

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

**Spotřeba tricyklických antidepresiv v České republice**

Diplomová práce

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

Hradec Králové 2021

Zuzana Květenská

## **PROHLÁŠENÍ**

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

V Hradci Králové dne 12. 5. 2021

.....

Zuzana Květenská

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala vedoucímu diplomové práce PharmDr. Pavlu Horkému, Ph.D. za cenné připomínky a rady pro vypracování diplomové práce. Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv bych ráda poděkovala za poskytnutí dat pro praktickou část diplomové práce. Poděkování patří také mé rodině, která mě podporovala po celou dobu studia.

# Obsah

<b>Obsah .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstrakt .....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>8</b>
<b>Seznam použitých zkratek .....</b>	<b>9</b>
<b>Úvod .....</b>	<b>10</b>
<b>Teoretická část .....</b>	<b>11</b>
<b>1 Spotřeba léčiv .....</b>	<b>11</b>
1. 1 Spotřeba léčiv .....	11
1.2 Farmakoepidemiologie a spotřeba léčiv.....	12
1.3 Organizace zabývající se spotřebou léčiv .....	13
1.4 Definovaná denní dávka.....	13
1.5 Nežádoucí účinky léčiv .....	16
<b>2 Spotřeba antidepressiv .....</b>	<b>18</b>
2.1 Spotřeba antidepressiv v ČR a ve světě .....	18
2.2 Skupiny antidepressiv .....	19
2.3 Indikace antidepressiv .....	20
<b>3 Indikace tricyklických antidepressiv .....</b>	<b>22</b>
3.1 Deprese.....	22
3.2 Neuropatická bolest.....	23
3.3 Migréna .....	25
3.4 Enuresis nocturna .....	26
3.5 Obsedantně kompulzivní porucha.....	27
<b>4 Přehled tricyklických antidepressiv.....</b>	<b>29</b>
4.1 Amitriptylin.....	29
4.2 Dosulepin .....	31
4.3 Imipramin.....	33

4.4 Klomipramin .....	34
4.5 Nortriptylin.....	37
<b>5 Nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv.....</b>	<b>39</b>
5.1 Serotoninový syndrom .....	40
5.2 Vysazení léčby tricyklickými antidepresivy .....	41
5.3 Předávkování tricyklickými antidepresivy.....	43
5.4 Prodloužení QT intervalu.....	44
5.5 Anticholinergní nežádoucí účinky .....	45
<b>6 Interakce tricyklických antidepresiv s jinými léčivými nebo s potravou.....</b>	<b>47</b>
6.1 Interakce na enzimech cytochromu P450.....	47
6.2 Interakce ve vazbě na plazmatické bílkoviny .....	49
6.3 Interakce s potravou a alkoholem .....	50
6.4 Interakce s ostatními antidepresivy .....	50
6.5 Interakce zvyšující výskyt nežádoucích účinků.....	51
<b>Praktická část.....</b>	<b>53</b>
<b>7 Metodika .....</b>	<b>53</b>
<b>8 Spotřeba tricyklických antidepresiv .....</b>	<b>54</b>
8.1 Spotřeba amitriptylinu.....	54
8.2 Spotřeba dosulepinu .....	55
8.3 Spotřeba imipraminu.....	56
8.4 Spotřeba klomipraminu.....	58
8.5 Spotřeba nortriptylinu .....	59
8.6 Celkový přehled trendu spotřeby všech tricyklických antidepresiv .....	60
8.7 Celkové porovnání spotřeb všech sledovaných látek.....	62
<b>9 Diskuze.....</b>	<b>64</b>
<b>Závěr .....</b>	<b>67</b>
<b>Seznam grafů.....</b>	<b>68</b>

<b>Seznam tabulek .....</b>	<b>69</b>
<b>Seznam obrázků.....</b>	<b>70</b>
<b>Použitá literatura .....</b>	<b>71</b>

## **Abstrakt**

Spotřeba tricyklických antidepresiv v České republice

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Autor: Zuzana Květenská

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

Tricyklická antidepresiva jsou jednou z nejstarších skupin antidepresiv. Kromě indikace pro léčbu deprese nalézají uplatnění také v léčbě chronických bolestí či enuresis nocturna u dětí. V současné době jsou tricyklická antidepresiva lékem první volby pouze u některých typů neuropatických bolestí, v ostatních indikacích byla nahrazena novějšími látkami s menším výskytem nežádoucích účinků.

Cílem práce bylo zjistit, jak se vyvíjí spotřeba tricyklických antidepresiv a jaký je jejich podíl na celkové spotřebě antidepresiv.

Data pro práci byla získána ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv z hlášení od distributorů o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a zdravotnických zařízení, prodejcům vyhrazených léčivých přípravků, jiným distributorům a veterinárním lékařům. Spotřeba byla vyhodnocována za období od 1. ledna 2008 do 31. prosince 2018 metodou DUR (drug utilization review). Pro vyhodnocení byla zvolena definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den a metody deskriptivní statistiky.

Za sledované období byl pozorován pokles spotřeby tricyklických antidepresiv, stejně tak klesal jejich podíl na celkové spotřebě antidepresiv. Příčinou poklesu mohou být nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv či jejich možné interakce s jinými léčivy.

**Klíčová slova:** spotřeba léčiv, tricyklická antidepresiva, amitriptylin, dosulepin, imipramin, klomipramin, nortriptylin

## **Abstract**

Ticyclic Antidepressants Consumption In Czech Republic

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy

Author: Zuzana Květenká

Supervisor: PharmDr. Pavel Horký, Ph.D.

Tricyclic antidepressants are one of the oldest groups of antidepressants. Except for indication for depression, they are used in the therapy of chronic pain or enuresis nocturna in children. Nowadays, tricyclic antidepressants are drug of the first choice only in some types of neuropathic pain, and in other indications they have been replaced by newer substances with a lower occurrence of side effects.

The aim of this work is to find out how consumption of tricyclic antidepressants has developed and what share in utilization of antidepressants they represent.

Data for this work were obtained from the State Institute for Drug Control of the Czech Republic; namely from distributors' report about supplies of medicinal products to pharmacies and healthcare facilities, sellers of selected medicinal products, other distributors and veterinary doctors. Utilization was evaluated for the period from 1 January 2008 to 31 December 2018 with DUR (drug utilization review). For evaluation, a defined daily dose per 1000 inhabitants per day and methods of descriptive statistics was selected.

A slight decrease of utilization of tricyclic antidepressants was observed for the watched period, as well as decrease in their share on antidepressants utilization. The reason for the decrease could be the side effects of tricyclic antidepressants or their possible interactions with other drugs.

**Key words:** drug utilization, tricyclic antidepressants, amitriptyline, dosulepine, imipramine, clomipramine, nortriptyline



## Seznam použitých zkratek

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace

ATC/DDD – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace /definovaná denní dávka

DDD – definovaná denní dávka

DID – DDD/1000 obyvatel/den

DUR – přehled spotřeby léčiv (drug utilization review)

EKG – elektrokardiogram

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

MASSA – melatoninergní antagonisté

NaSSA - noradrenergní specifická serotoninergní antidepresiva

NDRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

NRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu

OECD – Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj

PDD – předepsaná denní dávka

QTc – korigovaný QT interval

RIMA – reverzibilní selektivní inhibitory monoaminoxidázy-A

SARI – serotoninový antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání

SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu

SPC – souhrn údajů o přípravku

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TCA – tricyklická antidepresiva

WHO – Světová zdravotnická organizace

## Úvod

Tricyklická antidepresiva jsou jednou z nejdéle používaných skupin pro léčbu deprese. Kromě deprese nacházejí uplatnění také v jiných indikacích jako je léčba enuresis nocturna u dětí, či bolestí. Tricyklická antidepresiva působí díky neselektivní inhibici zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, ale kromě toho ovlivňují i další receptory, například histaminové či muskarinové.

Cílem diplomové práce je zjistit trend vývoje spotřeby tricyklických antidepresiv v České republice v období od 1. ledna 2008 do 31. prosince 2018. V teoretické části bude obecně popsána spotřeba léčiv a metody jejího sledování, dále budou popsány látky ze skupiny tricyklických antidepresiv, které jsou v současné době registrovány pro použití v České republice, jejich indikace, nežádoucí účinky a interakce. V praktické části budou analyzovány spotřeby jednotlivých látek řadících se do skupiny tricyklických antidepresiv a jejich podíl na celkové spotřebě antidepresiv v České republice za dané období.

V současné době jsou tricyklická antidepresiva nahrazována novějšími látkami s širším spektrem použití a zároveň lepším bezpečnostním profilem. Lze tedy předpokládat pokles spotřeby těchto látek za sledované období, přestože obecný trend spotřeby antidepresiv je vzrůstající.

## **Teoretická část**

### **1 Spotřeba léčiv**

V této kapitole bude definována spotřeba léčiv a jednotky, které jsou využívány pro hodnocení spotřeby léčiv. Dále bude definována farmakoepidemiologie, její souvislost se sledováním spotřeby léčiv a farmakovigilance.

#### **1. 1 Spotřeba léčiv**

Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) je spotřeba léčiv definována jako marketing, distribuce, předepisování a použití léčiv ve společnosti se zvláštním důrazem na výsledné medicínské, sociální a ekonomické důsledky. (1)

Faktory ovlivňující spotřebu léčiv mohou být farmakologické i nefarmakologické. Spotřebu léčiv může z pohledu celého zdravotního systému ovlivnit dostupnost daného léčiva na trhu, platnost jeho registrace a také výše úhrady pro pacienta zdravotní pojišťovnou. Nezanedbatelný vliv má také předepisující lékař, který je ovlivněn mnoha faktory, jako je například doporučený postup pro léčbu daného onemocnění, osobní zkušenost s průběhem léčby u pacientů, zvážení přínosů a rizik léčby u konkrétního pacienta. Předepisující lékař může být také pod tlakem ze strany pacienta nebo farmaceutické firmy, který ho směřuje k předepsání konkrétního léčivého přípravku. (1)

Data získaná ze studií sledujících spotřebu léčiv lze využít pro identifikaci trendů v předepisování léčiv, a umožňují tak lepší cílení akcí pro zlepšení předepisování. (2) Díky informacím o spotřebě léčiv je možné lépe vytvořit například edukační program pro odborníky i pacienty, vytvořit doporučený postup pro předepisování, a podpořit tak zároveň i nákladovou efektivnost předepsované léčby. (1)

Spotřeba léčiv se vyjadřuje několika různými způsoby. Pro mezinárodní srovnání je nejvhodnější použití definované denní dávky. Pro národní sledování spotřeby léčiv lze využít sledování pomocí nákladů, což vzhledem k odlišné regulaci ceny léčiv v jednotlivých státech není praktické pro mezinárodní srovnání. (2)

Dále pak je využíváno sledování spotřebovaného objemu léčiv v objemových nebo hmotnostních jednotkách jako je gram nebo litr, zde je však problém při sledování spotřeby celé skupiny látek, protože množství potřebné pro dosažení účinku se může u jednotlivých látek značně lišit. (2) Mezi údaje, které jsou sledovány při studii spotřeby

léčiv dle objemu lze řadit také počet tablet či jiných jednodávkových lékových forem, což ovšem nezohledňuje podávání různě silných léčivých přípravků. (1)

Také předepsaná denní dávka (PDD) umožňuje sledování spotřeby léčiv. Je definována jako průměrná denní dávka léčiva, která je předepisována pacientovi. Zde je ale také třeba zohlednit, v jaké indikaci byl daný léčivý přípravek předepsán, pro koho byl předepsán (věk, pohlaví) a zda se jedná o monoterapii nebo kombináční léčbu. (1)

## **1.2 Farmakoepidemiologie a spotřeba léčiv**

Farmakoepidemiologie se zabývá studiem užití a efektů léčiv ve velkých skupinách lidí. (3) V tomto oboru dochází ke kombinaci poznatků klinické farmakologie a epidemiologie. Klinická farmakologie se zaměřuje na efekt použitých léčivých látek v lidském organismu, zatímco epidemiologie se zabývá výskytem určitého onemocnění v populaci.

Hlavní význam farmakoepidemiologie nastává až po registraci a zavedení léčiva na trh. Klinické testování léčivé látky probíhá pouze na omezeném počtu pacientů, kteří jsou vybíráni dle určitých kritérií, a nelze tak odhalit veškerá možná rizika používání dané léčivé látky. Stejně tak je ale možné dodatečné zjištění další indikace, pro kterou plyne benefit z užívání daného léčiva. (1) Kromě nežádoucích účinků se farmakoepidemiologie zabývá také efektivností a dobou potřebné léčby daným léčivým přípravkem. (3)

Sledování nežádoucích účinků léčiv po jejich zavedení na trh může přinést informace, které v rámci klinického testování ve většině případů není možné zjistit. Jedná se například o informace o efektu na starší pacienty, pacienty s dalšími onemocněními, těhotné ženy nebo děti, kteří jsou z klinických studií ve většině případů předem vyřazeni. V klinických studiích je také sledováno přesné dávkování léčiva, proto není možno získat před registrací léčiva a zavedením na trh informace o nežádoucích efektech, které vznikají při předávkování nebo naopak nonadherenci pacienta. (3)

Spotřeba léčiv a farmakoepidemiologie se v určitém smyslu doplňují. Spotřeba léčiv sleduje faktory, které ovlivňují to, proč je dané léčivo předepsáno (údaje o pacientovi, diagnóze, předepisujícím lékaři), a farmakoepidemiologie přináší informace o efektu léčiv v terapii po předepsání (nežádoucí účinky, benefity a rizika terapie, účinnost terapie). (1)

### **1.3 Organizace zabývající se spotřebou léčiv**

Údaje o spotřebě léčiv mohou vést k zlepšení předepisování léčiv a jejich používání. Spotřebu léčiv lze sledovat jak na mezinárodní, tak na národní úrovni, stejně tak jako v rámci určité zdravotnické instituce či konkrétní ambulance lékaře. (1)

V České republice je Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) dle zákona o léčivech (č. 378/2007 Sb.) povinen: „...*naplňovat a vést fond odborných informací o léčivech, včetně údajů vztahujících se k spotřebě léčivých přípravků...*“. (4) Zákon o léčivech ukládá SÚKLu povinnost tyto informace zveřejňovat s odlišením spotřeby dle léčivé látky a cesty podání. Stejná povinnost platí i pro Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv. Tyto informace jsou společně s údaji o bezpečnosti léčiv vyjmuty z obchodního tajemství. (4) Veřejně dostupné na webových stránkách SÚKLu jsou pak informace o dodávkách léčivých přípravků do zdravotnických zařízení v jednotlivých letech rozlišené dle kódu anatomicko-chemicko-terapeutického systému klasifikace léčiv (ATC). (5)

Na mezinárodní úrovni se spotřebou léčiv zabývá Spolupracující centrum WHO pro metodologii lékové statistiky se sídlem v Oslu. Tato organizace je součástí Norského institutu veřejného zdraví a má na starosti vývoj a aktualizace ATC/DDD klasifikace. Kromě každoročního vydávání Doporučeného postupu pro ATC klasifikaci a přidělování definované denní dávky (DDD) zajišťuje Spolupracující centrum WHO pro metodologii lékové statistiky také kurzy a technickou podporu pro státy, které používají ATC/DDD klasifikaci v rámci národního sledování spotřeby léčiv. (6)

Dále lze zmínit Mezinárodní společnost pro farmakoepidemiologii, která poskytuje prostor pro výměnu odborných informací v oblasti farmakoepidemiologie, což zahrnuje také spotřebu léčiv a farmakovigilanci. (7)

### **1.4 Definovaná denní dávka**

Pro porovnávání a hodnocení spotřeby léčiv byla zavedena definovaná denní dávka (DDD), což je průměrná udržovací dávka pro danou účinnou látku užitá v její hlavní indikaci u dospělého člověka. (8) Dle definované denní dávky je možno porovnávat spotřebu daného léčiva mezinárodně, protože tato jednotka není závislá na ceně, velikosti balení nebo jednotlivé předepsané dávce. (2)

Definovaná denní dávka je pro léčivo stanovována Spolupracujícím centrem WHO pro metodologii lékové statistiky. (9)

Pro přidělení hodnoty DDD musí být léčivá látka zařazena do anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace (dále jen ATC), což je systém umožňující třídění léčivých látek do kategorií na celkem pěti úrovních. Tato klasifikace umožňuje sledování spotřeby léčiv a byla za tímto účelem představena Spolupracujícím centrem WHO pro metodologii lékové statistiky. Není však doporučena jako nástroj pro posuzování efektivity nebo relativní efektivity léčiv dle jejich zařazení do určité ATC skupiny. (2)

První úroveň klasifikace určuje zařazení do anatomické skupiny, kterou léčivo ovlivňuje. Anatomických skupin je v současné době 14 a jsou označeny velkými písmeny. Druhá úroveň ATC klasifikace označuje farmakologické nebo terapeutické skupiny v rámci hlavní anatomické skupiny v ATC kódu a je zastoupena dvoučíselným označením. Třetí a čtvrtá úroveň blíže specifikuje farmakologickou, terapeutickou a chemickou podskupinu a každá z nich je v kódu zapsána pomocí jednoho velkého písmene. Poslední, pátá úroveň ATC klasifikace označuje konkrétní léčivou látku pomocí dvoumístného číselného kódu. (2)

Primárně je jedné léčivé látce přidělován pouze jeden ATC kód dle její hlavní indikace, pokud je ale daná látka používána v jiných dávkách v různých indikacích, nebo má jedna látka více cest podání s odlišnými indikacemi, je přiděleno více kódů. Příkladem léčivé látky s více ATC kódy může být finasterid nebo prednisolon. Zvláštní ATC kód může být také přidělen některým kombinovaným přípravkům, které obsahují dvě nebo více léčivých látek. (2)

Pokud je pro danou ATC klasifikaci stanovena, používá se doporučená dávka pro hlavní indikaci pro dospělého, včetně lékových forem, které jsou určeny hlavně pro děti. Výjimku tvoří léčivé látky, které jsou používány pouze u dětí (např. růstové hormony), zde se používá doporučená dávka pro děti. Preferenčně je pak využívána dávka udržovací. Pokud je hlavní indikací profylaxe, lze využít profylaktickou dávku místo udržovací. (10)

U léčivých látek pro vzácná onemocnění, u kterých je dávkování velmi individuální, není DDD stanovena i přesto, že je jim přidělena ATC klasifikace. Mezi další látky, u kterých není DDD určena, patří například vakcíny, séra, antineoplasticky působící látky, alergenové extrakty, celková a lokální anestetika nebo kontrastní látky. (10)

DDD se v naprosté většině případů neshoduje s doporučenou nebo předepsanou denní dávkou. Je přidělována na základě informací o doporučené dávce v jednotlivých zemích. Může se jednat také o průměr získaný z více možných používaných dávek. DDD tedy nelze použít pro určení dávkování pro pacienta. (2)

Zvláštní DDD není ve většině případů stanovována pro proléčiva nebo různé soli léčiva, pro která nebyla stanovena odlišná ATC klasifikace. Naopak pro odlišné stereoizomerní formy léčiva je přidělována odlišná hodnota DDD, pokud je jim přidělen i odlišný ATC kód. Parenterálně podávané látky s různou formou aplikace mají přidělenou stejnou DDD, jedná se například o látku, kterou lze podat jak intravenózně, tak intramuskulárně. (2)

Pro danou ATC skupinu může být postup blíže specifikován v Doporučeného postupu pro ATC klasifikaci a přidělování DDD, který je každoročně vydáván Spolupracujícím centrem WHO pro metodologii lékové statistiky. (11)

