanizmus účinku

Antidepresíva sú skupina liečiv, ktoré zlepšujú patologicky depresívnu náladu a ďalšie depresívne príznaky, medzi ktoré patrí úzkosť, strata záujmu o bežné činnosti, celkový útlm, znížená sebadôvera, nespavosť, samovražedné myšlienky. V posledných desaťročiach

dochádza nie len k značnému rozvoji antidepresív, ale aj k výraznému rozšíreniu ich indikácií. Objav prvých antidepresív sa datuje do roku 1957, kedy Kuhn rozpoznal antidepresívny účinok imipramínu a Klein antidepresívny účinok iproniazidu (IMAO), pri vývoji látok s antituberkulostatickým účinkom. (22) Vo všeobecnosti zvyšujú dostupnosť neurotransmitterov, a to konkrétne noradrenalínu, serotonínu a dopamínu. Dostupné antidepresíva na trhu zvyšujú koncentráciu týchto neurotransmitterov štyrmi spôsobmi. Tým, že zvyšujú koncentráciu serotonínu, noradrenalínu a dopamínu v synaptických štrbinách medzi neurónmi CNS a to buď blokádou ich spätného vychytávania (SSRI, SNRI, DNRI), podávaním prekursorov (L-tryptofán), alebo zvýšeným uvoľňovaním z presynaptických častí neurónu (fenfluramin). Druhý spôsob je priame ovplyvňovanie niektorých typov receptorov (napríklad blokáda serotonergných 5-HT₂, 5-HT_{1A} a alfa 2 adrenergických receptorov), ďalej inhibíciou metabolickej degradácie monoamínov (IMAO) a priamym pôsobením na sekundárne či terciárne messengery. Všetky tieto mechanizmy účinku majú za následok zvýšenie koncentrácie biogénnych amínov v CNS a tým normalizujú ich deficit u depresíí. Ich efekt sa prejavuje spravidla s oneskorením 2 – 4 týždne, pri off – label indikáciach sa táto doba môže predĺžiť na 4 – 6 týždňov. (19, 24)

1.8.2. Molekulárny základ

Ich oneskorený nástup účinku je spjatý s nasledujúcimi molekulovými dejmi. Monoamíny prenášajúce signál cez synaptickú štrbinu nazývame prvými poslami a ich zvýšená ponuka vedie k propagácii signálu postsynaptickými bunecnými štruktúrami do jadra, kde prostredníctvom druhých poslov (cAMP, inositoltrifosfát) dochádza k fosforylácii G - proteínu. Dlhodobé účinky antidepresív teda vedú k subsenzitivite adenylcyklázového prenosového systému a tým pádom k down – regulácií beta – receptorov. Následne v dejoch postsynaptických pokračujú tretí poslovia (časné gény), kedy dlhodobé podávania antidepresív vedie k zvýšeniu expresie a účinku transkripčného faktoru CREB (cAMP Response Element Binding Protein) a prostredníctvom neho dochádza k k expresii génu pre rastové faktory (napr. BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor). Doba nutná k vyvolaniu odpovede CREB odpovedá dobe nástupu klinického účinku antidepresív = 1 – 4 týždne. (19, 22)

1.8.3. Delenie antidepresív

V súčasnosti máme viac než 40 rôznych antidepresív s rozdielnymi mechanizmami účinku. Líšia sa taktiež farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami. Vybrané skupiny

antidepresív môžeme rozdeliť do generácií, na základe chemickej štruktúry a mechanizmu účinku. Tricyklické antidepresíva (TCA), tetracyklické antidepresíva (TeCA), spätné inhibítory selektívneho vychytávania serotonínu (SSRI) a serotonínový antagonist (SARI), duálne antidepresíva (SNRI, DNRI, NaSSA), inhibítory monoaminoxidázy (IMAO) a iné antidepresíva. (14, 19)

Pri výbere vhodného antidepresíva vychádzame z klinického obrazu depresie, individuálnej znášateľnosti a náchylnosti k vedľajším účinkom, bezpečnostného profilu (polymorbidní pacienti, ženy vo fertilnom veku). Pri opakujúcej sa epizóde vychádzame z predchádzajúcich skúseností s efektom lieku. Máme k dispozícii širokú paletu antidepresív, ktorá umožňuje zvoliť optimálnu liečbu pre daného pacienta. Predpokladom účinnosti je nepochybne prítomnosť dostatočného množstva látky v cieľovej oblasti CNS. (19, 22)

V nasledujúcich odstavcoch si stručne zhrnieme jednotlivé skupiny antidepresív a podrobne sa budeme venovať skupine SSRI.

1.8.4. Tricyklické a tetracyklické antidepresíva (TCA a TeCA)

Tieto látky sú historicky najstaršou skupinou antidepresív a ich mechanizmus účinku spočíva v inhibícii spätného vychytávania noradrenalínu a serotonínu v rôznom pomere a následným zvýšením ich koncentrácie v synaptickej štrbine. Indikácie sú všetky typy depresívnych porúch, od ľahkých až po ťažké depresívne epizódy s anxiétami, ďalej panické poruchy, GAD, bulímie, enurézy, chronické bolestivé syndrómy, kataplexie pri narkolepsii. Zo zástupcov sem radíme **amitriptylin, dosulepin, klomipramin** a ďalšie. (22)

Z tetracyklických antidepresív spomeniem troch zástupcov a to **maprotilin, mianserin a viloxazin**. U mianserinu je nutné upozorniť na špecifický NÚ, ktorým je možný výskyt granulocytopenii s nutnou týždennou kontrolou krvného obrazu. **Viloxazin** je indikovaný pre depresívne poruchy ľahkého stupňa s neselektívnym pôsobením a minimálnym výskytom NÚ oproti TCA. (24)

1.8.5. Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Spoločnou vlastnosťou tejto skupiny antidepresív je inhibícia monoaminoxidázy, ktorá odbúrava v tele dopamin, noradrenalín, serotonín, tyramin a ďalšie látky v CNS. Generácia ireverzibilných, neselektívnych IMAO, medzi ktoré patrí fenelzin, izokarboxazid a napríklad tranlycypromin, nie je u nás na trhu, kvôli početným NÚ ako je hepatotoxicita, hypertenzná

kríza a dodržovanie diety na obsah tyramínu. Generácia selektívnych IMAO bola do praxe uvedená koncom 80. rokov a to reverzibilný typ A (moklobemid) a ireverzibilný typ B (selegilin). Medzi potraviny bohaté na tyramín patria fermentované syry, jogurty a výrobky z kyslého mlieka, banány, figy, avokádo, kvasnice, červené víno, pivo, saláma, nadmerné množstvo kofeínu. Indikáciou IMAO sú depresívne poruchy (typické, atypické formy, dystymie, rezistentné depresie, depresie v staršom veku, pri hypertenzii, demencii a pri Parkinsonovej chorobe). Z úzkostných porúch je to panická porucha, sociálna fóbia a PTSD. (22)

1.8.6. Duálne antidepresíva

Medzi inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI) patria venlafaxin a milnacipran. Duálny mechanizmus hrá rolu pri rýchlejšom nástupe antidepresívneho účinku. **Venlafaxin** je indikovaný mimo depresívnych a úzkostných stavov taktiež na liečbu chronických bolestivých syndrémov. **Milnacipran** je vhodný pre špeciálne skupiny populácie, a to pre pacientov so zvýšeným rizikom samovraždy (znižuje suicidiálne myšlienky, relatívne bezpečný pri predávkovaní), pre aktívnych pacientov (rešpektuje telesnú hmotnosť a sexuálnu aktivitu, nevyvoláva sedáciu a nemá vplyv na psychomotorickú činnosť), pre starších a polymedikovaných pacientov (nízky potenciál liekových interakcií z dôvodu limitovaného metabolizmu sprostredkovaného 2. fázou konjugácie a absenciou interakcie s izoformami cytochromu P 450, benígny profil nežiadúcich účinkov). (22, 24)

Mirtazapin, liečivo zo skupiny NaSSA zvyšuje syntézu a uvoľňovanie noradrenalínu a špecificky stimuluje 5HT1 receptory, blokuje 5HT2 a 5HT3 receptory a inhibuje vlastné serotonínové NÚ. Tablety rozpustné v ústach spôsobujú rýchly nástup účinku, anxiolytické pôsobenie a výrazné zlepšenie kvality a architektúry spánku u depresívnych pacientov.

NARI – selektívny inhibítor spätného vychytávania noradrenalínu (**reboxetin**). Klinické účinky reboxetínu vychádzajú z jeho mechanizmu účinku a zvyšovania koncentrácie noradrenalínu. Zvyšuje motiváciu depresívnych pacientov, posilňuje ich životnú energiu a aktivitu, nepôsobí sedatívne, nezhoršuje reaktivitu a nezvyšuje hmotnosť. V ČR momentálne toto liečivo dostupné nie je. **Tianeptin** - stimulátor spätného vychytávania serotonínu. Tianeptin patrí k novším typom AD s odlišným mechanizmom antidepresívneho pôsobenia. Zvyšuje spätné vychytávanie serotonínu bez ovplyvnenia vychytávania, uvoľňovania alebo väzbovosti iných neurotransmitérov, tlmí odpoveď osy hypothalamus – hypofýza – nadobličky, čím zvyšuje rezistenciu na stres a zlepšuje celkovú adaptáciu, normalizuje porušenú neuroplasticitu,

obnovuje architektúru limbického systému, zvyšuje neurogenézu a bráni atrofii a apoptóze nervových buniek. Má silný anxiolytický účinok a udržuje dlhodobo nízke hladiny gama-glutamyltransferázy, čím pomáha pacientom závislým od alkoholu s depresiou udržovať abstinenciu. Jeho metabolizmus je nezávislý na CYP 450, z čoho vyplýva menej interakcií než u ostatných AD.

DNRI – inhibítor spätného vychytávania dopamínu a noradrenalínu **bupropion** má veľmi dobrý bezpečnostný profil, preto je odporúčaný pre dlhodobú udržovaciu a pokračovaciu liečbu depresie. Vhodný pre inhibované útlmové formy, pre non-respondérov na serotogénne AD pri hypersomniii, pre pacientov s prírastkom hmotnosti, u depresí s parkinsonizmom, pri odvykaní fajčenia a chronických bolestiach. Taktiež má úzke terapeutické okno, preto je nutné dbať zvýšenej opatrnosti u polymorbidných pacientov. (24)

1.9 SSRI – Inhibítory spätného vychytávania serotonínu

Selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu zaznamenali výrazný pokrok vo vývoji nových antidepresív. Oproti klasickým preparátom selektívne ovplyvňujú iba metabolizmus serotonínu a preto sú odprostené od nežiadúcich účinkov spôsobených inými receptormi a s tým spojených farmakodynamických liekových interakcií. SSRI boli uvedené na trh v druhej polovici osemdesiatych rokov a v prvej polovici deväťdesiatych rokov, s výnimkou uvedenia na trh escitalopramu v roku 2002. (Fluvoxamin 1983, fluoxetin 1988, citalopram 1988, sertralin 1992, paroxetin 1993). SSRI sa ako celok vyznačujú mnohými prednosťami oproti tricyklickým a heterocyklickým typom AD. Sú účinné u podtypov depresí, kde boli klasické preparáty málo účinné (dysthymia, atypická depresia). (24)

1.9.1. Odlišnosti SSRI

SSRI nemajú zhodnú farmakokinetiku a chemickú štruktúru, preto je možné ich pri terapeutickom neúspechu po 4 - 6 týždňoch zameniť. Najviac rozlišujúcim faktorom je v tomto smere vylučovací polčas. Napríklad kvôli dlhému vylučovaciemu polčasu fluoxetinu je nutné u nonrespondérov vyčkať 4 - 6 týždňov, než zahájime liečbu iným AD, pričom u iných SSRI postačuje wash - out interval 1 - 2 týždne. Druhým rozlišujúcim kritériom je lineárny vzťah farmakokinetiky. Citalopram, escitalopram a sertralin majú lineárnu farmakokinetiku (zmeny v liekovej koncentrácii sú proporcionálne s dávkou), fluvoxamin, fluoxetin a paroxetin majú nelineárnu farmakokinetiku, takže po zvýšení dennej dávky môžeme očakávať ďaleko vyšší výskyt nežiadúcich účinkov. Ďalším rozlišovacím kritériom je riziko farmakokinetických

interakcií prostredníctvom pečenevého cytochromoxidázového systému P450. Najnižšie inhibičné pôsobenie má sertralín, citalopram a escitalopram a sú preto zaťažené najnižším rizikom liekových interakcií. Obecne sa vyznačujú nižším výskytom NÚ anticholinergných, alfa - adrenolytických, antihistaminových. Slabé anticholinergné účinky vyvoláva iba paroxetin. Medzi spoločné vlastnosti SSRI patrí rovnaká terapeutická účinnosť, rovnaký mechanizmus účinku, dobrá tolerancia a benígne NÚ, minimálne kardiotoxické účinky. SSRI sú relatívne bezpečné pri predávkovaní, vyznačujú sa nízkym rizikom teratogénneho pôsobenia u tehotných žien. Všetky sú radené do kategórie C podľa FDA. (9, 61)

1.9.2. Indikácie

Primárnou indikáciou SSRI je akútna depresívna porucha a jej dlhodobá prevencia. Okrem všetkých depresívnych porúch sú SSRI indikované u mnohých chorôb, v ktorých patogenéze sa predpokladá deficit serotonínového neurotransmitterového systému.

Použitie SSRI pri **mentálnej bulímii** vychádza zo skutočnosti, že serotonín potlačuje chuť na sladké jedlá a tým aj ich príjem, rovnako ako obsedantne - kompulzívnu symptomatiku sprevádzajúcu mentálnu bulímiu. SSRI významne redukovávajú počet záchvatov prejedania sa a následného zvracania. V súčasnosti existuje možnosť potenciácie antibulimického efektu fluoxetinu naltrexonom v dennej dávke 150 mg. (12)

Prvé správy o **anorektickom pôsobení** SSRI a znížení telesnej hmotnosti v priebehu liečby vyvolali záujem endokrinológov. Fluoxetin bol úspešný v znížení telesnej hmotnosti u nedepratívnych osôb a rovnako aj u obéznych diabetikov. K poklesu telesnej hmotnosti po podaní fluoxetinu dochádza spravidla v prvých 20 týždňoch podávania. (20) Anorektické pôsobenie sa u ostatných SSRI okrem fluoxetinu zatiaľ nepreukázalo.

SSRI boli taktiež skúšané podávať chronickým alkoholikom, výsledky však neboli potvrdené. Na druhej strane sa odborníci zhodujú o prospešnom podávaní SSRI alkoholikom trpiacim súčasne depresiou, úzkosťou alebo suicidiálnym správaním. (47)

V rámci terapie impulzívnych stavov bolo skúšané podávať fluoxetin pacientom s trichotilomániou (chorobným nutkaním k vytrhávaniu si vlasov), hypochondrickým pacientom, gamblerom, pacientom s dysmorfofóbiou (strach z vlastnej škaredosti) a chronickou algickou poruchou. SSRI v týchto indikáciách neboli preukázané ako účinné.

Nástup účinku SSRI je možné ovplyvniť dvomi spôsobmi a to buď **kombináciou s BZD anxiolytikami** alebo pridaním **antagonistov presynaptických 5-HT1A autoreceptorov**. Kombinácia SSRI s BZD anxiolytikami umožní prekonať prvotné zhoršenie, potlačí iniciálnu tenziu a nespavosť, tzv. jiterness syndrom. Vhodnými sú oxazepam a lorazepam, pretože nie sú substráty CYP450 3A4, inhibované hlavne fluvoxaminom a fluoxetinom, slabšie sertralínom. Fluoxetin iba minimálne ovplyvňuje metabolizmus klonazepamu, ktorý je s ním možné kombinovať. Súčasne by nemal byť s fluvoxaminom, fluoxetinom popri prípade sertralínom podávaný alprazolam, bromazepam, midazolam a triazolam. Zvýšená koncentrácia serotonínu v synaptickej štrbine po podaní SSRI agonizuje presynaptické 5-HT1A autoreceptory. Neurónu sa tak signalizuje nadbytok serotonínu v synapse, čím dôjde k útlmu syntézy a uvoľňovania serotonínu do synaptickej štrbiny.

1.9.3. Adolescenti

Závažná unipolárna depresia predstavuje významný globálny zdravotný problém, pričom najvyššie riziko výskytu je počas dospievania. Depresívne ochorenie počas tohto obdobia je spojené s negatívnymi dlhodobými dôsledkami vrátane samovraždy, dodatočnej psychiatrickej komorbidity, problémov medziľudských vzťahov, zlých výsledkov vo vzdelávaní a získaní zamestnania. Napriek predchádzajúcim obavám o bezpečnosť zostávajú SSRI kľúčovou súčasťou liečby epizód stredne ťažkej až ťažkej depresie u dospievajúcich. Vplyv SSRI na vyvíjajúci sa mozog dospievajúcich však zostáva nejasný. V súčasnosti existuje len málo dôkazov, ktoré by naznačovali, že mozog adolescenta je ohrozený vo fyziologickom vývoji počas užívania SSRI. Okrem toho neexistuje jasný dôkaz, ktorý by podporil obavy z výrazných samovražedných nepriaznivých vedľajších účinkov, ktoré sa vyskytujú u depresívnych adolescentov liečených SSRI. Vďaka tomu je predpisovanie SSRI otázkou lekárskeho úsudku, čím sa zabezpečí, že prínosy prevážia riziká pre jednotlivých pacientov. Celkovo SSRI vykazujú klinické prínosy, ktoré prevažujú nad rizikami pre vývoj neurónov a sú dôležitou terapeutickou voľbou pri liečbe stredne ťažkej až ťažkej depresie adolescentov. (37, 48)

Tento fakt dokazuje aj metaanalýza publikovaná z roku 2018, ktorá hodnotila liečbu úzkostných porúch u pediatrických pacientov a adolescentov s generalizovanými a / alebo sociálnymi úzkostnými poruchami a porovnávala liečbu SSRI a SNRI u 1673 mladistvých. Na začiatku liečby sa vyskytlo zlepšenie súvisiace s antidepressívnou liečbou a SSRI boli spojené s rýchlejšim a väčším zlepšením v porovnaní s SNRI. (32, 49)

Líši sa to u dospelých pacientov v metaanalýze, ktorá skúmala účinnosť SSRI a SNRI u pacientov s úzkostnými poruchami. Medzi farmakologickými látkami v rámci každej triedy alebo pri porovnávaní SSRI a SNRI neboli žiadne významné rozdiely v účinnosti. Najväčšie prínosy liečby sa pozorovali pri sociálnej úzkostnej poruche pre obe triedy liekov. Vyššie dávky SSRI, boli spojené s významne väčším zlepšením symptómov a vyššou pravdepodobnosťou odpovede na liečbu. U SNRI sa tento fakt nepotvrdil, zvýšené dávky nevedli k zlepšeniu symptómov ale k vyššiemu výskytu nežiaducich účinkov. (37)

Výhodou je jednoduché dávkovanie, pričom väčšinu preparátov stačí podávať jedenkrát denne pre ich dostatočne dlhý polčas vylučovania. Výnimkami sú fluvoxamin v dávke 100 mg, ktorú je vhodné rozdeliť do dvoch denných dávok a fluoxetin, ktorý sa pri udržovacej liečbe podáva jeden až trikrát týždenne. Všetky SSRI je možné podávať bez ohľadu na príjem potravy. Volíme radšej ranné dávkovanie, ktoré sa ukázalo ako vhodnejšie z hľadiska compliance. Výnimkou je fluvoxamin aplikovaný večer. Spravidla platí, že maximálna denná dávka je trojnásobok minimálnej dennej dávky. Nad túto hranicu nie je racionálne dávku zvyšovať, pretože existuje iba minimálna pravdepodobnosť dosiahnutia lepšieho liečebného efektu ale veľká pravdepodobnosť výskytu závažnejších NÚ. Denné dávky zvyšujeme najskôr po dosiahnutí steady state, čiže rovnovážnej koncentrácie liečiva v plazme (4 - 5 vylučovacích polčasov). (15) U fluoxetinu, fluvoxaminu a paroxetinu je nutné dbať zvýšenej opatrnosti vzhľadom k nelineárnej farmakokinetike (vyššia miera autoinhibície vlastného metabolizmu pri vyšších plazmatických hladinách). Stanovenie minimálnej účinnej dennej dávky sa stanovuje na základe stanovenia minimálnej dávky, ktorá by inhibovala vychytávanie serotonínu do trombocytov zo 70 - 80 % (u človeka nie je možné merať priamo mieru inhibície spätného vychytávania serotonínu zo synapsí medzi neuronmi v CNS. Ako adekvátny model bol vybraný test na vychytávanie serotonínu trombocytmi). Na dosiahnutie klinicky významného antidepresívneho účinku je nutná inhibícia vo výške 70 – 80 %. Nad hranicu 80 % sa nestupňuje antidepresívny účinok, ale zvyšuje sa výskyt serotonínových NÚ. (58, 68)

Farmakokinetika SSRI

SSRI sa vzájomne líšia svojou chemickou štruktúrou, z čoho vyplýva ich rozdielna farmakokinetika. Citalopram, sertralin, paroxetin a fluoxetin obsahujú vo svojej štruktúre asymetrický uhlík a vytvárajú enantioméry. Tie sa líšia mierou inhibície spätného vychytávania. (+) enantiomer je selektívnejší inhibitor než (-). Enantioméry sa medzi sebou líšia aj mierou blokády izoenzýmu CYP450. (22)

Absorbcia SSRI nie je ovplyvnená potravou s výnimkou sertralinu, ktorého sérové hladiny sú potravou zvyšované. To znamená, že všetky SSRI okrem sertalinu môžu byť užívané pred jedlom alebo po jedle, záleží od pacientových preferencií. Jediný sertralin by mal byť užívaný s jedlom alebo po jedle. (12, 65)

SSRI sú relatívne lipofilné, čo im umožňuje prenikať cez hemoencefalitickú bariéru (HEB) a dosahovať miesta svojho účinku v neurónových synapsách. Ďalej sú charakterizované veľkým rozsahom distribúcie, z čoho vyplýva nevýhoda nemožnosť tieto látky dialyzovať pri predávkovaní. (13, 68)

Syndróm z vysadenia u SSRI

Syndróm z vysadenia u SSRI sa vyskytuje často a môže byť závažný. Medzi najčastejšie príznaky radíme závrate, nadmerné potenie, chrípkové príznaky, nauzeu, vomitus, nechutenstvo, parestézie, ataxiu, zvýšenú iritabilitu, insomniu, desivé sny, senzoricke hypersenzitivitu, cefalgiu, nesústredenosť, únavnosť, agresivitu a suicidiálne úvahy. Aj keď sa abstinenčný syndróm môže odlišiť od príznakov primárnej depresie, môže sa tiež považovať za opakovaný relaps, čo vedie k dlhodobej zbytočnej liečbe. Guideliny odporúčajú pomalé znižovanie dávok, medzi 2 týždňami a 4 týždňami, až po terapeutické minimálne dávky alebo polovičné minimálne dávky. Štúdia publikovaná v časopise Lancet Psychiatriy z roku 2019 preukázala, že zníženie v priebehu mesiacov až po dávky oveľa nižšie ako minimálne terapeutické dávky značia väčší úspech pri zmiernovaní syndrómov z vysadenia. Štúdie preskúmali PET zobrazovacie údaje o obsadenosti serotonínového transportéru SSRI a zistilo sa, že hyperbolicky redukujúce dávky SSRI lineárne znižujú ich účinok na inhibíciu serotonínového transportéru. Navrhuje sa preto, aby sa SSRI znižovali pomaly na dávky omnoho nižšie, ako sú terapeutické minimá. Príznaky z vysadenia sa potom minimalizujú. (34, 51) Najčastejší syndróm z vysadenia pozorujeme u paroxetinu a fluvoxaminu, výnimkou je fluoxetin, ktorého dlhý plazmatický polčas vedie k pozvoľnému poklesu hladiny a riziko vzniku syndrómu z vysadenia je veľmi nízke.

