

Jan Dreher

---

# Psychofarmakoterapie

- ✓ stručně
- ✓ jasně
- ✓ přehledně

překlad 2. vydání

---



---

*Moji nejmilejší rodině  
Claudii, Eliasovi a Laurenzovi*

---

Jan Dreher

---

# Psychofarmakoterapie

- ✓ stručně
- ✓ jasně
- ✓ přehledně

překlad 2. vydání

---

Grada Publishing

*Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy  
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.*

## **Dr. Med. Jan Dreher**

– odborný lékař pro psychiatrii a psychoterapii, vedoucí lékař na klinice Königshof

## **PSYCHOFARMAKOTERAPIE**

**stručně, jasně, přehledně**

**Překlad:** MVDr. Mgr. Leoš Landa, Ph.D.

Authorized translation of the 2<sup>nd</sup> German language edition

Dreher, J. Psychopharmakotherapie griffbereit

© 2016 by Schattauer GmbH, Stuttgart/Germany

© Grada Publishing, a.s., 2017

Cover Photo © allphoto, 2017

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6549. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Olga Štajnrtová

Sazba a zlom Petr Hloušek

Počet stran 216

1. vydání, Praha 2017

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

ISBN 978-80-271-9723-1 (ePub)

ISBN 978-80-271-9722-4 (pdf)

ISBN 978-80-271-0133-7 (print)

**Důležité upozornění:** Medicína podléhá neustálému vývoji, takže všechny údaje, zejména ty k diagnostickým a terapeutickým postupům, mohou odpovídat vždycky jen stavu znalostí v době tisku knihy. Uvedeným doporučením k terapii i volbě a dávkování léčiv byla věnována největší možná pečlivost. Uživatelům se nicméně doporučuje zkontrolovat příbalový leták a odborné informace výrobce a v případě pochyb problematiku konzultovat se specialistou. Sporné otázky sdělte, prosím, ve všeobecném zájmu nakladatelství. Za každou diagnostickou nebo terapeutickou aplikaci, medikaci a dávkování nese odpovědnost uživatel.

Chráněné obchodní názvy (obchodní značky) nejsou v této knize zvlášť označeny. Jestliže takovéto upozornění chybí, není z toho tedy možné usuzovat, že se jedná o nechráněný obchodní název.

Celé dílo, včetně všech jeho částí je chráněno autorskými právy. Jakékoliv využití, mimo ustanovení legislativy autorských práv, je bez písemného souhlasu nakladatelství nepřipustné a trestné. Žádná část díla nesmí být reprodukována v jakékoliv formě bez písemného povolení nakladatelství.

# Obsah

Předmluva ke druhému vydání .....	XI
Úvod .....	1
<b>1 Přehled psychofarmak</b> .....	<b>5</b>
1.1 Výběr psychofarmaka .....	5
1.2 Účinek neurotransmiterů .....	7
1.3 Frekvence předepisování psychofarmak .....	8
<b>2 Antidepresiva</b> .....	<b>11</b>
2.1 Rozdělení .....	11
2.2 Historie .....	11
2.3 Mechanizmy účinku .....	12
2.4 Terapie .....	14
2.4.1 Deprese .....	14
2.4.2 Úzkostné poruchy .....	16
SNRI, SSRI .....	17
Pregabalin .....	17
Benzodiazepiny .....	17
2.4.3 Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) .....	19
2.4.4 Somatoformní poruchy .....	21
Psychoterapie .....	21
SNRI, SSRI nebo tricyklická antidepresiva .....	21
Léčba bolesti .....	21
Benzodiazepiny .....	22
2.5 Třídy účinných látek .....	22
2.5.1 SSRI .....	22
2.5.2 SNRI .....	23
2.5.3 NARI .....	23
2.5.4 Tricyklická a tetracyklická antidepresiva .....	23
2.5.5 Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) .....	24
2.6 Účinné látky .....	25
2.6.1 Citalopram .....	25
2.6.2 Escitalopram .....	28
2.6.3 Venlafaxin .....	30
2.6.4 Duloxetin .....	32
2.6.5 Vortioxetin .....	34