Spolupracující centrum WHO pro metodologii lékové statistiky provádí revize přidělených DDD, ale ke změnám dochází pouze v opodstatněných důvodech, hlavně při změně doporučených dávek o 50 % a více nebo při změně hlavní indikace léčivé látky v dané ATC klasifikaci. Je tak dosaženo co největší neměnnosti systému ATC a DDD, čímž je usnadněno dlouhodobé sledování vývoje spotřeby léčiv. (2)

K menším změnám DDD dochází pouze u nově přidělených hodnot při revizi po třech letech od přidělení, což se týká látek, kterým byla ATC klasifikace nově přidělena, nebo byla jejich hodnota DDD revidována. Zde je povolena změna i o méně než 50 %. (2)

Pro umožnění porovnání spotřeby léčiv v rámci odlišně velkých populací byly zavedeny jednotky, jako je DDD/1000 obyvatel za den, DDD/100 lůžkodnů a DDD/obyvatele za rok. Jednotka DDD/1000 obyvatel za den může být vyložena jako počet DDD, které jsou spotřebovány každý den roku 1000 obyvateli. Je vhodná například u údajů o spotřebě chronicky užívaných léčiv. (2) U léčiv podávaných hospitalizovaným pacientům je možné použít DDD/100 lůžkodnů, která vyjadřuje množství pacientů, jimž je v rámci hospitalizace podáno dané léčivo. Jedná se o vhodný parametr pro porovnání spotřeby léčiv mezi jednotlivými nemocnicemi. (3) DDD/obyvatele za rok je jednotka vhodná pro vyjádření spotřeby krátkodobě užívaných léčiv, jako jsou například antibiotika. Vyjadřuje průměrný počet dní, po který je obyvatel léčen daným léčivem v průběhu roku. (2)

## 1.5 Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinek léčiva je nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léčivého přípravku, která se dostaví po dávce běžné k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě nebo jinému ovlivnění fyziologických funkcí. Pokud je léčivo ve fázi klinického hodnocení, jedná se o nežádoucí účinek po podání jakékoli dávky. (8)

Je třeba rozlišit mezi vedlejším a nežádoucím účinkem léčivého přípravku. Vedlejší účinek může mít nezamýšlený nežádoucí, ale také příznivý vliv na stav pacienta. (8)

Zákon o léčivech rozlišuje také závažný a neočekávaný nežádoucí účinek. Závažný nežádoucí účinek může vyústit až ve smrt, hospitalizaci nebo trvalé následky u pacienta. Mezi závažné nežádoucí účinky patří také vrozené vady u potomků pacientů, kteří užívali dané léčivo. Za neočekávaný nežádoucí účinek je považován takový účinek, který neodpovídá informacím, jež jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo souborem informací pro zkoušejícího v předregistrační fázi vývoje léčivého přípravku. (4)

Dle četnosti výskytu nežádoucího účinku lze rozlišit nežádoucí účinky jako velmi časté (vyskytující se u více než 1 z 10 pacientů), časté (vyskytující se u více než 1 ze 100 pacientů), méně časté (vyskytující se u 1 ze 100 až 1 z 1000 pacientů), vzácné (vyskytující se u 1 z 1000 až 1 z 10000 pacientů) a velmi vzácné (vyskytující se u 1 z více než 10000 pacientů). (12)

Sledováním nežádoucích účinků léčiv se zabývá farmakovigilance. Farmakovigilance „...zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření...“. (4) Cílem farmakovigilance je zajištění bezpečnosti používaných léčivých přípravků a včasné reagování na případná rizika. (4)

Podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek je dle zákona o léčivech povinen hlásit lékař, zubní lékař, farmaceut nebo jiný zdravotnický pracovník. Držitel rozhodnutí o registraci je pak také povinen hlásit informace, které zjistí od pacientů, zdravotnických pracovníků, z odborné lékařské literatury nebo v rámci poregistračních studií, které ukazují na podezření na nežádoucí účinky. Z této povinnosti není vyjmut ani provozovatel ve smyslu §6 zákona o léčivech. Pacient má na rozdíl od předešlých



povinnost pouze poskytnout součinnost s podáním následných informací o podezření na nežádoucí účinek, který pacient sám ohlásil SÚKLu. Pacient však podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku hlásit nemusí. (4)

Na mezinárodní úrovni probíhá farmakovigilanční sledování pomocí databáze VigiBase zřízenou WHO a provozovanou Uppsala Monitoring Centre. (13) V Evropě je využívána EudraVigilance provozovaná European Medicines Agency. Obě tyto databáze obsahují jednotlivé případové studie, které umožňují sledovat výskyt nežádoucích účinků ve větším než národním měřítku. (14)

## 2 Spotřeba antidepresiv

Antidepresiva jsou skupinou psychofarmak, která se používají především pro úpravu poruch nálad nebo úzkostných stavů. Základem jejich působení je ve většině případů ovlivnění množství neurotransmiterů, jako je serotonin, noradrenalin nebo dopamin v centrálním nervovém systému. (15)

### 2.1 Spotřeba antidepresiv v ČR a ve světě

Spotřeba antidepresiv celosvětově roste. Tento trend lze pozorovat i v České republice, kde spotřeba mezi lety 2008 a 2018 vzrostla o 41,53 % z 35,9 DID na 61,4 DID. (16) Tento nárůst bývá spojován s lepší diagnostikou deprese a menším stigmatem tohoto onemocnění. Stejně tak je zvyšování spotřeby antidepresiv spojováno s uvedením nových látek ze skupin selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), selektivních inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI) a dalších, které jsou oproti do té doby používaným tricyklickým antidepresivům a inhibitorům monoaminoxidázy (MAO) lépe tolerovány a mají širší spektrum indikací. (17)

Ačkoli spotřeba antidepresiv stoupá, až 40 % pacientů je neužívá pravidelně nebo je přestane užívat bez předchozí rady s lékařem. Pravidelnost užívání antidepresiv se stejně tak jako četnost jejich předepisování liší mezi jednotlivými státy. Česká republika se ve srovnání s ostatními zeměmi Evropské unie nachází pod průměrem jak v četnosti předepisování antidepresiv, tak v pravidelnosti jejich užívání. (18)

Problémem u antidepresiv může být také stigma, které se ve společnosti spojuje s jejich užíváním. Může jít například o přesvědčení, že lidé s duševní chorobou jsou nebezpeční, či že si za svou nemoc mohou sami. U lidí žijících v zemi, kde převažoval názor, že „si za depresi mohou sami“, byla pozorována menší pravděpodobnost, že budou užívat antidepresiva. (18)

Na rostoucí spotřebu antidepresiv může mít vliv i rozšiřování jejich indikací u novějších látek. Například u některých úzkostných poruch mohou být podávána antidepresiva, a spotřeba anxiolytik tedy oproti spotřebě antidepresiv klesá. V jednotlivých zemích je spotřeba antidepresiv ovlivněna nejen prevalencí deprese, její správnou diagnostikou a léčbou, ale také například postojem lékaře a pacienta k léčbě antidepresivy, kde mohou být v některých případech preferovány nefarmakologické postupy. (19)

Nejužívanější skupinou jsou látky ze skupiny SSRI, která jsou v mnoha zemích, včetně České republiky, léčivý první volby pro středně těžkou až těžkou depresi. Oproti tomu tricyklická antidepresiva nebo IMAO jsou užívána jen velmi málo u vhodných pacientů. (19)

U spotřeby tricyklických antidepresiv byl v Itálii mezi lety 2000 a 2011 pozorován pokles jejich spotřeby, ačkoli spotřeba antidepresiv ze skupiny SSRI a obecně spotřeba všech antidepresiv vzrůstala. Dle této studie je očekávaný roční pokles spotřeby tricyklických antidepresiv 2,81 %. (20) Stejně tak byl pokles spotřeby tricyklických antidepresiv pozorován i v Maďarsku, kde mezi lety 1993 a 2004 došlo k poklesu spotřeby o 64 %. (21) Dle studie FINDER, pro kterou byla data o předepisování jednotlivých typů antidepresiv získávána mezi lety 2004 a 2005, byl největší podíl tricyklických antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv pozorován v Německu, kde tricyklická antidepresiva tvořila 26,5 % ze všech předepsaných antidepresiv. V ostatních zemích se podíl tricyklických antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv pohyboval mezi 1,5 % (ve Švédsku a Holandsku) a 8,6 % (v Rakousku). (22)

## 2.2 Skupiny antidepresiv

Jednotlivé skupiny antidepresiv mají odlišné mechanismy, kterými dochází k ovlivnění neurotransmiterů. Obecně se však většinou jedná o inhibici enzymů odpovědných za degradaci neurotransmiterů uvolněných do synaptické štěrby, inhibici zpětného vychytávání neurotransmiterů blokadou jejich transportních míst na presynaptické membráně nebo antagonismem receptorů presynaptické membrány, které jsou odpovědné za zpětnovazebnou regulaci výdeje neurotransmiterů. (15)

Dle hlavního principu mechanismu účinku rozlišujeme čtyři skupiny antidepresiv: inhibitory zpětného vychytávání monoaminů, antagonisté monoaminových receptorů, inhibitory monoaminoxidázy a agonisté melatoninového receptoru. Inhibitory zpětného vychytávání monoaminů se pak dále dělí dle toho, na které konkrétní monoaminové neurotransmitery účinkují, a dle jejich selektivity. (23)

Mezi inhibitory zpětného vychytávání monoaminů patří tricyklická antidepresiva (TCA), která neselektivně inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Dále do této skupiny patří selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI, tzv. duální antidepresiva), selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NRI) a selektivní inhibitory

zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI). Další skupiny antidepresiv zahrnují antagonisty monoaminových receptorů jako serotoninový antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání (SARI) a noradrenergní specifická serotoninergní antidepresiva (NaSSA). Ze skupiny monoaminoxidázy pak rozlišujeme neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) a reverzibilní selektivní inhibitory monoaminoxidázy-A (RIMA). Poslední skupinou jsou pak melatoninergní agonisté (MASSA). (24)

Při volbě antidepresiva je potřeba přihlídnout k základnímu onemocnění, pro které jsou antidepresiva nasazována, a k přidruženým symptomům, které pacienta obtěžují (např. nespavost), nebo k případné předchozí zkušenosti pacienta s antidepresivy (např. nutnost vysazení určitého antidepresiva pro přetrvávající nežádoucí účinky). Dále pak volbu vhodného antidepresiva ovlivňuje věk a další komorbidity pacienta. (25)

### **2.3 Indikace antidepresiv**

Základní indikací pro podávání antidepresiv je deprese. Kromě deprese mají ale antidepresiva schváleno užívání i v jiných indikacích, jako jsou různé typy úzkostných poruch, léčba nespavosti či poruch příjmu potravy. Dále nacházejí využití i při léčbě chronických bolestí, včetně neuropatických bolestí. (26) Rozšiřování schválených indikací antidepresiv je jednou z možných příčin nárůstu jejich spotřeby, kde příkladem může být i pokles spotřeby anxiolytik, místo kterých lze díky rozšíření indikace pro léčbu úzkostných poruch předepsat některá antidepresiva. (19)

Ačkoli v České republice není zaveden systém, který by umožňoval sledování tzv. off-label indikace, ze zahraničních studií lze usoudit, že až jedna třetina předepsaných antidepresiv je předepsána pro léčbu mimo schválenou indikaci. (27) Preskripční omezení pro možnost úhrady léčivého přípravku z veřejného zdravotního pojištění se v České republice vztahuje pouze na několik antidepresiv (např. moklobemid, bupropion, venlafaxin), ale i pro tyto látky může lékař specialista delegovat jejich preskripci na praktického lékaře. (19)

Výběr konkrétního antidepresiva je ovlivněn jak pacientem a jeho stavem, tak předepisujícím lékařem a jeho zkušenostmi. Pacientům, kteří neměli předchozí zkušenost s užíváním antidepresiv, jsou nejčastěji předepisována antidepresiva ze skupiny SSRI. Pokud pacient v posledních 24 měsících užíval nějaká antidepresiva, je nejpravděpodobnější, že mu bude předepsána látka ze skupiny SNRI.

Kromě zkušenosti pacienta s léčbou antidepresivy je výběr ovlivněn také doporučenými postupy, kterými by se měl předepisující lékař řídit, ale i dostupností a cenou přípravku pro pacienta. (22)

Délka léčby se liší dle indikace. U deprese je při první epizodě deprese doporučeno užívat antidepresiva po dobu 9 měsíců pro dosažení remise, pokud se u pacienta jedná o druhou epizodu deprese, je starší než 65 let, nebylo zcela dosaženo remise nebo má pacient v anamnéze závažný suicidální pokus, je doporučená doba léčby pro dosažení remise 2 roky. Jestliže se u pacienta projeví třetí epizoda deprese po předchozí léčbě, je doporučená doba léčby 5 let, při výskytu čtvrté epizody deprese je profylaktická antidepresivní léčba doporučena doživotně. (25)

Roli ve výběru vhodného antidepresiva má i věk pacienta. U mladších a sexuálně aktivních pacientů mohou být přednostně volena antidepresiva, která mají minimální vliv na sexuální funkce, jako je mirtazapin a trazodon. Pokud pacient kromě depresivních či jiných symptomů, pro které je indikována léčba antidepresivy, trpí také nespavostí, lze s výhodou předepsat trazodon, který má tlumivé účinky. (25)

### **3 Indikace tricyklických antidepresiv**

Tricyklická antidepresiva byla uvedena na trh pro jejich antidepresivní účinky. V průběhu času byla v této indikaci jako léčiva první volby nahrazena novějšími, účinnějšími a bezpečnějšími látkami ze skupiny SSRI, SNRI a dalších. Při jejich užívání byla nalezena a ověřena jejich účinnost i v jiných indikacích, které budou dále uvedeny. (28)

#### **3.1 Deprese**

Přesná příčina vzniku deprese není známa. Jedná se o afektivní poruchu nálady projevující se především skleslostí, ztrátou motivace a zájmu, ale také poruchami pozornosti, snížením sebevědomí, sníženou chutí k jídlu, poruchami spánku či suicidálními stavy. Tyto symptomy by se měly objevovat po dobu alespoň 2 týdnů, u velmi výrazných a náhlých symptomů je pro diagnostiku dostačující i kratší doba trvání příznaků. (25) Pravděpodobně deprese vzniká na základě kombinace psychických a sociálních predispozičních faktorů a na základě poruchy rovnováhy neurotransmiterů, hlavně noradrenalinu, serotoninu a dopaminu. (29)

Při diagnostice je důležitá anamnéza pacienta zahrnující hlavně rodinný výskyt psychiatrických onemocnění, významné životní události, které mohly pacienta ovlivnit, ale i farmakologická anamnéza, protože některá léčiva mohou mít depresogenní účinky. Při diferenciální diagnostice je nutné odlišit depresi od adaptační reakce, úzkostné poruchy, počínající demence, farmakogenní deprese, či abúzus alkoholu nebo jiných návykových látek. (30)

Prevalence deprese v populaci je odhadována na 5-16 %. U žen je prevalence až dvakrát vyšší než u mužů. Často bývá deprese spojena s jiným vážným somatickým onemocněním, jako jsou kardiovaskulární, neurologická, endokrinní či onkologická onemocnění. (25)

Deprese ovlivňuje kvalitu života nemocného a může vést až k invalidizaci. Neléčená epizoda deprese trvá obvykle 6–12 měsíců, přičemž léčba tuto dobu výrazně zkracuje. U některých pacientů se může deprese objevit pouze jednou epizodou, u jiných může mít až chronický průběh, kdy nedochází k úplné remisi. Kromě rizika invalidizace a suicidia zhoršuje deprese průběh a prognózu u jiných somatických onemocnění. (30)

Dle závažnosti symptomů u pacienta je volena vhodná terapie. Pokud se u pacienta projevují pouze mírné příznaky, které jej výrazněji neovlivňují v běžném životě, je možné

zvolit pouze podpůrnou psychoterapeutickou léčbu. Při výskytu více symptomů nebo dlouhodobém přetrvávání obtíží je vhodné zahájit kromě psychoterapie i farmakologickou léčbu. Pokud se u pacienta vyskytují aktivní myšlenky na sebevraždu, pacient nereaguje na léčbu nebo si sám žádá odborné vyšetření, je vhodné odeslat jej z ambulance praktického lékaře do péče psychiatra. (25)

Mezi účinné nefarmakologické terapeutické postupy patří specifická psychoterapie, zvýšená fyzická aktivita, redukce stresu, změna diety (vhodná je dieta s vyšším obsahem omega-3-nenasycených mastných kyselin, vitamínů a tryptofanu) či fototerapie, která má prokázané účinky hlavně u sezónní afektivní poruchy. (25)

U ambulantních pacientů v primární péči jsou u deprese lékem první volby látky ze skupiny SSRI. Pokud není léčba po 4–6 týdnech dostatečně účinná, tedy nevede ke snížení příznaků alespoň o 50 %, dochází ke zvýšení dávek podávaného antidepresiva. Pokud ani po dalších 2 týdnech nedojde k dostatečnému účinku, mělo by dojít ke změně užívaného antidepresiva za látku s jiným mechanismem účinku. Po neúspěchu monoterapie antidepresivy lze některé skupiny antidepresiv kombinovat, či se využívá augmentace léčby léčivy, která nemají primárně antidepresivní účinek (např. antipsychotiky 2. generace, či lithiem). Tricyklická antidepresiva nejsou léky první volby díky četným nežádoucím účinkům. Doporučená délka léčby se liší dle toho, kolikátou depresivní epizodou pacient trpí, či zda současné epizodě předcházel vážný suicidiální pokus, a může tedy trvat od 9 měsíců až po nutné celoživotní užívání. (25)

### **3.2 Neuropatická bolest**

Neuropatická bolest vzniká jako přímý následek léze nebo onemocnění, které ovlivňuje somatosenzorický systém. (31) Podle místa poškození jsou rozlišovány centrální neuropatické bolesti, při kterých dochází k poškození centrálního nervového systému, a periferní neuropatické bolesti, které vznikají díky lézím periferního nervového systému. (32) Neuropatická bolest postihuje 7–8 % populace. (33)

Symptomy neuropatické bolesti mohou být u každého pacienta velmi odlišné. Zahrnují jak pozitivní symptomy, tedy zvýšení funkce somatosenzorického systému, tak negativní symptomy, při kterých dochází naopak ke snížení funkce somatosenzorického systému. (34) Pozitivní symptomy zahrnují jak stimulem evokované, tak spontánní bolesti, u negativních symptomů se může objevit necitlivost, slabost či ztráta šlachových reflexů.