Zmena antidepresívnej terapie

Účinnosť sa spravidla hodnotí po 4 - 6 týždňoch farmakoterapie. Indikácia k zmene antidepresíva je nezmenený stav pri súčasnom podávaní maximálnych tolerovaných dávok AD po dobu aspoň 2 týždňov. Pri zmene sertralinu za fluoxetin sa podávajú obidva lieky súčasne po dobu 7 dní aby sa predišlo vzniku syndrómu z vysadenia. Naopak pri zmene AD s dlhým na

krátky polčas hrozí riziko vzniku serotonínového syndrómu, čo v praxi znamená pri prevode z fluoxetinu na sertralin sa sertralin nasadí 3 dni po ukončení liečby fluoxetinom a ďalšie 3 dni sa podáva polovičná dávka, ktorá sa postupne titruje na dávku obvyklú. (19, 22)

Špecifiká jednotlivých SSRI

Fluvoxamin preukazuje výrazne anxiolytický efekt, zrovnateľný s lorazepamom. (9, 22)

Fluoxetin je okrem indikácii vo všetkých typoch depresí veľmi vhodný predovšetkým pre hypodynamické inhibované depresie, bulimia nervosa, patologické formy hráčstva, atypické depresie s hyperfágiou a hypersomniou. Účinnosť bola preukázaná v rade štúdií, nezhoršuje kognitívne funkcie, zabezpečuje hodnotný spánok bez denného útlmu, nemá negatívny vplyv na srdечnú činnosť, minimálne riziko závrate a hypotenzie. Nespôsobuje zvýšenie hmotnosti, nepotenciuje sedatívny účinok alkoholu a neovplyvňuje významne jeho elimináciu. Dlhý biologický polčas chráni pred relapsom aj pri prípadnom vynechaní dávky. (22)

Citalopram patrí medzi najselektívnejšie inhibítory spätného vychytávania serotonínu z neuronálnych synapsí CNS. Dostupný je aj ako intravenózna infúzia s popísaným rýchlejšim nástupom účinku a nižším výskytom NÚ na GIT oproti perorálnemu podávaniu. Citalopram tlmí vnímanie bolesti, nepôsobí prokonvulzívne, neovplyvňuje pohyblivosť, nenarušuje kognitívne funkcie, nepôsobí tlmivo. (21)

Escitalopram je v súčasnosti jediným SSRI, ktorý blokuje obidve väzbové miesta serotonínového transportéru (5-HTT). Má dve väzbové miesta: primárne, ktoré zodpovedá za spätné vstrebávanie serotonínu a alosterické, ktoré moduluje afinitu ligandov k primárnemu miestu. Ostatné liečivá zo skupiny SSRI sa viažu iba k primárnemu väzbovému miestu a výsledkom je intermitentná, nedokonalá blokáda 5-HTT. (24, 30)

Medzi jeho výhody patrí bezpečnosť pri užívaní, dobrá znášanlivosť, minimálny výskyt liekových interakcií. Zvlášť výhodný je potenciál rýchlejšieho nástupu účinku a široké terapeutické spektrum. Výrazne účinný je u pacientov s ťažkou symptomatikou afektívnych a úzkostných porúch. V porovnaní s placebom bol escitalopram (10 – 20 mg denne) pozorovaný ako účinnejší už v prvom týždni liečby. Citalopram (20 – 40 mg) bol v tomto porovnaní účinný až v 4. alebo dokonca v 6. týždni liečby (podľa MADRS). Rovnaké výsledky boli pozorované aj u podskupiny výrazne depresívnych pacientov. Celkový počet respondérov na liečbu činil u escitalopramu 59,3 %, citalopramu 53 % a v placebo skupine 41,2 %. V ďalšej

metaanalýze, ktorá zahrňovala 4 štúdie v dĺžke trvania do 24 týždňov, ktorej sa zúčastnilo 1262 pacientov bola taktiež zaznamenaná vyššia účinnosť escitalopramu voči citalopramu. (25, 27)

Paroxetin sa vyznačuje okrem širokého antidepresívneho a anxiolytického účinku aj minimálnym rizikom prešmyku do mánie. Nespôsobuje úbytok hmotnosti, nepôsobí prokonvulzívne, u depresívnych pacientov zlepšuje kvalitu spánku už po prvom týždni liečby. (24)

Sertralin sa v randomizovanej kontrolovanej štúdií publikovanej v International Clinical Pharmacology v roku 2018 javil pri kombinovanej liečbe so súčasnou KBT ako klinicky najúčinnější liečba pri dlhodobej liečbe pacientov s OCD, v porovnaní so samotným sertralínom alebo samotnou KBT. (33)

Depresia v tehotenstve

Depresia je najbežnejším psychiatrickým ochorením v tehotenstve, ktoré postihuje viac ako 13 % tehotných žien. Jej diagnóza je založená na kritériách stanovených v DSM-5 a na použití overených stupníc, ako je napríklad stupnica Edinburgh Postnatal Depression Scale. Depresia v tehotenstve je bežný stav, ale je nedostatočne diagnostikovaná, pretože jej príznaky sa často pripisujú samotnému tehotenstvu. Najčastejšie dôvody depresie v tehotenstve je predchádzajúce sexuálne zneužívanie, násilie v rodine a tehotenstvo v mladom veku. Všetky SSRI sú podľa FDA radené sú skupiny C, s výnimkou paroxetinu ktorý sa nachádza v D skupine. Paroxetín patrí do skupiny D, pretože na základe jednej z analýz registrov vrodených väd vzniklo podozrenie, že mierne zvyšuje riziko vrodených srdečných väd. (z 1 na 2 %). Od tejto doby však došlo k novým publikáciám, ktoré toto tvrdenie spochybňujú. Okrem vykonávania nefarmakologickej liečby, ako je psychoterapia a aeróbne cvičenie, sa odporúča používať SSRI, najmä fluoxetín, ktorý nebol spojený s teratogenitou. Adekvátna liečba duševnej choroby a redukcia s ňou spojených rizík prevyšuje potencionálne negatívne vplyvy, ktoré sú spojené s užívaním SSRI v gravidite a laktácií. (36) Takisto vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov uľahčí správnu diagnostiku a liečbu tohto stavu. (37)

Laktácia

Na základe metaanalýzy sa preskúmali korelácie medzi sérovými hladinami sertralínu v materskom a dojčenskom sére. Z 167 dostupných detských hladín sertralínu bolo 146 (87,4 %) pod hranicou detekcie a metaanalýza nezistila žiadny významný vzťah medzi koncentraciami sertralínu u matky a dieťaťa. Zo 150 detských hladín desmetylsertralínu bolo 105 (70,0 %) pod

hranicou detekcie. Sertralin je liekom prvej línie pre dojčiace ženy kvôli dokumentovaným nízkym úrovňam vystavenia dojčiacim deťom a veľmi malému počtu nežiaducich udalostí opísaných v kazuistikách. (23, 40)

Predmenštruačná dysforická porucha (PDP) sa považuje za formu predmenštruačného syndrómu. Príznaky PDP sa vyskytujú počas posledného týždňa luteálnej fázy menštruačného cyklu a zvyčajne ustupujú pri nástupe menštruácie. Asi 3–8 % všetkých menštruujúcich žien trpí PDP, čo môže viesť k zhoršeniu funkcie menštruačného cyklu. Niekoľko randomizovaných kontrolovaných štúdií hodnotilo účinnosť SSRI pri liečbe tejto poruchy. Zistilo sa, že SSRI významne zlepšujú príznaky, najmä psychologické ale aj behaviorálne počas luteálnej fázy u žien a tým aj kvalitu života. (55)

1.9.4. Znášateľnosť a nežiadúce účinky SSRI

Nežiadúcim účinkom humánneho liečivého prípravku sa podľa Zákona o liečivách rozumie odozva na liečivý prípravok, ktorá je nepriaznivá a nezamýšľaná. Nežiadúce účinky je možno klasifikovať ako účinky na dávke **závislé**, ktoré obvykle súvisia so známym farmakologickým mechanizmom, ktorý môže ale nemusí byť nutne podkladom terapeutického účinku a ďalej ako účinky na dávke **nezávislé**, ktoré sú nepredikovateľné. Jedná sa spravidla o alergické a idiosynkratické reakcie. Klasickým príkladom lepšie tolerovaných antidepresív sú SSRI, ktoré boli z tohto dôvodu uvoľnené pre preskripciu ostatným špecialistom a praktickým lekárom. Vzácné a nečakané účinky sú zvyčajne zaznamenané až v postmarketingovej fáze, kedy máme skúsenosť s podávaním u veľkého počtu pacientov v bežnej klinickej praxi. Je vyvíjaná snaha zachytiť, identifikovať a porozumieť im, aby sme im mohli predchádzať alebo ich účinne zvládať. Povinnosť hlásenia závažných a nežiadúcich účinkov je zakotvená taktiež v Zákone o liečivách, ktorý tieto nežiadúce účinky jasne definuje. Závažné NÚ majú za následok smrť, ohrozenie života, vyžadujú alebo predlžujú hospitalizáciu, majú za následok trvalé či významné poškodenie zdravia alebo obmedzenie schopností, poprípade sa prejavia ako vrodená vada u potomkov. Pod neočakávanými NÚ rozumieme také nežiadúce účinky, ktorých povaha, závažnosť alebo dôsledok sú v rozpore s informáciami uvedenými v SPC. Všetky hlásenia sú predávané do databázy nežiadúcich účinkov Európskej únie a WHO. Anglické termíny „side effect“ a „adverse events“ bývajú často zamieňané. Všetky vedľajšie účinky nemôžeme chápať ako nežiadúce. Môžeme teda hovoriť o absolútnych NÚ, ktoré nemôžeme terapeuticky využiť v žiadnom prípade (napríklad nauzea) a relatívnych nežiadúcich účinkoch, alebo aj účinkoch vedľajších, ktoré je možno použiť u špecifických pacientov. Typickým príkladom je sedácia

alebo úbytok na váhe. Pri výskyte NÚ môžeme manipulovať s dávkou, zmeniť liečbu alebo použiť doplnkovú terapiu. (64, 68)

V rámci medzinárodného konsenzu sú NÚ antidepresív rozdelené na bežne sa vyskytujúce (bolesti hlavy, nauzea, agitovanosť, sedácia, sexuálne dysfunkcie, váhový prírastok, metabolické abnormality, hyponatremia (sodík v sére pod 135 mmol/l), málo časté (kardiálne, neurologické, pečenné poruchy) a vzácne sa vyskytujúce (krvácanie do GITu, serotoninový syndróm, výskyt suicidiálnych myšlienok u adolescentov). Index fatálnej toxicity je daný pomerom počtu úmrtia na milión predpisov, najvyšší je u TCA a najnižší u SSRI. (58, 64)

Monitorovanie nežiadúcich účinkov

Nežiadúce účinky (NÚ) sú okrem subjektívneho pocitu dyskomfortu jednou z najčastejších príčin vysadenia liečby. Preto by voľba antidepresíva mala byť založená aj na individuálnej náchylnosti k NÚ. Znášanlivosť a bezpečnosť by mala byť kontinuálne monitorovaná a pre ich stanovenie a meranie sa preferujú štrukturované dotazníky. K nim patrí napríklad **škála UKU**, zameraná na mapovanie 5 oblastí, v ktorých sa môžu NÚ psychofarmak vrátane AD objavovať. Dôležitým pomocníkom pri hodnotení NÚ sú škály **DVP Oldřicha Vinaře**, významného českého psychiatra, pričom jeho škály nepochybne zaznamenali významný prínos v oblasti rýchlo sa rozvíjajúcej psychofarmakoterapie. K mapovaniu špecifických sexuálnych NÚ slúži **škála ASEX (Arizona Sexual Experience Scale)** alebo **CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire)**. Nedávno bol vyvinutý a validovaný test na zhodnotenie kognitívnych funkcií u depresie. Pokiaľ sa jedná o emočné NÚ, jednou z možností je SHAPS (Snaith Hamilton Pleasure Scale). (72)

Doporučené sú testy k zhodnoteniu funkcií, ktoré môžu antidepresíva potencionálne ovplyvňovať. Kardiálne funkcie (tlak krvi, QT interval) pri liečbe SSRI, pečenné funkcie (u agomelatinu), stanovenie kostnej denzity (pri dlhšom podávaní serotonergného AD), hladiny nátria (SSRI). V posledných rokoch sa taktiež poukazuje na súvislosť SSRI zo zmenou emotivity v zmysle oploštenia, emočnej otupenosti a apatie. Pacienti udávajú neschopnosť radovať sa a cítiť smútok v pravom slova zmysle. Niektorí autori hovoria o celkovej SSRI navodenej indiferencii, čiže ľahostajnosti. Nástup je pozvoľný, závislý na dávke a po vysadení SSRI dochádza k úprave. Z toho vyplývajú aj doporučené liečebné stratégie v zmysle zníženia dávky, augmentácie liečby alebo prechodu na inú skupinu. (58, 64)

Výskyt, rozvoj, intenzita a trvanie nežiadúcich účinkov pri liečbe antidepresívami môžu byť **prechodné** alebo **trvalé**, môžu sa vyskytovať **v časnej** alebo **neskoršej fáze liečby**. Dôležité je odlíšiť NÚ od reziduálnych príznakov depresie.

K **prechodným** NÚ radíme gastrointestinálne potiaže, afektívnu tenziu, dočasné suicidiálne myšlienky. K **perzistujúcim a neskorším** radím sexuálne dysfunkcie, emočnú oploštenosť, váhový prírastok, predĺženie QT intervalu, hyponatremiu.

SSRI majú prevažne serotogénne nežiadúce účinky a dochádza k nim u 6 – 30 % pacientov. **Nauzea, vomitus a GIT obtiaže.** Už po prvých dávkach SSRI môže vplyvom zvýšenej koncentrácie serotonínu v synaptickej štrbine a aktivácií 5HT₃ receptorov dôjsť k dočasnej nauzei, vomitu alebo hnačke. SSRI sú absorbované v horných častiach tenkého čreva a ovplyvňujú serotonergné receptory v submukóznom plexe, čo vedie k zvýšeniu peristaltiky a prehnaným kontrakciám. Lieky s predĺženým uvoľňovaním sú asociované s významne menším počtom prerušenia liečby. Dočasne je možné podať antiemetiká a k prevencii môže pomôcť užívanie antidepresív po jedle. Potiaže obvykle vymiznú do 2 - 3 dní bez nutnosti prerušenia alebo zníženia dávok. Je vhodné pacienta dopredu upozorniť, aby liečbu predčasne neprerušil. (58, 69) **Afektívna tenzia** sa vyskytuje približne u 10 - 25 % pacientov dochádza k aktivácii 5HT₂ receptorov s následkom vzniku dočasnej afektívnej tenzie, anxiózy, cefalalgie a mierneho tremoru, niekedy insomnie. U 10 – 50 % pacientov sa dá očakávať prechodné zníženie chuti k jedlu. SSRI môžu znižovať hladinu sodíku, hlavne pri súčasnej terapii diuretikami a môže dochádzať k **hyponatremii**. Asi u 20 % pacientov sa jedná o ľahkú a prechodnú hyponatremiu, pri vážnom priebehu môže byť však dôsledkom prerušenia liečby. Rozpoznanie hyponatremie môže byť v ambulantnej praxi obtiažne. U hypotonickej hyponatremie si pacienti sťažujú na slabosť, nauzeu, zvracanie, bolesti hlavy, poprípade psychotické príznaky. V štúdií u 404 pacientov prijatých na kardiologickú jednotku intenzívnej starostlivosti bola hyponatremia zistená u tretiny pacientov. Príčinou bolo podávanie SSRI, SNRI, antipsychotík a diuretík. (71, 73) SSRI inhibujú vychytávanie serotonínu nielen na nervových zakončeníach ale aj v krvi, znižujú tak aktivitu trombocytov, čo môže spôsobiť zvýšené riziko krvácania. Trombocyty totiž k agregácií potrebujú serotónin a musia ho vychytávať z krvi a nie sú schopné ho syntetizovať. SSRI preto pôsobia ako slabé antiagregancia. Súčasné podávanie nesteroidných antiflogistík (NSA) a SSRI preukázateľne zvyšuje riziko krvácania do GIT na dvojnásobok. (70, 71). Optimálne by bolo predchádzať kombinácii SSRI a NSA a uprednostniť iné analgetiká, napríklad paracetamol, poprípade metamizol. Ak je nutné SSRI a NSA súčasne podávať, odporúča sa chrániť žalúdočnú sliznicu

inhibítormi protónovej pumpy (PPI), napríklad omeprazol, pantoprazol. Súčasné podávanie SSRI a systémových kortikoidov zvýšilo riziko krvácavej príhody štyri krát. (69) Zvýšené riziko krvácania môžeme predpokladať taktiež pri kombinácií SSRI s kyselinou salicylovou, warfarínom a ďalších perorálnych antikoagulanciách DOAC. Riziko prešmyku do mánie hrozí predovšetkým v prípade nemej, doteraz nevyjadrenej alebo nerozpoznannej bipolárnej poruchy. U pacienta musíme v tomto ohľade a hlavne v počiatku liečby sledovať **serotonínový syndróm**. Nastupuje v priebehu 24 hodín od neprimeraného zvýšenia dávky alebo nevhodnej liekovej interakcie. Riziká pre vznik serotonínového syndrómu sú súčasné užívanie IMAO, nadmerné zvýšenia dávky SSRI alebo rýchla zmena z SSRI s dlhým polčasom na liečivo s krátkym polčasom vylučovania. Kvôli riziku vzniku fatálnych kombinácií je kombinácia SSRI - IMAO antidepresíva prísne kontraindikovaná. (66) Je potrebné dodržiavať minimálne 2 týždňovú prestávku pre prechode z liečby IMAO na SSRI a opačne. Serotonínový syndróm nie je idiosynkratickou reakciou ale predvídateľným následkom vystupňovanej serotonergnej aktivity centrálnej nervovej sústavy (CNS) a zvýšenej citlivosti periférnych serotonínových receptorov. Preto niektorí autori uprednostňujú použitie termínu serotonínová toxicita, ktorý trefnejšie vystihuje, že sa jedná o formu intoxikácie. Vyskytuje sa vo všetkých vekových skupinách. V roku 2004 v USA zaznamenali 8187 stredne ťažkých a ťažkých prípadov serotonínovej intoxikácie, z toho 103 pacientov na takúto príhodu zomrelo. (68). Serotonínový syndróm sa prejavuje zvýšením neuromuskulárnej dráždivosti (svalová rigidita, myoklonus, hyperreflexia), zvýšením činnosti vegetatívneho nervstva (hypertermia, potenie, tachykardia, flush, hnačka) a poruchou duševných funkcií (zmätenosť, agitovanosť, anxieta, delírium, halucinácie, ospalosť). (56, 66)

Serotonínový syndróm môže byť vyvolaný zvýšením syntézy alebo uvoľňovaním serotonínu, znížením spätného vychytávania serotonínu, znížením metabolizácie serotonínu alebo priamym serotonergným pôsobením lieku na serotonínové receptory. Súčasné podávanie dvoch alebo viac liekov, ktoré môžu serotonínový syndróm spôsobiť, zvyšuje nebezpečenstvo jeho vzniku. Napríklad kombinácia antibiotika linezolidu (neselektívny IMAO) a SSRI spôsobila serotonínový syndróm u 4 % pacientov. Riziková kombinácia je aj SSRI a tramadol, pričom najviac rizikové sú paroxetin a fluoxetín, pretože tieto liečivá sú súčasne silné inhibítory CYP2D6. Inhibícia CYP2D6 brzdí metabolizáciu tramadolu na jeho účinný metabolit a tak znižuje jeho analgetické účinky. Pacient potom zvyšuje dávky tramadolu, čo ešte zvyšuje riziko serotonínového syndrómu, pretože ten je spôsobený samotným tramadolom a nie jeho analgeticky účinným metabolitom. (68).