2.6.6	Mirtazapin .....	35
2.6.7	Agomelatin .....	37
2.6.8	Amitriptylin .....	39
2.6.9	Moklobemid .....	40
2.7	Nežádoucí účinky .....	42
2.7.1	Serotoninový syndrom .....	42
2.7.2	Antidepresiva a suicidalita .....	44
2.7.3	Syndrom z vysazení .....	44
2.8	Které antidepresivum dám komu? .....	45
<b>3</b>	<b>Neuroleptika .....</b>	<b>48</b>
3.1	Rozdělení .....	48
3.1.1	Chemická struktura .....	49
3.1.2	Neuroleptická potence .....	49
3.1.3	Různé nežádoucí účinky .....	49
	Typická neuroleptika .....	49
	Atypická neuroleptika .....	50
3.2	Historie .....	50
3.3	Antipsychotika .....	52
3.3.1	Mechanismy účinku .....	52
3.3.2	Receptorové vazebné profily .....	53
3.3.3	Terapie .....	58
	Psychóza .....	58
	Delirium .....	59
	Psychotická deprese .....	59
3.3.4	Exkurz: Studie CATIE .....	60
3.3.5	Účinné látky .....	61
	Benperidol a haloperidol .....	61
	Risiperidon .....	62
	Olanzapin .....	64
	Aripiprazol .....	66
	Amisulprid .....	69
	Kvetiapin .....	70
	Ziprasidon .....	73
	Sertindol .....	75
	Klozapin .....	78
3.3.6	Depotní neuroleptika .....	81
3.3.7	Které antipsychotikum dám komu? .....	84
3.4	Sedativa .....	87
3.4.1	Promethazin .....	87

3.4.2	Opipramol .....	88
3.5	Léčba abnormálních pohybů .....	90
3.5.1	Tiaprid .....	90
3.6	Nežádoucí účinky a interakce .....	92
3.6.1	Extrapyramidové syndromy (EPS) .....	92
3.6.2	Akatázie .....	93
3.6.3	Metabolický syndrom .....	94
	Obvod pasu jako hlavní kritérium .....	94
3.6.4	Agranulocytóza .....	96
3.6.5	Prodloužení intervalu QTc .....	97
<b>4</b>	<b>Thymoprofylaktika (stabilizátory nálady) .....</b>	<b>101</b>
4.1	Thymoprofylaxe .....	101
4.2	Terapie .....	102
4.2.1	Manická epizoda .....	102
4.2.2	Depresivní epizoda .....	103
4.3	Účinné látky .....	104
4.3.1	Lithium .....	104
4.3.2	Kyselina valproová .....	107
4.3.3	Karbamazepin .....	110
4.3.4	Lamotrigin .....	113
<b>5</b>	<b>Anxiolytika .....</b>	<b>115</b>
5.1	Neuroleptika jako anxiolytika .....	115
5.2	Benzodiazepiny .....	115
5.2.1	Ekvivalentní dávky .....	116
5.2.2	Nežádoucí účinky .....	117
5.2.3	Účinné látky .....	118
	Diazepam .....	118
	Lorazepam .....	120
<b>6</b>	<b>Hypnotika .....</b>	<b>122</b>
6.1	Doxylamin .....	122
6.2	„Z“ látky .....	123
6.2.1	Zolpidem .....	124
6.2.2	Zopiklon .....	125
<b>7</b>	<b>Terapie ADHD .....</b>	<b>127</b>
7.1	Atomoxetin .....	127
7.2	Methylfenidát .....	129

<b>8</b>	<b>Požitkové látky</b> .....	133
8.1	Alkohol .....	133
8.2	Nikotin .....	138
8.3	Kofein .....	141
<b>9</b>	<b>Nelegální návykové látky</b> .....	144
9.1	Heroin .....	145
9.2	Kokain .....	156
9.2.1	Hydrochlorid kokainu .....	157
9.2.2	Crack .....	157
9.3	Amfetaminy .....	158
9.3.1	Amfetamin: speed, pep .....	161
9.3.2	MDMA .....	162
9.3.3	Metamfetamin .....	162
9.4	Konopí (Cannabis) .....	164
9.5	Kyselina gama-hydroxymáselná (GHB) .....	166
<b>10</b>	<b>Gerontopsychiatrie</b> .....	168
10.1	Voda .....	168
10.2	Dávkování léčiv .....	169
10.3	Terapie deliria ve stáří .....	170
10.4	Antidementiva .....	172
10.4.1	Rozdělení .....	172
10.4.2	Mechanismus účinku .....	172
	Inhibitory acetylcholinesterázy .....	172
	Antagonista NMDA receptoru .....	173
10.4.3	Terapie .....	173
	Alzheimerova choroba .....	174
	Směšená demence .....	174
	Vaskulární demence .....	175
	Frontotemporální demence .....	175
	Demence u Parkinsonovy choroby .....	175
	Demence s Lewyho tělísky .....	175
10.4.4	Účinné látky .....	175
	Galantamin .....	175
	Donepezil .....	176
	Rivastigmin .....	177
	Memantin .....	178
10.4.5	Nežádoucí účinky .....	179