Kromě neuropatické bolesti snižuje kvalitu života pacientů často také přidružená deprese, poruchy spánku či omezení fyzických funkcí. (38)

Pro diagnostiku neuropatické bolesti jsou využívány dotazníky pro pacienty zjišťující četnost a formu příznaků, ale i fyzikální vyšetření, při kterém je hodnocena reakce na bolestivé i nebolestivé stimuly, nebo na teplo a chlad. Pacienti bolest často popisují jako brnění, pálení či vystřelující. (33) Dále jsou využívány zobrazovací metody, jako je funkční magnetická rezonance nebo pozitronová emisní tomografie či evokované potenciály vyvolané sálavým nebo kontaktním teplem. V rámci diagnostiky, ale i pozdějšího hodnocení účinnosti léčby, se využívají kvantitativní senzitivní testy, při kterých dochází k měření intenzity pozitivních a negativních symptomů pomocí zevních stimulů o známé intenzitě. (35)

Při polyneuropatii, včetně diabetické neuropatie, postherpetické neuralgie, centrální neuropatické bolesti a nádorové neuropatické bolesti jsou léky první volby pregabalin, gabapentin a tricyklická antidepresiva. U polyneuropatie nebo u postherpetické neuralgie doprovázené depresivními a úzkostnými poruchami či poruchami spánku patří k lékům první volby také antidepresiva ze skupiny SNRI, tedy duloxetin a venlafaxin. Jako léky druhé volby, pokud není terapie dostatečně účinná, lze použít tramadol a další opioidy. (35) Běžná analgetika nejsou u neuropatické bolesti účinná nebo jsou jen velmi omezeně účinná. (34)

Z tricyklických antidepresiv se u neuropatické bolesti využívá hlavně amitriptylin, který má jako jediný z této skupiny schválenou indikaci neuropatické bolesti v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Ačkoli imipramin a nortriptylin nemají dle SPC schválenou indikaci pro léčbu neuropatické či jiné bolesti, jsou uváděny v Klinickém standardu pro farmakoterapii neuropatické bolesti Národního referenčního centra. (35-37)

Nástup analgetického účinku u tricyklických antidepresiv lze očekávat po několika dnech až jednom týdnu po jejich nasazení, což je rozdílné oproti nástupu antidepresivního účinku, který trvá nejméně 2 až 4 týdny. K ovlivnění neuropatické bolesti tricyklickými antidepresivy dochází zvýšením hladin noradrenalinu v míše, ale také díky účinku na locus coeruleus, čímž přímo inhibuje bolest a aktivuje poškozený sestupný noradrenergní inhibiční systém, který hraje významnou roli u endogenní analgesie. (38)



### 3.3 Migréna

Migréna je řazena mezi primární bolesti hlavy. Na rozdíl od tenzní bolesti hlavy může migréně předcházet prodromální fáze, během které nemocný pociťuje poruchy nálady a chuti k jídlu, pokles koncentrace či podrážděnost. Po prodromální fázi pak může u 15–20 % nemocných docházet k auře, která může mít formu zrakovou, senzitivní, senzoricou, motorickou či smíšenou. Migrenózní bolest hlavy obvykle nastupuje do 1 hodiny po auře. Bolest hlavy u migrény je pulzující, ostrá a ve většině příznaků jednostranná. Dále může být často provázena nevolností, zvracením či sonofobií a fotofobií. Po odeznění záchvatu migrenózní bolesti, který spontánně odezní obvykle po 4–72 hodinách, může být pacient unavený, mít problémy s koncentrací či sníženou chuť k jídlu. (39)

Přesná příčina vzniku migrény není objasněna. Pro určení diagnózy je důležitá hlavně anamnéza pacienta a posouzení klinických projevů onemocnění. Zobrazovací a elektrofyziologická vyšetření bývají u pacientů s migrénou obvykle normální, bez zvláštních nálezů. (39)

První volbou u léčby migrény jsou běžně dostupná volně prodejná analgetika, jako je kyselina acetylsalicylová, paracetamol či nesteroidní antiflogistika. Aby bylo možné říci, že zmíněná analgetika na migrénu nepůsobí, je vhodné u pacienta ověřit, zda použil správnou dávku přípravku. Druhou volbou u akutního záchvatu jsou látky ze skupiny triptanů. (39)

Pokud se u pacienta vyskytují více než 3 záchvaty migrény za měsíc nebo pokud je akutní léčba migrenózního záchvatu neúčinná, je doporučeno zahájit profylaktickou léčbu, jejímž cílem je snížit počet a intenzitu záchvatů alespoň o 50 %. U profylaktické léčby by měl být jeden přípravek užíván po dobu nejméně 3–8 týdnů pro posouzení účinnosti a případně by měla být jeho dávka postupně zvyšována. Profylaktická léčba by pak měla trvat alespoň 6 měsíců, ale i déle dle individuální potřeby pacienta. (39) Pro profylaxi migrény jsou doporučeny látky ze skupiny antiepileptik, jako je kyselina valproová či topiramát, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, jako je flunarizin či cinarizin, nebo látky ze skupiny antidepresiv, jako jsou některá tricyklická antidepresiva či SSRI. Kromě farmakologické léčby lze doporučit také podpůrnou nefarmakologickou léčbu, která zahrnuje hlavně prevenci provokačních faktorů migrény. Těmito provokačními faktory může být stres, nevyspání, alkohol, kofein či některé potraviny. (40)

Pro užívání v rámci profylaxe migrény u dospělých je z tricyklických antidepresiv schválen pouze amitriptylin. Jeho další indikací je také profylaxe chronické tenzní bolesti hlavy. (41) Větší účinnost pro profylaxi migrény má podávání amitriptylinu po dobu 6 a více měsíců než podávání pouze po dobu jednoho měsíce. Amitriptylin vykazuje v této indikaci větší efekt než placebo a srovnatelný efekt jako látky ze skupin SSRI a SNRI. I přes možný vyšší výskyt nežádoucích účinků, a tím větší riziko předčasného ukončení léčby je amitriptylin v této indikaci používán častěji než SSRI a SNRI. (42)

### **3.4 Enuresis nocturna**

Enuresis nocturna je noční pomočování u dětí starších 5 let, u kterých nebyla prokázána žádná vrozená anomálie urinálního traktu nebo vrozená či získaná porucha centrálního nervového systému. (43) Tento problém postihuje 15–20 % dětí ve věku 5 let, 5 % dětí ve věku 10 let, u dospělých pak až 2 % populace. U 15 % dětí potíže po roce odezní i bez léčby lékařem. (44) Chlapci bývají postiženi až třikrát častěji než dívky. (45) Jedná se o psychicky náročný stav jak pro dítě, které může být rodiči za pomočování trestáno a ponižováno, tak pro samotné rodiče. (44)

Primární enurézou rozumíme, pokud u dítěte dosud nedošlo k období bez nočního pomočování delšího než 6 měsíců. U sekundární enurézy nastává relaps nočního pomočování po období delším než 6 měsíců, k čemuž dochází až u 25 % pacientů trpících enurézou. (43)

Příčinou noční enurézy může být porucha probuzení ze spánku a porucha potlačení mikčního reflexu během spánku, dále pak nízké hladiny vasopresinu v noci. Enuréza může být spojena také s nízkou funkční kapacitou močového měchýře, než je pro dítě daného věku přiměřená, či s poruchou ovládní svěračů. Určitou roli pravděpodobně hraje i dědičnost, protože u dětí, jejichž rodiče sami v dětství trpěli enurézou, je vyšší pravděpodobnost výskytu tohoto onemocnění. Pokud enurézou trpěli oba rodiče, je tato pravděpodobnost vyšší až 11krát. (45)

Mezi onemocnění často spojená s nočním pomočováním patří zácpa, močové infekce, obstrukční spánková apnoe a dysfunkce močového měchýře, méně často kognitivní poruchy či poruchy vývoje, diabetes mellitus, diabetes insipidus, hyperthyroidismus, obezita nebo chronické onemocnění ledvin. (46)

Při diagnostice je využívána znalost podrobné anamnézy pacienta, údaje z pitné a mikční karty, kam pacient, respektive jeho rodiče zaznamenávají příjem tekutin a močení, ale i tzv. mokré a suché noci za období alespoň 14 dní, dále pak fyzikální vyšetření, při kterém by měly být odhaleny případné anomálie močových cest nebo neurologické postižení. Provádí se také laboratorní vyšetření moči pro odhalení případné infekce, ultrazvuk ledvin a močových cest. (47)

Jako první volba se u dětí od 5 let využívá podávání desmopressinu či u dětí od 7 let noční enuretický alarm. (47) Enuretický alarm signalizuje únik menšího množství moči během spánku a napomáhá s podmíněním probuzení při úniku moči v noci. (44) U rezistentní enurézy se využívají také anticholinergika, jako je oxybutinin, propiverin, tolterodin a solifenacin. (47)

Z tricyklických antidepresiv mají schválenou indikaci pro léčbu enuresis nocturna u dětí imipramin, amitriptylin a klomipramin. (36,41,47-49) Předpokládaný mechanismus účinku v této indikaci zahrnuje stimulaci sekrece vasopressinu, zkrácení doby hlubokého spánku a relaxaci musculus detrusor močového měchýře. (46)

### **3.5 Obsedantně kompulzivní porucha**

U pacienta trpícího obsedantně kompulzivní poruchou nacházíme obsese a kompulze. Obsese jsou opakující se nutkavé myšlenky nebo představy, které jsou hodnoceny jako nevhodné, nesmyslné nebo nepřiměřené. Kompulze je činnost nebo myšlenkový pochod, který se většinou opakuje podle přesných pravidel a vede ke zmírnění nepříjemného pocitu a úzkosti z obsese. Obsesivně kompulzivní choroba může pacienta výrazně omezit v běžném životě a může vést až k jeho invalidizaci. (50)

Obsedantně kompulzivní porucha bývá diagnostikována na základě obsahu obsesí a kompulzí. Je také potřeba tuto poruchu odlišit od jiných poruch nálady, jako je unipolární deprese, bipolární porucha nebo schizofrenie. V počátcích onemocnění je pacient schopen obsese a kompulze potlačovat či jinak kontrolovat a k diagnostice onemocnění dochází v průměru po 7–15 letech od prvních příznaků v době, kdy je již onemocněním ovlivněn pacientův běžný život. (51)

Lékem první volby pro obsedantně kompulzivní poruchu jsou látky ze skupiny SSRI. Používány jsou nejvyšší tolerované dávky, tedy dávky vyšší než pro jejich antidepresivní působení. Ke zlepšení obtíží u pacienta by mělo dojít po 6 týdnech užívání, ale úspěšnost

léčby je hodnocena až po 12 týdnech užívání. Pro hodnocení úspěšnosti léčby se nejčastěji používá Y-BOCS škála (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale), ve které je jako úspěch hodnocen pokles skóre o 35 % oproti začátku terapie. Pokud zvolená látka ze skupiny SSRI nevede k úspěchu terapie, je možné zvážit volbu jiné látky ze stejné skupiny nebo zvolit jako lék další volby klomipramin. (50)

Klomipramin se podává ve vyšších dávkách, než jsou dávky obvyklé pro jeho antidepresivní působení. V některých metaanalýzách je klomipramin označován jako účinnější než látky ze skupiny SSRI, ale s vyšší dávkou klomipraminu je spojen vyšší výskyt nežádoucích účinků. (52) Kromě klomipraminu lze dále využít venlafaxin, mirtazapin či některá antipsychotika pro augmentaci léčby SSRI, jako je haloperidol, risperidon, nebo aripiprazol. (50) Kromě farmakologické terapie lze využít i kognitivně-behaviorální terapie, jejíž účinnost je srovnatelná s farmakoterapií. (51)

## 4 Přehled tricyklických antidepresiv

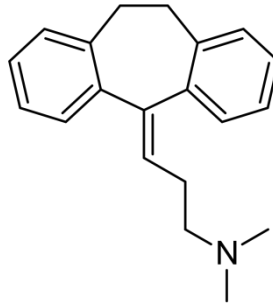
V této kapitole je uveden přehled indikací, dávkování, kontraindikací a dalších podstatných informací pro jednotlivé látky ze skupiny tricyklických antidepresiv, které jsou v současné době registrovány a používány v České republice. Informace o nežádoucích účincích a interakcích jednotlivých látek budou uvedeny v samostatných kapitolách.

První látkou ze skupiny tricyklických antidepresiv, která byla představena a uvedena do praxe, byl imipramin, který byl poprvé registrován v roce 1957. Původně byl imipramin testován s cílem získat nové léčivo ze skupiny antipsychotik, které by bylo účinkem podobné chlorpromazinu, se kterým má imipramin stejný postranní řetězec. Po podání prvním pacientům v roce 1956 bylo zjištěno, že antipsychotické účinky nejsou u imipraminu dostačující, ovšem u několika pacientů s depresí došlo ke zlepšení jejich stavu, což vedlo k dalšímu zkoumání účinků této látky a později také k vytvoření dalších látek s podobnou strukturou a účinky. (53) Po inhibitech monoaminoxidázy se jedná o druhou nejstarší skupinu antidepresiv, jejíž zástupci jsou dodnes používáni v rámci terapie. Kromě dále uvedených pěti látek, které jsou nyní registrované v České republice, do této skupiny patří například desipramin, protriptylin nebo trimipramin, které již nejsou registrovány. (54)

Společným mechanismem účinku tricyklických antidepresiv je inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu tak, že se kompetitivně naváží na vazebné místo transportérů daného monoaminu. (23) V účinku na další typy receptorů se však již jednotlivé molekuly lehce liší (24).

### 4.1 Amitriptylin

Amitriptylin byl registrován a uveden na trh v roce 1961. (53) Plný chemický název amitriptylinu dle Českého lékopisu 2017 je 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-yliden)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin-hydrochlorid. (55) V ATC klasifikaci byl amitriptylinu přidělen kód N06AA09. V současné době je v České republice registrován pod obchodním názvem Amitriptylin Slovakofarma. (41)



**Obrázek 1** *Amitriptylin*

Téměř úplně se vstřebává z trávicí trubice a je dále metabolizován v játrech především pomocí cytochromů CYP2D6, CYP3A4 a CYP2C19. Metabolitem amitriptylinu je desmethylamitriptylin, který je také označován jako nortriptylin a je používán jako samostatně registrovaná účinná látka. (24)

Vylučován je převážně ledvinami v podobě konjugovaných i nekonjugovaných metabolitů. Může být vylučován ledvinami také v nezměněné podobě, ale to pouze v omezené míře méně než 5 %. Stejně tak může být malé množství látky vylučováno stolicí. (24)

U amitriptylinu jsou anticholinergní nežádoucí účinky častější než u ostatních antidepresiv z této skupiny. (24)

Schválené indikace amitriptylinu zahrnují léčbu depresivní poruchy u dospělých, enurézy a dráždivého tračníku. Pro určité analgetické vlastnosti je využíván také u neuropatické bolesti, fibromyalgie a některých dalších bolestivých stavů. Díky anticholinergním účinkům je možné jej použít také u pacientů s Parkinsonovou nemocí, která je doprovázena depresivní poruchou.

U dětí od šesti let je amitriptylin používán pro léčbu noční enurézy, pokud je vyloučena organická příčina onemocnění a jiné farmakologické i nefarmakologické postupy nejsou účinné. U dětí lze amitriptylin také použít pro léčbu některých emočních poruch, jako je například úzkost, přecitlivělost, plachost nebo bojácnost a stranění se společnosti. (24, 41) U dětí ve věku 6–10 let je doporučeno podávat 10–20 mg amitriptylinu jednou denně, ale v České republice v současné době není registrován léčivý přípravek, který by takovéto dávkování umožňoval. U dětí nad 11 let se pak podává 25–50 mg jedenkrát denně hodinu až hodinu a půl před spaním. Dávky lze postupně v určitých intervalech zvyšovat, ale celková doba podávání by neměla přesáhnout 3 měsíce. Pokud je tato doba

nedostatečná, jsou nutné lékařské kontroly každé 3 měsíce. (41) V jiných indikacích než je enuresis nocturna není podávání amitriptylinu u dětí schváleno. V některých případech je ale podáván u dětí od 6 let v dávkách 12,5–25 mg pro léčbu některých emočních poruch. (24)

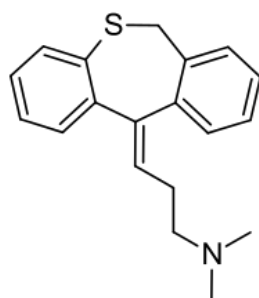
V indikaci pro deprese je podávána zahajovací dávka 25 mg amitriptylinu dvakrát denně a postupně ji lze zvyšovat až na 150 mg rozdělených do dvou denních dávek. Pro udržovací dávku je volena nejnižší účinná dávka. Obvyklá délka léčby je až 6 měsíců. (41) U pacientů nad 65 let nebo u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je určena zahajovací dávka 25 mg pouze jedenkrát denně a nejvyšší dávka je 100–150 mg.

U pacientů, u kterých je amitriptylin podáván pro neuropatickou bolest nebo v rámci profylaxe tenzní bolesti hlavy nebo migrény, je dávka stanovena individuálně tak, aby byla použita pokud možno co nejnižší účinná dávka po nezbytně dlouhou dobu. Obvykle je to 25–75 mg jednou denně večer a dávku lze postupně zvyšovat po 25 mg po 3–7 dnech užívání dle toho, jak pacient danou dávku toleruje a jak je u něho účinná. U pacientů ve věku nad 65 let nebo u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je doporučeno zahajovat léčbu pouze 25 mg amitriptylinu jednou denně večer. (41)

Amitriptylin přechází placentární bariérou, a jeho užívání v průběhu těhotenství by tak mělo předcházet zvážení poměru přínosů a rizik pro těhotnou ženu a pro plod. Pokud je amitriptylin podáván dlouhodobě a v posledních týdnech těhotenství, je možný výskyt abstinenčních příznaků u novorozence. Amitriptylin přestupuje do mateřského mléka, je tedy možným rizikem pro kojence. Zde je potřebné zvážit přínosy kojení pro dítě a přínosy terapie pro matku. (41)

#### **4.2 Dosulepin**

Dosulepin je látka vyvinutá v Československu (24), která byla poprvé uvedena na trh v roce 1969. (54) Plný chemický název dosulepinu je (*E*)-3-(dibenzo[*b,e*]thiepin-11(*6H*)-yliden)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin-hydrochlorid. (55) V ATC klasifikaci je dosulepinu přidělen kód N06AA16. V České republice je registrován pod názvem Prothiaden. (49)



**Obrázek 2** *Dosulepin*

Jedná se o inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Zároveň je dosulepin blokátorem  $\alpha_1$  receptorů, antagonistou muskarinových receptorů typu  $M_1$  a  $M_3$  a histaminových  $H_1$  receptorů. Je dobře vstřebáván v gastrointestinálním traktu a po absorpci podléhá tzv. first-pass efektu. Jeho účinek nastupuje přibližně za 2 týdny užívání. (24)

Metabolizací dosulepinu vzniká aktivní metabolit desmethyldosulepin, který je také nazýván northiaden. Kromě demethylace podléhá dosulepin také S-oxidaci. Dosulepin je substrátem cytochromu CYP2D6. Dosulepin je vylučován hlavně močí, méně pak stolicí. (24)

Je schválen pro použití u depresivních onemocnění různého původu a také u léčby chronických bolestí. (49). Dále může být mimo schválené indikace dle SPC užíván také u enuresis nocturna, inkontinence moči nebo stolice a deprese či úzkostné poruchy u dětí od 3 let. (24)

U depresí je počáteční dávka u dospělých 25–50 mg na noc, ale postupně se dávka dále zvyšuje až na 150 mg za den, rozdělených do 2–3 dávek. Nejvyšší dávka by měla být podávána před spaním na noc. U hospitalizovaných pacientů je možno podávat dávku až 300 mg denně, ale s vyšší dávkou je nutné počítat s větší pravděpodobností výskytu nežádoucích účinků. Antidepresivní účinek se objevuje za 10–20 dní s maximem do 4 týdnů, následně je možné dávky postupně snižovat až na udržovací dávku 25–100 mg denně, která by měla být podávána po dobu 3–6 měsíců. U lehčích depresivních stavů je možné podávat pouze jednu denní dávku 25–75 mg večer, ke které je možné, při nedosahování účinku, přidat ještě jednu dávku 25 mg dosulepinu ráno nebo v poledne. (49)