Ako už bolo uvedené je diagnostika serotonínového syndrómu obtiažna, pretože neexistuje žiadny laboratórny test, ktorý by syndróm potvrdil alebo vylúčil. Pri publikovanej sérii kazuistík pacientov so serotonínovým syndrómom, na ktorého vzniku sa podieľali SSRI, ani v jednom prípade prijímajúci lekár nerozpoznal, že sa jedná o serotonínový syndróm. Správna diagnóza bola až spätne zistená behom hospitalizácie. (66, 76) **Sexuálne dysfunkcie (SD)** sú jedným z najčastejších dôvodov vysadenia medikácie. Diagnostika je obtiažna, pretože sexuálne dysfunkcie sú druhým najčastejším somatickým príznakom depresie po poruchách spánku. (74) Prevalencia SD pri liečbe SSRI sa odlišuje podľa použitých metodík, priemerne sa udáva na 50 – 80 %. Výskyt SD znižuje sebavedomie postihnutého a môže viesť k prehĺbeniu depresívnych príznakov. (75)

Najčastejšie sa jedná o zníženie libida, predčasnú ejakuláciu, oneskorenie orgazmu, poprípade ich úplné vymiznutie. Iné dysfunkcie sú vzácne. Výsledky štúdie porovnávali výskyt SD u 240 mužov užívajúcich SSRI škálou UKU. Zníženie libida bolo najviac zastúpené u paroxetinu a sertralínu (65 – 68 %) a ďalej u escitalopramu (54 %). Erektálna dysfunkcia bola najčastejšia u citalopramu, escitalopramu a sertralínu (50 %). Poruchy ejakulácie boli najčastejšie zaznamenané u citalopramu, escitalopramu, paroxetinu a poruchy orgazmu boli zistené u všetkých SSRI. (74, 75)

Sexuálne dysfunkcie, ktoré vznikli behom liečby AD môžu byť spôsobené rôznymi mechanizmami: centrálny nešpecifický efekt, periférny efekt, hormonálne vplyvy. Rozdiely v pôsobení jednotlivých AD na rôzne neurotransmitterové systémy sú z väčšej časti zodpovedné za profil ich NÚ. Dopamín zvyšuje sexuálnu aktivitu a kvalitu erekcie a dopaminový agonisti spôsobujú zvýšenie libida. Serotonín inhibuje dopaminergnú aktivitu a dá sa predpokladať, že lieky, ktoré aktivujú 5HT₂ receptory inhibujú sexuálne správanie. Aktiváciu týchto receptorov spôsobujú všetky SSRI, preto bolo pri ich podávaní zistených viac SD než u kontrolnej skupiny alebo iných typoch AD. (58, 74)

Uvádza sa vytvorenie tolerancie na SD približne u 10 % pacientov. Čakanie na ústup SD bez redukcie dávok antidepresív nebýva obvykle úspešné avšak redukcia dávky nesie riziko zhoršenia depresie. Je možné využiť doplnkovú farmakoterapiu, ako najúčinnější sa javí sildenafil. Pôsobí v tejto indikácii priaznivo aj u žien. (poprípade bupropion). Pri dlhotrvajúcich obtiažach je vhodné pacientov previesť na AD s menším vplyvom na sexuálne funkcie (NDRI, SARI, NaSSA). (55) Výnimku tvorí paroxetin, ktorý pre jeho ejakuláciu oddľalujúci vedľajší účinok je vhodný prostriedok k oddialeniu predčasnej ejakulácie. Dávky 20 mg denne sú dostatočné pre väčšinu pacientov. Prospech liečby je pozorovateľný zhruba po

14 dňoch kontinuálnej terapie. Tri týždne po ukončení liečby dochádza k relapsu potiaží až u 90 % pacientov. V jednom z najväčších prehľadov o NÚ u užívateľov antidepresív, ktorý bol získaný on-line dotazníkom (n = 1829) bol zaznamenaný vysoký výskyt emočných a interpersonálnych NÚ, pričom **emočnú otupenosť** udávalo až 60 % pacientov, pocit „necítim sa ako ja“ udávalo 52 %, redukciu pozitívnych pocitov 42 % a menší záujem o druhých 38 % pacientov. V porovnaní na prvom mieste boli udávané sexuálne problémy (62 %) (64)

Nedávna štúdia sa zaoberá výskytom a hodnotením NÚ u dlhodobých užívateľov (n = 3243) antidepresív. Zoznam NÚ zahrňoval mnoho položiek vrátane emočných a behaviorálnych, kam boli zaradené agitovanosť, zvýšená agresivita a zlosť, zhoršenie depresie, plač, úzkosť, suicidiálne myšlienky a pokusy, depersonalizácia, nejasné myslenie, bizarné sny a spánková paralýza. Emočné a behaviorálne účinky boli udávané veľmi často (41 %). U novších AD (vilazodon, vortioxetin) bola častejšie udávaná agitovanosť a agresívne správanie, u starších AD (escitalopram, duloxetine) pacienti udávali častejšie emočné oploštenie. (66). Je všeobecne známe, že **predĺženie intervalu QT** na EKG krivke je dôležitým markerom zvýšeného rizika pre vznik potenciálne fatálnej komorovej arytmie torsade de pointes (TdP). Takéto predĺženie samo o sebe nespôsobí žiadne hemodynamické poruchy cirkulácie, ale pri arytmii TdP srdce prestáva fungovať ako pumpa. Najskôr pacient pocíti závrate alebo zatmenie pred očami. Pokiaľ ale arytmia trvá niekoľko sekúnd, pacient kolabuje a stráca vedomie. Ak arytmia trvá niekoľko minút, dôjde k trvalému poškodeniu mozgu kvôli hypoxii a k úmrtiu. Na arytmiiu je preto nutné pomyslieť u akýchkoľvek krátkodobých strát vedomia, akokoľvek to pacient bagatelizuje. (71) Za normálnu dĺžku QT intervalu sa považujú hodnoty do 400 ms. Za predĺženie je považované predĺženie dĺžky QT behom niekoľko dní o 30 ms a za klinicky významné o 60 ms. Je nutné upozorniť, že kombinácie liekov, ktoré tento QT interval predlžujú sú kontraindikované. A to napríklad kombinácia citalopram s antiarytmikami Ia a III triedy, s domperidonom, moxifloxacinom, linezolidom, chlopromazínom, levopromazínom, flufenazínom, haloperidolom, imipramínom, klomipramínom, amitriptylínom, nortriptylínom s moklobemidom. Podobne je to v prípade escitalopramu. (67, 68) Kombinácia vyššie uvedených liekov predstavuje off label liečbu a v takomto prípade nesie lekár hmotne – právnu zodpovednosť za prípadné následky. **Prírastok hmotnosti** u depresie môže byť samozrejme tiež známkou zlepšenia, vzácnejšie reziduálny prírastok (prejedanie v rámci depresie), ale najčastejšie a v dlhodobom horizonte sa jedná o NÚ. Medzi jednotlivými AD sú rozdiely malé, medzi jedincami vysoké, každopádne prírastok hmotnosti u SSRI nestojí v popredí záujmu. Po prevedení retrospektívnej analýzy na Brnenskej psychiatrickej klinike zameranej na zmenu

hmotnosti pri prijatí a prepustení hospitalizovaných pacientov s depresívnou poruchou sa dospelo k nasledovným výsledkom. Monoterapia AD viedla v priemere k minimálnej zmene hmotnosti, kombinácia antipsychotík s antidepresívom viedla k priemernému prírastku 4,2 kg.
(65)

2 Praktická časť

Cieľom praktickej časti tejto diplomovej práce bolo spracovanie a vyhodnotenie spotreby antidepresív zo skupiny SSRI na území Českej republiky v období od 1.1.2008 – 31.12.2018

2.1 Metodika

V diplomovej práci bola využitá metodika typu **DUR (Drug Utilization Review)**. Výsledky tejto štúdie hodnotíme ako určitý signál, na ktorého základe môžeme generovať hypotézu prípadného vzťahu medzi expozíciou lieku a výskytom určitého javu. Preto tento typ označujeme ako deskriptívny alebo signálny. Analýza spotreby liečiv prebiehala ako longitudinálna štúdia, ktorá je definovaná v čase a tým sa zvyšuje informačná hodnota spotreby. Z údajov o spotrebe liečiv dostupných z databázy SÚKL v období 1. 1. 2008 – 31. 12. 2018 bol prevedený prieskum opisnou a retrospektívnou analýzou.

Taktiež bola využitá deskriptívna štatistika a program Microsoft Office Excel pri spracovávaní tabuliek, výpočtov a grafov.

Spotreba bola opísaná metodológiou systému **ATC/DDD**, ktorá umožňuje vzájomné porovnávanie spotrieb. Spotreba následne bola vyjadrená v počte definovaných denných dávok (DDD) na tisíc individuií na deň (DID). Z dostupných údajov SÚKL boli sledované roky, počet balení, jednotlivé sily balenia a počet DDD. Spotrebu vyjadrujeme formou relatívnej spotreby, ktorej hodnota sa získa prepočtom na veľkosť kohorty – denominátoru, ktorá je danému lieku exponovaná. Spotreba sa vyjadruje ako DDD/1000 individuií/deň (DID). Spotreba liečiv sa vypočítala pre každé liečivo v každej liekovej sile za každý kalendárny rok zvlášť. Výsledky sú následne vyjadrené v grafoch v závislosti DDD/1000 obyvateľov/deň na rokoch, v ktorých sa počítala spotreba.

SSRI antidepresíva v ČR: **sertralin** (ATC kód: N06AB06), **citalopram** (N06AB04), **escitalopram** (N06AB10), **paroxetin** (N06AB05), **fluvoxamin** (N06AB08), **fluoxetin** (N06AB03).

Pre rozbor bola určená kohorta jednotlivcov (denominátor) – obyvatelia Českej republiky. Z Českého štatistického úradu boli nadobudnuté údaje o počte obyvateľov v jednotlivých rokoch v ČR.

Databáza AISLP obsahuje údaje o spotrebách zverejnené vo Vestníku SÚKL, ktoré vychádzajú z povinného hlásenia distribútorov o dodávkach liečiv do lekární a zdravotníckych zariadení. Spotreby sú sledované štvrťročne a zverejňované na webových stránkach SÚKL. V databáze AISLP sú liečivá triedené podľa ATC klasifikácie a spotreby sú na jednotlivých úrovniach ATC vyjadrené v počte balení, finančných ukazateľoch, počte DDD a v počte DDD/1000 obyvateľov/deň.

Limitom tejto diplomovej práce je skutočnosť, že z analyzovaných údajov nie je možné zistiť informácie o pacientoch, ani o lekároch, ktorí liečivá predpísali. Analyzovaná databáza SÚKL je založená na pravidelných hláseniach distribútorov o dodávaných liekoch (podľa pokynov SÚKL DIS-13 ohľadom hlásenia dodávok distribuovaných liečivých prípravkov). Z toho vyplýva, že prípravky nemuseli byť predpísané ani expedované. Nie je možné rozlíšiť, na aké diagnózy boli liečivá predpísané, v akých silách boli užívané, ani dodržovanie liečby zo strany pacientov. Prípravky mohli taktiež expirovať v lekárni alebo následne u pacientov.

3 Výsledky

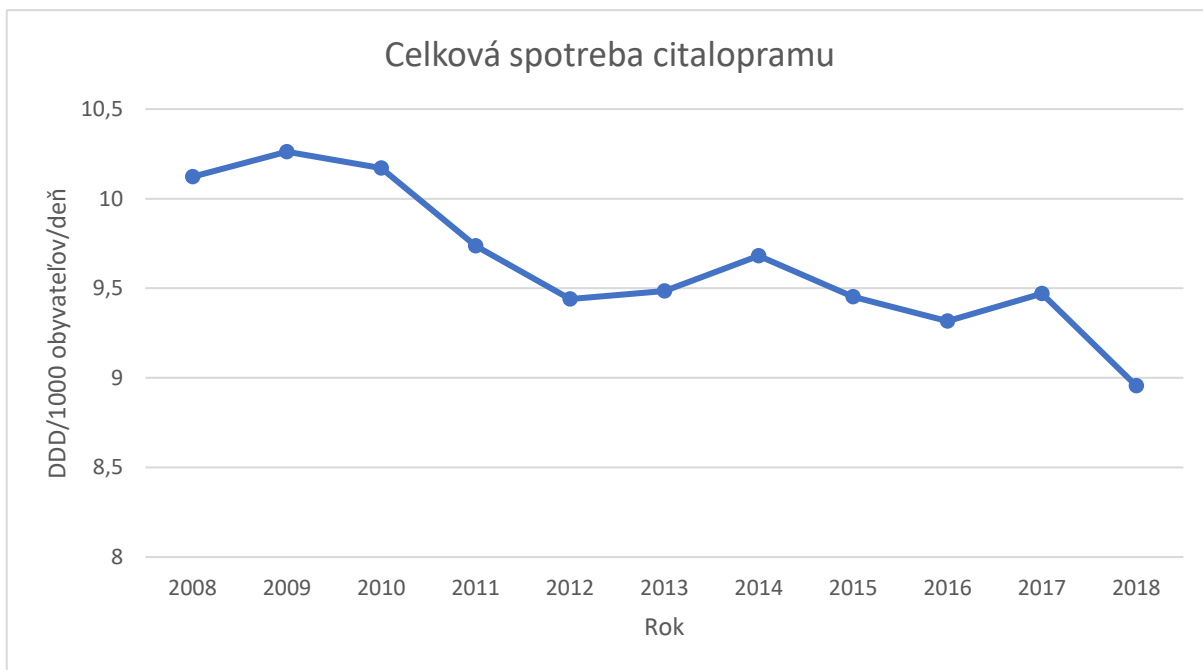
3.1 Citalopram (N06AB04)

Tabuľka 2: Vývoj celkovej spotreby citalopramu v období rokov 2008 – 2018 v ČR

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2008	1 219 893	38 462 882	10,123
2009	1 254 230	39 205 847	10,262
2010	1 241 228	39 002 004	10,171
2011	1 175 800	37 268 020	9,736
2012	1 138 325	36 295 088	9,440
2013	1 154 451	36 414 700	9,485
2014	1 185 336	37 144 822	9,681
2015	1 173 150	36 361 718	9,453
2016	1 174 122	35 986 890	9,317
2017	1 178 534	36 569 070	9,471
2018	1 120 698	34 685 370	8,956

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

Spotreba citalopramu dosahuje najvyššiu hodnotu v roku 2009 a to 10,262 DID (zobrazené v tabuľke 2). Hodnota v roku 2018 je najnižšia zo sledovaného obdobia (8,956) a je 1,15 krát menšia než v roku 2008. Hodnoty DID v rokoch 2011 – 2017 sú podobné s miernym nárastom v roku 2014. Graf číslo 1 zobrazuje vývoj spotreby počas sledovaného obdobia.



Graf 1: *Vývoj celkovej spotreby citalopramu v období rokov 2008 - 2018 v ČR*
DDD – definovaná denná dávka

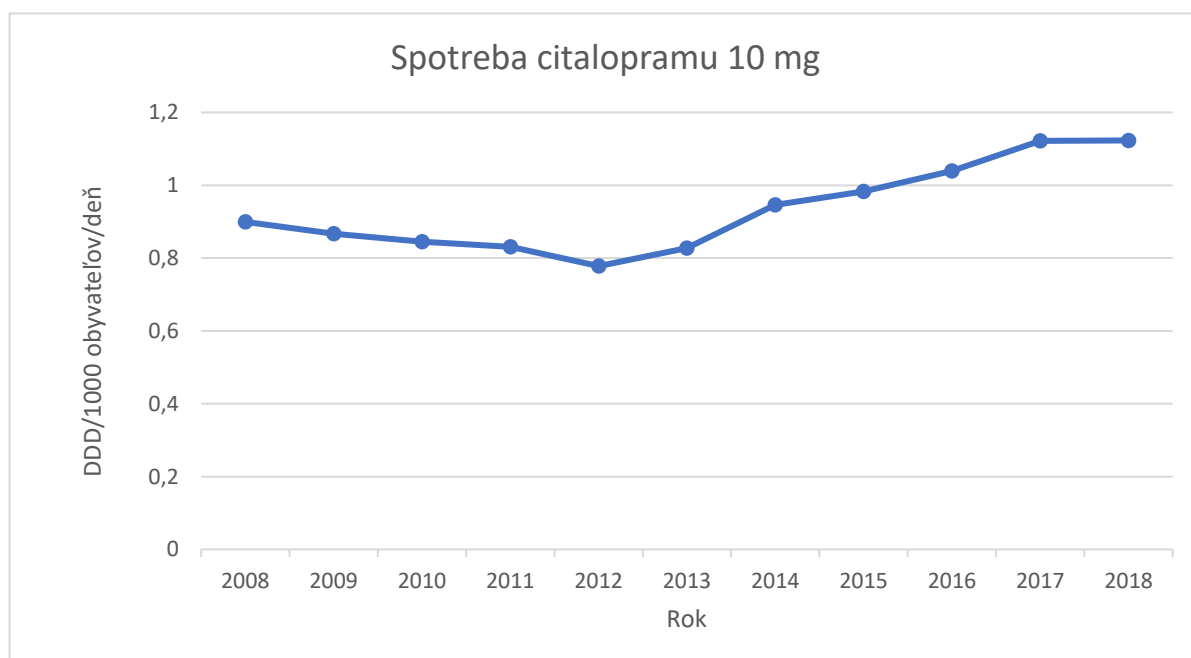
Graf 1 zobrazuje mierne klesajúci trend celkovej spotreby citalopramu. Počas sledovaného obdobia došlo k poklesu ale aj miernemu opätovnému nárastu v jednotlivých rokoch. Hodnota spotreby v roku 2018 dosiahla najnižšiu hodnotu.

Tabuľka 3: Vývoj spotreby citalopramu 10 mg v období rokov 2008 – 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	3 415 572	0,899
2009	3 312 527	0,867
2010	3 239 012	0,845
2011	3 181 858	0,831
2012	2 990 975	0,778
2013	3 172 135	0,827
2014	3 628 608	0,946
2015	3 782 214	0,983
2016	4 013 322	1,039
2017	4 333 539	1,122
2018	4 348 181	1,123

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

V tabuľke 3 je zobrazená spotreba citalopramu v sile 10 mg v sledovanom období. Hodnota spotreby stúpala z 0,899 DID v roku 2008 na 1,123 v roku 2018 a je zaznamenaný nárast 1,24 krát (zobrazené v grafe 2).



Graf 2: Vývoj spotreby citalopramu 10 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

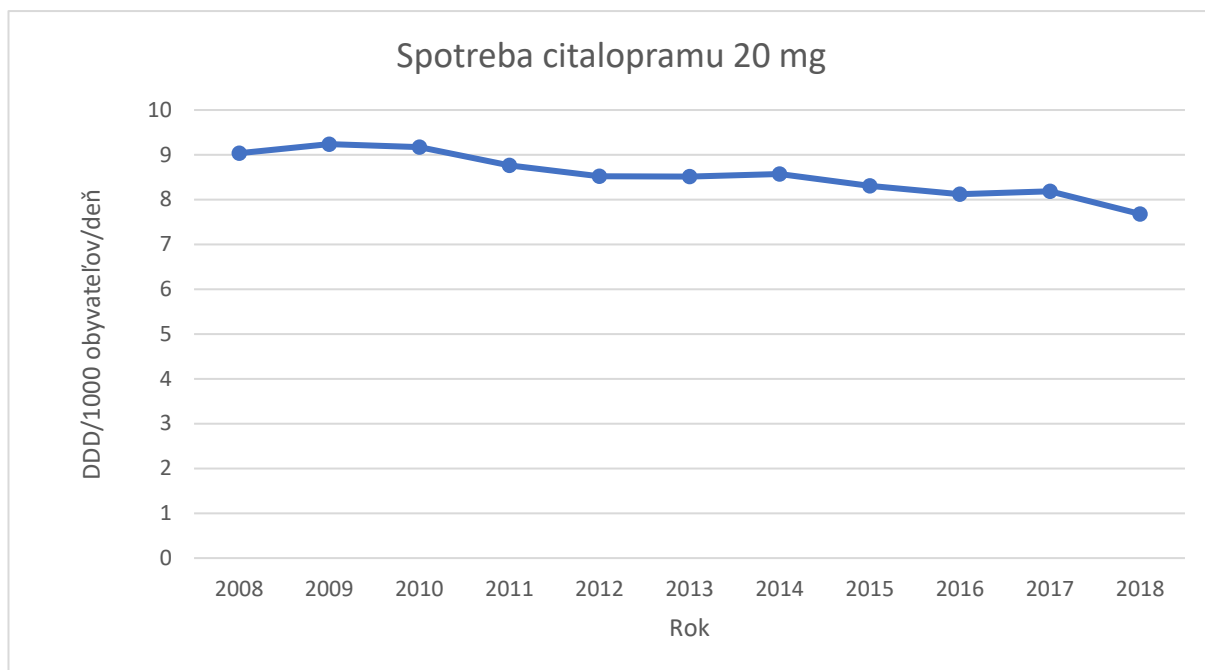
Graf č. 2 zachycuje spotrebu citalopramu 10 mg, ktorá sa pohybovala v takmer rovnakých hodnotách do roku 2013. Jeho spotreba mala od tohto roku rastúcu tendenciu, s najvyššou spotrebou v roku 2018.

Tabuľka 4: *Vývoj spotreby citalopramu 20 mg v období rokov 2008 - 2018*

Obdobie	DDD	DID
2008	34 340 868	9,038
2009	35 297 460	9,239
2010	35 168 780	9,170
2011	33 537 550	8,762
2012	32 762 454	8,521
2013	32 676 414	8,513
2014	32 899 220	8,574
2015	31 958 916	8,309
2016	31 355 624	8,118
2017	31 607 702	8,186
2018	29 747 014	7,681

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

Spotreba citalopramu v sile 20 mg v sledovanom období klesla z hodnoty 9,038 v roku 2008 na hodnotu 7,681 DID v roku 2018. (tabuľka 4, graf 3). Pokles činil 17,8 %



Graf 3: Vývoj spotreby citalopramu 20 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

Na grafe 3 je zobrazená spotreba citalopramu 20 mg bez veľkých výkyvov. Trend spotreby má mierne klesajúcu tendenciu.

Tabuľka 5: Vývoj spotreby citalopramu 40 mg v období rokov 2008 – 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	706 442	0,186
2009	595 860	0,156
2010	594 212	0,156
2011	548 612	0,143
2012	541 659	0,141
2013	566 151	0,145
2014	616 994	0,161
2015	620 588	0,161
2016	617 924	0,160
2017	627 829	0,163
2018	590 175	0,152

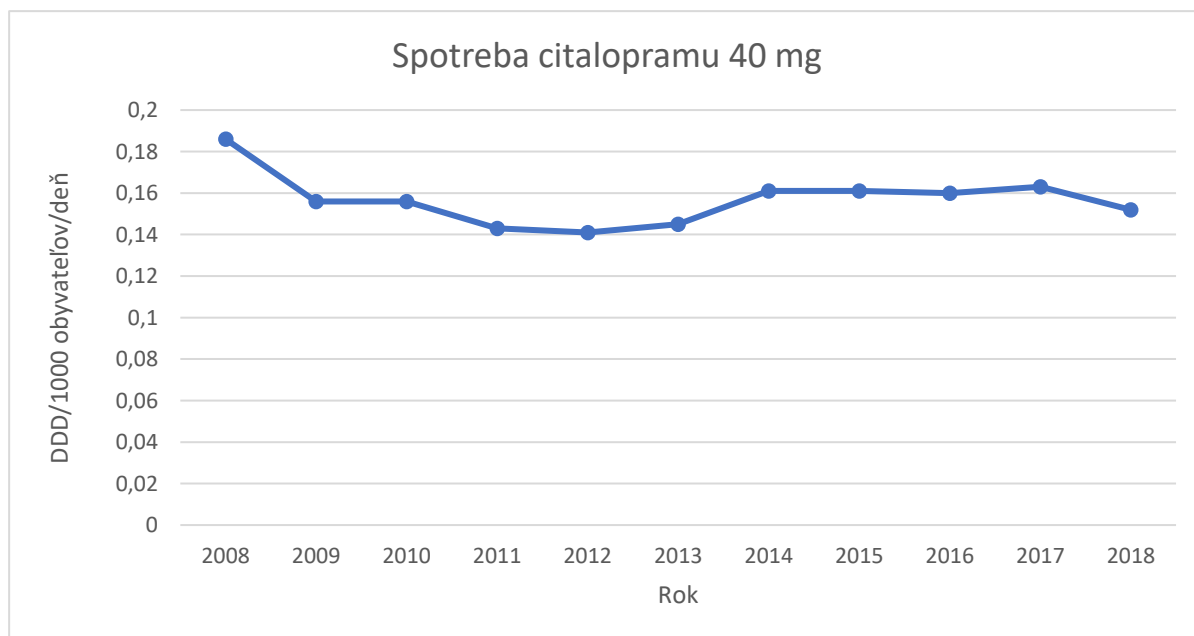
DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

DID citalopramu v sile 40 mg je zaevidovaná najnižšia v roku 2012 s hodnotou 0,141. Oproti roku 2008 klesla spotreba o 25 %. (zobrazené v tabuľke 5, graf 4).