<b>11 Akutní stavy</b> .....	180
11.1 Farmakoterapie agitovanosti .....	180
11.2 Suicidalita .....	183
<b>12 Lékové interakce</b> .....	185
<b>Slovník pojmů</b> .....	187
<b>Rejstřík</b> .....	193



## Předmluva ke druhému vydání

Předkládané druhé vydání *Psychofarmakoterapie stručně, jasně, přehledně* představuje dosavadní cíl dlouhého vývoje. Kniha byla nejprve koncipována jako skripta pro různé semináře z psychofarmakologie při vzdělávání lékařů, psychologů a lékařského personálu.

Některé z použitých textů jsem potom zveřejnil na svém blogu [www.psychiatrietogo.de](http://www.psychiatrietogo.de), kde stejně jako dřív probíhá živá diskuse. Chtěl bych srdečně poděkovat čtenářům za podněty, návrhy a osobní zkušenosti v komentářích blogu, z nichž vzešlo mnoho myšlenek, které jsem v průběhu času zaznamenával.

Kniha se potom postupně rozvíjela ve spolupráci s mnoha přáteli a kolegy, ze kterých bych zde chtěl obzvlášť jmenovat farmakologa Hartmuta Reinbolda, své kolegyně, dr. Carolinu Geyerovou a dr. Ulriku Klossovou, a své přítelkyně, Ingrid Hilmesovou a Karen Bensmannovou.

Díky odborné redakci dr. Julie Fiedlerové a dr. Claudie Ganterové z nakladatelství Schattauer získala kniha profesionální podobu, která v říjnu 2014 vyústila v první vydání.

Psychofarmakoterapie podléhá neustálým změnám. Používané látky jsou kontinuálně sledovány a znovu hodnoceny. Nezřídka se objevují nové poznatky o nežádoucích účincích, které mají výrazný vliv na preskripční chování. Potěšitelný dobrý ohlas prvního vydání *Psychofarmakoterapie stručně, jasně, přehledně* mi umožňuje již po jednom roce předložit na mnoha místech aktualizované a přepracované vydání, aniž by se přitom změnil charakter knihy.

Mému bývalému školiteli panu prof. dr. Gerdu Lauxovi srdečně děkuji za jeho podněty k přepracování prvního vydání, které jsou začleněny v tomto vydání novém.

Ve druhém vydání jsem ještě výrazněji popsal osobní preskripční praxi a osobní hodnocení, takže se na konci každé kapitoly, která se týká léčiva, nachází část „Můj osobní závěr“. Tyto části knihy sice nejsou vědecky podepřené, budou ale snad užitečné při poznávání popsaných látek a k vlastní první orientaci. Cílem knihy je to, abyste jako čtenáři v konečném důsledku sami došli, na podkladě zprostředkovaných znalostí, k vlastnímu hodnocení a odhadu. K tomu je pro předepisujícího lékaře zapotřebí především zkušenost a vůle přesně pozorovat žádoucí a nežádoucí účinky způsobené lékem. Pro začátek této cesty se rád nabízím jako průvodce.

*Krefeld, únor 2016*  
*Jan Dreher*

## **Poznámka**

Údaje o schválení přípravku pro konkrétní indikace jsou v této knize uvedeny v souladu se stavem ve Spolkové republice Německo (SRN). Vzhledem k tomu, že SRN i Česká republika jsou členské státy Evropské unie, je situace v oblasti schválených indikací obvykle velmi podobná nebo stejná. Přesto výslovně upozorňujeme na nutnost ověřit si u každého přípravku přesný a aktuální stav v České republice v odpovídajícím odborném zdroji, například v SPC.

# Úvod

## Co je to psychofarmakologie?

Šálek kávy po ránu, tableta proti depresi po snídani, cigareta na autobusové zastávce, sklenka vína večer, tableta na spaní: většina z nás užívá opakovaně látky, které přímo nebo nepřímo ovlivňují mozek. Přitom, abychom dosáhli požadovaného účinku, často užíváme tyto látky cíleně. Káva nás má povzbudit, víno uvolnit, tableta na spaní navít.