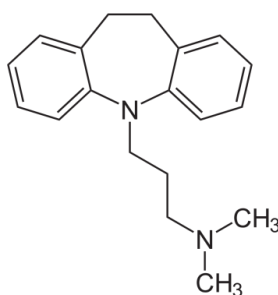
Při použití dosulepinu u chronických bolestí se dávka stanovuje individuálně, obvykle mezi 25–125 mg denně, a je závislá na jiné analgetické medikaci, kterou pacient užívá, a na jejím účinku. U starších pacientů je doporučeno nasazovat nižší úvodní i udržovací dávky a zvyšovat je pouze opatrně. U těchto pacientů může být dostatečná již poloviční obvyklá dávka pro dospělé. (49)

Při poruchách funkce jater není užívání dosulepinu doporučováno, těžká porucha funkce jater je kontraindikací. Při glomerulární filtraci pod 30 ml/min je vhodné začínat s nižšími dávkami než je obvyklé a zároveň při zvyšování monitorovat, zda se u pacienta nevyskytnou některé nežádoucí účinky, jako je retence moči, posturální hypotenze, zmatenost a sedace. (49)

Pro děti není dávkování v SPC schváleno, ale lze využívat u dětí od 3 do 6 let v počáteční dávce 1,5 mg/kg/den. U dětí se dávka zvyšuje opatrně vždy po několika dnech. U enurézy může být podávána jedna dávka 25–50 mg na noc. Maximální dávka u dětí je 100 mg za den. (24)

### 4.3 Imipramin

Imipramin byl první syntetizovanou a registrovanou látkou ze skupiny tricyklických antidepresiv. (54) Plný chemický název imipraminu je 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin-hydrochlorid. (55) V ATC klasifikaci mu byl přidělen kód N06AA02. V České republice je v současné době registrován pod obchodním názvem Melipramin. (37)



**Obrázek 3** *Imipramin*

Kromě inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu dochází po užití imipraminu také k inhibici muskarinových a H<sub>1</sub>-histaminových receptorů. (24)

Imipramin je po perorálním podání zcela absorbován, na což nemá vliv ani příjem potravy. Díky first-pass metabolismu je imipramin přeměněn na aktivní metabolit

desmethylimipramin, který je pod názvem desipramin také používán jako antidepressivum. (24)

Imipramin je metabolizován v játrech hlavně s pomocí cytochromů CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 a CYP2D6 a poté vylučován převážně močí ve formě neaktivních metabolitů, méně je pak vylučován stolicí. Při těžkém renálním selhání nedochází u pacientů ke změně ve vylučování nekonjugovaných aktivních metabolitů imipraminu. (24)

Hlavní indikací, pro kterou je užívání imipraminu schváleno, je těžká a psychotická deprese. (24) Další schválenou indikací je léčba enuresis nocturna, kde v této indikaci může být používán u dětí již od 6 let, pokud u nich nebyla nalezena žádná organická abnormalita. (37) Větší efekt terapie enuresis nocturna byl zaznamenán při kombinaci imipraminu s oxybutyninem, než při léčbě samotným imipraminem. (24)

Pro každého pacienta se podávaná dávka stanovuje individuálně postupným zvyšováním. U dospělého pacienta s indikací léčby pro deprese se obvykle začíná 25 mg jednou až třikrát denně, ale je možné dávku zvýšit až na 150–200 mg denně. Při udržovací léčbě jsou pak obvyklé dávky 50–100 mg denně. U hospitalizovaných pacientů může být dávka až 100 mg třikrát denně, což by mělo být po odeznění těžkých obtíží postupně snižováno až na 100 mg jednou denně. U pacientů starších 60 let mohou být podávané dávky nižší, než bylo uvedeno výše, i zde se podávaná dávka titruje individuálně. U dětí v indikaci léčby enuresis nocturna se dávka liší dle věku a hmotnosti pacienta. Celková denní dávka by ale u dětí neměla překročit 75 mg a doba léčby by neměla být delší než tři měsíce. (37)

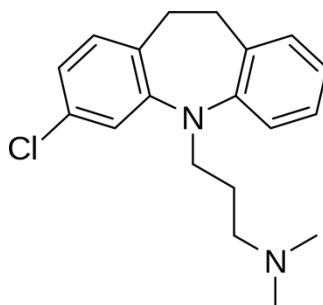
Jak imipramin, tak desipramin přecházejí do mateřského mléka. (24) Jeho užívání v těhotenství či při kojení by mělo být zváženo s ohledem na benefity pro matku a možná rizika pro dítě. (37)

#### **4.4 Klomipramin**

Klomipramin byl poprvé syntetizován již v roce 1958, přesto byl na trh uveden až v roce 1975 poté, co byla kromě antidepressivní účinnosti potvrzena také jeho účinnost v indikaci obsedantně-kompulzivní choroby. (54)

Plný chemický název klomipraminu je 3-(3-chlor-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin-hydrochlorid. (55) V ATC klasifikaci byl klomipraminu přidělen kód N06AA04. V České republice je registrován pod obchodním

názvem Anafranil a Anafranil SR, u kterého se jedná o tablety s řízeným uvolňováním. (48)



**Obrázek 4** *Klomipramin*

Klomipramin stejně jako ostatní tricyklická antidepresiva inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu, ale působí i na histaminové a cholinergní receptory. (24)

Z gastrointestinálního traktu se úplně vstřebává. Po vstřebání je metabolizován v játrech tzv. first-pass metabolismem, při kterém je metabolizováno až 50 % podané látky pomocí enzymů cytochromu CYP3A4, CYP2C19 a CYP1A2, přičemž dochází k demethylaci na N-demethylklomipramin, který je aktivním metabolitem klomipraminu. Kromě demethylace podléhá klomipramin a N-demethylklomipramin také hydroxylaci pomocí CYP2D6. Hlavní cestou vylučování klomipraminu a jeho metabolitů je moč, v menší míře pak stolice. (24)

Podávání klomipraminu je u dospělých schváleno při léčbě deprese s různou etiologií, ale také v rámci komplexní léčby chronických bolestí. Jako jediný z tricyklických antidepresiv pak je klomipramin schválen pro použití také u obsedantně kompulzivní choroby, fobií a u kataplexie, která doprovází narkolepsii. U dětí je schválen pro užití při léčbě obsedantně kompulzivní choroby a od 5 let také u enuresis nocturna, pokud je vyloučena organická příčina. (48)

Zvýšená opatrnost při užívání klomipraminu je nutná u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin. (24) Užívání klomipraminu může vést k hypokalémii, proto je potřeba před zahájením jeho podávání stanovit hladiny kalia v krvi a dále je sledovat, a v případě nutnosti upravovat hladiny kalia v krvi vhodnou léčbou. (48) U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je vhodné pravidelně provádět EKG vyšetření. (24)

Zahajovací dávka v indikaci deprese, obsedantně kompulzivní choroby nebo fobie je 50–75 mg denně, což odpovídá jedné obalované tabletě po 25 mg 2–3krát denně

nebo jedné tablety s řízeným uvolňováním večer. Dávku lze zvyšovat dle tolerance pacienta po několika dnech užívání až na 100–150 mg denně. V závažných případech je maximální denní dávka až 250 mg denně. Po zlepšení příznaků lze přejít na udržovací dávku 50–100 mg denně. (48)

U léčby záchvatů paniky a agorafobie se užívá jako zahajovací dávka 25 mg jednou denně, ale v případě potřeby lze dávku zvýšit až na 150 mg. V tomto případě by léčba měla trvat alespoň šest měsíců, během kterých by měla být udržovací dávka postupně snižována. V indikaci kataplexie doprovázející narkolepsii se podává denní dávka 25–75 mg. Při použití amitriptylinu u pacientů s chronickými bolestivými stavy se podává 25–150 mg denně a dávkování je individuální v závislosti na jiné analgetické léčbě a její účinnosti. (48)

U pacientů starších 65 let je při určování dávkování nutná vyšší opatrnost. Obvyklá zahajovací dávka je 25 mg jednou denně a během 10 dní je možné zvýšit dávku postupně až na 50 mg denně. (48)

Užívání klomipraminu v průběhu těhotenství a při kojení není doporučováno kvůli možným rizikům pro plod a kojence, ale je možné po zvážení těchto rizik. Pokud je matka klomipraminem během těhotenství léčena, měla by být léčba ukončena 7 týdnů před vypočítaným termínem porodu, aby bylo zabráněno projevům syndromu z vysazení u novorozence. (48)

U dětí je dávkování odlišné. Při podávání v rámci léčby obsedantně kompulsivní choroby se používá 25 mg denně po dobu 2 týdnů a poté lze dávku postupně zvyšovat až do maximální dávky 3 mg/kg nebo do 100 mg rozdělených v několika dávkách. Po tomto postupném zvýšení lze dávky během několika dalších týdnů zvýšit až do maximální denní dávky 3 mg/kg nebo 200 mg opět dle toho, co je nižší. (48)

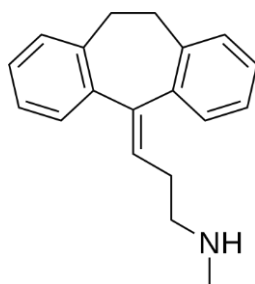
Při léčbě enuresis nocturna se u dětí liší dávkování dle věku. Dětem mezi 5 a 8 lety se podává zahajovací dávka 25 mg, u dětí mezi 9 a 12 lety 25–50 mg a u dětí nad 12 let je zahajovací dávka 25–75 mg. Pokud není dosaženo požadovaného terapeutického efektu, je možné dávku postupně opatrně zvyšovat. Pokud k pomočování dochází brzy po usnutí, podává se část dávky již dříve (okolo 16. hodiny), jinak se podává vše v jedné dávce po večeři. Po dosažení potřebné terapeutické odpovědi by se v léčbě mělo ještě

po dobu 1 až 3 měsíců pokračovat a postupně by se měla dávka snižovat. U dětí do 5 let není doporučené dávkování stanoveno. (48)

U pacientů s poškozenou funkcí jater nebo ledvin je potřeba dávkování stanovit individuálně a upravit jej dle míry postižení u konkrétního pacienta. V průběhu léčby těchto pacientů je také vhodné sledovat hodnoty jaterních enzymů a renálních funkcí. (48)

#### 4.5 Nortriptylin

Nortriptylin byl popsán a patentován v roce 1962, o rok později byl již registrován a podáván pacientům při léčbě deprese. (54) Plný chemický název je 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-yliden)-*N*-methylpropan-1-amin-hydrochlorid. (55) V rámci ATC klasifikace mu byl přidělen kód N06AA10. Registrován je v České republice pod obchodním názvem Nortrilen.



**Obrázek 5** *Nortriptylin*

Nortriptylin je aktivním metabolitem výše popsaného amitriptylinu, jejich farmakologické účinky jsou tedy podobné. Nortriptylin více inhibuje zpětné vychytávání adrenalinu než serotoninu, ale na rozdíl od amitriptylinu jsou jeho anticholinergní účinky slabší a více se u něj projevují antihistaminové účinky. (24)

Metabolizace nortriptylinu probíhá hlavně pomocí enzymu cytochromu CYP2D6. Dochází u něj k demethylaci a hydroxylaci, čímž vznikají aktivní metabolity, jako například 10-hydroxynortriptylin nebo *N*-demethylnortriptylin, které mají nižší účinek než nortriptylin. (24)

Většina dávky nortriptylinu je vyloučena močí, ale případné renální selhání nemá na farmakokinetiku vliv. Oproti tomu při hepatálním selhání může od určitého stupně postižení snížit eliminaci nortriptylinu a zvýšit jeho plazmatické hladiny. (24)

U kojících matek dochází k vylučování nortriptylinu do mateřského mléka, stejně tak dochází k průchodu nortriptylinu placentární bariérou, proto je potřeba zvážit možné přínosy z léčby pro matku a rizika pro plod či kojence. (24)

Hlavní indikací, pro kterou je schváleno použití nortriptylinu, jsou deprese, zejména inhibované, kde je v popředí apatie a nedostatek zájmu (24, 36). Dále je pak používán u schizofreniků v kombinaci s neuroleptiky pro zabránění exacerbace halucinací a paranoidních bludů. (36)

Úvodní dávka je 50 mg jednou denně, nejlépe ráno, nebo 25 mg 2–3krát denně. Po nasazení je možné dávky postupně zvyšovat jednou za dva dny o 25 mg až na maximální dávku 100–150 mg jednou denně nebo rozděleně ve 2–3 dávkách během dne. U hospitalizovaných pacientů lze ve výjimečných případech podávat až 200 mg denně. Vždy se přednostně zvyšuje ranní dávka. Udržovací dávka je stejná jako optimální terapeutická dávka. (36)

U pacientů starších 60 let se jako úvodní dávka podává pouze 10 mg ve 2–3 denních dávkách nebo 25 mg jednou denně. Maximální podávaná dávka, pokud pacient není hospitalizován, je určena na 150 mg za den. U pacientů s poruchou funkce ledvin je možné dávkování bez úprav. Při poruše funkce jater je potřeba zvyšovat dávky se zvýšenou opatrností a vhodné je také sledování plazmatických hodnot nortriptylinu, pokud je to možné. Pro pacienty mladší 18 let nebylo doporučené dávkování stanoveno. (36)

## 5 Nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv

V této kapitole jsou uvedeny některé z nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv. Nástup antidepresivního účinku lze očekávat za 2–4 týdny od zahájení užívání tricyklických antidepresiv. Nežádoucí účinky se však mohou objevovat již po prvním podání, a je tedy potřeba, aby na ně byl pacient upozorněn stejně tak jako na skutečnost, že většina těchto nežádoucích účinků po určité době od zahájení léčby ustupuje, až zcela mizí. Díky tomuto poučení lze zvýšit adherenci pacienta k léčbě tricyklickými antidepresivy. (56)

Před zahájením a v průběhu léčby tricyklickými antidepresivy je doporučeno kontrolovat krevní tlak, EKG, ale také krevní obraz včetně testů jaterních funkcí v pravidelných intervalech alespoň 1krát ročně. Kvůli možnému riziku zvyšování hmotnosti je doporučeno pravidelně sledovat také hmotnost pacienta. Vzhledem k tomu, že tricyklická antidepresiva patří mezi serotoninergní antidepresiva, je u nich při dlouhodobém podávání také riziko snižování kostní denzity, jejíž sledování je z tohoto důvodu doporučeno. (56, 57)

Z **Tabulky 1** je zřejmé, že nejvyšší incidence výskytu nežádoucích účinků je u amitriptylinu a klomipraminu, nejnižší pak u nortriptylinu. (24) Jak je uvedeno výše, většina nežádoucích účinků postupem během léčby ustoupí, až vymizí. Tolerance většinou nevzniká na sexuální dysfunkce, emoční oploštěnost, zapomnětlivost či váhový přírůstek. Některé z těchto příznaků však nemusí být nežádoucím účinkem podávaného léčiva, ale příznakem deprese, pro kterou je pacient léčen. (56)

**Tabulka 1** Četnost nežádoucích účinků u jednotlivých zástupců ze skupiny TCA

	Amitriptylin	Dosulepin	Imipramin	Klomipramin	Nortriptylin
Anticholinergní nežádoucí účinky	+++	++	++	+++	++
Ortostatická hypotenze	+++	++	++	++	+
Sedace	+++	+++	+	++	+
Nauzea	++	-	++	++	++
Prokonvulzivní účinky	++	++	++	++	+
Sexuální dysfunkce	++	++	++	+++	++
Nárůst hmotnosti	++	++	++	++	++

+++ vysoká incidence nebo závažnost, ++ střední, + nízká, - žádná nebo velmi nízká

### 5.1 Serotoninový syndrom

Jedná se o soubor symptomů, které souvisí se zvýšením hladiny serotoninu v těle. (29) Ke vzniku serotoninového syndromu dochází hlavně pokud je podáváno více léčiv, která ovlivňují hladiny serotoninu jinými mechanismy. (58) Nadměrné hladiny serotoninu mohou být způsobeny několika mechanismy: snížením degradace serotoninu (např. IMAO), snížením zpětného vychytávání serotoninu (např. SSRI, TCA), zvýšením hladin prekurzorů serotoninu nebo agonismem serotoninových receptorů (např. L-tryptofan, triptany) nebo zvýšeným uvolňováním serotoninu (př. amfetaminy, lithium). (59) Z tricyklických antidepresiv je jeho vznik nejpravděpodobnější u imipraminu a klomipraminu, které jsou nejsilnějšími inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. (58)

Pro diagnostiku serotoninového syndromu se v současné době používají nejvíce Hunterova diagnostická kritéria. (59) Mezi mírné příznaky serotoninového syndromu patří nauzea, průjem, třes, nespavost a nervozita nebo dilatované zorničky. Závažnějšími příznaky pak je pocení, agitovanost a svalové křeče. Pokud se u pacienta objeví horečka přes 38,5 °C, delirium, zmatenost, déletrvající křeče, rigidita nebo rhabdomyolýza, měl by být co nejdříve hospitalizován. Pokud jsou u pacienta přítomny pouze mírné příznaky,



je diagnostika obtížnější, méně často je ale u těchto pacientů průběh serotoninového syndromu fatální. (58) Mezi další stavy, které mohou svým průběhem připomínat serotoninový syndrom a je potřeba na ně pamatovat při diferenciální diagnostice pacienta, patří anticholinergní delirium, neuroleptický maligní syndrom, maligní hypertermie. Je nutné také vyloučit, že by příznaky souvisely s psychiatrickou poruchou nebo jejím zhoršením před použitím léčiva ovlivňujícího hladiny serotoninu. Dále je nutné vyloučit jiné možné příčiny symptomů u pacienta, jako jsou infekční, metabolické, endokrinní nebo toxické příčiny. (24)

Terapie serotoninového syndromu zahrnuje především vysazení serotoninergních léčiv a případně podpůrnou léčbu symptomů. Během několika hodin po vysazení serotoninergních léčiv by měl u pacienta serotoninový syndrom odeznít. Velký význam však má prevence vzniku serotoninového syndromu, kam lze zařadit kontrolu farmakokinetických i farmakodynamických interakcí předepisovaných léčiv, ale také je nutné dodržovat doporučené časové intervaly při změnách terapie antidepresivy nebo jinými serotoninergními léčivy. Největší opatrnosti je třeba u IMAO a SSRI antidepresiv. (24)

U některých dalších léčiv, která jsou řazena mezi látky, jež mohou způsobit serotoninový syndrom, jako je lithium, mirtazapin, olanzapin, trazodon, triptany či antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptoru (např. ondasetron), je k dispozici málo důkazů o možnosti takového účinku, a může tak vzniknout zbytečný problém při předepisování a výdeji těchto léčiv z důvodu obavy ze vzniku serotoninového syndromu. (58) Do této skupiny sporných léčiv je řazen také amitriptylin (58, 60, 61), ale v SPC varování před rizikem vzniku serotoninového syndromu nalezneme hlavně jako zdůvodnění kontraindikace současného podávání IMAO. (41), přestože příznaky serotoninového syndromu nebyly pozorovány při předávkování amitriptylinem ani při jeho kombinaci s IMAO. (58, 60, 61).