Tabuľka 6: Vývoj spotreby citalopramu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018

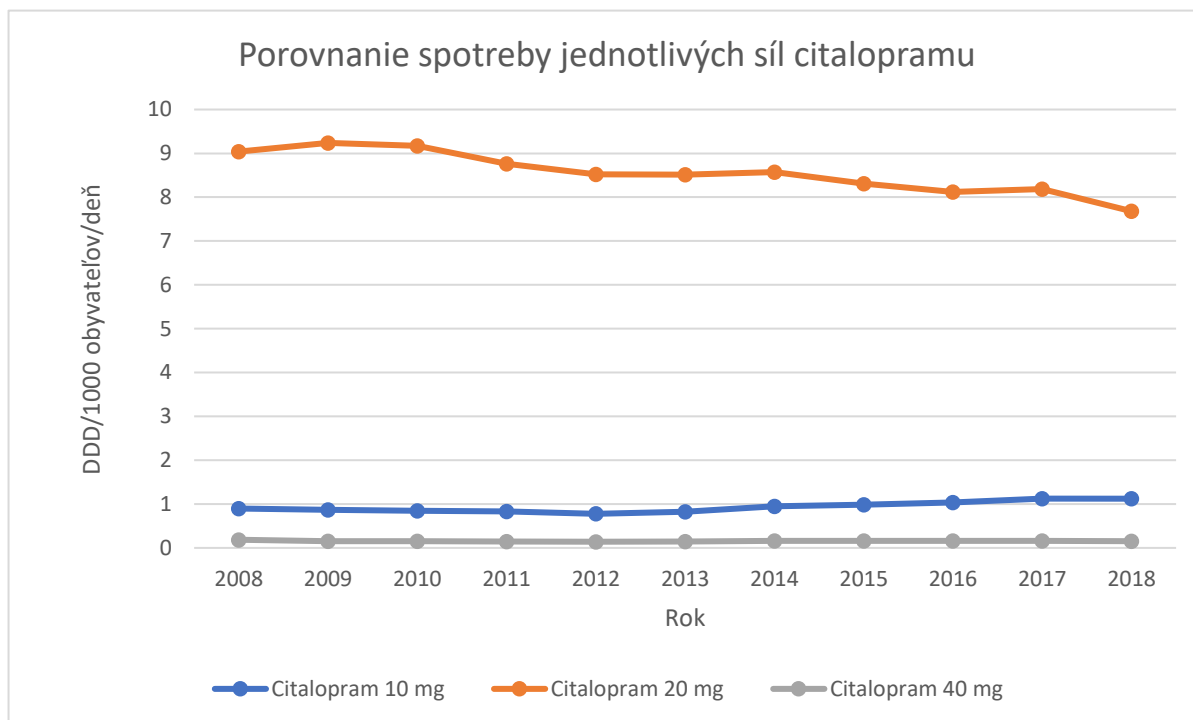
Obdobie	Citalopram 10 mg	Citalopram 20 mg	Citalopram 40 mg
2008	0,899	9,038	0,186
2009	0,867	9,239	0,156
2010	0,845	9,17	0,156
2011	0,831	8,762	0,143
2012	0,778	8,521	0,141
2013	0,827	8,513	0,145
2014	0,946	8,574	0,161
2015	0,983	8,309	0,161
2016	1,039	8,118	0,160
2017	1,122	8,186	0,163
2018	1,123	7,681	0,152

Citalopram 40 mg je najmenej predpisovanou silou spomedzi liekových síl citalopramu v ČR. Od roku 2009 je jeho spotreba relatívne konštantná, údaje sú zachytené v grafe 4.



Graf 4: Vývoj spotreby citalopramu 40 mg v období rokov 2008 - 2018
 DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

Citalopram v sile 20 mg mal najvyššiu hodnotu spotreby v sledovanom období v porovnaní s citalopramom 10 mg a 40 mg (tabuľka 6). U citalopramu 10 mg pozorujeme mierny nárast v hodnotách DID, citalopram v silách 20 mg a 40 mg zaznamenal mierne klesajúci trend (môžeme pozorovať v grafe 5).



Graf 5: Vývoj spotreby citalopramu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018
DDD – definovaná denná dávka

V grafe 5 sú zobrazené spotreby citalopramu podľa jednotlivých síl. 20 mg lieková sila citalopramu si drží prvenstvo v počte predpisovaných balení. V roku 2008 bola sila 20 mg predpisovaná 10krát častejšie než citalopram 10 mg a 48krát častejšie v porovnaní so silou 40 mg.

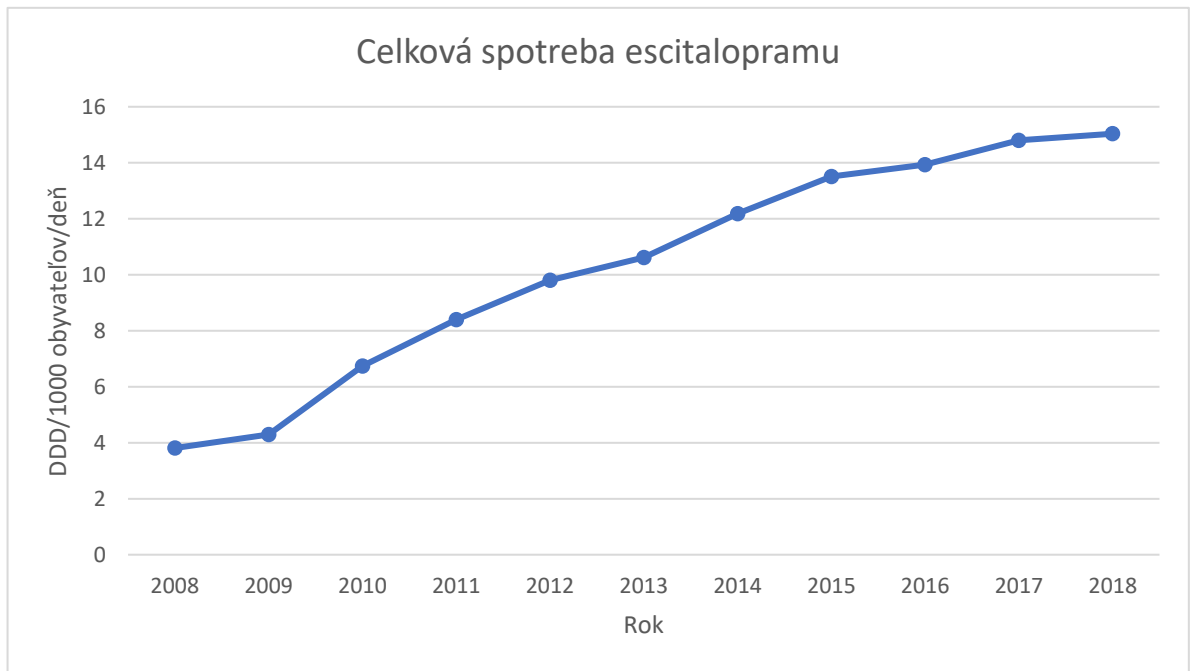
3.2 Escitalopram (N06AB10)

Tabuľka 7: Vývoj celkovej spotreby escitalopramu v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2008	517 004	14 476 112	3,810
2009	585 292	16 385 740	4,289
2010	893 249	25 869 848	6,746
2011	1 070 156	32 143 785	8,399
2012	1 230 350	37 713 154	9,809
2013	1 326 385	40 749 180	10,616
2014	1 461 193	46 759 634	12,186
2015	1 517 527	51 967 826	13,510
2016	1 402 626	53 811 694	13,930
2017	1 321 282	57 161 778	14,804
2018	1 284 824	58 229 044	15,037

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

V roku 2008 bol na český trh zavedený liečivý prípravok escitalopram ako selektívny stereoizomér už používaného citalopramu. Prvý rok od svojho zavedenia bola zaznamenaná spotreba 3,81 DID (tabuľka 7). Už tri roky po zavedení v roku 2011 vzrástla spotreba 2,2 krát. Nasledujúce roky sa DID exponenciálne zvyšuje na hodnotu 15,037 v roku 2018. Je to 3,95 násobný nárast oproti roku 2008. Nárast spotreby escitalopramu je zobrazený v grafe 6.



Graf 6: *Vývoj celkovej spotreby escitalopramu v období rokov 2008 - 2018*

DDD – definovaná denná dávka

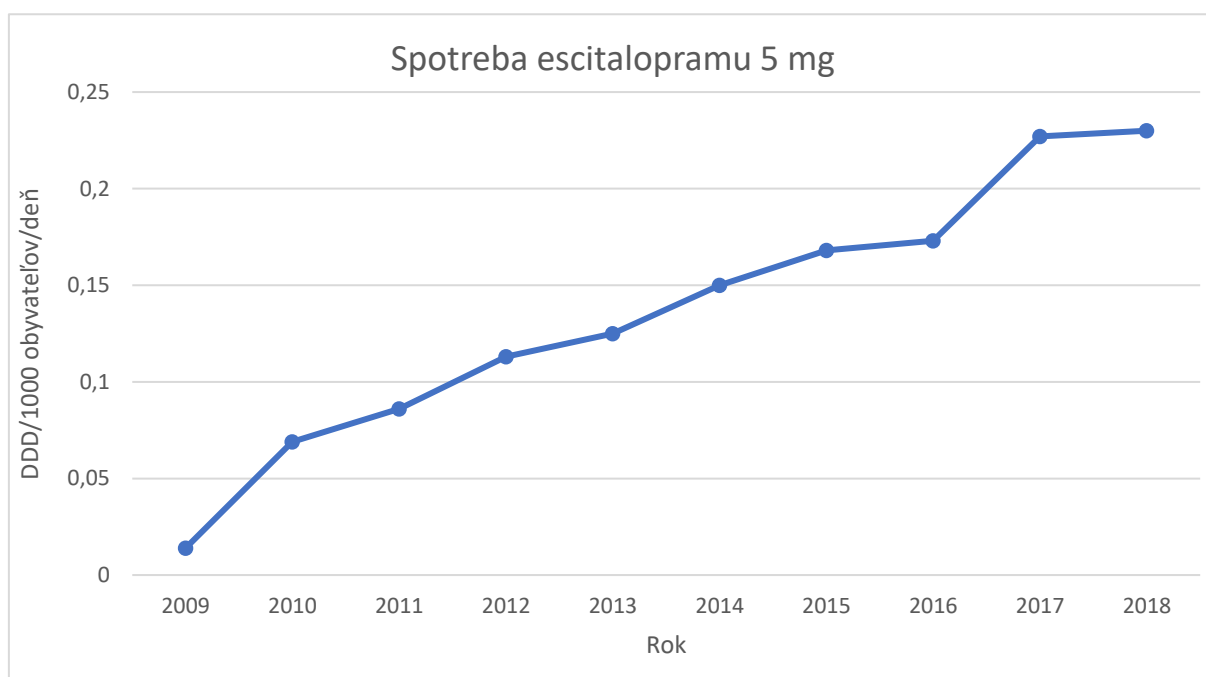
Graf 6 zachycuje exponenciálny trend nárastu spotreby escitalopramu od roku 2008 do roku 2018. Najvyššia hodnota spotreby je zaznamenaná v roku 2018.

Tabuľka 8: Vývoj spotreby escitalopramu 5 mg v období rokov 2009 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2009	53 536	0,014
2010	265 622	0,069
2011	327 768	0,086
2012	435 288	0,113
2013	480 816	0,125
2014	576 436	0,150
2015	647 192	0,168
2016	670 068	0,173
2017	877 940	0,227
2018	889 154	0,230

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individui na deň

Escitalopram v sile 5 mg je na českom trhu od roku 2009. V tomto roku bola zachytená jeho hodnota DID 0,014. Podľa tabuľky 8 pozorujeme nasledujúce roky stúpajúci trend, najvyššia hodnota DID je zaznamenaná v roku 2018. Hodnota spotreby escitalopramu 5 mg stúpla 16,4 krát v sledovanom období. Zobrazené údaje na nachádzajú v grafe 7..



Graf 7: Vývoj spotreby escitalopramu 5 mg v období rokov 2009 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

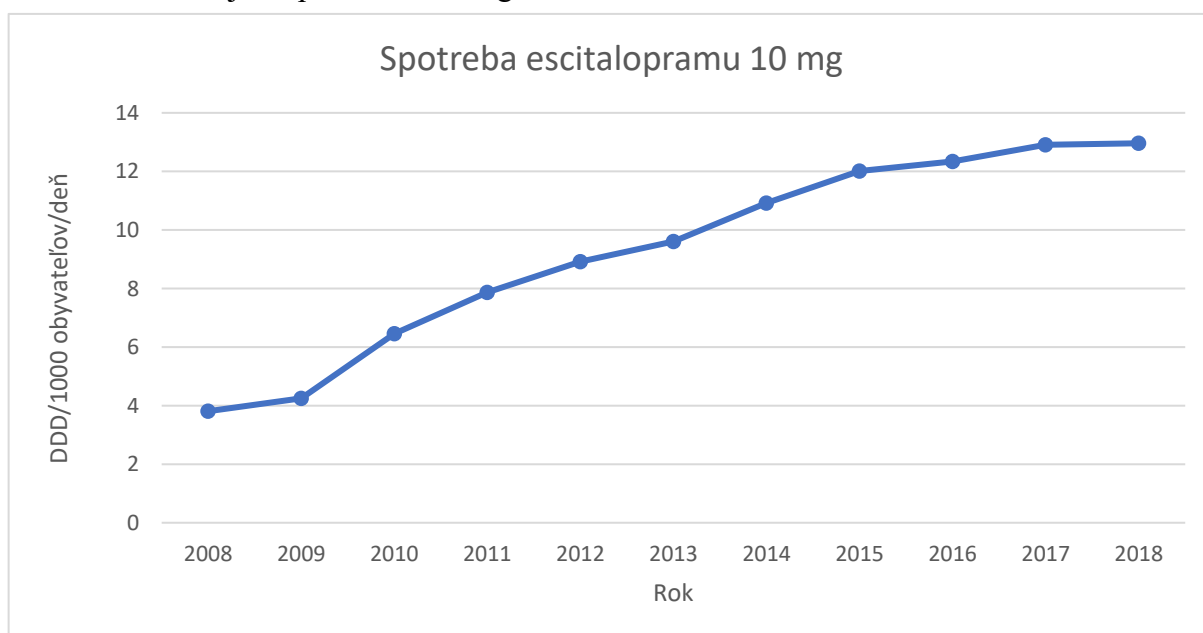
Graf 7 zobrazuje exponenciálny nárast spotreby escitalopramu v sile 5 mg v sledovanom období rokov 2009 – 2018.

Tabuľka 9: Vývoj spotreby escitalopramu 10 mg v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	14 476 112	3,810
2009	16 230 004	4,248
2010	24 746 220	6,453
2011	30 137 140	7,874
2012	34 291 612	8,919
2013	36 872 024	9,606
2014	41 886 922	10,916
2015	46 203 548	12,012
2016	47 677 386	12,343
2017	49 836 532	12,907
2018	50 186 858	12,96

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

Hodnota DID escitalopramu 10 mg v roku 2008 bola 3,81, (zobrazené v tabuľke 9). V tomto roku to bola jediná obchodovaná lieková sila escitalopramu v ČR. Narastajúci trend pozorujeme až do roku 2018, kedy hodnota DID stúpila v danej liekovej sile 3,4 krát, k hodnote 12,96 DID. Údaje sú premietnuté na grafe 8.



Graf 8: Vývoj spotreby escitalopramu 10 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

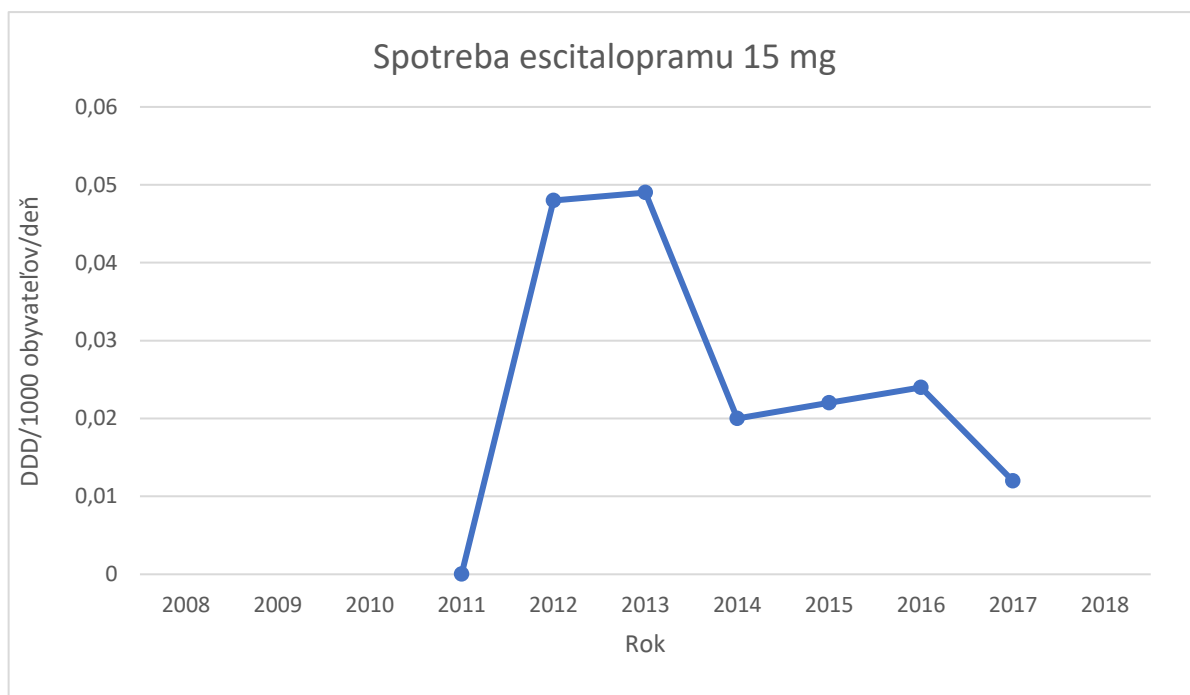
Trend spotreby escitalopramu 10 mg sa výrazne nelíši od celkovej spotreby. Maximum rastu je dosiahnutý v roku 2018.

Tabuľka 10: Vývoj spotreby escitalopramu 15 mg v období rokov 2011 - 2017

Obdobie	DDD	DID
2008	0	0
2009	0	0
2010	0	0
2011	45	0,00001
2012	183 534	0,048
2013	188 304	0,049
2014	77 028	0,020
2015	86 520	0,022
2016	92 652	0,024
2017	44 688	0,012
2018	0	0

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

Escitalopram 15 mg bol na českom trhu obchodovaný v rokoch 2011 – 2017. V roku 2013 môžeme sledovať najvyššiu hodnotu 0,049 DID, zobrazenú v tabuľke 10. V období rokov 2012 – 2013 bola hodnota približne rovnaká, nasledujúce roky s klesajúcim trendom. Medzi rokmi 2013 – 2014 vidíme pokles spotreby Nasledujúce roky bola spotreba opäť kolísavá. V roku 2017 činila hodnota 0,012 DID (graf 9).



Graf 9: Vývoj spotreby escitalopramu 15 mg v období rokov 2011 - 2017

DDD – definovaná denná dávka

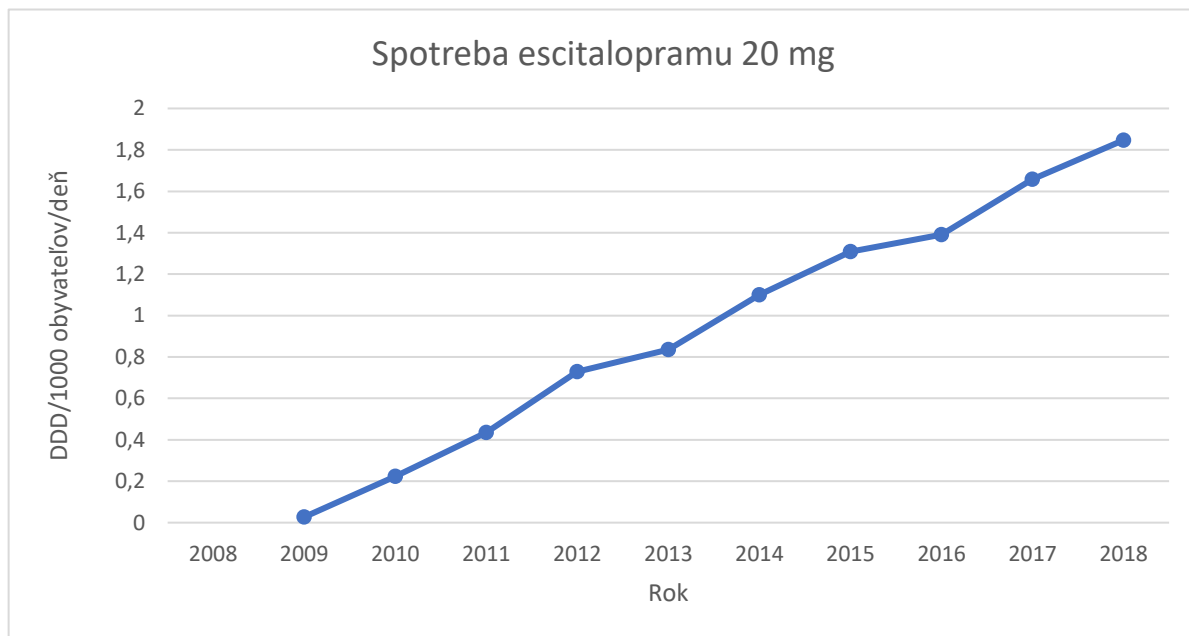
V grafe 9 je znázornený kolísavý trend spotreby escitalopramu 15 mg v rozmedzí rokov 2011 – 2017. Hodnoty DID sú najnižšie a v sile 15 mg bol tento liečivý prípravok najmenej predpisovaným spomedzi ostatných liekových síl.