Psychofarmakologie se zabývá léky, požitkovými látkami a drogami. Všechny tři skupiny účinných látek mají vliv na mozek, na psychické procesy a stavy. Účinek je obvykle řízený, plánovaný, ovlivnitelný a popsateľný.

*Poznámka překladatele: Výrazem „droga“ je v české farmakologické terminologii nejčastěji míněna konzervovaná celá rostlina nebo její část, případně její produkt. V obecnějším slova smyslu se pojem „droga“ používá pro označení psychotropní nebo návykové látky. V německém originálu je výraz droga používán právě v tomto druhém smyslu a překladatel to respektoval.*

V terapii psychiatrických onemocnění chceme použitým psychofarmakem zcela cíleně určitým způsobem ovlivnit mozek, abychom zmírnili nebo odstranili potíže způsobené chorobou.

V této knize popisují nejprve psychiatrické léky, neboť ty tvoří těžiště.

Dále se budu zabývat popisem nejdůležitějších požitkových látek (alkohol, nikotin, kofein) z hlediska farmakologie a současně proběru možnosti medikamentózní podpory odvykání při závislosti na těchto látkách.

Nakonec vám představím nejčastější drogy, které hrají roli v psychiatrických diagnózách. Užívání určitých drog jde pravidelně ruku v ruce s některými psychickými poruchami, které můžete lépe pochopit, když porozumíte farmakologii těchto látek.

## Jednotlivá léčiva

Psychofarmaka v této knize rozdělují do pěti hlavních skupin, které reflektují pět hlavních účinků psychiatrických léků: antidepresiva, antipsychotika, stabilizátory nálady, anxiolytika a sedativa.

Po přehledu příslušných skupin následuje rozdělení do účelných podskupin. Podskupiny antidepresiv jsou např. SSRI, SNRI, tricyklika a inhibitory MAO. Pak následuje charakteristika jednotlivých typických a významných zástupců těchto podskupin. Přitom se pokusím objasnit, kdy ten který přípravek předepisují, jakou s ním mám zkušenost a jak jej hodnotím. Když se seznámíte s preparátem z jedné podskupiny, můžete na základě těchto znalostí přistupovat k ostatním látkám z této podskupiny. Já sám jsem přesvědčen o tom, že dvě různé substance jedné podskupiny se od sebe liší mnohem méně, než se člověk v mnoha případech domnívá.

V psychofarmakologii je lépe znát jen několik málo látek, tyto však důkladně. Nejprve sbírejte zkušenosti s nějakým standardním přípravkem. Spektrum vám známých přípravků můžete rozšířit ve druhém kroku. Výběr zde představených látek je přizpůsobený tak, abyste se mohli nejprve soustředit na základní substance a s dalšími se seznámit později.

Chtěl bych výslovně upozornit na to, že jak výběr, tak hodnocení léčiv vyplývají z mé osobní zkušenosti. Každý čtenář si musí o různých látkách a jejich slabých i silných stránkách vytvořit svůj vlastní obraz. Nicméně doufám, že vám se svým velmi osobním hodnocením poskytnu odrazový můstek a významné vodítko pro vaše úvahy.

## Cílová skupina

Tato kniha je určena nastávajícím psychiatrům, psychologům, psychotherapeutům, praktickým lékařům, internistům, nemocničnímu personálu, ošetrovatelům, rodinným příslušníkům pacientů a pacientům.

Nastávajícím psychiatrům přináší přehled o všech informacích relevantních k tomu, aby se mohli zorientovat v houštině různých přípravků a nalézt cestu pro samostatné používání psychofarmak v psychiatrické péči.

Tato kniha je učebnice uvádějící do problematiky a je orientovaná na praxi. Odlišuje se od mnoha jiných dostupných učebnic psychofarmakologie tím, že vědomě upouští od úplnosti a z velké míry od teoretických základů. Zcela se soustřeďuje na praktické a pro všední dny důležité znalosti, které jsou zapotřebí k porozumění a samostatnému provádění medikamentózní terapie psychických poruch.

Kniha je určena také všeobecným lékařům, internistům, lékařům v nemocnici a všem ostatním lékařům, kteří se chtějí lépe zorientovat v oblasti psychofarmak. Psychofarmaka náleží k nejčastěji předepisovaným léčivům vůbec; počínaje široce užívanými antidepresivy až

po hypnotika a sedativa. Znalost indikace, nežádoucích účinků a interakcí těchto běžně předepisovaných látek jsou důležité pro všechny lékaře.