## **5.2 Vysazení léčby tricyklickými antidepresivy**

Při ukončení léčby antidepresivy je možný vznik syndromu z vysazení. U tricyklických antidepresiv je toto riziko velmi vysoké, je tedy potřeba s ním počítat pokud je léčba ukončována, či je potřeba upozornit pacienta, aby léky nevysazoval bez porady s lékařem. (62)

Mezi projevy syndromu z vysazení u antidepresiv patří závratě, únavy, bolest hlavy, nespavost, podrážděnost, nevolnost a zvracení. Méně častými příznaky syndromu z vysazení

pak jsou tachykardie, dezorientace, amnézie, úzkosti, agitace či vizuální a sluchové halucinace. Pro vznik syndromu z vysazení je třeba léky užívat po dobu nejméně 4 týdnů. (62)

Dalším nežádoucím účinkem, který může nastat při náhlém vysazení tricyklických, ale i jiných, antidepresiv, je rebound fenomén. Při rebound fenoménu dochází po vysazení léčby ke znovuobjevení příznaků, pro které byla léčba nasazena, nebo k objevení nových příznaků. (62)

U tricyklických antidepresiv může vznik syndromu z vysazení souviset se zvýšením cholinergní neurotransmise, která vzniká jako neuroadaptivní odpověď na působení těchto léčiv. U pacienta tedy můžeme pozorovat příznaky spojené se zvýšenou aktivací cholinergního systému. Kromě toho může při užívání antidepresiv docházet kromě blokace také k redukci serotoninových a noradrenalinových transportérů, což může po vysazení léčby způsobit symptomy spojené se zvýšenými hladinami serotoninu a noradrenalinu. Čím silnější a selektivnější je účinek antidepresiva na daný receptor, tím výraznější může být syndrom z vysazení nebo rebound fenomén. I při pozvolném snižování dávek amitriptylinu se až u 80 % pacientů, kteří ho užívali, objevil syndrom z vysazení. (62)

Existuje souvislost mezi rizikem vzniku syndromu z vysazení nebo rebound fenoménu a mezi jejich eliminačním poločasem. U látek s krátkým poločasem je toto riziko vyšší. (62)

Pokud je potřeba u pacienta změnit léčbu a přejít na jiný typ antidepresiva, je doporučováno dodržet tzv. vymývací čas, ve kterém dochází k eliminaci léčiva z těla pacienta. Tento čas je různý v závislosti na tom, jaké antidepresivum bylo podáváno původně a jaké má být nově nasazeno. Při pouhém vysazování léčby tricyklických antidepresiv je dávku potřeba snižovat postupně po dobu 4 týdnů. (29)

V případě, že se u pacienta projeví některé ze symptomů syndromu z vysazení, je potřeba provést správnou diferenciální diagnostiku, aby byl určen vhodný postup. Nejpravděpodobnější je nástup příznaků během jednoho až dvou týdnů od vysazení léčby. Většina symptomů je u syndromu z vysazení dočasných a nepodobných symptomům deprese či jiného onemocnění, pro které byla léčba tricyklickými i jinými, antidepresivy nasazena. Základem je prevence syndromu z vysazení, tedy hlavně postupné snižování

dávky dle dohody s lékařem a edukace pacienta. Pokud se již syndrom z vysazení u pacienta projeví, je možné nasadit symptomatickou léčbu, nebo eventuálně lze zpět nasadit léčivo, které bylo užíváno. Při opětovném nasazení léčiva by měly příznaky do 24 hodin vymizet a poté je možné opět začít pomalu snižovat dávky. (62)

Pokud je potřeba antidepresivum změnit, je možné to udělat několika způsoby. Jeden ze způsobů je postupně snižovat dávku jednoho antidepresiva a po vymývacím období, což je zhruba pět polčasů daného léčiva, se nasadí nové antidepresivum v úvodních dávkách. Lze také dávky jednoho antidepresiva postupně snižovat a v určité fázi snižování přidat druhé antidepresivum, u kterého dávky naopak pomalu zvyšujeme až do dosažení úvodní terapeutické dávky. Tento druhý postup je vhodné volit, pokud je u pacienta vysoké riziko relapsu onemocnění, ale zároveň je potřeba zvážit možné riziko interakcí současně podávaných léčiv. Poslední možností je pak náhle vysadit jedno antidepresivum a v další dávce ho již nahradit jiným v obvyklé terapeutické dávce. To je možné pouze mezi určitými zástupci skupiny SSRI nebo mezi určitými zástupci ze skupiny TCA, které mají podobné vlastnosti. (63)

### **5.3 Předávkování tricyklickými antidepresivy**

Toxicita tricyklických antidepresiv při jejich předávkování je dána tím, jaké receptory tyto látky ovlivňují. Při předávkování se objevuje hypotenze, která je způsobena ovlivněním  $\alpha$ -adrenergních receptorů. Vzhledem k anticholinergní aktivitě těchto látek se objevují příznaky jako je tachykardie, horečka, sucho v ústech, snížená peristaltika střev. Změny psychického stavu pacienta pak mohou souviset jak s ovlivněním cholinergních receptorů, tak i histaminových receptorů. Kardiovaskulární toxicita může být způsobena ovlivněním sodíkových kanálů v myokardu, při kterém dochází ke zpomalení šíření akčního potenciálu a s tím souvisejícímu prodloužení QRS komplexu, což může vést až k atrioventrikulárnímu bloku a bradykardii. Ovlivněním draselných kanálů pak může dojít k prodloužení QT intervalu. (64)

První příznaky předávkování se u pacienta projevují většinou do 2 hodin po požití, pokud se klinické příznaky ani změny v sérových elektrolytech neprojeví do 6 hodin od předpokládaného požití větší dávky léčiva, je pravděpodobné, že užitá dávka nebyla dostačující pro předávkování. (64)

Při předávkování neexistuje antidotum, léčba je tedy podpůrná a symptomatická. Pokud je u pacienta podezření na předávkování tricyklickými antidepresivy, měly by být

sledovány jeho základní životní funkce, včetně EKG a sérových elektrolytů. Pro snížení absorpce vyšší dávky léčiva lze podávat aktivní uhlí či provést výplach žaludku i několik hodin po požití látky, protože díky anticholinergnímu působení tricyklických antidepresiv může docházet ke zpomalenému vyprazdňování žaludku, a tedy i pomalejšímu vstřebávání užitých látek. (24)

Pokud dojde k předávkování amitriptylinem je možné podat u závažné intoxikace 1–3 mg fysostigmin-salicylátu, který působí proti anticholinergnímu působení užitého amitriptylinu. (24) U ostatních tricyklických antidepresiv není používání fysostigminu doporučeno, naopak u podání fysostigminu u intoxikace klomipraminem může být zvýšené riziko bradykardie, asystolie a křečí. (48)

Snížení plazmatických hladin tricyklických antidepresiv hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou není možné díky jejich vysoké vazebnosti na plazmatické proteiny a nízkým plazmatickým koncentracím. (24)

#### **5.4 Prodloužení QT intervalu**

Interval QT je úsek na elektrokardiogramu od začátku komplexu QRT až po konec vlny T, který odpovídá délce trvání depolarizace a repolarizace srdečních komor. Délka trvání QT intervalu je závislá na srdeční frekvenci, čím je srdeční frekvence vyšší, tím je QT interval kratší. Z tohoto důvodu se používá korigovaný QT interval (QTc), který se dle Bazettova vzorce vypočítá vydělením nejdelšího QT intervalu mocninnou délkou jednoho srdečního cyklu (tedy délkou intervalu R-R). U fyziologického sinového rytmu by se měla délka QTc u mužů pohybovat pod 420 ms a u žen pod 440 ms. (65) Prodloužení QTc intervalu nad 500 ms znamená pro pacienta větší riziko až fatálních arytmií, včetně arytmií typu torsade de pointes. (24)

Ovlivnění QT intervalu je dle klasifikace nežádoucích účinků dle četnosti časté u amitriptylinu, imipraminu a nortriptylinu, velmi vzácné pak u klomipraminu a u dosulepinu není četnost výskytu tohoto nežádoucího účinku známa. (36, 37, 41, 48-49). Při výpočtu QTc dle Bazettova vzorce může docházet k nadhodnocení prodloužení QT intervalu, které může souviset s tachykardií, která je také jedním z nežádoucích účinků při užívání tricyklických antidepresiv. Dochází k prodloužení QT intervalu o 10–20 ms, což již vyžaduje zvýšenou pozornost při předepisování těchto látek. (66)

U pacientů užívajících tricyklická antidepresiva jako adjuvantní analgetickou léčbu v dávkách pod 100 mg za den bylo prokázáno mírné prodloužení QT intervalu, které ovšem samo o sobě nemusí být škodlivé. Pokud lze u pacienta nalézt i jiné rizikové faktory, které by mohly ovlivnit prodloužení QT intervalu či arytmií obecně, je nutné zvážit vhodnost podávání i nízkých dávek, které by mohly tyto stavy dále podpořit. (67)

Při předepisování tricyklických antidepresiv jako látek, které mají potenciál prodlužovat QT interval, lze doporučit sledování EKG a sérových elektrolytů (především kalémie a magnesémie). Toto sledování má vyšší význam, pokud lze u pacienta nalézt další rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu, jako je vyšší věk, ženské pohlaví, kardiovaskulární onemocnění, hypokalémie, hypomagnesémie či užívání jiných léčiv, která mohou QT interval ovlivňovat. Dále lze doporučit pomalé zvyšování dávek, pokud je to potřeba, protože ovlivnění QT intervalu je dávkově závislé. (68)

### **5.5 Anticholinergní nežádoucí účinky**

Tricyklická antidepresiva působí jako antagonisté muskarinových receptorů a jejich anticholinergní nežádoucí účinky jsou dávkově závislé. (15) U pacientů se může objevit suchost v ústech, rozostřené vidění, zhoršená paměť či zácpa. U geriatrických pacientů se může objevovat také zmatenost, akutní glaukom, paralytický ileus či retence moči. Vyšší četnost výskytu anticholinergních nežádoucích účinků je u geriatrických pacientů a pacientů, kteří užívají další anticholinergně působící léky. (69) Přestože je síla vazby na muskarinové receptory u jednotlivých látek odlišná, anticholinergní účinky jsou nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky. (24) Nejsilnější je anticholinergní působení u amitriptylinu a imipraminu, nejslabší u nortriptylinu. (70)

Anticholinergní účinky lze rozdělit na periferní a centrální. Mezi periferní patří sucho v ústech, zvýšené riziko akutního glaukomu či rozostřené vidění, díky zpomalení peristaltiky se pak může objevovat zácpa. Mezi centrální anticholinergní účinky bývá řazena sedace a ovlivnění psychomotorických a kognitivních funkcí. Sedace může být způsobena jak ovlivněním cholinergních receptorů, tak ovlivněním některých dalších receptorů, jako jsou histaminergní a  $\alpha_1$ -adrenergní. Sedativní a psychomotorické nežádoucí účinky se většinou zmírňují do dvou týdnů od zahájení léčby, ovlivnění paměti do určité míry přetrvává. (71)

S užíváním tricyklických antidepresiv je také spojeno vyšší riziko diagnostikování demence do 20 let od jejich užívání. Pacienti trpící depresí mají obecně vyšší

pravděpodobnost, že u nich bude do 10 let diagnostikována demence, avšak při dlouhodobém sledování byla tato spojitost prokázána pouze u tricyklických antidepresiv. Vyšší riziko diagnostiky demence po delším čase od užívání tricyklických antidepresiv je spojováno s jejich anticholinergním účinkem v centrálním nervovém systému. (72)

Z periferních anticholinergních účinků lze ovlivnit pouze riziko vzniku akutního glaukomu u pacientů, u kterých je již glaukom léčen, a to podáváním očních kapek s cholinergní látkou, například pilokarpinem. Pro snížení ovlivnění pacienta sedací přes den lze podávat léčivo na noc, kde sedativní účinek může vést ke zlepšení poruchy spánku, kterou pacienti často trpí. Ovlivnění kognitivních funkcí může být sníženo současným užíváním nootropik. Vysoké plazmatické hladiny anticholinergně působících látek jsou spojovány s vyšším rizikem výskytu těchto nežádoucích účinků. Je tedy potřeba zvážit snížení dávek či vysazení léčby jinými látkami s anticholinergními účinky, jako mají tricyklická antidepresiva. Stejně tak je doporučeno postupné zvyšování dávek léčiva a užívání co možná nejnižší terapeuticky účinné dávky. (71)

## 6 Interakce tricyklických antidepresiv s jinými léčivy nebo s potravou

Lékové interakce způsobují změnu v síle účinku a délce trvání účinku léčivých látek. Vzniknout mohou jak interakce mezi léčivými látkami, tak mezi léčivou látkou a potravou. Interakce můžeme dělit na farmakokinetické, farmakodynamické a farmaceutické. U farmakokinetických interakcí mezi látkami dochází ke změnám v absorpci, distribuci, metabolismu a exkreci léčivých látek. Farmakodynamické interakce vznikají na úrovni receptorů a dějů vyvolaných účinkem na určité receptory. (73) U farmaceutické interakce dochází ke změnám vlastností lékové formy nebo účinné látky kvůli nekompatibilním fyzikálním a chemickým vlastnostem interagujících látek. (74)

Výsledek vzniklé interakce může být jak žádoucí, tak nežádoucí. Žádoucí lékové interakce vedou k zesílení zamýšleného účinku podávaných léčiv, a může tak být například dosaženo terapeutického záměru s použitím nižších dávek léčiv v kombinaci. U nežádoucích lékových interakcí naopak dochází k zvýšení nežádoucích účinků či až k selhání zamýšlené terapie. (73)

Pokud lékař vyhodnotí riziko lékové interakce jako klinicky významné, musí zvážit, zda existuje jiná terapeutická alternativa se stejnou účinností, či zda je podání interagujících léků pro pacienta potřebné. Pokud nelze zamýšlená léčiva nahradit jinými látkami s nižším rizikem interakce, je potřeba minimalizovat rizika této interakce například sledováním EKG, krevního obrazu včetně monitoringu jaterních a renálních funkcí a zároveň poučit pacienta či ošetřovatele o varovných symptomech, při kterých je potřeba kontaktovat lékaře. (73)

### 6.1 Interakce na enzimech cytochromu P450

Tricyklická antidepresiva jsou substráty některých podtypů enzymů cytochromu P450. Může tedy docházet k ovlivnění jejich metabolismu, a tím i plazmatických hladin díky inhibici či indukci těchto enzymů. V **Tabulce 2** jsou uvedeny hlavní enzymy ze skupiny cytochromů P450, které se podílejí na metabolizaci tricyklických antidepresiv. (24)

**Tabulka 2** Přehled substrátů a inhibitorů enzymů cytochromu P450 ze skupiny TCA

	Substráty	Inhibitory
CYP1A2	amitriptylin, imipramin, klomipramin	
CYP2C9	amitriptylin	
CYP2C19	amitriptylin, imipramin, klomipramin	imipramin
CYP3A4	amitriptylin, imipramin, klomipramin	amitriptylin, imipramin, klomipramin,
CYP2D6	amitriptylin, dosulepin, imipramin, klomipramin, nortriptylin	amitriptylin, imipramin, klomipramin

Jak můžeme vidět v **Tabulce 2**, některá tricyklická antidepresiva jsou nejen substráty uvedených enzymů, ale jsou také jejich inhibitory. Mohou tak ovlivňovat metabolismus dalších léčivých látek, které jsou těmito enzymy metabolizovány. Žádné z tricyklických antidepresiv není induktorem některého z těchto enzymů. (24)

V následující **Tabulce 3** jsou uvedeny příklady léčiv, které jsou inhibitory či induktory podtypů cytochromu P450, které mají vliv na metabolismus tricyklických antidepresiv. Pokud je současně s tricyklickými antidepresivy podáván silný induktor isoenzymu, který představuje důležitou metabolickou cestu pro toto antidepresivum, dochází k poklesu plazmatických hladin antidepresiva a urychlení jeho metabolizace. Naopak pokud je současně podáván silný inhibitor isoenzymu, plazmatické hladiny antidepresiva se zvyšují a zvyšuje se také riziko projevu nežádoucích účinků až předávkování. (73)



**Tabulka 3** Příklady inhibitorů a induktorů enzymů cytochromu P450, které mají vliv na metabolismus tricyklických antidepresiv

	Inhibitory	Induktory
CYP1A2	Fluvoxamin, ciprofloxacin, grapefruit, ketokonazol, klarithromycin	fenobarbital, karbamazepin, rifampicin, tabák, třezalka
CYP2C9	Amiodaron, fluoxetin, kyselina valproová, omeprazol, paroxetin, topiramát	Barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, třezalka
CYP2C19	Fenytoin, flukonazol, fluoxetin, fluvoxamin, ketokonazol, kyselina valproová, omeprazol, třezalka	Barbituráty, karbamazepin, rifampicin, třezalka
CYP3A4	Amiodaron, atorvastatin, klarithromycin, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, diltiazem	Barbituráty, karbamazepin, rifampicin, fenytoin, třezalka
CYP2D6	metoklopramid, fluoxetin, paroxetin, bupropion, terbinafin	Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin

U enzymů CYP 2C19 a CYP2D6 může docházet k ovlivnění také genetickým polymorfismem u pacientů. V populaci můžeme nalézt jak ultrarychlé metabolizéry, u kterých je potřeba pro dosažení požadovaných plazmatických hladin léčiva dávku zvýšit, tak pomalé metabolizéry, u kterých je potřeba dávku naopak snížit, aby nedocházelo k zvýšenému výskytu nežádoucích účinků nebo předávkování. (73)

## 6.2 Interakce ve vazbě na plazmatické bílkoviny

Tricyklická antidepresiva se z 90–95 % váží na plazmatické bílkoviny, jako je albumin a  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein. (15, 24) Kromě tricyklických antidepresiv jsou na plazmatické bílkoviny silně vázány látky ze skupiny statinů, warfarin, diazepam, midazolam či nesteroidní antiflogistika. (15)

Pokud dojde k jejich vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny jinou látkou, vzrostou plazmatické hladiny tricyklických antidepresiv, a může tak docházet k častějšímu výskytu nežádoucích účinků. Vliv této interakce je ale malý, protože zároveň se zvýšením plazmatických hladin dochází také ke zvýšení exkrece dané látky ledvinami. (15)

### **6.3 Interakce s potravou a alkoholem**

Léčivé přípravky, registrované v České republice, obsahující tricyklická antidepresiva mohou být podávána nezávisle na jídle. (36, 37, 41, 48, 49) Pro desipramin, který není v současné době registrován, jsou zdokumentovány případy, kdy došlo ke snížení plazmatických hladin podávaného antidepresiva po přechodu pacienta na dietu bohatou na vlákninu a po návratu k předchozímu způsobu stravování došlo k obnovení původních plazmatických hladin. Pro ostatní tricyklická antidepresiva však nejsou tyto případy popsány. (75)

Tricyklická antidepresiva mohou u pacientů v prvních týdnech užívání vyvolat sedativní nežádoucí účinky, což může být potencováno alkoholem. Pacienti by měli být při výdeji léčivých přípravků upozorněni, aby se vyvarovali užívání alkoholu v průběhu léčby tricyklickými antidepresivy. (36, 37, 41, 48, 49) Větší riziko výskytu sedativních nežádoucích účinků bylo popsáno u amitriptylinu, u ostatních látek ze skupiny tricyklických antidepresiv je toto riziko uváděno jako malé. U amitriptylinu bylo také popsáno zvýšení plazmatických hladin při současném užívání alkoholu, což může být způsobeno inhibicí first-pass metabolismu alkoholem. U ostatních látek nebylo ovlivnění plazmatických hladin popsáno. Při akutním užití většího množství alkoholu může dojít ke zvýšení toxicity současně užívaných tricyklických antidepresiv a k předávkování. (76)

### **6.4 Interakce s ostatními antidepresivy**

Vznik závažné lékové interakce hrozí při podávání tricyklických antidepresiv současně s IMAO nebo v době do 14 dní od vysazení IMAO. Tato kombinace je u všech tricyklických antidepresiv kontraindikována, protože by mohlo dojít ke vzniku serotoninového syndromu. (36, 37, 41, 48, 49)

Při léčbě rezistentní deprese či reziduálních symptomů lze využít kombinace antidepresiv. Jediná doporučená kombinace tricyklických antidepresiv je s látkami ze skupiny SSRI. (25, 77) V této kombinaci jsou doporučeny nízké dávky obou antidepresiv. I přesto existuje riziko vzniku farmakokinetické interakce na úrovni

cytochromů P450 a farmakodynamické interakce, která může vést až ke vzniku serotoninového syndromu kvůli zvýšenému serotoninergnímu působení těchto látek. (29)

Jak bylo uvedeno výše, pokud je nutné, aby byl pacient převeden na jiné antidepresivum, je nutné, aby byla dávka jednoho antidepresiva postupně snižována a druhého zvyšována až do dosažení zamýšlené dávky. Pokud je pacient převáděn z léčby fluoxetinem na tricyklická antidepresiva, je doporučeno dodržet alespoň týdenní vymývací období před nasazením tricyklického antidepresiva. (29)

### **6.5 Interakce zvyšující výskyt nežádoucích účinků**

Hlavní nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv byly popsány v předchozí kapitole. V důsledku farmakodynamických lékových interakcí může dojít k zesílení některých z těchto nežádoucích účinků či ke vzniku nových nežádoucích účinků, které se do té doby u pacienta, užívajícího tricyklická antidepresiva, neobjevily.