Tabuľka 11: Vývoj spotreby escitalopramu 20 mg v období rokov 2009 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	0	0
2009	102 200	0,027
2010	858 006	0,224
2011	1 678 832	0,434
2012	2 802 720	0,729
2013	3 208 036	0,836
2014	4 219 248	1,100
2015	5 030 566	1,308
2016	5 371 588	1,390
2017	6 402 618	1,658
2018	7 153 032	1,847

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

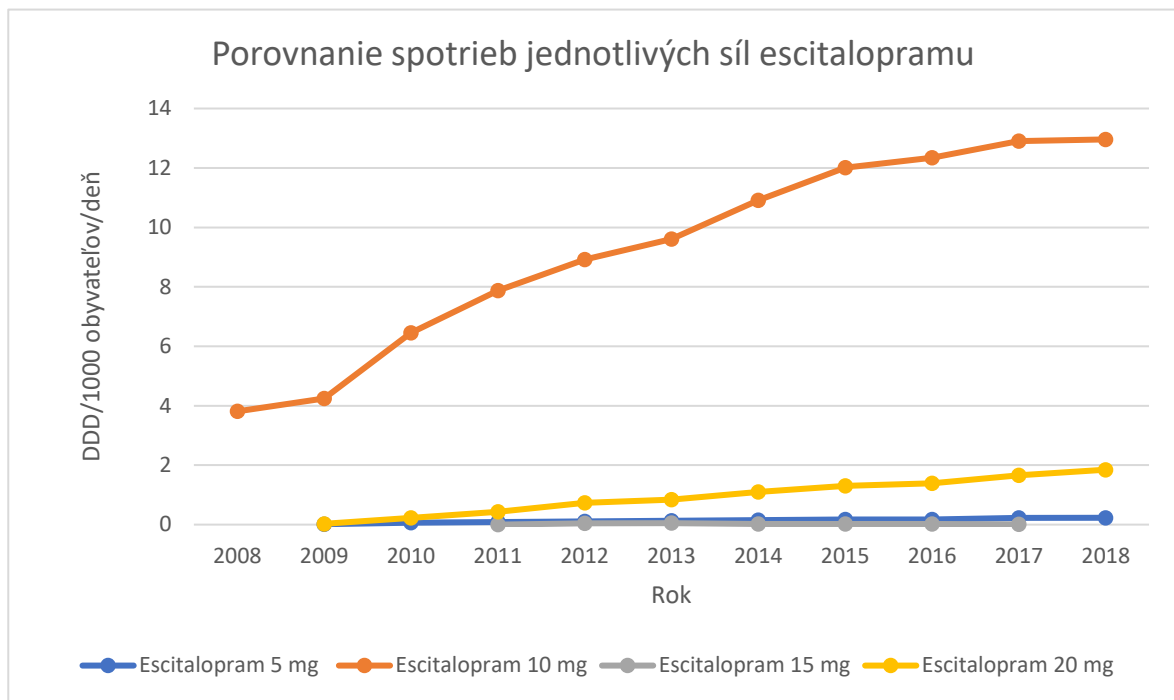
Escitalopram 20 mg je obchodovaný v ČR od roku 2009. V danom roku vidíme spotrebu 0,027 DID, zobrazenú v tabuľke 11. Nasledujúce roky bol nárast exponenciálny, v roku 2018 pozorujeme najvyššiu hodnotu DID (1,847). Spotreba escitalopramu sile 20 mg stúpila za sledované obdobie 68,4 krát (graf 10).



Graf 10: Vývoj spotreby escitalopramu 20 mg v období rokov 2009 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

V grafe 10 pozorujeme jednoznačne narastajúci trend spotreby escitalopramu 20 mg. Rast je exponenciálny s vrcholom v roku 2018.



Graf 11: Vývoj spotreby escitalopramu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

V grafe 11 sú zobrazené spotreby escitalopramu podľa jednotlivých síl. Vidíme jasnú prevahu predpisovaného escitalopramu v sile 10 mg a dá sa úsúdiť, že je najčastejšie predpisovanou silou. Všetky štyri krivky na grafe zachycujú rastúci trend spotreby v období 2008 – 2018.

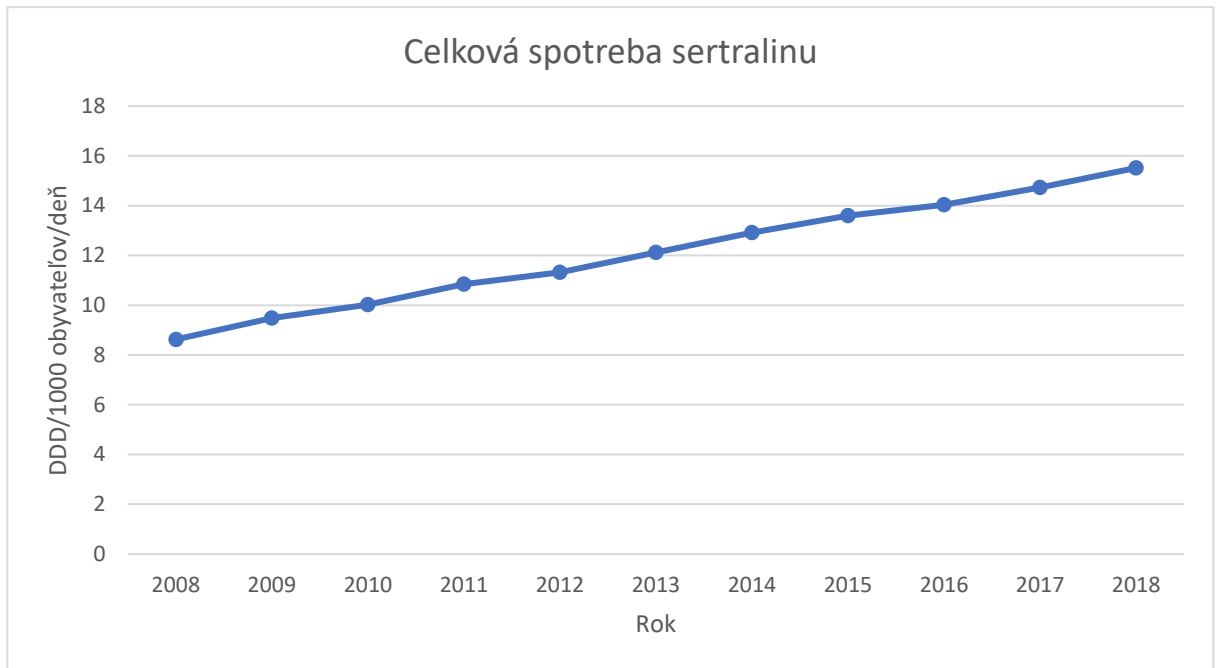
3.3 Sertralin (N06AB06)

Tabuľka 12: Vývoj celkovej spotreby sertralinu v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2008	882 822	32 763 486	8,623
2009	1 007 191	36 215 242	9,478
2010	1 072 581	38 435 066	10,023
2011	1 124 352	41 526 150	10,849
2012	1 156 035	43 525 474	11,320
2013	1 195 506	46 500 706	12,115
2014	1 238 592	49 536 032	12,910
2015	1 245 648	52 284 472	13,592
2016	1 268 020	54 225 704	14,039
2017	1 289 656	56 869 912	14,728
2018	1 338 680	60 076 130	15,513

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

Spotreba sertralinu na českom trhu každoročne konštantne stúpa. Spotreba je zaznamenaná v grafe 12 a tabuľke 13. V roku 2008 bola hodnota DID na úrovni 8,623. Uprostred sledovaného obdobia, v roku 2013 je zachytená spotreba na úrovni 12,115 a vidíme 1,4 násobný nárast oproti roku 2008. V roku 2018 je zachytená najvyššia spotreba na úrovni 15,513 DID. Stúpila 1,8 krát oproti roku 2008 a trend má tendenciu narastať.



Graf 12: *Vývoj celkovej spotreby sertralinu v období rokov 2008 - 2018*

DDD – definovaná denná dávka

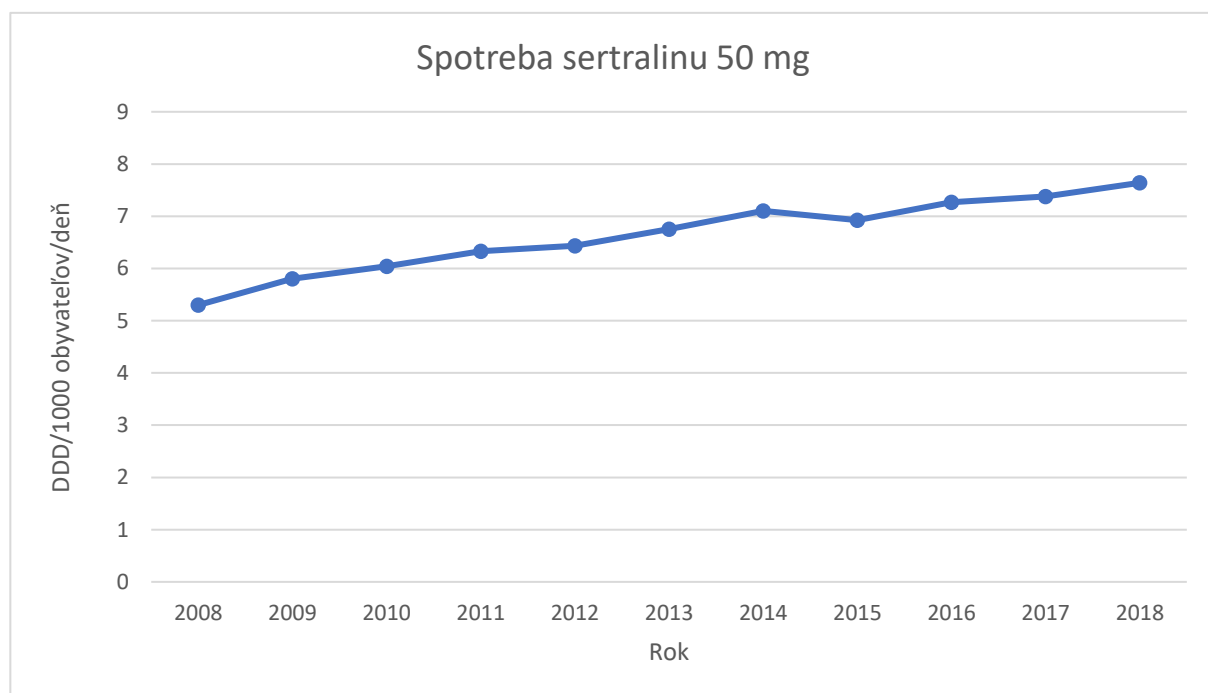
V grafe 12 je zachytený rovnomerne rastúci trend celkovej spotreby sertralinu v jednotlivých rokoch. Vrchol spotreby bol doteraz dosiahnutý v roku 2018.

Tabuľka 13: Vývoj spotreby sertralínu 50 mg v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	20 134 062	5,300
2009	22 164 990	5,801
2010	23 177 054	6,044
2011	24 230 242	6,330
2012	24 750 202	6,437
2013	25 928 894	6,755
2014	27 264 676	7,106
2015	26 650 136	6,928
2016	28 077 016	7,269
2017	28 486 824	7,378
2018	29 586 450	7,640

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuí na deň

Hodnota DID sertralínu 50 mg zaznamenala stúpajúci trend v sledovanom období (tabuľka 14). Od roku 2008 do roku 2018 stúpala spotreba miernym tempom na hodnotu 7,64 DID. Spotreba vzrástla 1,44 krát, údaje sú premietnuté v grafe 13.



Graf 13: Vývoj spotreby sertralínu 50 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

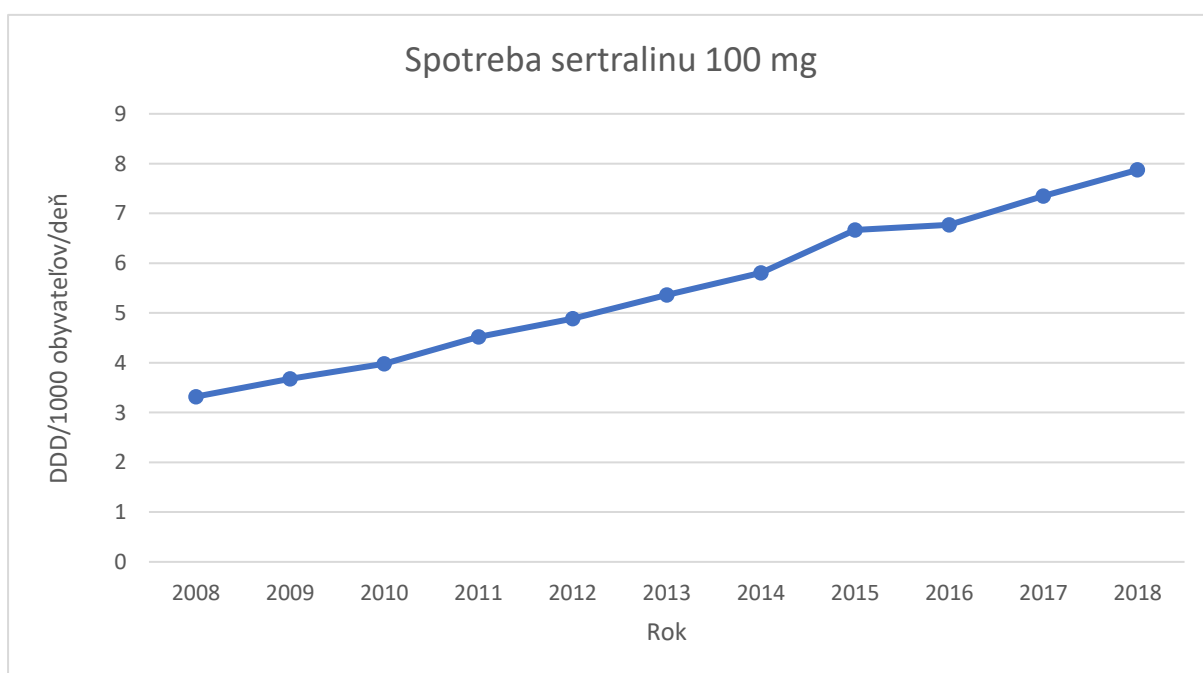
V grafe 13 je zobrazený vývoj spotreby sertralínu 50 mg, ktorý rastie konštatne až do konca sledovaného obdobia, s vrcholom spotreby v roku 2018.

Tabuľka 14: Vývoj spotreby sertralínu 100 mg v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	12 629 424	3,320
2009	14 050 252	3,677
2010	15 258 012	3,979
2011	17 295 908	4,519
2012	18 775 272	4,883
2013	20 571 812	5,360
2014	22 271 356	5,804
2015	25 634 336	6,664
2016	26 148 688	6,770
2017	28 383 088	7,350
2018	30 489 680	7,873

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuí na deň

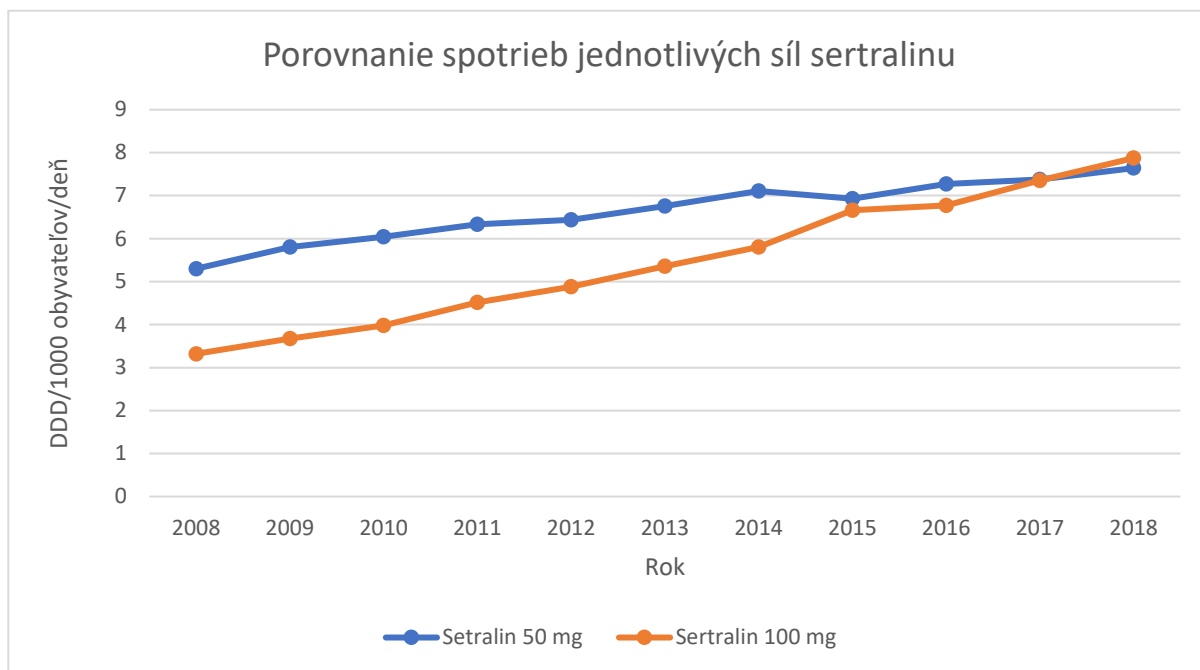
Sertralin 100 mg dosahuje vrchol spotreby v roku 2018. Oproti roku 2008 je zaznamenaný nárast 2,4 krát, z hodnoty DID 3.32 na hodnotu 7,873. Údaje o spotrebe sú zachytené v tabuľke 15 a následný vývoj v grafe 14.



Graf 14: Vývoj spotreby sertralínu 100 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

V grafe 14 je zaznamenaný vývoj spotreby liekovej sily sertralinu 100 mg. Ako u všetkých síl sertralinu spotreba zachytáva exponenciálne rastúci trend v priebehu sledovaného obdobia.



Graf 15: Vývoj spotreby sertralinu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

V grafe 15 pozorujeme rastúci trend spotreby sertralinu u oboch obchodovaných liečivých síl v ČR. Sertralin 50 mg bol častejšie predpisovanou liekovou silou v období rokov 2008 – 2017. V roku 2017 sa spotreby oboch liekových síl vyrovnali a od roku 2018 je zaznamenaná vyššia spotreba sertralinu v sile 100 mg.

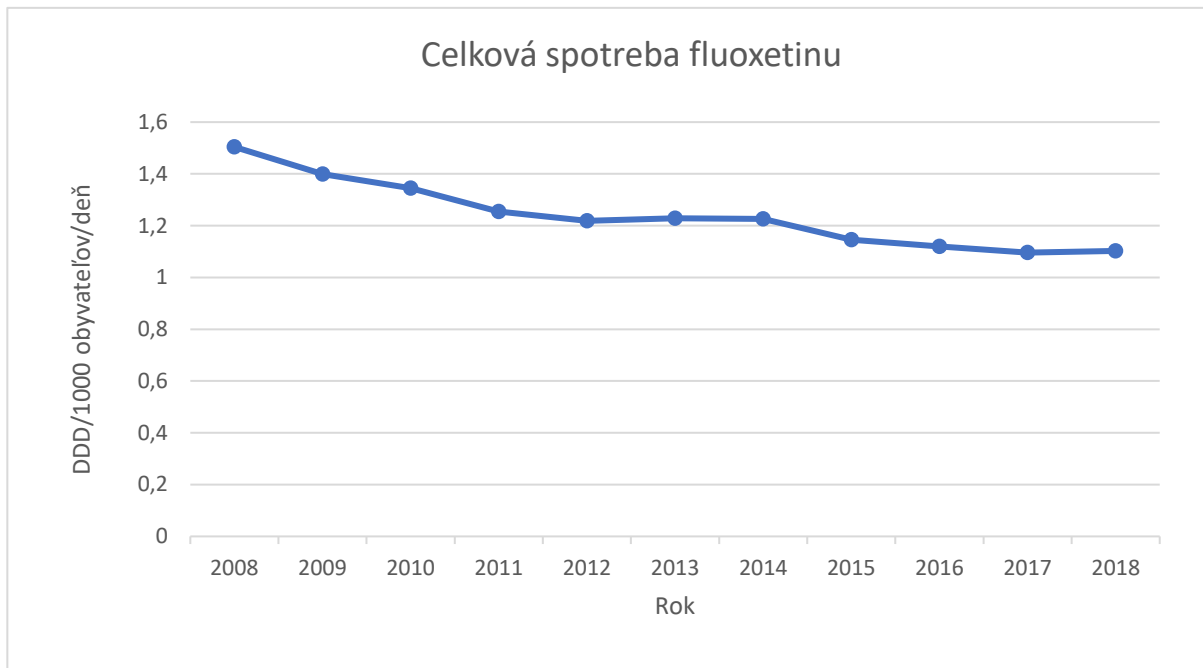
3.4 Fluoxetin (N06AB03)

Tabuľka 15: Vývoj celkovej spotreby fluoxetinu v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2008	170 799	5 714 178	1,504
2009	158 860	5 345 034	1,399
2010	147 466	5 042 194	1,345
2011	141 507	4 805 274	1,255
2012	137 318	4 685 772	1,219
2013	133 685	4 713 140	1,228
2014	136 383	4 703 968	1,226
2015	136 595	4 409 942	1,146
2016	143 657	4 323 344	1,120
2017	139 944	4 230 998	1,096
2018	140 842	4 269 360	1,102

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuí na deň

Fluoxetin je v Českej republike obchodovaný v jedinej liekovej sile 20 mg. Vývoj spotreby je zobrazený v grafe 16. Vrchol spotreby dosahuje v roku 2008 hodnotou 1,504 DID. V nasledujúcom roku spotreba mierne klesla k hodnote 1,399. V rokoch 2013 – 2014 sa hodnota ustálila v priemere na 1,227 DID. Najnižšia spotreba je v roku 2018 na hodnote 1,102 DID, 1,36 krát menšia v porovnaní v rokom 2008 (tabuľka 16).