Knihy má dále sloužit jako orientační pomůcka pro sociální pracovníky, ošetřovatele a všechny, kteří působí v oblasti psychiatrie. Když zahájíte svůj první den na psychiatrickém oddělení a podíváte se do skříně s léky, budete po přečtení této knihy již mnoho přípravků znát a další můžete do skupiny vám známých léků rychle přiřadit.

Konečně je tato kniha vhodná (alespoň z větší části) také pro pacienty, jejich rodinné příslušníky a všechny ostatní, kteří mají zájem proniknout do problematiky trochu hlouběji. Znalost lékařské preskripční praxe vám může pomoci vytvořit si mnohem rozmanitější obraz o různých přípravcích, jejich zvláštních oblastech použití, ale také o jejich častých nežádoucích účincích a rizicích.

## **A nyní si to pořádně užijte!**

Doufám, že těm, kteří se zajímají o psychofarmakologii, umožním touto knihou lepší orientaci. Chtěl bych zprostředkovat základní porozumění tomu, jak psychofarmaka působí na mozek, jak na něj nepůsobí, a co je nutné mít na zřeteli. Mým zvláštním přáním je představit všechna témata srozumitelně a přitom diferencovaně. Použil jsem k tomu formu výkladu, která je vyzkoušená na mnoha seminářích a workshopech. Velmi se těším na vaše podněty a připomínky, jednoduše mi pošlete e-mail na adresu [psychopharmakologie@icloud.com](mailto:psychopharmakologie@icloud.com).





# 1 Přehled psychofarmak

Knihu začneme psychofarmaky v užším slova smyslu. Potom přejdeme na požitkové látky a drogy.

Psychofarmaka patří k nevíce předepisovaným léčivům vůbec a mezi psychofarmaky zauímají z hlediska frekvence předepisování zdaleka nejpřednější místo antidepresiva. V této knize bych vám chtěl podat přehled, které skupiny léčiv existují, jak působí a zprostředkovat vám charakteristiku některých významných zástupců z každé skupiny. Kromě toho bych rád objasnil ty skutečnosti, které jsou potřebné pro samostatnou orientaci na poli farmakologie v psychiatrii.

Dříve bylo obvyklé klasifikovat psychofarmaka na základě jejich chemické struktury. Pro chemiky a farmakology je to stále zajímavé, u psychiatrů je to relevantní pouze v některých speciálních případech. Rozdělení podle aktivity na receptorech nervových buněk je již důležitější, neboť něco vypovídá o očekávaných žádoucích i nežádoucích účincích. Pro psychiatry je však nakonec významné jen jedno dělení: podle klinického účinku.

V psychofarmakologii se projevuje následujících **pět hlavních účinků**, podle kterých se látky dělí na:

- antidepresiva
- antipsychotika
- stabilizátory nálady
- anxiolytika
- sedativa

Kromě toho existují substance pro určité, velmi úzce ohraničené oblasti, jako je substituce návykových látek, léky pro odvykací léčbu a některé další, kterými se ještě budeme zabývat podrobněji.

Hypnotika zauímají do určité míry zvláštní postavení. Patří mezi ně benzodiazepiny, látky benzodiazepinům podobné nebo sedativa, která jsou užívána s úmyslem vyvolat spánek. Kvůli jejich častému předepisování jsem jim věnoval vlastní kapitolu.

## 1.1 Výběr psychofarmaka

Postup při výběru psychofarmaka je vícestupňový: Nejprve je nutné při klinickém vyšetření zjistit **anamnézu** a **aktuální psychický stav**.

Ten vypovídá o přítomnosti poruch a symptomů a v jaké jsou kombinaci a závažnosti.

Z toho již často vyplývá **diagnóza**, někdy jsou nutná doplňující vyšetření pomocí přístrojů, ta ale velmi často slouží pouze k tomu, aby bylo možné vyloučit jako příčinu určité psychiatrické symptomatiky somatické onemocnění. Psychopatologický nálezn a diagnóza potom ukazují cestu k terapii, v daném případě také k farmakoterapii. Ta se řídí mnohem častěji povahou, závažností a kombinací obtíží než souhrnnou diagnózou. To je nutné mít na zřeteli, protože postup v somatické medicíně je často odlišný.