Zvýšené riziko serotoninového syndromu může vzniknout při podávání více serotoninergních léčiv současně s tricyklickými antidepresivy. Projevy serotoninového syndromu a jeho terapie byly popsány v předchozí kapitole. Příkladem léčiv, u kterých je nutné na riziko vzniku serotoninového syndromu pamatovat, jsou další antidepresiva, hlavně ze skupiny SSRI, SNRI a IMAO, ale i trazodon či mirtazapin. Stejně tak není doporučeno současné podávání tramadolu, fentanylu, ondasetronu, metoklopramidu či antimigrenik ze skupiny triptanů. (78)

Závažnou lékovou interakcí je také zvýšení rizika prodloužení QT intervalu, což může vést až k fatálním arytmiím. Mezi nejvíce rizikové léky, které mohou i při samostatném podávání vyvolat arytmiie typu torsade de pointes, patří například některá antiarytmika (amiodaron, dronedaron, sotalol), makrolidová antibiotika (klarithromycin, azithromycin), flurochinolonová antibiotika (ciprofloxi, levofloxacin), antipsychotika (chlorpromazin, haloperidol, levomepromazin), SSRI (escitalompram, citalopram) či některé další látky (domperidon, ondasetron a další). Je doporučena kontrola EKG a plazmatických hladin kaliumu a magnézia před nasazením léčby látkami ovlivňujícími QT interval a tyto hodnoty kontrolovat i po předpokládaném ustálení plazmatických hladin podávaných léčiv po změnách v dávkování. Zároveň by měl pacient lékaři nahlásit, pokud se u něj po nasazení kombinace zvyšující riziko prodloužení QT intervalu objeví závratě, palpitace či synkopa. (78)

U tricyklických antidepresiv se často projevují anticholinergní nežádoucí účinky. Pokud jsou současně podávány další látky s anticholinergním účinkem, pravděpodobnost tohoto typu nežádoucího účinku se zvyšuje. Jedná se především o centrálně působící anticholinergika, jako například olanzapin, klozapin, quetiapin, hydroxyzin, sedativní antihistaminika a močová spasmolytika. Mezi periferně působící anticholinergika patří amantadin, levomepromazin, nebo karbamazepin. Pokud je u pacienta nutné nasazení více látek, které působí anticholinergně, měly by být voleny nejnižší možné účinné dávky, aby bylo toto riziko omezeno. (78)

## Praktická část

### 7 Metodika

Spotřeba tricyklických antidepresiv byla analyzována pomocí metody přehledu spotřeby léčiv (DUR), která analyzuje spotřebu léčiv za určité časové období. (79)

V diplomové práci byla sledována spotřeba léčiv ze skupiny tricyklických antidepresiv. Celkem bylo hodnoceno pět látek: amitriptylin (N06AA09), dosulepin (N06AA16), imipramin (N06AA02), klomipramin (N06AA04) a nortriptylin (N06AA10). Kromě těchto látek je v současné době v České republice z této ATC skupiny registrován také léčivý přípravek obsahující maprotilin (N06AA21), jehož struktura je ovšem tetracyklická, a údaje o jeho spotřebě nebyly do práce zařazeny.

Data o celkovém počtu DDD za daný rok pro jednotlivá tricyklická antidepresiva byla získána retrospektivně z databáze SÚKL. Jednalo se o data z hlášení od distributorů o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a zdravotnických zařízení, prodejcům vyhrazených léčivých přípravků, jiným distributorům a veterinárním lékařům. (80) Spotřeba tricyklických antidepresiv byla vyhodnocována za období od 1. ledna 2008 do 31. prosince 2018.

Výpočet DID byl proveden ze součtu DDD jednotlivých látek v jednotlivých letech a pomocí dat o středním stavu obyvatelstva České republiky v daném roce z databáze Českého statistického úřadu. (81) Výpočty DID byly provedeny a tabulky a grafy byly vytvořeny v programu Microsoft Office Excel.

## 8 Spotřeba tricyklických antidepresiv

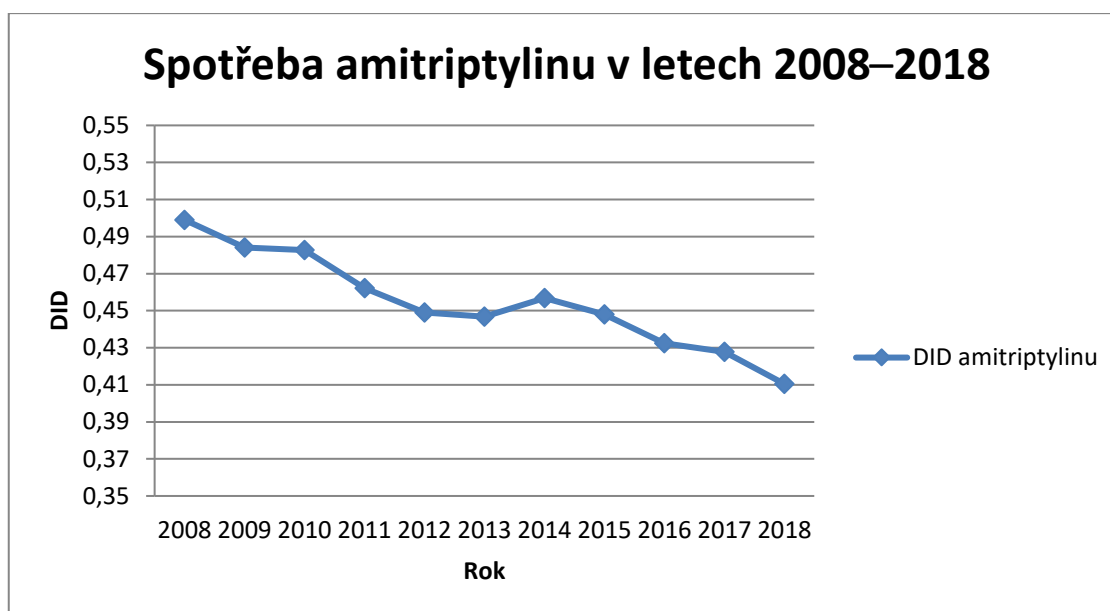
### 8.1 Spotřeba amitriptylinu

Amitriptylin byl v letech 2008–2018 v České republice dostupný pouze v jednom léčivém přípravku pod obchodním názvem Amitriptylin Slovakofarma v síle 25 mg a v balení po 50 tabletách. Dle vypočítaných DID je zřejmé, že v roce 2008 byla spotřeba amitriptylinu 0,4990 DID, tedy o 17,74 % vyšší než v roce 2018. Po celé sledované období docházelo oproti předchozímu roku k mírnému poklesu spotřeby amitriptylinu, pouze v roce 2014 došlo oproti roku 2013 k nárůstu spotřeby o 2,21 %. V dalších sledovaných obdobích pak docházelo k dalšímu poklesu spotřeby.

**Tabulka 4** Spotřeba amitriptylinu v letech 2008–2018

Rok	Součet DDD	DID
2008	1 904 678	0,4990
2009	1 853 851	0,4841
2010	1 852 813	0,4827
2011	1 770 404	0,4621
2012	1 727 615	0,4491
2013	1 713 917	0,4467
2014	1 754 858	0,4568
2015	1 723 407	0,4479
2016	1 672 317	0,4325
2017	1 652 997	0,4277
2018	1 592 020	0,4105

*DDD – definovaná denní dávka, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 1** Spotřeba amitriptylinu v letech 2008–2018, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

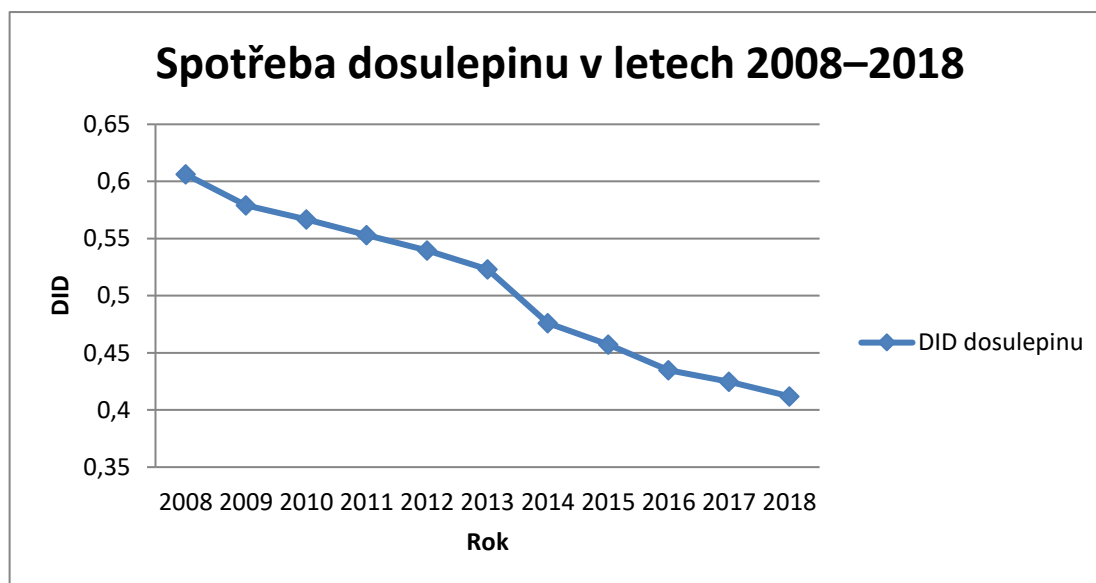
## 8.2 Spotřeba dosulepinu

Dosulepin byl v letech 2008–2018 v České republice dostupný pod obchodním názvem Prothiaden ve dvou různých silách, a to 25 mg a 75 mg po 30 tabletách v balení. V jednotlivých sledovaných letech byla vždy vyšší spotřeba léčivých přípravků o síle 25 mg. Dle vypočítaných DID vidíme, že spotřeba v roce 2008 byla 0,6062 DID, což je o 32,04 % více než v roce 2018. Za celé sledované období docházelo v jednotlivých letech k postupnému poklesu spotřeby dosulepinu oproti předchozímu roku.

**Tabulka 5** Spotřeba dosulepinu v letech 2008–2018

Rok	Součet DDD	DID
2008	2314165	0,6062
2009	2217345	0,5790
2010	2175420	0,5667
2011	2118985	0,5531
2012	2076030	0,5397
2013	2006290	0,5230
2014	1828350	0,4759
2015	1759915	0,4573
2016	1680935	0,4347
2017	1641665	0,4247
2018	1598115	0,4120

DDD – definovaná denní dávka, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den



**Graf 2** Spotřeba dosulepinu v letech 2008–2018, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

### 8.3 Spotřeba imipraminu

Imipramin byl v letech 2008–2018 v České republice dostupný pod obchodním názvem Melipramin v síle 25 mg a v baleních po 50 tabletách. V roce 2009 došlo k výraznějšímu poklesu spotřeby imipraminu oproti roku 2008. Spotřeba klesla o 66,69 %. V dalších letech pak byly rozdíly spotřeby imipraminu již menší. Pouze v roce 2011 došlo oproti

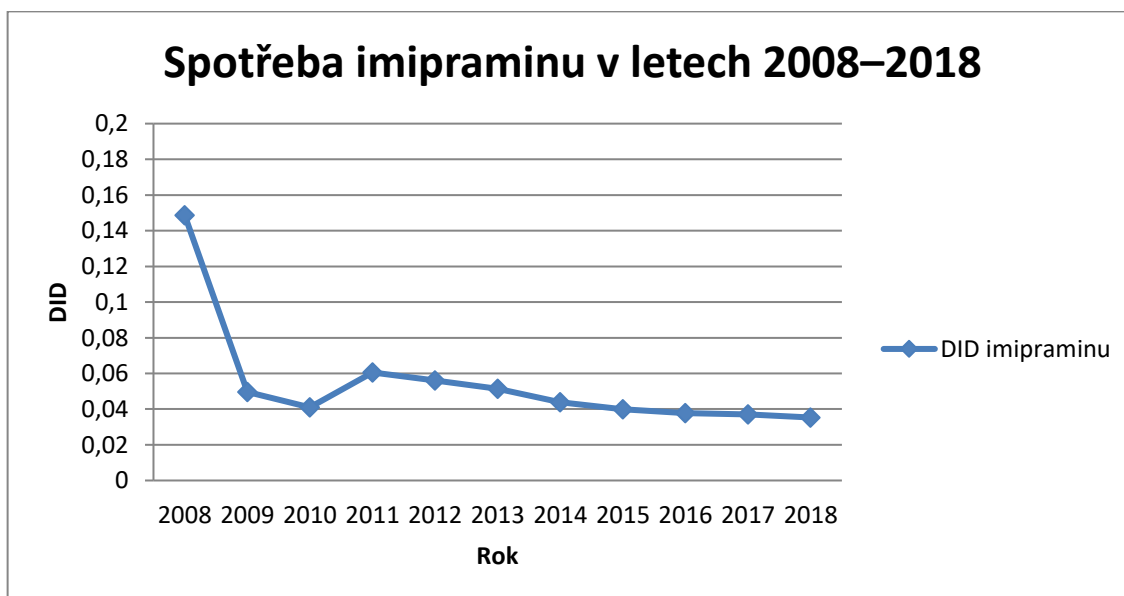


předchozímu roku k zvýšení spotřeby imipraminu, a to o 32,34 %. V ostatních sledovaných obdobích docházelo vždy oproti předchozímu roku k poklesu spotřeby imipraminu.

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

Rok	Součet DDD	DID
2008	567350	0,1486
2009	189563	0,0495
2010	157575	0,0410
2011	232075	0,0606
2012	215863	0,0561
2013	197025	0,0514
2014	168338	0,0438
2015	153400	0,0399
2016	145688	0,0377
2017	142963	0,0370
2018	136913	0,0353

*DDD – definovaná denní dávka, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 3** Spotřeba imipraminu v letech 2008–2018, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

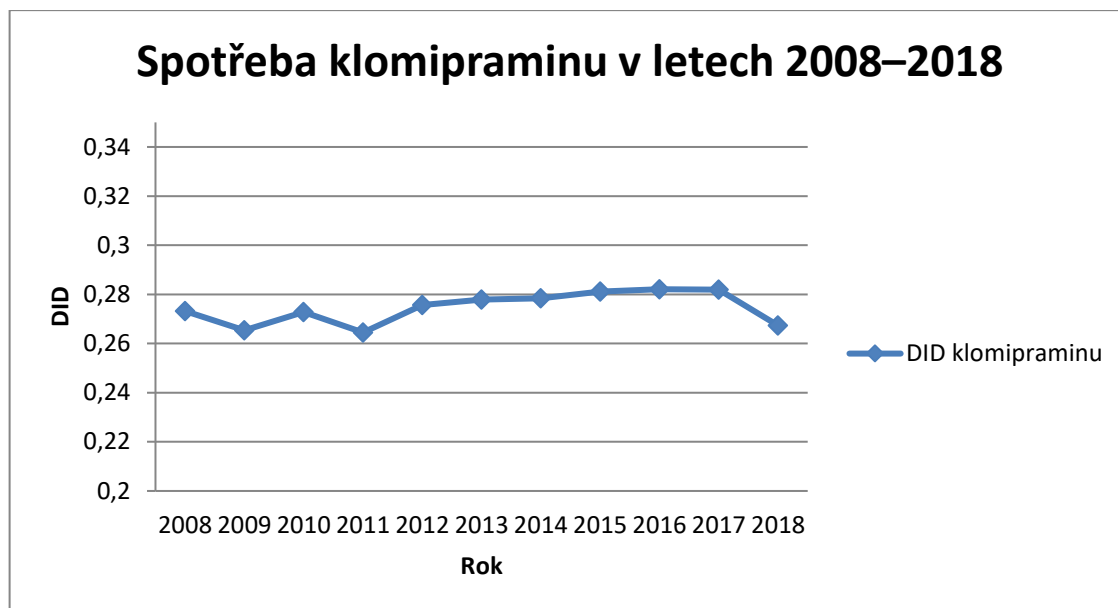
#### 8.4 Spotřeba klomipraminu

Klomipramin byl v letech 2008–2018 v České republice dostupný pod obchodním názvem Anafranil o síle 25 mg v baleních po 30 tabletách a pod názvem Anafranil SR o síle 75 mg v baleních po 20 tabletách. Za sledované období byla v jednotlivých letech vždy vyšší spotřeba Anafranilu SR. Rozdíly v DID byly mezi jednotlivými lety malé a spotřeba klomipraminu mezi lety 2008–2018 byla poměrně vyrovnaná. Nejmenší spotřeba, 0,2645 DID, byla zaznamenána v roce 2011. Nejvyšší spotřeba pak v roce 2016, a to 0,2821 DID. Rozdíl mezi těmito dvěma extrémy byl 6,24 %, přesto se jedná o velmi malé rozdíly ve spotřebě dané látky.