Graf 16: *Vývoj celkovej spotreby fluoxetinu v období rokov 2008 - 2018*

DDD – definovaná denná dávka

V grafe 16 vidíme mierne klesajúci trend vývoja spotreby fluoxetinu v sledovanom období rokov 2008 – 2018. Spotreba fluoxetinu 20 mg klesla o 27 % s najnižšou hodnotou v roku 2018.

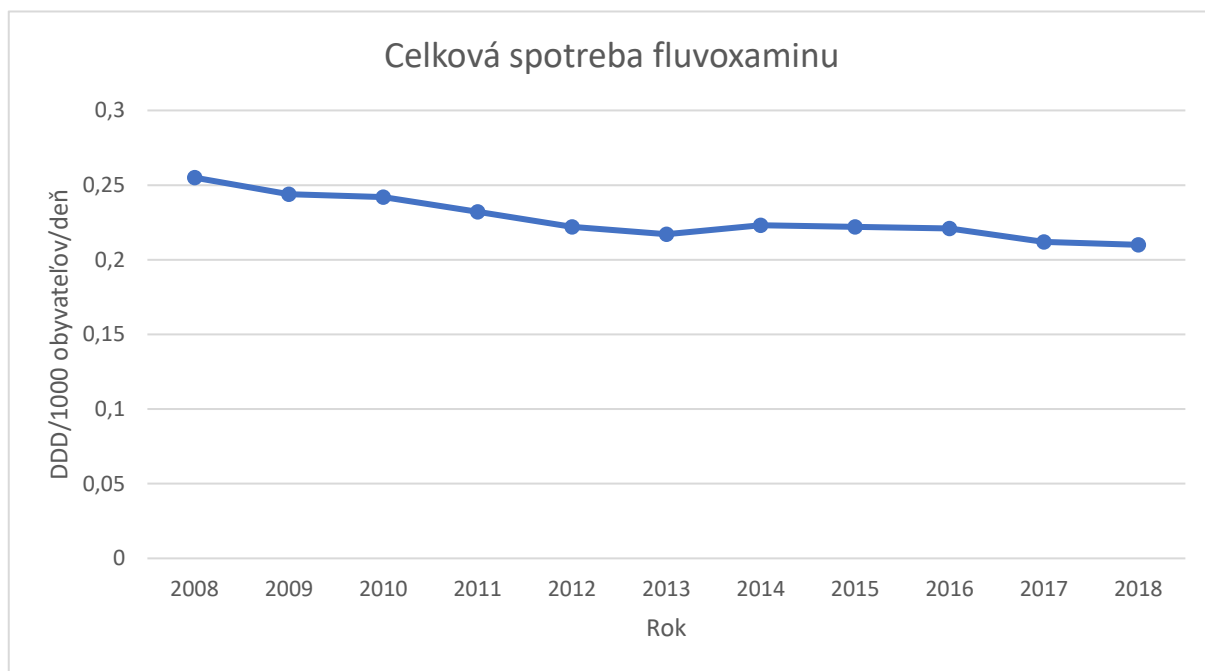
3.5 Fluvoxamin (N06AB08)

Tabuľka 16: Vývoj celkovej spotreby fluvoxaminu v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2008	43 095	969 660	0,255
2009	41 105	931 545	0,244
2010	41 711	926 115	0,242
2011	39 628	888 150	0,232
2012	38 557	850 680	0,222
2013	39 772	834 345	0,217
2014	40 466	853 935	0,223
2015	38 454	853 830	0,222
2016	37 295	855 345	0,221
2017	35 704	820 110	0,212
2018	35 745	814 995	0,210

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

Spotreba fluvoxaminu v roku 2008 dosahovala hodnotu 0,255 DID (tabuľka 17). V roku 2009 mierne klesla na 0,244 DID. V rokoch 2010 – 2013 táto klesajúca tendencia pokračovala až k hodnote 0,217. V roku 2014 hodnota DID vzrástla (0,223) a v tejto hodnote sa spotreba udržiavala 3 roky. Najnižšia spotreba je zaznamenaná v roku 2018 na hodnote 0,210. Je to pokles 1,2 krát. Graf 17 zaznamenáva vývoj spotreby fluvoxaminu v daných rokoch.



Graf 17: *Vývoj celkovej spotreby fluvoxaminu v období rokov 2008 - 2018*
DDD – definovaná denná dávka

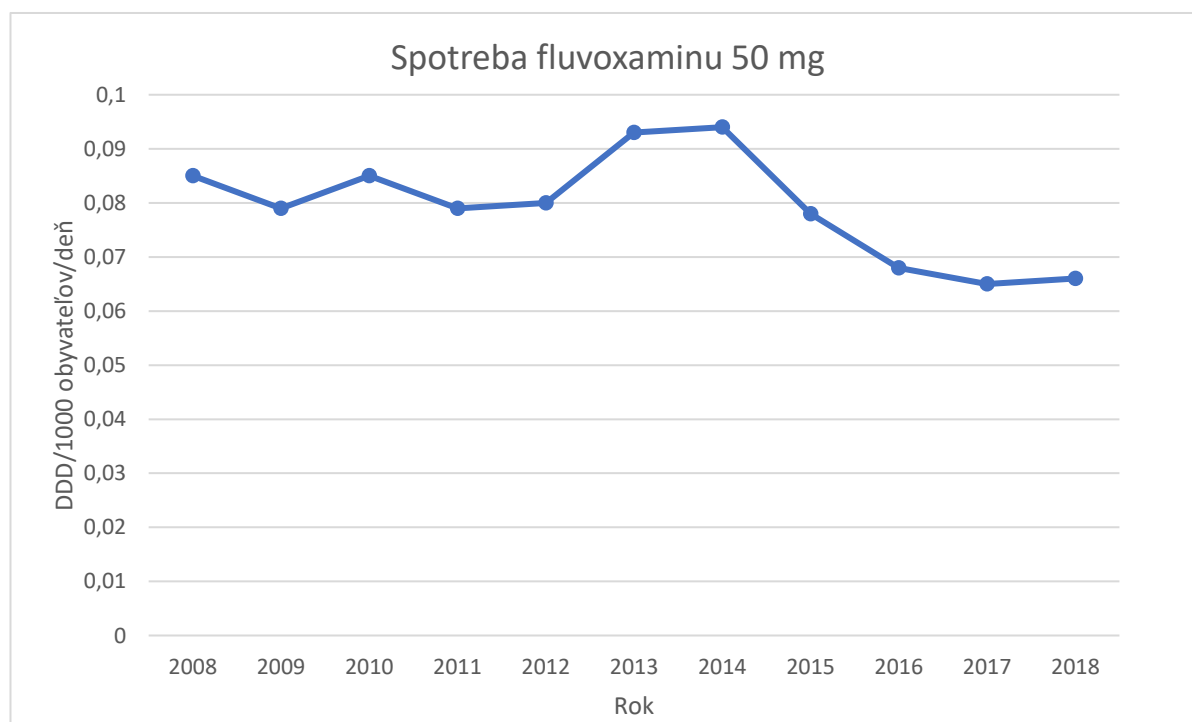
V grafe 17 je zaznamenaný vývoj celkovej spotreby fluvoxaminu v danom období. Je zachytený trend s mierne klesajúcou tendenciou spotreby.

Tabuľka 17: Vývoj spotreby fluvoxaminu 50 mg v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	323 190	0,085
2009	301 605	0,079
2010	325 215	0,085
2011	300 690	0,079
2012	306 030	0,080
2013	358 815	0,093
2014	360 045	0,094
2015	299 790	0,078
2016	263 505	0,068
2017	251 010	0,065
2018	257 355	0,066

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individui na deň

Hodnota DID spotreby fluvoxaminu 50 mg dosahovala kolísavý trend, údaje sú premietnuté v tabuľke 18. V rokoch 2013 - 2014 bola hodnota DID najvyššia (0,094), nasledujúce roky spotreba klesala k hodnote 0,066 v roku 2018. Graf 18 hodnotí vývoj spotreby fluvoxaminu 50 mg.



Graf 18: Vývoj spotreby fluvoxaminu 50 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

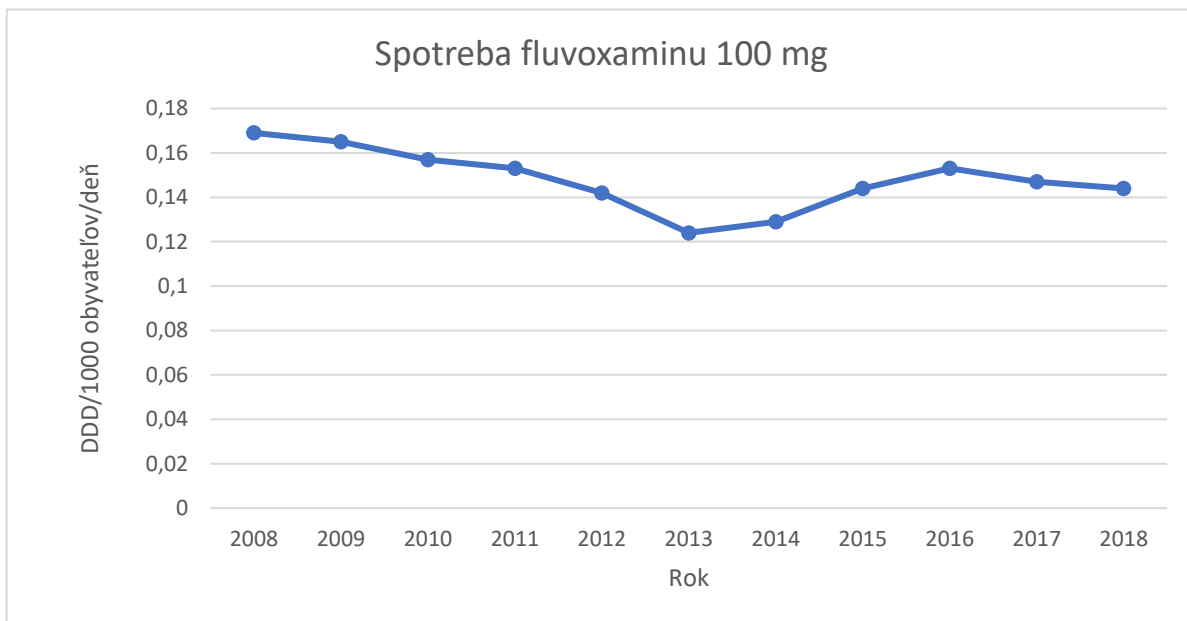
V grafe 18 je zobrazený kolísavý vývoj spotreby fluvoxaminu 50 mg v sledovanom období. V rokoch 2008 – 2012 spotreba dosahovala podobných hodnôt, vrchol pozorujeme v roku 2014 s následným opätovným poklesom s minimom v roku 2018.

Tabuľka 18: *Vývoj spotreby fluvoxaminu 100 mg v období rokov 2008 - 2018*

Obdobie	DDD	DID
2008	646 470	0,169
2009	629 940	0,165
2010	600900	0,157
2011	587 460	0,153
2012	544 650	0,142
2013	475 530	0,124
2014	493 890	0,129
2015	554 040	0,144
2016	591 840	0,153
2017	569 100	0,147
2018	557 640	0,144

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

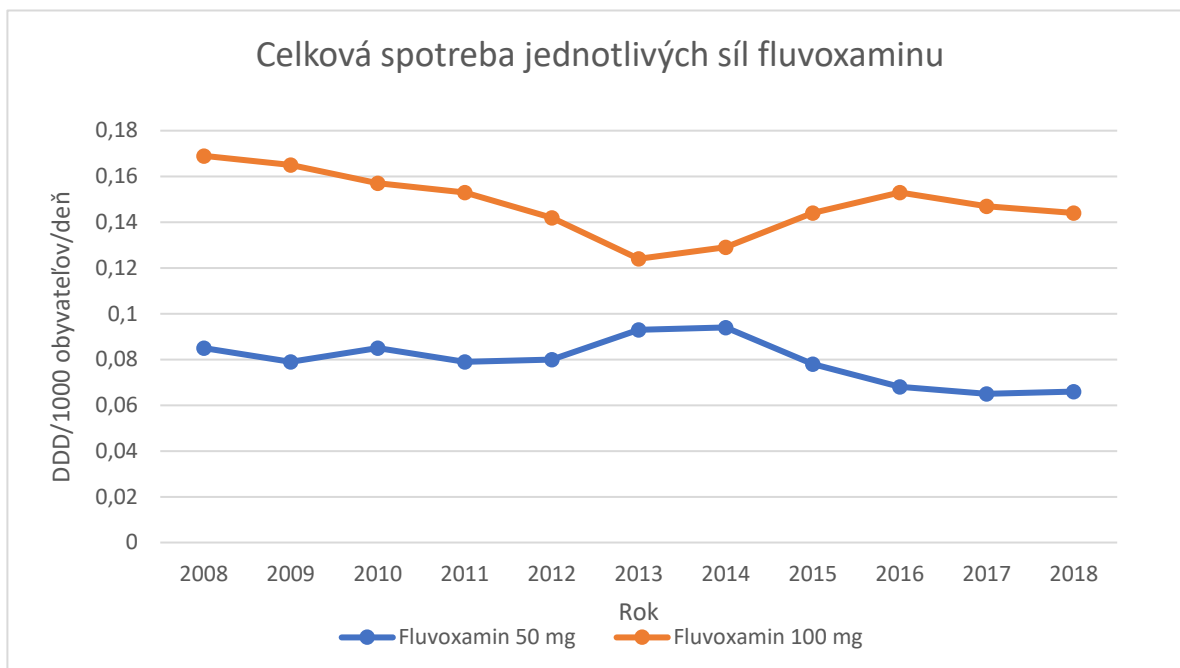
Vrchol hodnoty DID fluvoxaminu v sile 100 mg môžeme vidieť v roku 2008 (tabuľka 18), hodnota klesla z 0,169 na hodnotu 0,124 v roku 2013, kedy dosiahla minimum. Nasledujúce roky pozorujeme mierne narastajúci trend, zachytený v grafe 19. Hodnota DID na konci sledovaného obdobia v roku 2018 dosahovala hodnotu 0,144.



Graf 19: Vývoj spotreby fluvoxaminu 100 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

V grafe 19 je zachytený vývoj spotreby fluvoxaminu v sile 100 mg v sledovanom období rokov 2008 – 2018. Spotreba dosahovala vrchol v roku 2008, odvtedy pozorujeme mierne klesajúci trend s minimom v roku 2013 a opätovne miernou vzrastajúcou tendenciou.



Graf 20: *Vývoj spotreby fluvoxaminu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018*
DDD – definovaná denná dávka

V grafe 20 je zachytený vývoj spotreby oboch liekových síl fluvoxaminu. V roku 2008 bol fluvoxamin 100 mg 2krát viac predpisovaný než sile 50 mg, V roku 2013 je zaznamenaný rozdiel v predpisovaní oboch liekových síl najmenší. V roku 2018 bol opäť fluvoxamin 100 mg predpisovaný dvojnásobne oproti sile 50 mg. Celková spotreba u oboch mierne poklesla.

3.6 Paroxetin (N06AB05)

Tabuľka 19: Vývoj celkovej spotreby paroxetinu v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	Počet balení (ks)	DDD	DID
2008	225 677	8 537 405	2,247
2009	225 136	8 479 005	2,219
2010	214 296	8 150 425	2,126
2011	203 993	7 874 565	2,057
2012	194 226	7 674 180	1,996
2013	198 673	8 019 155	2,089
2014	202 523	8 419 910	2,194
2015	193 528	8 167 790	2,124
2016	192 418	8 219 095	2,127
2017	190 094	8 306 590	2,150
2018	191 856	8 369 155	2,161

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuií na deň

V roku 2008 dosahuje paroxetin hodnotu 2,247 DID a nasledujúce roky spotreba klesá, až do roku 2012. V tomto roku je hodnota najnižšia (1,996). V roku 2013 a 2014 hodnota stúpla k 2,1942 DID a ďalšie roky sú hodnoty kolísavé. Vývoj spotreby paroxetinu je zobrazený na grafe 21, údaje sú uvedené v tabuľke 20.



Graf 21: *Vývoj celkovej spotreby paroxetinu v období rokov 2008 - 2018*

DDD – definovaná denná dávka

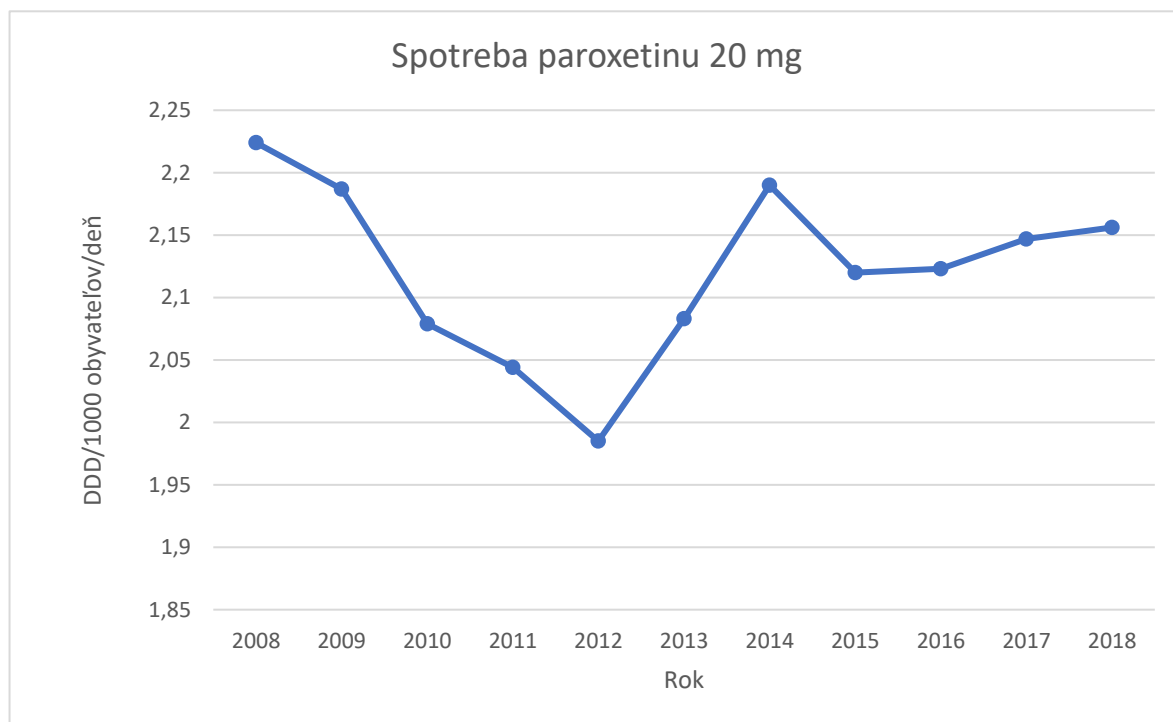
Graf 21 zobrazuje vývoj celkovej spotreby paroxetinu. V roku 2012 bola spotreba na minimálnej hodnote, vrchol spotreby je zaznamenaný v roku 2008.

Tabuľka 20: Vývoj spotreby paroxetinu 20 mg v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	8 449 370	2,224
2009	8 357 370	2,187
2010	7 972 720	2,079
2011	7 825 470	2,044
2012	7 632 780	1,985
2013	7 996 340	2,083
2014	8 403 890	2,190
2015	8 151 860	2,120
2016	8 200 600	2,123
2017	8 291 740	2,147
2018	8 348 500	2,156

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individui na deň

Paroxetin 20 mg v sledovanom období dosiahol vrchol spotreby v roku 2008 (hodnota 2,224 DID). Do roku 2012 klesol o 11 %, kedy pozorujeme najnižšie DID (tabuľka 21, graf 22). Do roku 2014 spotreba následne opäť mierne stúpala, avšak drží sa v podobných hodnotách.



Graf 22: Vývoj spotreby paroxetinu 20 mg v období rokov 2008 - 2018

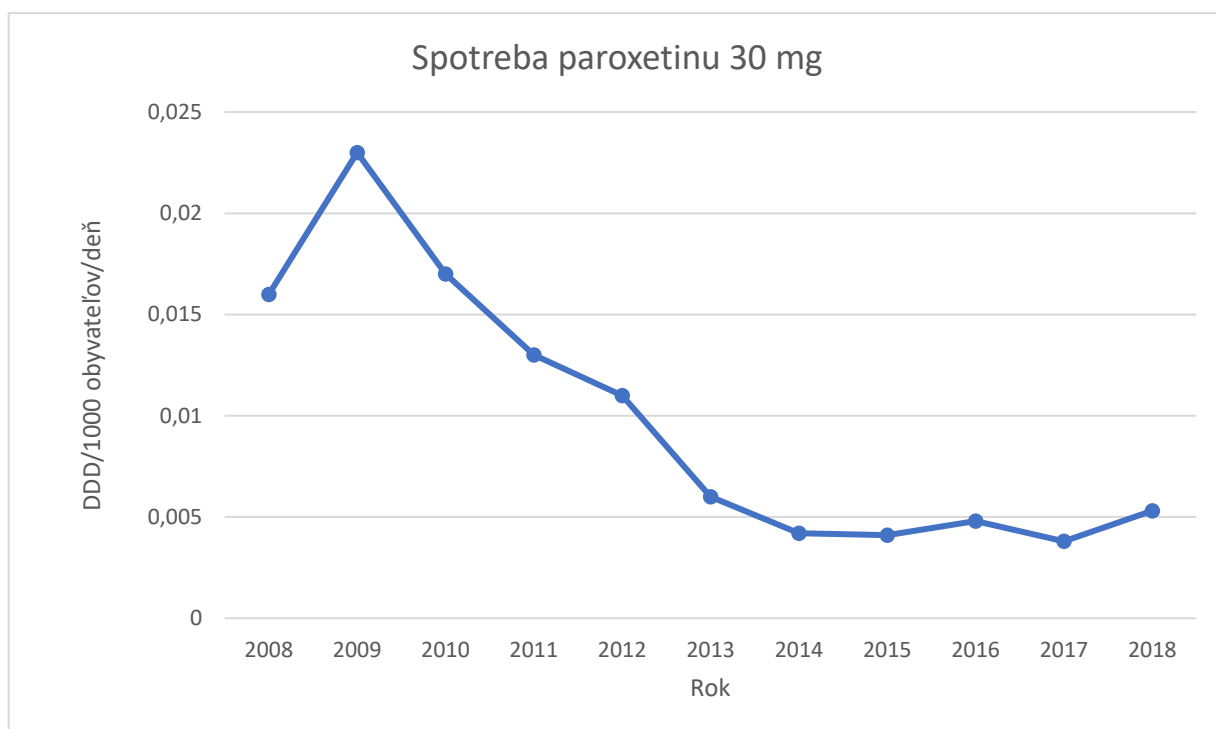
DDD – definovaná denná dávka

Tabuľka 21: Vývoj spotreby paroxetinu 30 mg v období rokov 2008 - 2018

Obdobie	DDD	DID
2008	59 535	0,016
2009	87 615	0,023
2010	63 405	0,017
2011	49 095	0,013
2012	41 400	0,011
2013	22 815	0,006
2014	16 020	0,004
2015	15 930	0,004
2016	18 495	0,004
2017	14 850	0,003
2018	20 655	0,005

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individuí na deň

Paroxetin 30 mg dosiahol najvyššiu hodnotu DID v roku 2009 podľa údajov v tabuľky 22. Od tohto roku je zachytený klesajúci trend do roku 2016. Spotreba klesla z hodnoty 0,016 na hodnotu DID 0,0038, pokles činil 76 % (graf 23).



Graf 23: Vývoj spotreby paroxetinu 30 mg v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

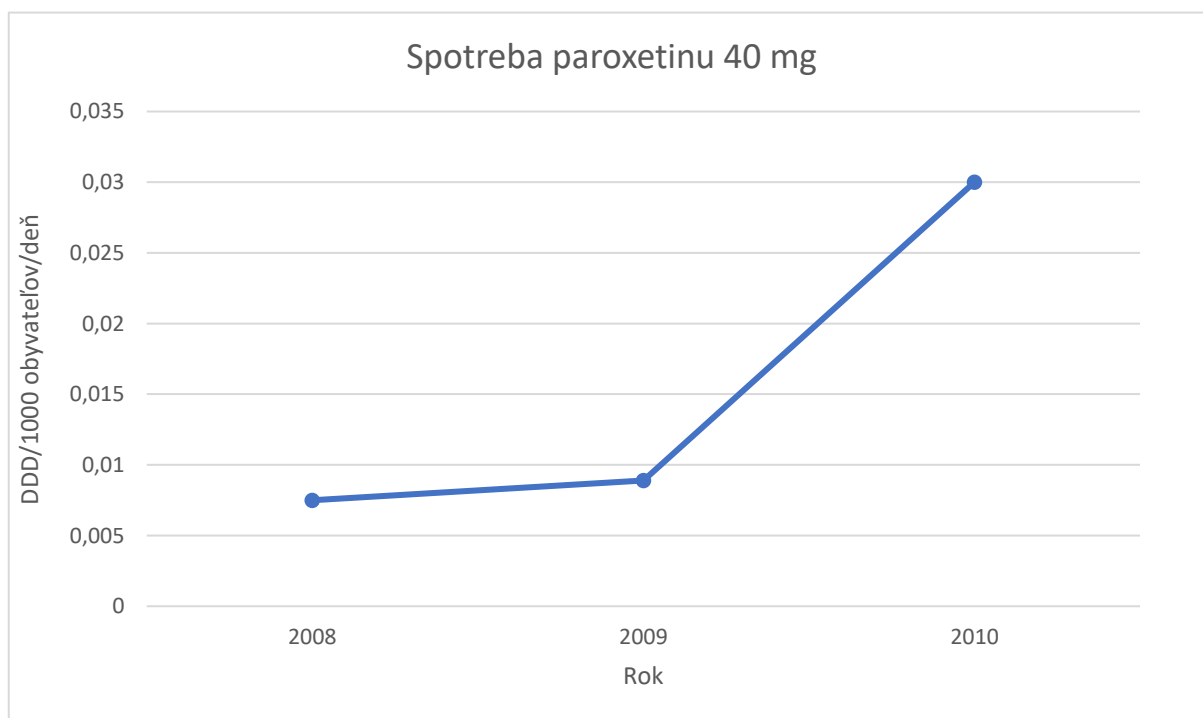
V grafe 23 je sledovaný vývoj spotreby paroxetinu 30 mg. Vrchol je zaznamenaný v roku 2009, následné roky pozorujeme výrazne klesajúcu tendenciu, ktorá sa ustálila v r. 2014. Následné roky je trend spotreby konštantný.

Tabuľka 22: Vývoj spotreby paroxetinu 40 mg v období rokov 2008 - 2010

Obdobie	DDD	DID
2008	28 500	0,008
2009	34 020	0,009
2010	114 300	0,030

DDD – definovaná denná dávka, DID – definovaná denná dávka na tisíc individui na deň

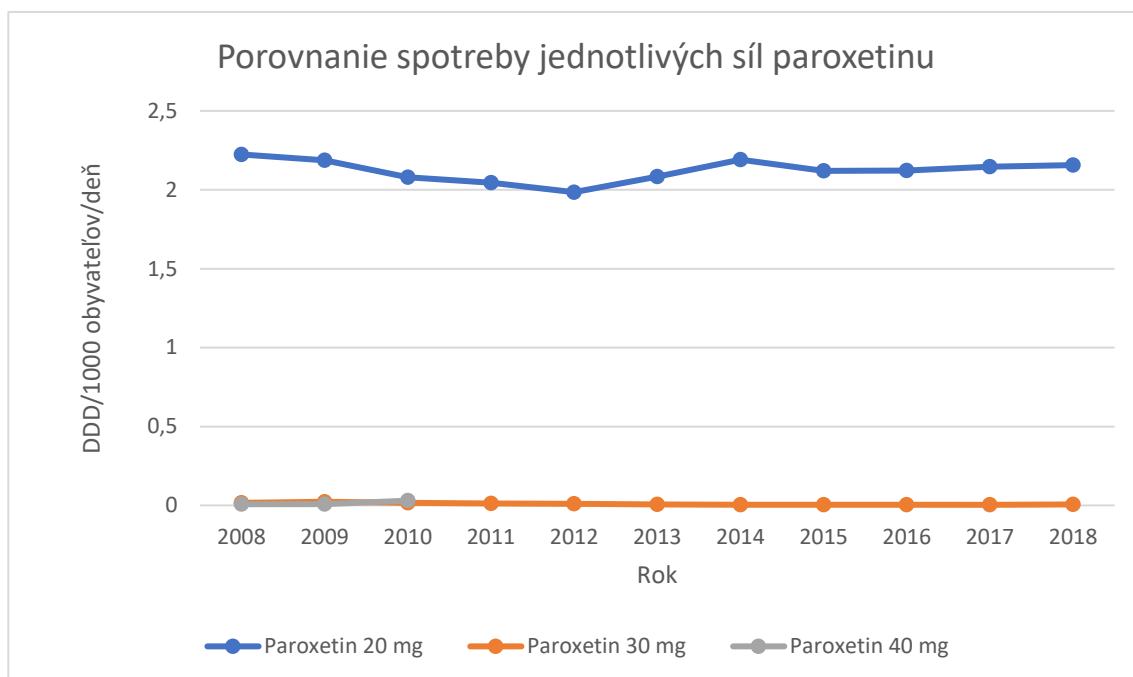
Paroxetin v sile 40 mg bol obchodovaný v Českej republike do roku 2010. Hodnota v období rokov 2008 – 2010 stúpla 4 krát, z 0,0075 na 0,03 DID.



Graf 24: Vývoj spotreby paroxetinu 40 mg v období rokov 2008 - 2010

DDD – definovaná denná dávka

V grafe 24 je zachytený vývoj spotreby paroxetinu 40 mg. Štvornásobný nárast je zaznamenaný od roku 2008 do roku 2010. Následne od r. 2011 táto sila obchodovaná v ČR nie je.



Graf 25: Vývoj spotreby paroxetinu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

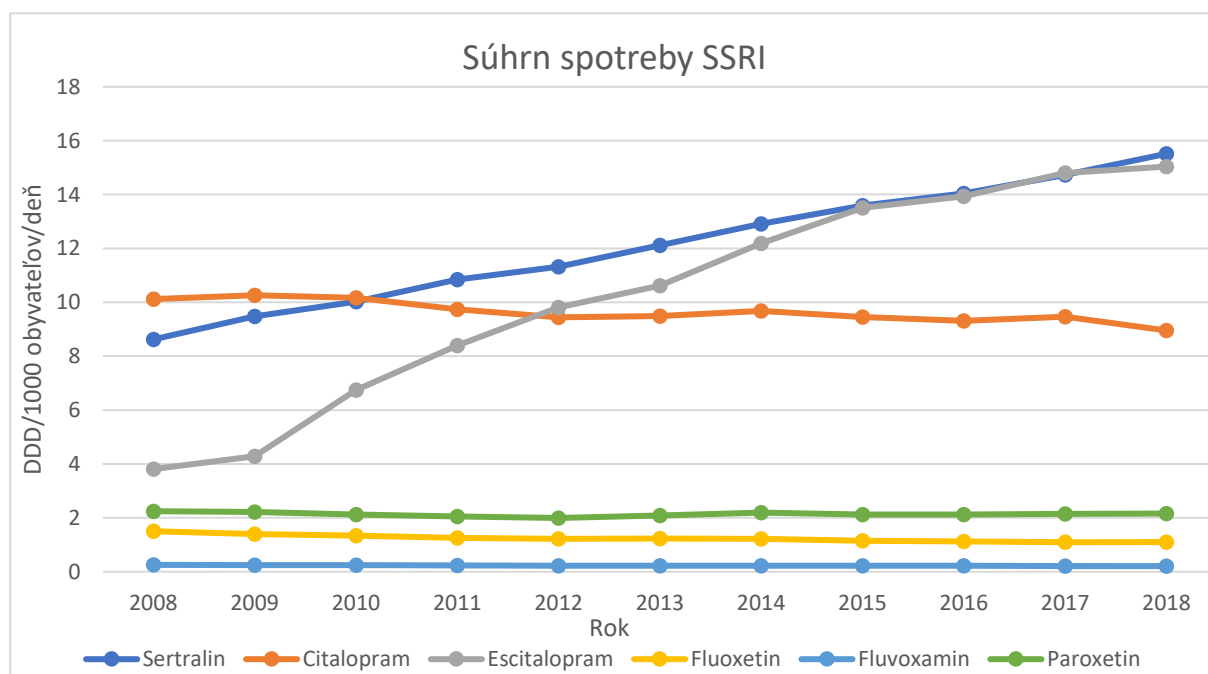
Graf 25 zachytáva vývoj spotreby jednotlivých síl u paroxetinu. Najčastejšie predpisovanou silou je paroxetin 20 mg s konštantnou tendenciou vývoja spotreby.

3.7 Celková spotreba všetkých SSRI

Tabuľka 23: Vývoj spotreby jednotlivých SSRI podľa DDD v období rokov 2008 - 2018

	Sertralin	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetin	Fluvoxamin	Paroxetin
2008	8,623	10,123	3,810	1,504	0,255	2,247
2009	9,478	10,262	4,289	1,399	0,244	2,219
2010	10,023	10,171	6,746	1,345	0,242	2,126
2011	10,849	9,736	8,399	1,255	0,232	2,057
2012	11,320	9,440	9,809	1,219	0,222	1,996
2013	12,115	9,485	10,616	1,228	0,217	2,089
2014	12,910	9,681	12,186	1,226	0,223	2,194
2015	13,592	9,453	13,510	1,146	0,222	2,124
2016	14,039	9,317	13,930	1,120	0,221	2,127
2017	14,728	9,471	14,804	1,096	0,212	2,150
2018	15,513	8,956	15,037	1,102	0,210	2,161

DDD – definovaná denná dávka



Graf 26: Vývoj spotreby jednotlivých SSRI v období rokov 2008 - 2018

DDD – definovaná denná dávka

4 Diskusia

Spotreba antidepresív v poslednom desaťročí vo vyspelých krajinách stúpa v dôsledku lepšieho záchytu ochorenia a lepšej zdravotnej starostlivosti. Tento trend môžeme pozorovať aj v Českej republike, čo dokladajú súhrnné údaje o spotrebe antidepresív.

SSRI sú jednou z najbežnejšie používaných skupín liečiv v terapii depresie a úzkostných porúch. Z vyššie uvedených výsledkov môžeme jednoznačne pozorovať trend narastania spotreby antidepresív v ČR. Úzkostné poruchy patria celkovo medzi najčastejšie psychiatrické ochorenia s vysokým socioekonomickým dopadom. Stúpajúci trend v dodávkach antidepresív koreluje s ďalšími štatistickými údajmi ohľadom hospitalizácie pacientov s touto diagnózou a dátami zachycujúcimi počty dokonaných samovrážd.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu boli uvedené na trh v 90. rokoch minulého storočia. Najvyššiu hodnotu spotreby zo sledovaného obdobia dosahoval v roku 2008 **citalopram** a to 10,123 DID, čo je zobrazené v tabuľke 24. Jeho spotreba sa mierne zvýšila v nasledujúcom roku 2009 a odvtedy pozorujeme klesajúcu tendenciu spotreby (uvedené v grafe 26). Celková spotreba citalopramu v danom období klesla o 12 %. Citalopram v sile 20 mg spomedzi nich zaznamenal najčastejšiu spotrebu. Porovnanie jednotlivých spotrieb citalopramu aj celkovej spotreby sú zobrazené v grafoch 1 – 5.

S trendom tejto spotreby môže súvisieť uvedenie **escitalopramu** na trh v roku 2008. Je to prvý klinicky využitý selektívny stereoizomér medzi antidepresívami. V roku 2008 bola začínajúca celková spotreba escitalopramu 3,81 a za dva roky stúpila na dvojnásobok. Následujúce obdobie spotreba stúpala exponenciálne. V grafoch 11 a 26 je zaznamenaný nárast spotreby escitalopramu vo všetkých liekových silách v danom období. V roku 2008 bol uvedený na trh prípravok v sile 10 mg, v nasledujúcom roku boli obchodované ďalšie dve liekové sily 5 mg a 20 mg. V období rokov 2011 – 2017 sa na českom trhu taktiež vyskytoval escitalopram 15 mg, čo z escitalopramu robí jediné SSRI obchodované v štyroch liekových silách. Najvyššiu DID dosahoval escitalopram 20 mg v roku 2018, kedy táto hodnota činila 1,847 DID. Vývoj spotreby escitalopramu podľa jednotlivých síl je zobrazený v grafe 11. Hodnota DID escitalopramu stúpila v období rokov 2008 – 2018 z hodnoty 3,81 na hodnotu 15,017, čím spotreba stúpila 3,95 krát. Je to najvyšší nárast spotreby spomedzi jednotlivých SSRI. Účinnosť escitalopramu bola overená v rade porúch afektívneho a úzkostného spektra, rovnako aj v zábrane relapsu depresívnej poruchy.

Citalopram je indikovaný v liečbe depresívnej poruchy, panickej poruchy s agorafóbiou a bez nej a u OCD. U escitalopramu došlo k rozšíreniu o indikácie sociálnej fóbie a GAD. V roku 2012 spotreba citalopramu a escitalopramu dosahovala takmer rovnakých hodnôt s miernym nárastom pre escitalopram (vzájomné porovnanie je uvedené v grafe 26).

Hodnoty DID escitalopramu sa v roku 2015 priblížili hodnotám **sertralínu** a nasledujúce 3 roky sa udržiavali na takmer rovnakých hodnotách. Od roku 2015 narastala spotreba sertralínu a escitalopramu súbežne (graf 26). V roku 2015 je rozdiel v ich spotrebe iba 0,9 % a v roku 2018 to boli 3 %. Hodnota DID sertralínu v roku 2008 ukazovala hodnotu 8,623. Behom dvoch rokov spotreba stúpila 1,16 krát na číslo 10,023 DID, čím v danom roku konkuruje citalopramu. Od roku 2010 už spotreba sertralínu prevyšuje citalopram a v roku 2018 dosahuje hodnota DID 15,513. V grafe 12 pozorujeme nárast celkovej spotreby sertralínu 1,8 krát. Sertralin je obchodovaný v silách 50 a 100 mg. V roku 2008 zaznamenal vyššiu spotrebu 50 mg liečivý prípravok, v roku 2018 sa hodnoty vyrovnali a sertralin 100 mg ľahko prevyšuje spotrebu v počte balení. Vzájomné porovnanie oboch liekových síl je zobrazené v grafe 15. V súčasnosti nie je pochyb o bezpečnosti a účinnosti používania sertralínu a táto molekula je považovaná za dobre znášané antidepresívum. Indikovaný je v liečbe depresie, panickej poruchy s agorafóbiou alebo bez nej, sociálnej fóbie, PTSD a OCD. V liečbe OCD je indikovaný dokonca u detí od 6 do 17 rokov. Rovnaké terapeutické indikácie spĺňa escitalopram, s výnimkou zámény PTSD za GAD v spektre indikácií.

Hodnoty spotreby **paroxetínu, fluoxetínu a fluvoxamínu** v priebehu sledovaného obdobia klesajú. Hodnota DID **paroxetínu** v roku 2008 bola 2,247 a do roku 2018 klesla na hodnotu 2,1613, čo je pokles o 4 %, zobrazený v grafe 21. Zaujímavé je, že aj cez široké spektrum účinku paroxetínu, jeho spotreba mierna klesá. Do roku 2010 bol v ČR obchodovaný aj v liekovej sile 40 mg. Od 2011 sú dostupné iba balenia v sile 20 a 30 mg. Paroxetin preukázal v rade kontrolovaných štúdií zrovnateľnú účinnosť s tricyklickými antidepresívami a jeho výhodou je oproti tejto skupine lepšia znášateľnosť a absencia kardiovaskulárnych NÚ. Paroxetín je používaný v liečbe organickej depresívnej poruchy, panickej poruchy, GAD, sociálnej fóbie, PTSD aj OCD. Liečení paroxetínom vykazovali v závere sledovania vyšší počet respondérov a signifikantne vyššiu redukciu skóre na Liebowitzovej škále symptómov u sociálnej fóbie v porovnaní s placebom. (98). Graf 26 zobrazuje celkovú spotrebu paroxetínu v porovnaní s ostatnými SSRI v danom období.

Spotreba **fluoxetinu** klesla v sledovanom období o 27 %. Hodnota DID klesla z roku 2008 a hodnoty 1,504 na hodnotu 1,102 na konci roku 2018. Liečivo je okrem depresívnych porúch ako jediné indikované aj v terapii mentálnej bulímie a predmenštruačnej dysforickej poruchy. Fluoxetin je schválený FDA ako liek prvej voľby pri liečbe depresie u detí a adolescentov od 8 rokov. V ČR je obchodovaný v jedinej liekovej sile 20 mg. Priebeh jeho spotreby je zobrazený v grafe 16.

Najnižšiu spotrebu vykazuje zo skupiny SSRI v sledovanom období **fluxovamin**, ktorého DID v roku 2008 bola na hodnote 0,255. Do roku 2018 klesla o 18 % na 0,21 DID. V Českej republike je obchodovaný v silách 50 a 100 mg. Priebeh jednotlivých spotrieb, celkovej spotreby a vzájomné porovnanie sú zobrazené v grafoch 17 – 20.

Uvedením antidepresív na farmaceutický trh sa zaznamenal veľký pokrok v liečbe psychických chorôb a odvtedy následne pozorujeme výrazný nárast spotreby. Súčasne patria antidepresíva medzi skupiny liečiv s najväčším obratom a dôvodov na to je hneď niekoľko.

Antidepresíva sú často predpisovanými liečivami na duševné ochorenia a okrem primárnej a sekundárnej prevencie depresie je možné nimi liečiť ďalšie diagnózy, čím sa značne rozšírilo ich spektrum indikácií. Patria medzi nich panická porucha, obsedantne – kompulzívna porucha, sociálna fóbia, generalizovaná úzkostná porucha, posttraumatická stresová porucha, predmenštruačná dysforická porucha, bulímia, chronická bolesť, liečba nespavosti a liečba nočnej enurézy u detí.

Zatiaľ čo spotreba antidepresív značne rastie, spotreba anxiolytík a analgetík klesá. Je to z toho dôvodu, že rada ochorení, ktoré boli v minulosti liečené anxiolytikami sú súčasne liečené antidepresívami. Spotreba hypnotík sa v posledných 20 rokoch nezvyšuje. Je možné predpokladať, že niektoré antidepresíva, ktoré majú anxiolytický efekt alebo pomáhajú s depresiou a poruchami spánku, nahradili v týchto indikáciách predtým používané lieky. (73) V ďalšom prípade má za následok zvýšenej spotreby aj vplyv farmaceutických spoločností svojim intenzívnym vývojom a následným marketingom nových skupín antidepresív. Narastá aj počet spoločností, ktoré vyrábajú antidepresíva a rovnako aj počet dostupných generických prípravkov na trhu, čo je dôkazom toho, že oblasť antidepresív je marketingovo atraktívna.

Destigmatizácia psychických ochorení a väčšia akceptácia v spoločnosti oproti minulosti má taktiež za následok väčšiu preskripciu a následne aj spotrebu antidepresívnych liečiv. Depresia sa stala spoločensky akceptovateľnou chorobou. Narastá počet pacientov liečených antidepresívami a rovnako dochádza aj k predlžovaniu antidepresívnej liečby. V roku 1994

bola priemerná dĺžka liečby depresie 3 mesiace, v roku 1999 stúpila táto dĺžka liečby na 6 mesiacov. V súčasnosti sa pohybujeme v ešte vyššom intervale, v ktorom je priemerná liečba udávaná na 12 mesiacov v závislosti na individuálnych špecifikách pacienta. Po odoznení depresívnej poruchy je taktiež potrebné po určitú dobu podávať antidepresíva v rámci profylaxie relapsu.

Ďalší faktor ktorý sa podieľa na zvýšenej spotrebe je zrušenie preskripčných obmedzení na najpredpisovanejšie liečivá.

Podľa dostupnej literatúry 1/3 antidepresív je indikovaná off label, u antipsychotík je toto percento dokonca vyššie. Dôvodom sú rozširujúce sa indikácie a možnosť preskripcie AD nepsychiatriami. Off label indikácia je veľmi častá u pedopsychiatrie.

So stárnutím populácie rastie incidencia hypertenzie, diabetu, obezity, dyslipidemií a v neposlednom rade aj depresíí. Nárast spotreby antidepresív je pomerne populárna téma v súčasnosti, pritom nárast spotreby ACE - inhibítorov, beta - blokátorov, diuretík, statínov a ostatných liečiv je takisto markantný. (73)

5 Záver

Celková spotreba SSRI antidepresív celosvetovo rastie a rovnako je to aj v Českej republike. Najvyšší nárast spotreby pozorujeme u escitalopramu, kedy tento selektívny stereoizomér citalopramu zvýšil svoju spotrebu 3,95 krát. Spotreba citalopramu v sledovanom období následne klesla o 12 %. Sertralin si udržuje svoje prvenstvo v DID od roku 2010, predovšetkým vďaka širokému spektru schválených indikácií. U paroxetinu, fluvoxaminu a fluoxetinu pozorujeme mierne klesajúcu tendenciu v sledovanom období, pričom najväčší pokles spotreby je pozorovaný u fluoxetinu (27 %). Spotreba SSRI má tendenciu ďalej narastať vzhľadom k zvyšujúcej sa prevalencii duševných porúch v populácii, rozširujúcim sa indikáciám liečiv, stárnutiu populácie, zrušeniu niektorých preskripčných obmedzení špecialistov a zvyšujúcej sa off label preskripcií.