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

Rok	Součet DDD	DID
2008	1042988	0,2732
2009	1016213	0,2654
2010	1047360	0,2728
2011	1013205	0,2645
2012	1060373	0,2757
2013	1066170	0,2779
2014	1069425	0,2784
2015	1082138	0,2812
2016	1090815	0,2821
2017	1089480	0,2819
2018	1036695	0,2673

*DDD – definovaná denní dávka, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den*



**Graf 4** Spotřeba klomipraminu v letech 2008–2018, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

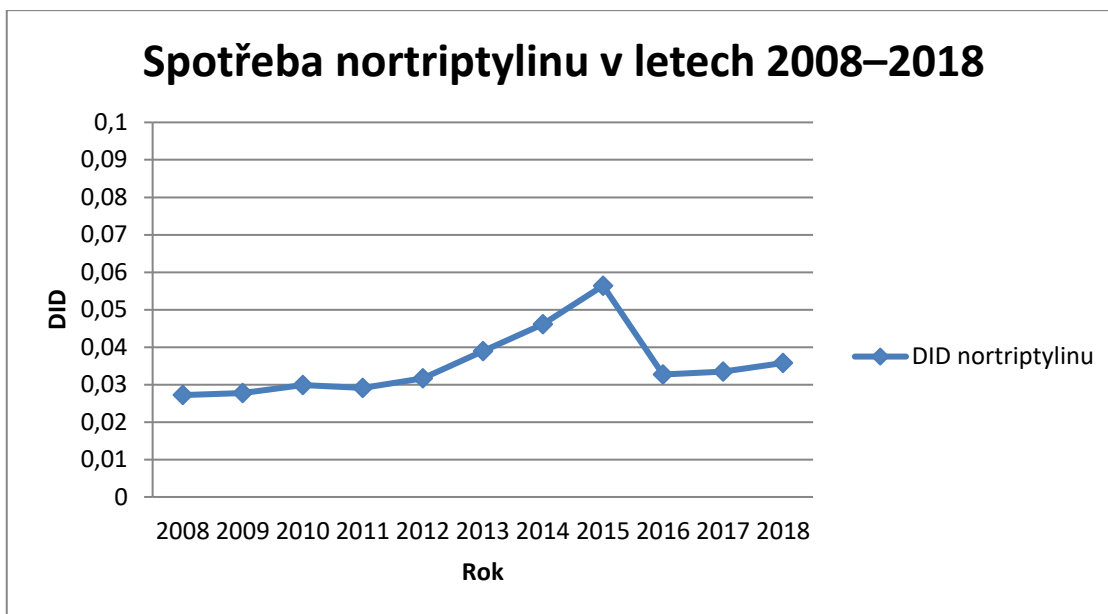
#### 8.5 Spotřeba nortriptylinu

Nortriptylin byl v letech 2008–2018 v České republice dostupný pod obchodním názvem Nortrilen o síle 25 mg v baleních po 50 tabletách. Spotřeba nortriptylinu za sledované období byla nízká. Od roku 2008 do roku 2015 je možné pozorovat mírný nárůst spotřeby následovaný poklesem v roce 2016, kdy došlo k poklesu spotřeby o 42,02 %, ale absolutní rozdíl mezi těmito dvěma lety je pouze 0,0237 DID.

**Tabulka 8** Spotřeba nortriptylinu v letech 2008–2018

Rok	Součet DDD	DID
2008	103850	0,0272
2009	106000	0,0277
2010	114650	0,0299
2011	111500	0,0291
2012	121933	0,0317
2013	149416	0,0389
2014	177066	0,0461
2015	216932	0,0564
2016	126550	0,0327
2017	129450	0,0335
2018	138917	0,0358

DDD – definovaná denní dávka, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den



**Graf 5** Spotřeba nortriptylinu v letech 2008–2018, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

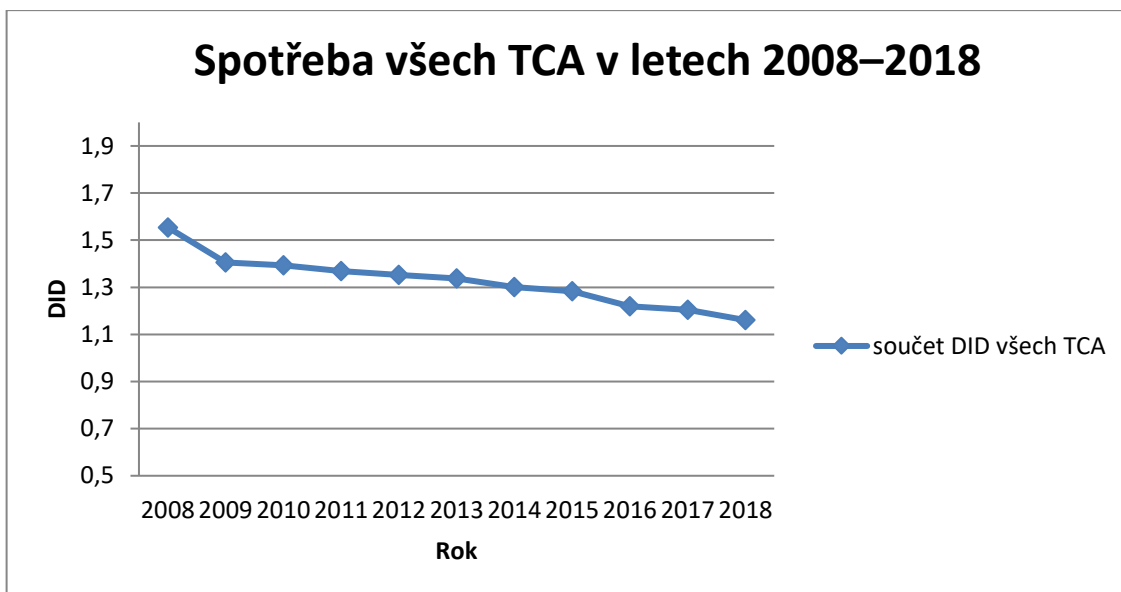
#### 8.6 Celkový přehled trendu spotřeby všech tricyklických antidepresiv

Data získaná sečtením jednotlivých DDD všech látek ze skupiny tricyklických antidepresiv ukazují, že jejich spotřeba v letech 2008–2018 klesala. Za celé období se jedná o pokles o 25,31 %. Nejvýraznější pokles, o 9,56 %, nastal oproti předchozímu roku v roce 2009.

**Tabulka 9** Spotřeba všech tricyklických antidepresiv v letech 2008–2018

Rok	Součet DDD	DID
2008	5933030	1,5543
2009	5382970	1,4057
2010	5347818	1,3931
2011	5246169	1,3693
2012	5201812	1,3524
2013	5132818	1,3379
2014	4998036	1,3010
2015	4935792	1,2826
2016	4716304	1,2197
2017	4656555	1,2047
2018	4502660	1,1609

DDD – definovaná denní dávka, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den



**Graf 6** Spotřeba všech TCA v letech 2008–2018, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

Jak je vidět z údajů v tabulce 7, podíl tricyklických antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v České republice se ve sledovaném období snižoval ze 4,33 % v roce 2008 až na 1,89 % v roce 2018. Data o spotřebě antidepresiv v České republice v uvedeném období byla získána ze statistické databáze Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) a podíl tricyklických antidepresiv na jejich spotřebě byl spočítán s využitím dat o spotřebách jednotlivých látek ze skupiny tricyklických antidepresiv. (16)

**Tabulka 10** *Spotřeba tricyklických antidepresiv a jejich podíl na celkové spotřebě antidepresiv v letech 2008–2018*

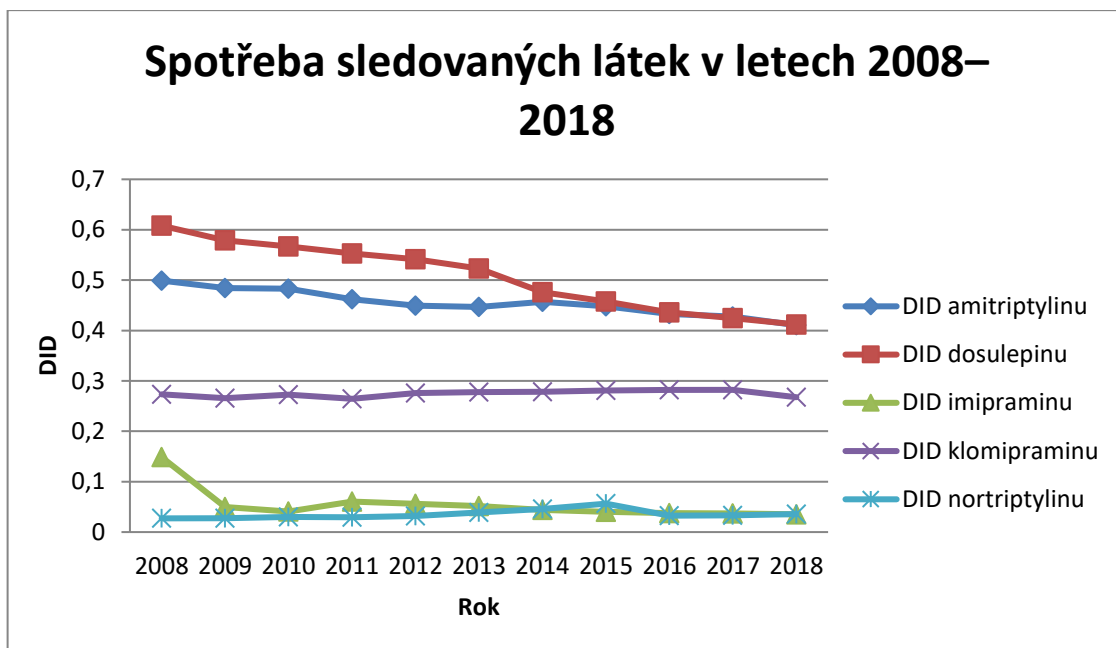
Rok	DID TCA	DID všech antidepresiv	Podíl spotřeby TCA na celkové spotřebě antidepresiv
2008	1,5543	35,9	4,33 %
2009	1,4057	38,3	3,67 %
2010	1,3931	41,6	3,35 %
2011	1,3693	44,1	3,10 %
2012	1,3524	46,2	2,93 %
2013	1,3379	49,0	2,73 %
2014	1,3010	52,7	2,47 %
2015	1,2826	55,0	2,33 %
2016	1,2197	57,1	2,04 %
2017	1,2047	59,9	2,01 %
2018	1,1609	61,4	1,89 %

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

### **8.7 Celkové porovnání spotřeb všech sledovaných látek**

Největší podíl na spotřebě tricyklických antidepresiv mají dosulepin a amitriptylin. Na začátku sledovaného období byl pozorován výraznější rozdíl v jejich spotřebě než v posledních 5 sledovaných letech, kdy byla jejich DID velmi podobná.

Při porovnání spotřeb všech zástupců tricyklických antidepresiv za sledované období nejsou rozdíly spotřeb u jedné látky mezi jednotlivými obdobími příliš výrazné. Výraznější pokles spotřeby lze pozorovat pouze u amitriptylinu a u imipraminu skokově mezi lety 2008 a 2009.



**Graf 7** Spotřeba sledovaných látek v letech 2008–2018, DID – definovaná denní dávka/1000 obyvatel/den

## 9 Diskuze

Na základě vyhodnocení dat uvedených v předchozí kapitole je zřejmé, že spotřeba tricyklických antidepresiv mírně klesá či zůstává za sledované období poměrně vyrovnaná. Spotřeba látek řazených dle ATC do skupiny antidepresiv (N06A) naopak vzrůstá jak v České republice, tak i v ostatních zemích patřících do OECD. (16) V České republice se za roky 2008–2018 jednalo v rámci skupiny antidepresiv o nárůst o 41,53 %. Oproti tomu spotřeba tricyklických antidepresiv klesla za stejné období o 25,31 %. V roce 2008 byl podíl tricyklických antidepresiv na celkové spotřebě antidepresiv v České republice 4,33 % a na konci sledovaného období, v roce 2018, již pouze 1,89 %. Při sledování spotřeby jednotlivých látek byly pozorovány určité výkyvy v jejich spotřebě, jako například zvyšování spotřeby nortriptylinu od roku 2008 do roku 2015, avšak při porovnání v rámci celé skupiny byly tyto výkyvy velmi malé a nevýrazné.

Pro výrazný pokles ve spotřebě imipraminu, který byl pozorován v roce 2009 oproti předchozímu roku, nebylo nalezeno dostatečné odůvodnění. V letech 2008-2010 nedošlo ke zvýšení ceny přípravku, naopak cena klesala. Léčivý přípravek měl v tomto období navíc stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, která byla zrušena až od 1. dubna 2013. (82-85) Nebyly nalezeny údaje o výpadku dodávek tohoto léčiva v databázi SÚKL. (86) Od srpna 2009 do srpna 2011 byl Ministerstvem zdravotnictví České republiky schválen specifický léčebný program pro přípravek Melipramin a bylo povoleno za toto období do České republiky dovézt 100 000 balení tohoto přípravku. (87) Specifický léčebný program byl schválen i přesto, že v daném období byl přípravek Melipramin v České republice registrován a v listopadu 2008 byla prodloužena jeho registrace až do konce února 2010. (88) Žádná z těchto nalezených informací však nezdůvodňuje výrazný pokles spotřeby imipraminu. Nebyla nalezena ani změna v doporučeních pro praktické lékaře či psychiatry.

Jedním z důvodů, proč spotřeba tricyklických antidepresiv neroste stejně dynamickým trendem jako spotřeba SSRI, je například fakt, že v současné době nejsou tricyklická antidepresiva lékem první volby u pacientů trpících depresí. V Doporučených postupech psychiatrické péče jsou tricyklická antidepresiva uvedena jako doporučená pro použití až po selhání terapie deprese dvěma různými monoterapiemi antidepresivy. (77) Důvodem, proč nezaznamenáme výraznější pokles spotřeby tricyklických antidepresiv, je skutečnost, že kromě deprese mají tricyklická antidepresiva schváleny i jiné indikace,



kteře se u jednotlivých látek liší. K lékům první volby patří pouze u některých typů neuropatické bolesti, ale v této indikaci nejsou jedinými doporučenými látkami první volby, je tedy možné zvolit látky s nižším potenciálem nežádoucích účinků (např. gabapentin či pregabalin). (35)

Právě vyšší pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků oproti ostatním antidepresivům může způsobovat odklon od léčby tricyklickými antidepresivy. Zvyšování dávek tricyklických antidepresiv bývá hůře snášeno než zvyšování dávky například u SSRI, která jsou lékem volby u deprese. (25) Více nežádoucích účinků se projevuje také u osob starších 65 let, kde bývá omezením pro indikaci tricyklických antidepresiv také přidružené kardiovaskulární onemocnění či užívání jiných léčiv, jejichž nežádoucí účinky by mohly být při současném podání tricyklických antidepresiv potencovány. (89) Vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků byla pozorována u vyšších dávek tricyklických antidepresiv, které jsou nutné při používání v indikaci deprese či u klomipraminu v rámci léčby obsedantně kompulzivní choroby. U nižších dávek, které jsou podávány například u neuropatických bolestí či při profylaxi migrény, byla pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků nižší. (90) Právě to může být jedním z důvodů, proč došlo k odklonu od používání tricyklických antidepresiv u pacientů s depresí, ale u neuropatických bolestí zůstávají léčivem první volby.

U pacientů se sebevražednými tendencemi může být používání tricyklických antidepresiv nevhodné i z důvodu jejich toxicity při užití vyšší dávky, které může vést k vážnému poškození až úmrtí pacienta. Důvodem pro snížení spotřeby sledovaných látek může tedy být ovlivněno také existencí látek se stejnou klinickou účinností, ale lepším bezpečnostním profilem a nižším výskytem nežádoucích účinků. Hlavně na začátku podávání tricyklických antidepresiv může docházet také k ovlivnění běžného fungování pacienta díky zvýšené sedaci vlivem užívané látky. (36, 37, 41, 48, 49)

Tricyklická antidepresiva mají malé využití i v terapii u dětí. Schválené je použití u enuresis nocturna u dětí od 6 let u amitriptylinu a imipraminu. U ostatních není podávání tricyklických antidepresiv u osob mladších 18 let doporučeno. (36, 37, 41, 48, 49) Při léčbě enuresis nocturna jsou tricyklická antidepresiva používána až po neúspěchu léčby desmopressinem či používání enuretického alarmu. (47) Omezené je využití tricyklických antidepresiv také u starších pacientů nad 65 let, u kterých se častěji projevují nežádoucí účinky či lékové interakce. Zároveň u starších pacientů může docházet

ke zhoršení jiných onemocnění, jako je demence či poruchy srdečního rytmu, kvůli výskytu nežádoucích účinků. (89)

Nevýhodou při terapii tricyklickými antidepresivy je také to, že je většinou potřeba je podávat alespoň ve dvou denních dávkách. Zvyšuje se tak riziko non-adherence pacienta a následného vysazení terapie pro její neúčinnost. Podávání v jedné denní dávce je možné díky lékové formě se zpožděným uvolňováním u přípravku Anafranil SR. Právě dostupnost lékové formy s řízeným uvolňováním a schválená indikace klomipraminu při léčbě obsedantně kompulsivní choroby, kde je lékem druhé volby po neúčinnosti léčby pomocí SSRI, může být příčinou jeho relativně stabilní spotřeby. (50)

Stejně tak je nevýhodou pomalejší nástup antidepresivního účinku oproti nežádoucím účinkům, které se mohou objevit již po krátkodobém podávání. Zpoždění nástup antidepresivního účinku je však společný pro všechny látky ze skupiny antidepresiv a pacient by o tom měl být poučen jak předepisujícím lékařem, tak lékárníkem, který dané léčivé přípravky vydává při prvním předepsání. Na některé nežádoucí účinky se časem vyvine tolerance či je jejich vznik omezen postupným zvyšováním dávky až do terapeutického rozmezí. (36, 37, 41, 48, 49)

Prodejní cena všech sledovaných přípravků je pod 200 Kč a doplatek pro pacienta nepřesahuje 100 Kč. Pouze Melipramin, ve kterém je účinná látka imipramin, není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Zároveň žádná ze sledovaných látek nemá uvedeno indikační či preskripční omezení pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění. (91) Pokles spotřeby těchto látek by tedy neměl být ovlivněn jejich finanční nákladností pro pacienta či zdravotní pojišťovny.

## **Závěr**

Spotřeba tricyklických antidepresiv za sledované období od 1. ledna 2008 do 31. prosince 2018 klesala, stejně tak jako klesal jejich podíl na celkové spotřebě antidepresiv v České republice. Celkem spotřeba poklesla o 25,31 %. Podíl na celkové spotřebě antidepresiv klesl z 4,33 % na 1,89 %.

Největší podíl na spotřebě tricyklických antidepresiv mají amitriptylin a dosulepin, u kterých lze pozorovat největší pokles spotřeby za sledované období. Ve spotřebě imipraminu došlo k výraznému snížení spotřeby mezi lety 2008 a 2009, jinak byla jeho spotřeba poměrně vyrovnaná. U klomipraminu a nortriptylinu nebyly pozorovány významné změny v jejich spotřebě.

Tricyklická antidepresiva nejsou doporučována jako léčiva první volby a pokles jejich spotřeby lze spojovat s dobrou dostupností léčiv z jiných skupin, u kterých je nižší výskyt nežádoucích účinků a interakcí s jinými léčivy. Stejně tak je jedním z důvodů pro pokles spotřeby tricyklických antidepresiv jejich omezené použití u dětí a starších pacientů.

Pro detailnější objasnění poklesu spotřeby tricyklických antidepresiv by bylo potřeba znát bližší informace o indikaci, ve které byla tricyklická antidepresiva podávána, a také důvody pro případné přerušování léčby. Výsledky diplomové práce mohou být použity pro detailnější popis vývoje spotřeby antidepresiv.