Zoznam skratiek

AD - antidepresívum

AISLP – automatizovaný informačný systém liečivých prípravkov

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemický systém

AUC – biologická dostupnosť

AF – agorafóbia

BB - betablokátory

BN – mentálna bulímia

ČR – Česká republika

DDD – definovaná denná dávka

DID – dávka na tisíc ľudí na deň

DUE – Drug utilization evaluation

DUR – Drug utilization review

EMA – European Medicines Agency

EURO-DURG – the European Drug Utilization Research Group

FDA – Food and Drug Administration

GAD – generalizovaná úzkostná porucha

HAMD – Hamiltonova škála pre hodnotenie depresie

HEB – hemoencefalitická bariéra

CHOPN – chronická obštrukčná pľúcna choroba

IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation

IMAO – inhibítory monoaminoxidázy

NÚ – nežiadúci účinok

OCD – obsedantne – kompulzívna porucha

PDD – predpísaná denná dávka

PP – panická porucha

PMDD – predmenštruačná dysforická porucha

PTSD – posttraumatický stresový syndróm

QALY – Quality Adjusted Life Year

SIDC – State Institute of Drug Control

SF – sociálna fóbia

SNRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu

SPC – Summary of product characteristics

SSRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TCA – tricyklické antidepresíva

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

WHO – World Health Organization

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1: SSRI a ich schválené indikácie v ČR	22
Tabuľka 2: Vývoj celkovej spotreby citalopramu v období rokov 2008 – 2018 v ČR.....	47
Tabuľka 3: Vývoj spotreby citalopramu 10 mg v období rokov 2008 – 2018.....	49
Tabuľka 4: Vývoj spotreby citalopramu 20 mg v období rokov 2008 - 2018	50
Tabuľka 5: Vývoj spotreby citalopramu 40 mg v období rokov 2008 – 2018.....	51
Tabuľka 6: Vývoj spotreby citalopramu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018	52
Tabuľka 7: Vývoj celkovej spotreby escitalopramu v období rokov 2008 - 2018	54
Tabuľka 8: Vývoj spotreby escitalopramu 5 mg v období rokov 2009 - 2018.....	56
Tabuľka 9: Vývoj spotreby escitalopramu 10 mg v období rokov 2008 - 2018.....	57
Tabuľka 10: Vývoj spotreby escitalopramu 15 mg v období rokov 2011 - 2017.....	58
Tabuľka 11: Vývoj spotreby escitalopramu 20 mg v období rokov 2009 - 2018.....	59
Tabuľka 13: Vývoj celkovej spotreby sertralínu v období rokov 2008 - 2018.....	62
Tabuľka 14: Vývoj spotreby sertralínu 50 mg v období rokov 2008 - 2018	64
Tabuľka 15: Vývoj spotreby sertralínu 100 mg v období rokov 2008 - 2018	65
Tabuľka 16: Vývoj celkovej spotreby fluoxetínu v období rokov 2008 - 2018.....	67
Tabuľka 17: Vývoj celkovej spotreby fluvoxamínu v období rokov 2008 - 2018	69
Tabuľka 18: Vývoj spotreby fluvoxamínu 50 mg v období rokov 2008 - 2018.....	71
Tabuľka 19: Vývoj spotreby fluvoxamínu 100 mg v období rokov 2008 - 2018.....	72
Tabuľka 20: Vývoj celkovej spotreby paroxetínu v období rokov 2008 - 2018.....	75
Tabuľka 21: Vývoj spotreby paroxetínu 20 mg v období rokov 2008 - 2018	77
Tabuľka 22: Vývoj spotreby paroxetínu 30 mg v období rokov 2008 - 2018	78
Tabuľka 23: Vývoj spotreby paroxetínu 40 mg v období rokov 2008 - 2010	79
Tabuľka 24: Vývoj spotreby jednotlivých SSRI v období rokov 2008 - 2018.....	81

Zoznam grafov

Graf 1: Vývoj celkovej spotreby citalopramu v období rokov 2008 - 2018 v ČR.....	48
Graf 2: Vývoj spotreby citalopramu 10 mg v období rokov 2008 - 2018	49
Graf 3: Vývoj spotreby citalopramu 20 mg v období rokov 2008 - 2018	51
Graf 4: Vývoj spotreby citalopramu 40 mg v období rokov 2008 - 2018	52
Graf 5: Vývoj spotreby citalopramu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018	53
Graf 6: Vývoj celkovej spotreby escitalopramu v období rokov 2008 - 2018.....	55
Graf 7: Vývoj spotreby escitalopramu 5 mg v období rokov 2009 - 2018	56
Graf 8: Vývoj spotreby escitalopramu 10 mg v období rokov 2008 - 2018	57
Graf 9: Vývoj spotreby escitalopramu 15 mg v období rokov 2011 - 2017.....	59
Graf 10: Vývoj spotreby escitalopramu 20 mg v období rokov 2009 - 2018	60
Graf 11: Vývoj spotreby escitalopramu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018.	61
Graf 12: Vývoj celkovej spotreby sertralínu v období rokov 2008 - 2018.....	63
Graf 13: Vývoj spotreby sertralínu 50 mg v období rokov 2008 - 2018	64
Graf 14: Vývoj spotreby sertralínu 100 mg v období rokov 2008 - 2018	65
Graf 15: Vývoj spotreby sertralínu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018	66
Graf 16: Vývoj celkovej spotreby fluoxetínu v období rokov 2008 - 2018	68
Graf 17: Vývoj celkovej spotreby fluvoxamínu v období rokov 2008 - 2018	70
Graf 18: Vývoj spotreby fluvoxamínu 50 mg v období rokov 2008 - 2018.....	71
Graf 19: Vývoj spotreby fluvoxamínu 100 mg v období rokov 2008 - 2018	73
Graf 20: Vývoj spotreby fluvoxamínu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018...	74
Graf 21: Vývoj celkovej spotreby paroxetínu v období rokov 2008 - 2018.....	76
Graf 22: Vývoj spotreby paroxetínu 20 mg v období rokov 2008 - 2018	77
Graf 23: Vývoj spotreby paroxetínu 30 mg v období rokov 2008 - 2018	78
Graf 24: Vývoj spotreby paroxetínu 40 mg v období rokov 2008 - 2010	79
Graf 25: Vývoj spotreby paroxetínu podľa jednotlivých síl v období rokov 2008 - 2018	80
Graf 26: Vývoj spotreby jednotlivých SSRI v období rokov 2008 - 2018	81

Použitá literatura

1. WHO, ATC/DDD Index 2020. [online] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Publikované: 15.02.2018. [cit. 2019-20-5] Dostupné z: https://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/
2. WHO, Guidelines for ATC classification and DDD assignment [online] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Publikované: 2012. [cit. 2019-05-04] Dostupné z: https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
3. VLČEK, J., MÜLLEROVÁ, H. Farmakoepidemiologie: Farmakoekonomika: Farmakoinformatika: základy pro farmaceuty. Praha: PANAX, 1999. ISBN 80-902-1267-0.
4. KOŘÍSTKOVÁ, B., GRUNDMANN, M. Metodika studia spotřeb léků. Klinická Farmakologie a farmacie. 2006, 20, 219–222.
5. TLUSTÁ, E., VLČEK J., Význam sledování spotřeby léčiv ve farmakoepidemiologii na příkladech longitudinálních studií inhibitoru protonové pumpy, antibiotik a metforminu. Klinická Farmakologie a Farmacie. 2010, 24(2), 66–70.
6. LEE, D., BERGMEN, U. Studies of Drug Utilization. Pharmacoepidemiology. West Sussex Wiley, 2000, 463–466.
7. HALLAS, J., Pharmacoepidemiology – current opportunities and challenges. Norwegian Journal of Epidemiology. 2001, 11 (1), 7-12.
8. GELENBERG, A.J., LAUKES, C., MCGAHUEY, C. Mirtazapine substitution in SSRI - induced sexual dysfunction, Biological Psychiatry. 1998, 43, 104.
9. ŠVESTKA, J. SSRI - léky první volby. 1. Praha: Maxdorf – Jessenius, 1998. ISBN 80-85800-78-0.
10. PRAŠKO, J. Smíšená úzkostně depresivní porucha – příručka pro klinickou praxi. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-86257-34-7.
11. RACKOVÁ, S. Deprese u neurologických onemocnění: výskyt a její léčba. Neurologie pro praxi. 2018, 19 (3), 213 - 217
12. OECD, Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, [online] OECD Publishing, Paris/European Union, Brussels. Publikované 22.11. 2018. [cit. 2020-03-02]. Dostupné z: https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en

13. LAŇKOVÁ, J., SILBLÍKOVÁ, J. Deprese – doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Praha: 2004. ISBN 80-903573-1-8.
14. BOUČEK, J., PIDRMAN, V. Psychofarmaka v medicíne. 1. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1136-2.
15. JANU, L., RACKOVÁ, S. Nežádoucí a vedlejší účinky psychofarmak. Psychiatrie pro praxi. 2006, 7(2), 64-65.
16. PRICE, J., DREVETS, W. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. Trends in Cognitive Sciences. 2012, 16, 61–71.
17. SUCHOPÁR, J., PROKEŠ, M. a kol. Spotřeba antidepresív v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. Remedia. 2016 26 (6), 560-566.
18. BOYER, E., ZHANO M. The serotonin syndrome. The New England Journal of Medicine. 2005, 352, 112–120.
19. ŠVESTKA, J. Psychofarmaka v klinické praxi. 1. Praha: Grada, 1995. ISBN 80-7169-169-0.
20. WHO, Mental Health Atlas 2017, [online] World Health Organization, Publikované: 2017, [cit. 2020-15-02]. Dostupné z: https://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/mental_health_atlas_2017/en/
21. JAKUBOWSKI, E. Systematic review and meta-analysis: Dose–response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. Depression and Anxiety. 2019, 36 (3), 191 – 285.
22. MOHR, P., KOPEČEK M. a kol. Klinická psychofarmakologie. 1. Praha: Maxdorf - Jessenius, 2017. ISBN 978-80-7345-546-0.
23. Pinheiro, E., Bogen, D.L. et al. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. Arch Womens Ment Health. 2015, 18, 139–146.
24. RABOCH, J., JIRÁK R. a kol. Psychofarmakologie pro praxi. 1. Praha: Triton, 2005. ISBN 80-7254-602-3.
25. SANCHEZ, C., BOGESO, K., EBERT, B. et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. Psychopharmacology. 2004, 174(2), 163–176.
26. RABOCH, J., ANDERS, M.: Léčba depresivních poruch dospělých. Vodítka pro léčbu depresivních poruch dospělých [online]. [cit.10.12.2006] dostupné z <<http://www.ceskapsychiatrie.cz/guidelines2006.php>>.

27. STEIN, D., VERSIANI, M. et al. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Archive of General Psychiatry*. 2002, 59(12), 1111–8.
28. FAVA M., ALBERT J., NIERENBERG A. et al. Double - blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2002, 22, 379–387.
29. LAWRENSON, R., TYRER, F. et al. The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *Journal of Affective Disorders*. 2000, 59, 149–157.
30. CAMARASA X., POLEZ - MARINEZ E., DUBOC A., et al. Escitalopram/reboxetine combination in depressed patients with substance use disorder. *Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005, (29) 165–8.
31. NOSKOVÁ, E., STOPKOVÁ, P., ŠEBELA, A. Aktuální trendy v terapeutickém přístupu u úzkostných poruch. *Psychiatrie pro praxi*. 2017, 18(3), 106-113.
32. NUTT, D. Antidepressant and the adolescent brain. *Journal of Psychopharmacology*. 2015. 29 (5) 545 - 555.
33. SARTORIOUS, N., USTUN, T., LECRUBIER, Y. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *British Journal of Psychiatry - Supplementum* 1996, 30, 38-43.
34. PIDRMAN, V. SSRI ve spektru úzkostných poruch. *Psychiatrie pro praxi*. 2003, 4(1), 10-16.
35. KOSOVÁ, J. Farmakoterapie a psychoterapie úzkostných poruch. *Psychiatrie pro praxi*. 2005, 9(6), 285-288.
36. MARTINEZ – PAREDES, J. et al. Depression in Pregnancy. *Revista Colombiana de Psiquiatria*. 2019, 48 (1), 58 – 65.
37. STRAWN, J. The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018, 57(4), 235–244.
38. FALTUS, F. Psychofarmaka v medicíně. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2005, 101 (7), 394-395.
39. MARKO, V. Vývoj spotreby antidepresív na Slovensku v rokoch 1996 – 2005. *Psychiatrie pro praxi*. 2006, 5, 214–221.

40. NECHANSKÁ, B. a kol. Psychiatrická péče 2018. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky, 2019. ISBN 978-80-7472-183-0.
41. STOPKOVÁ, P. Nové trendy v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy. *Psychiatrie pro Praxi*. 2017, 18(3), 114-119.
42. KESSLER, RC. The prevalence of psychiatric comorbidity - Treatment Strategies for Patients with Psychiatric Comorbidity. *Archives of General Psychiatry*. 2005, 62(2), 617 – 627.
43. VYSKOČILOVÁ, J., PRAŠKO, J., ŠIPEK, J. Cognitive behavioral therapy in pharmacoresistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016, 12, 625–639.
44. NUTT, DJ. Antidepressants in panic disorder: clinical and preclinical mechanisms. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998, 59(8), 24-28.
45. CORYELL, W., FIEDOROWICZ, J., SALOMON, D. et al. Effects on anxiety on the long-term course of depressive disorders. *British Journal of Psychiatry*. 2012, 200, 210-215.
46. SALTIEL, P., SILVERSHEIN, D. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *The journal of Neuropsychiatry and Clinical Sciences*. 2015, 11, 875–888.
47. WHO, Preventing suicide A global imperative, [online] World Health Organization. Publikované: 2014 [cit. 2019-12-03] Dostupné z: https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/
48. WHO, Mental Health Action Plan 2013-2020, [online] World Health Organization. Publikované: 2013 [cit. 2020-01-15] Dostupné z: https://www.who.int/mental_health/publications/action_plan/en/
49. BRENT, D., MAALOUF, F. Pediatric depression: is there evidence to improve evidence-based treatments? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009, 50(1-2), 143-52
50. NICE, Antenatal and postnatal mental health: Clinical management and service guidance [online] Publikované: 17.12.2014 [cit. 2020-02-25] Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
51. CRASKE, M., MURRAY, B. STEIN. Anxiety. *Lancet*. 2016, 388, 3048-3059.
52. RADLEY, D., FINKELSTEIN, S. Off-label prescribing among office-based physicians. *Archives of Internal Medicine*. 2006, 356, 1021-1026.

53. BLOCH, M., MCGUIRE, J. et al: Meta--analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2010, 15(8), 850–855.
54. ANDERS, M., UHROVÁ, T., ROTH, J. Depresivní porucha v neurologické praxi. 1. Praha: Galén, 2005., 280s. 80-7262-306-0.
55. LUISI, A., PAWASAUŠKAS, J. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2003, 23(9), 1131-40.
56. SWENSON, J., O'CONNOR, C. et al.: Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group.: Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2003, 92(11), 1271-6.
57. LEWER, D., O'REILLY, C. et al. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *British Journal of Psychiatry*. 2015, 207, 221–226.
58. ČEŠKOVÁ, E., HORSKÁ, K. Sledování nežádoucích účinků a bezpečnosti antidepresiv. *Psychiatrie pro praxi*. 2019, 20(2), 77-81.
59. STEWART, A. Cost-effectiveness of SSRIs: A European Perspective. *J. Mental Health Policy Econ*. 1998, (1), 41–49.
60. SKOUPOVÁ, J. Nákladová efektivita antidepresivní terapie. *Psychiatrie pro praxi*, 2009, 10(6), 280-281.
61. FABRE, L. A 6-week, double-blind trial of paroxetine, imipramine, and placebo in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992, 53(2), 40–3.
62. KAŠPÁREK, T. SSRI v graviditě a laktaci. *Psychiatrie pro praxi*. 2013, 14(1), (37-38).
63. READ, J., CARTWRIGHT, C., GIBSON, K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1289 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Research*. 2014, 30 (216), 67-73.
64. HUGHES, S., LACASSE, J., et al. Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. *Psychiatry Research*. 2017, 255, 78-86.
65. ČEŠKOVÁ, E. Vliv léčby antidepresivy na hmotnost. *Psychiatrie pro praxi*. 2009, 10(4), 180-183.
66. SÚKL, Serotoninový syndrom, [online] *Farmakoterapeutické informace* 1/2015, Publikované: 1.2015 [cit. 2019-05-25] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/2015>
67. TAYLOR, J., WILSON, J.W., ESTES, L.L. Linezolid and serotonergic drug interactions: A retrospective survey. *Clinical Infectious Diseases*. 2006, 43, 180-187.

68. PROKEŠ, M., SUCHOPÁR, J. Lékové interakce často předepisovaných antidepresiv. *Psychiatrie pro praxi*, 2019, 20(2), 69-76.
69. HELIN, SALIMIVAARA, A. et al. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRI: a case-control study in the general population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007, 63, 403-408.
70. ABAJO, F., GARCIA – RODRIQUES, L.A. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxin therapy. *Archives of General Psychiatry*. 2008, 65, 65(7), 795-803.
71. SHEIKH, TAHA, M., DIMASSI, H. Potentially inappropriate home medications among older patients with cardiovascular disease admitted to a cardiology service in USA. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017, 17, 198.
72. ŽOURKOVÁ, A. Užití škál UKU, ASEX, SFM/SFŽ v psychiatrické praxi. *Psychiatrie pro praxi*. 2003, 4(4), 181-183.
73. KOPEČEK, M. Spotřeba vybraných psychofarmak. [online]. Publikované 1.2016. *Psychiatrie*, 20(2), 115-116. [cit. 2020-02-01]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/306130399_Vazeny_pane_sefredaktoreDear_editor
74. MESTON, C.M., FROLICH, P.F. The Neurobiology of Sexual Function, *Archives of General Psychiatry*. 2000, 57, 1012-1030.
75. ŽOURKOVÁ, A., NOVOTNÁ, J., HAVLÍKOVÁ, P.: Výskyt sexuálních dysfunkcí při udržovací léčbě běžně předepisovanými antidepresivy. *Psychiatrie pro praxi*, 2007, 8(1), 38-41.
76. ATTAR-HERZBERG, D., APEL, A. et al.: The serotonin syndrome: Initial misdiagnosis. *Israel Medical Association Journal*. 2009, 11, 367-370.
77. DONOVAN, M., GLUE P. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2010, 123, 9–16.
78. GOMMOL, M., et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo controlled, flexible-dose study; *International Clinical Psychopharmacology*. 2015, 30, 297–306.
79. BREEN, R., MCCORMAC, R. Nové pohledy na léčení deprese - Jak volit a podávat novější antidepresiva. *Medicína po promoci*. 2003, 2(2), 6-15.

80. KESSLER, R. et al. Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatr.* 2007, 4, (359-364).
81. SPC Paroxetin. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2019-06-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
82. NICE Guidelines. Depression in children and young people: identification and management. [online] Publikované 06. 09. 2015 [cit. 2019-05-25] Dostupné z: https://www.nice.org.uk/guidance/cg28/chapter/1-guidance#ftn.footnote_4.
83. DUDOVÁ, I. Doporučené postupy psychiatrické péče – Deprese u dětí a dospívajících. [online] Psychiatrická společnost ČLS JEP. Publikované: 10.06.2018 [cit. 2019-05-30] Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f3-depresivni-poruchy/deprese-deti-dospivajicich>
84. SPC Fluoxetin. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2019-06-08]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
85. ČEŠKOVÁ E., Možnosti farmakoterapie depresie. *Praktické lékařství.* 2016, 6, 261-264.
86. RABOCH J., ANDERS M. et al.: Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče III. [online] Psychiatrická společnost ČLS JEP. Publikované: 2010. [cit. 2019-12-12] Dostupné z: <http://www.psychiatrie.cz/index.php/deni-doporucene-postupy/deni-2009>
87. ÖST, LG., HAVNEN, A., HANSEN, B., Cognitive behavioral treatments of obsessive compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014. *Clinical Psychology Review.* 2015, 40, 156–69.
88. HEWLETT, E., MORAN., V. Making Mental Health Count: The Social and Economic Costs of Neglecting Mental Health Care, [online]. Publikované 8.7. 2014. OECD Publishing, Paris, [cit. 2020-03-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1787/9789264208445-en>.
89. HOROWITZ, M. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry.* 2019, 6 (6), 538 – 546.
90. LAIANA, A., QUAGLIATO, R. a kol. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2018. 17(3), 315-324.
91. VOBOŘILOVÁ, V, ČERVENÝ, R. Úzkostné poruchy – Doporučené diagnostické postupy pro všeobecné lékaře. Praha: SVL ČLS JEP, 2018. ISBN 978-80-88280-04-0.

92. FINEBERG, N. a kol. Optimal treatment for obsessive compulsive disorder: a randomized controlled feasibility study of the clinical-effectiveness and cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy, selective serotonin reuptake inhibitors and their combination in the management of obsessive compulsive disorder. *International Clinical Pharmacology*. 2018. 33(6), 334-348.
93. RICKELS, K., RYNN, M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002, 63(14), 9-16.
94. LEPINE, J. The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002, 63(14), 4-8.
95. ANSSEAU, M., DIERICK, M., et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *Journal of Affective Disorders*. 2004, 78(1), 49-55.
96. BURKE, W., GERGEL, I. Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002, 63, 331–336.
97. COLONNA, L., REINES, E. et al. Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in long-term treatment in moderately depressed patients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2002, 6, 243–244.
98. LEPOLA, U., LOFT, H., REINES, E. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *International Clinical Psychopharmacology*. 2003, 18, 211–217.
99. Cipriani, A., Santilli, C. et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. [online] *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Publikované: 15.04.2009, [cit.10.03.2020] Dostupné z: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006532.pub2/full>
100. OECD, *Sick on the Job?: Myths and Realities about Mental Health and Work*, [online] *Mental Health and Work*, OECD Publishing, Paris, Publikované 17.01.2012 [cit. 2020-05-02] Dostupné z: <https://doi.org/10.1787/9789264124523-en>.