## Seznam grafů

<b>Graf 1</b>	<i>Spotřeba amitriptylinu v letech 2008–2018.....</i>	55
<b>Graf 2</b>	<i>Spotřeba dosulepinu v letech 2008–2018.....</i>	56
<b>Graf 3</b>	<i>Spotřeba imipraminu v letech 2008–2018.....</i>	57
<b>Graf 4</b>	<i>Spotřeba klomipraminu v letech 2008–2018.....</i>	59
<b>Graf 5</b>	<i>Spotřeba nortriptylinu v letech 2008–2018.....</i>	60
<b>Graf 6</b>	<i>Spotřeba všech TCA v letech 2008–2018.....</i>	61
<b>Graf 7</b>	<i>Spotřeba sledovaných látek v letech 2008–2018.....</i>	63

## Seznam tabulek

<b>Tabulka 1</b>	<i>Četnost nežádoucích účinků u jednotlivých zástupců ze skupiny TCA.....</i>	40
<b>Tabulka 2</b>	<i>Přehled substrátů a inhibitorů enzymů cytochromu P450 ze skupiny TCA.....</i>	48
<b>Tabulka 3</b>	<i>Příklady inhibitorů a induktorů enzymů cytochromu P450, které mají vliv na metabolismus tricyklických antidepresiv.....</i>	49
<b>Tabulka 4</b>	<i>Spotřeba amitriptylinu v letech 2008–2018.....</i>	54
<b>Tabulka 5</b>	<i>Spotřeba dosulepinu v letech 2008–2018.....</i>	56
<b>Tabulka 6</b>	<i>Spotřeba imipraminu v letech 2008–2018.....</i>	57
<b>Tabulka 7</b>	<i>Spotřeba klomipraminu v letech 2008–2018.....</i>	58
<b>Tabulka 8</b>	<i>Spotřeba nortriptylinu v letech 2008–2018.....</i>	59
<b>Tabulka 9</b>	<i>Spotřeba všech tricyklických antidepresiv v letech 2008–2018.....</i>	60
<b>Tabulka 10</b>	<i>Spotřeba tricyklických antidepresiv a jejich podíl na celkové spotřebě antidepresiv v letech 2008–2018.....</i>	62

## Seznam obrázků

<b>Obrázek 1</b>	<i>Amitriptylin</i> .....	30
<b>Obrázek 2</b>	<i>Dosulepin</i> .....	32
<b>Obrázek 3</b>	<i>Imipramin</i> .....	33
<b>Obrázek 4</b>	<i>Klomipramin</i> .....	35
<b>Obrázek 5</b>	<i>Nortriptylin</i> .....	37

## Použitá literatura

1. ELSEVIERS, Monique, ed. *Drug Utilization Research: Methods and Applications*. Hoboken, NJ: Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2016. ISBN 978-111-8949-788.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2020*. NJ: Oslo, Norway, 2019. ISBN 978-82-8406-046-0.
3. STROM, Brian L., KIMMEL Stephen E. a HENNESSY Sean, ed. *Pharmacoepidemiology*. 5th ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2012. ISBN 978-0-4706-5475-0.
4. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). In: *Sbírka zákonů* 6. 12. 2007, částka 115. ISSN 1211-1244.
5. Státní úřad pro kontrolu léčiv. *Dodávky léčivých přípravků* [online]. [cit. 2020-11-24]. Dostupné z: <https://opendata.sukl.cz/?q=katalog/dodavky-lecivych-pripravku>
6. World Health Organization. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology* [online]. 2021 [cit. 2021-02-24]. Dostupné z: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/collab-centres-norwegian/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/collab-centres-norwegian/en/)
7. International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). *About ISPE* [online]. [cit. 2020 -11-24]. Dostupné z: <https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/overview/>
8. KUCHAR, Miroslav, ANTOŠOVÁ, Zuzana a DURDIL, Petr, et al. *Farmaceutický encyklopedický slovník*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2014. ISBN 978-80-7080-876-4.
9. World Health Organization. *Defined Daily Dose (DDD)* [online]. [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/)
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Definition and General Considerations* [online]. 2018-02-07 [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)
11. WHO Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index* [online]. 2020-12-16 [cit. 2021-02-17]. Dostupné z: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index\\_and\\_guidelines/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/atc_ddd_index/)

12. Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Co jsou nežádoucí účinky léčiv* [online]. [cit. 2019-11-24]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>
13. Uppsala Monitoring Centre. *VigiBase* [online]. [cit. 2020-11-24]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
14. European Medicines Agency. *EudraVigilance* [online]. [cit. 2020-11-24]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
15. ŠVIHOVEC, Jan, BULTAS, Jan a ANZENBACHER, Pavel et al, ed. *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.
16. Pharmaceutical Market: Pharmaceutical Consumption. *OECD Statistics* [online]. Organisation for Economic Co-operation and Development, 2019 [cit. 2021-01-08]. Dostupné z: <https://stats.oecd.org/>
17. MILEA, Dominique, VERPILLAT, Patrice a GUELFUCCI Florent, et al. Prescription Patterns of Antidepressants: Findings from a US Claims Database. *Current Medical Research and Opinion*. 2010, **26**(6), 1343-1353. ISSN 0300-7995.
18. LEWER, Dan, O'REILLY, Claire, MOJTABAI, Ramin a EVANS-LACKO Sara. Antidepressant Use in 27 European Countries: Associations with Sociodemographic, Cultural and Economic Factors. *British Journal of Psychiatry*. 2015, **207**(3), 221-226. ISSN 0007-1250.
19. SUCHOPÁR, Josef, PROKEŠ Michal a SUCHOPÁR Ondřej. Spotřeba antidepresiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia*. 2016, **26**(6), 560–566. ISSN 2336-3541.
20. GUALANO, Maria Rosaria, BERT Fabrizio a MANNOCCI Alice, et al. Consumption of Antidepressants in Italy: Recent Trends and their Significance for Public Health. *Psychiatric Services*. 2014, **65**(10), 1226-1231. ISSN 1075-2730.
21. VIOLA, Réka, BENKŐ Ria a NAGY Gábor, et al. National Trend of Antidepressant Consumption and its Impact on Suicide Rate in Hungary. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008, **17**(4), 401-405. ISSN 10538569.
22. BAUER, Michael, MONZ, Brigitta U. a MONTEJO, Angel L., et al. Prescribing Patterns of Antidepressants in Europe: Results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *European Psychiatry*. 2008, **23**(1), 66-73. ISSN 0924-9338.



23. RANG, H. P., RITTER, James, FLOWER, Rod J. a HENDERSON, Graeme. *Rang and Dale's Pharmacology*. Eighth edition. Velká Británie: Elsevier Churchill Livingstone, 2016. ISBN 978-0-7020-5362-7.
24. MOHR, Pavel, KOPEČEK, Miloslav a BRUNOVSKÝ, Martin, et. al. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2017. ISBN 978-80-7345-546-0.
25. RABOCH, Jiří a ČERVENÝ Rudolf. *Deprese: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2018*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018. ISBN 978-80-88280-05-7.
26. FUJÁKOVÁ, Michaela a KOPEČEK, Miroslav. Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2012, **26**(1), 29-37. ISSN 1803-5353.
27. ČEŠKOVÁ, Eva. Off label léčba antidepressivy a antipsychotiky. *Psychiatrie pro praxi*. 2019, **20**(1), 7-10. ISSN 1803-5272.
28. SCHNEIDER, Joanne, PATTERSON, Mary a JIMENEZ, Xavier F. Beyond Depression: Other Uses for Tricyclic Antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019, **86**(12), 807-814. ISSN 0891-1150.
29. SEMPLE, David a SMYTH, Roger. *Oxford Handbook of Psychiatry*. Fourth edition published. Oxford: Oxford University Press, 2019. ISBN 978-0-19-879555-1.
30. HOSÁK, Ladislav, HRDLIČKA, Michal a LIBIGER Jan. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2998-8.
31. BOUHASSIRA, Didier. Neuropathic Pain: Definition, Assessment and Epidemiology. *Revue Neurologique*. 2019, **175**(1-2), 16-25. ISSN 0035-3787.
32. HAKL, Marek. Léčba neuropatické bolesti. *Medicina pro praxi*. 2019, **16**(3), 148-152. ISSN 1214-8687.
33. GILRON, Ian, BARON, Ralf a JENSEN, Troels. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2015, **90**(4), 532-545. ISSN 0025-6196.
34. GIERTHMÜHLEN, Janne a BARON, Ralf. Neuropathic Pain. *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, 2016, **36**(5), 462-468. ISSN 0271-8235.
35. Národní referenční centrum. *Klinický standard pro léčbu neuropatické bolesti*. Říjen 2011. [online]. [cit. 2020-11-24]. Dostupné z: [https://www.neuromuskularni-sekce.cz/res/file/0029\\_npbol\\_pub\\_1\\_0.pdf](https://www.neuromuskularni-sekce.cz/res/file/0029_npbol_pub_1_0.pdf)
36. SPC Nortrilen. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 10.11.2020 [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>

37. SPC Melipramin. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 23.1.2020 [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
38. OBATA, Hideaki. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, **18**(11), 2483, 1-12. ISSN 1422-0067.
39. MARKOVÁ, Jolana. *Bolesti hlavy: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2007. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 80-86998-10-x.
40. NOVOTNÁ, Irena. Bolesti hlavy, migréna, léčba a profylaxe. *Neurologie pro praxi*. 2019, **20**(4), 302-306. ISSN 1803-5280.
41. SPC Amitriptylin Slovakofarma. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 30.3.2021 [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
42. XU, Xiao-min, LIU, Yang a DONG, Mei-xue, et al. Tricyclic Antidepressants for Preventing Migraine in Adults. *Medicine*. 2017, **96**(22). ISSN 0025-7974.
43. KUWERTZ-BRÖKING, Eberhard; VON GONTARD, Alexander. Clinical Management of Nocturnal Enuresis. *Pediatric Nephrology*. 2018, **33**(7), 1145-1154. ISSN 1432-198X.
44. FLÖGELOVÁ, Hana a VRÁNA, Jan. Noční pomočování – problém každé ambulance pediatra. *Pediatric pro praxi*. 2009, **10**(3), 146-150. ISSN 1803-5264.
45. HAID, Bernhard a TEKGÜL, Serdar. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *European Urology Focus*. 2017, **3**(2-3), 198-206. ISSN 2405-4569.
46. PRINCE, Elizabeth a HEYS, Michelle. Nocturnal Enuresis: an Update on Management. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2020, **58**(2), 25-29. ISSN 0012-6543.
47. DRLÍK, Marcel, FLÖGELOVÁ, Hana a DÍTĚ, Zdeněk et al. Rozšířená doporučení pro diagnostiku a léčbu dětí s nočním pomočováním. *Česká urologie: Czech Urology*. 2018, **22**(3), 164-175. ISSN 2336-5692.
48. SPC Anafranil. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 2.2.2021 [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
49. SPC Prothiaden. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Revize textu 8.10.2020 [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
50. STOPKOVÁ, Pavla. Nové trendy v léčbě obsedantně kompulzivní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*. 2017, **18**(3), 114-119. ISSN 1803-5272.

51. PRAŠKO, Ján, PRAŠKOVÁ, Hana a RASZKA, Michal. Obsedantně kompulzivní porucha a její léčba. *Medicína pro praxi*. 2008, **5**(1), 33-38. ISSN 1803-5310.
52. ACKERMAN, Deborah L. a GREENLAND, Sander. Multivariate Meta-Analysis of Controlled Drug Studies for Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2002, **22**(3), 309-317. ISSN 1533-712X.
53. LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco, SRINIVASAN Venkataramanujam a DE BERARDIS Domenico, et al, ed. *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. New Delhi: Springer India, 2016. ISBN 978-81-322-2801-1.
54. FANGMANN, Peter, ASSION, Hans-Jörg a JUCKEL, Georg, et al. Half a Century of Antidepressant Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008, **28**(1), 1-4. ISSN 0271-0749.
55. *Český lékopis 2017. Pharmacopea bohemica MMXVII (Ph. B. MMXVII)*. Praha: Grada, 2017. ISBN 978-80-271-0500-7.
56. ČEŠKOVÁ, Eva a HORSKÁ, Kateřina. Sledování nežádoucích účinků a bezpečnosti antidepresiv. *Psychiatrie pro praxi*. 2019, **20**(2), 77-81. ISSN 1803-5272.
57. DODD, Seetal, MITCHELL Philip B. a Michael BAUER, et al. Monitoring for Antidepressant-Associated Adverse Events in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: An International Consensus Statement. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2018, **19**(5), 330-348. ISSN 1562-2975.
58. FOONG, Ai-Leng, GRINDROD, Kelly A. a PATEL, Tejal, et al. Demystifying Serotonin Syndrome (or Serotonin Toxicity). *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*. 2018, **64**(10), 720-727. ISSN 1715-5258.
59. Serotoninový syndrom. *Farmakoterapeutické informace. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. 2015, 1, 1-4. ISSN 1211-0647.
60. GILLMAN, P. Ken. A Review of Serotonin Toxicity Data: Implications for the Mechanisms of Antidepressant Drug Action. *Biological Psychiatry*. 2006, **59**(11), 1046-1051. ISSN 0006-3223.
61. SUN-EDELSTEIN, Christina, TEPPER Stewart J. a SHAPIRO Robert E. Drug-Induced Serotonin Syndrome: a Review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008, **7**(5), 587-596. ISSN 1474-0338.
62. HENSSLER, Jonathan, et al. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2019, **116**(20), 355-361. ISSN 1866-0452.

63. KEKS, Nicholas, HOPE, Judy a KEOGH, Simone. Switching and Stopping Antidepressants. *Australian Prescriber*. 2016, **39**(3), 76-83. ISSN 0312-8008.
64. KHALID M. Muhammad a WASEEM Muhammad. Tricyclic Antidepressant Toxicity. *StatPearls* [online]. [cit. 2021-01-08]. StatPearls Publishing; 2021. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430931/>
65. BENNETT, David H. *Srdeční arytmie: praktické poznámky k interpretaci a léčbě*. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5134-4.
66. ROCHESTER, Matthew P., et al. Evaluating the Risk of QTc Prolongation Associated with Antidepressant Use in Older Adults: a Review of the Evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2018, **9**(6), 297-308. ISSN 2042-0994.
67. FUNAI, Yusuke, et al. Use of Tricyclic Antidepressants as Analgesic Adjuvants Results in Nonhazardous Prolongation of the QTc Interval. *Osaka City Medical Journal*. 2014, **60**(1), 11-19. ISSN 0030-6096.
68. NOSE, M.; BARBUI, C. Do Antidepressants Prolong the QT Interval? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2014, **23**(1), 19-20. ISSN 2045-7979.
69. SULTANA, Janet, SPINA, Edoardo a TRIFIRÒ, Gianluca. Antidepressant Use in the Elderly: the Role of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics in Drug Safety. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2015, **11**(6), 883-892. ISSN 1742-5255.
70. KHAWAM, E. A, G. LAURENCIC a D. A MALONE. Side Effects of Antidepressants: an Overview. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006, **73**(4), 351-353. ISSN 0891-1150.
71. RIEDEL, Wim J. a VAN PRAAG Herman M. Avoiding and Managing Anticholinergic Effects of Antidepressants. *CNS Drugs*. 1995, **3**(4), 245-259. ISSN 1172-7047.
72. RICHARDSON, Kathryn, FOX, Chris a MAIDMENT, Ian, et al. Anticholinergic Drugs and Risk of Dementia: Case-Control Study. *BMJ*. 2018, **361**(k1315), ISSN 0959-8138.
73. PROKEŠ, Michal a SUCHOPÁR, Josef. Lékové interakce v psychiatrii – teorie a praxe. *Psychiatrie pro praxi*. 2015, **16**(2), 51-55. ISSN 1803-5272.
74. MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2., zcela přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4.

75. DE STEWART, Donna. High-Fiber Diet and Serum Tricyclic Antidepressant Levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1992, **12**(6), 438-440. ISSN 0271-0749.
76. PRESTON, Claire L., ed. *Stockley's Drug Interactions: a Source Book of Interactions, their Mechanisms, Clinical Importance and Management*. Twelfth edition. London: Pharmaceutical Press, 2019. ISBN 978-0-85711-347-4.
77. RABOCH, Jiří, UHLÍKOVÁ, Petra a HELLEROVÁ, Pavla. *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Praha: Česká psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014. ISBN 978-80-260-5792-5.
78. PROKEŠ, Michal a SUCHOPÁR, Josef. Lékové interakce často předepisovaných antidepresiv. *Psychiatrie pro praxi*. 2019, **20**(2), 69-76. ISSN 1803-5272.
79. VLČEK, Jiří a DALECKÁ Radka. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky*. 2., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Remedia, c2005. ISBN 80-903555-0-1.
80. Státní ústav pro kontrolu léčiv. *DIS-13 verze 7.1* [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/dis-13-verze-7-1?highlightWords=dis-13>
81. Český statistický úřad. *Veřejná databáze. Pohyb obyvatelstva – vybrané území* [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: [https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jspx?\\_af=vystup-objekt&pvo=DEM05&katalog=30845&skupId=546&z=T&f=TABULKA&c=v3~3\\_\\_RP2017&&str=v94](https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jspx?_af=vystup-objekt&pvo=DEM05&katalog=30845&skupId=546&z=T&f=TABULKA&c=v3~3__RP2017&&str=v94)
82. Vyhláška č. 384/2007 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad zdravotní péče hrazené ze zdravotního pojištění a regulačních omezení objemu poskytnuté zdravotní péče hrazené z veřejného zdravotního pojištění pro rok 2008. In: *Sbírka zákonů*. 31.12.2007 ISSN 1211-1244.
83. Vyhláška č. 464/2008 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad zdravotní péče hrazené z veřejného zdravotního pojištění a regulačních omezení objemu poskytnuté zdravotní péče hrazené z veřejného zdravotního pojištění pro rok 2009. In: *Sbírka zákonů*. 30.12.2008 ISSN 1211-1244.
84. Vyhláška č. 471/2009 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad zdravotní péče hrazené z veřejného zdravotního pojištění a regulačních omezení objemu poskytnuté zdravotní péče hrazené z veřejného zdravotního pojištění pro rok 2010. In: *Sbírka zákonů*. 30.12.2009 ISSN 1211-1244.
85. Vyhláška č. 475/2012 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2013. In: *Sbírka zákonů*. 31.12.2012 ISSN 1211-1244.

86. Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Hlášení o zahájení, přerušení a ukončení uvádění léčivého přípravku na trh* [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z:  
[https://www.sukl.cz/modules/marketreport/index.php?h=index&a=search&data%5BNAME%5D=Melipramin&data%5Bcode%5D=&data%5Breport\\_type%5D=&data%5Breport\\_reimb%5D=&data%5Breport\\_from%5D=&data%5Breport\\_to%5D=&data%5Bdate\\_from%5D=&data%5Bdate\\_to%5D=&sort=date\\_report&order=DESC&x=0&y=0](https://www.sukl.cz/modules/marketreport/index.php?h=index&a=search&data%5BNAME%5D=Melipramin&data%5Bcode%5D=&data%5Breport_type%5D=&data%5Breport_reimb%5D=&data%5Breport_from%5D=&data%5Breport_to%5D=&data%5Bdate_from%5D=&data%5Bdate_to%5D=&sort=date_report&order=DESC&x=0&y=0)
87. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Specifické léčebné programy v období červenec–září 2009. *Věstník*. 2009, (8), 3-6. ISSN neuvedeno
88. Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Přípravky, u kterých byla prodloužena platnost rozhodnutí o registraci v období*. [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/pripravky-u-kterych-byla-prodlouzena-platnost-rozhodnuti-o-3st-rozhodnuti-o-3>
89. WIESE Bonnie. Geriatric Depression: the Use of Antidepressants in the Elderly. *British Columbia Medical Journal*. 2011, **53**(47), 341-347. ISSN 0007-0556.
90. FURUKAWA, Toshi A. Meta-Analysis of Effects and Side Effects of Low Dosage Tricyclic Antidepressants in Depression: Systematic Review. *BMJ*. **325**(7371), 991-991. ISSN 0959-8138.
91. Vyhláška č. 428/2020 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2021. In: *Sbírka zákonů*. 30.10.2020 ISSN 1211-1244.