Jedno ze základních pravidel v medicíně říká, že je nejprve nutné stanovit diagnózu, od které se potom odvíjí terapie. Jestliže má lékař k dispozici přesnou diagnózu, vyplývá z ní právě tak jasná terapie. Tedy – infekce močových cest způsobená patogenem XY, tudíž terapie antibiotikem Z. To funguje ve většině případů.

V psychofarmakologii tomu tak většinou není, ačkoliv i zde je nutné diagnózu si na začátku ujasnit. To ovšem zdaleka nestačí.

Diagnóza „psychóza“ například naznačuje, že by v medikaci mělo být zastoupeno neuroleptikum. Víc nic. Terapie se zaměřuje mnohem více na psychopatologický nálezn. Jestliže zjistím, že pacient má výrazné imperativní sluchové halucinace, je úzkostný a projevuje velký psychomotorický neklid, podám mu rychle působící vysoce potentní neuroleptikum v dostatečně vysoké dávce proti halucinacím a spolehlivě účinný benzodiazepin v dostatečné dávce proti úzkosti a neklidu. Velikost dávky se v prvním kroku řídí podle závažnosti symptomatiky a také v dalším průběhu se zaměřím, pokud jde o dávku a volbu preparátu, na účinek. Dostaví-li se v očekávaném čase dostatečný účinek, jsou dávka i výběr přípravku adekvátní. Jestliže není účinek dostačující, musí být v daném případě dávka zvýšena. Jestliže je účinek příliš silný, jako např. silná sedace po podání benzodiazepinů, je nutné dávku snížit.

Prakticky všechny třídy psychofarmak jsou použitelné při více než jen jedné diagnóze. Tak se vysoce potentní neuroleptika známá spíše jako „antipsychotika“ nepodávají pouze u psychóz schizofrenního okruhu, ale i u psychotické deprese. Antidepresiva se nepředepisují pouze pro terapii deprese, ale i u úzkostných poruch a obsedantně-kompulzivní poruchy. Zklidňující léčiva a anxiolytika mohou mít indikaci prakticky u všech psychických poruch.

Psychofarmakoterapie se tedy primárně orientuje podle symptomů, nikoliv primárně podle diagnózy.

To je důležité si ujasnit, protože některé symptomy se velmi rychle mění a potom by také mělo být rychle přizpůsobeno psychofarmakologické ošetření. Pacient, který již není úzkostný a neklidný, nepotřebuje dále benzodiazepiny. Přirozeně není možné vysadit benzodiazepiny po delším podávání náhle, avšak pacient je potřeby právě tak málo, jak málo potřebuje analgetika pacient, který už nemá bolesti. Nepotřebuje je.

## 1.2 Účinek neurotransmiterů

Nervové buňky komunikují pomocí neurotransmiterů. Informace přenášená mezi buňkami se nicméně nenachází v přenašeči jako takovém, ale je určena tím, které neurony přenašeč ovlivňuje. Když například neuron v sítnici vlevo dole zodpovědný za rozpoznání červené barvy přenáší impuls ve směru optického kortexu – lhotejnosto jaký neurotransmitter pro tento účel využívá – je potom dodána informace: „Vlevo dole se nachází červený bod.“

Nejčastěji využívaným neurotransmiterem v mozku je GABA (kyselina gama-aminomáselná). Jiné neurotransmitery v mozku jsou například serotonin, noradrenalin a dopamin. Mimoto existuje ještě velké množství jiných významných neurotransmiterů, neuromodulačních peptidů a hormonů.

Pro psychofarmakologii je dobré, že určité přenašeče mají v určitých funkčních oblastech zvláštní distribuci. Noradrenalin je aktivní zejména v oblastech mozku, které souvisejí s regulací bdělosti. Serotonin je využíván obzvláště v limbickém systému. To umožňuje některé cílené farmakologické zásahy, které ovšem nikdy nejsou skutečně precizní. Nejzřetelnější je to u neurotransmiteru dopaminu. Dopamin je látka, která pomáhá při rozpoznání věcí, které jsou chápány jako obzvláště důležité. Když jsem například ztratil klíč a při jeho hledání uvidím, že se něco nachází pod ubrouskem, potom určitá oblast mého mozku vyplaví dopamin, čímž naznačí, že došlo k vjemu něčeho důležitého. Podívám se pod ubrousek, a když tam klíč najdu, budu mít radost a na jiném místě v mozku – v systému odměny – se znovu vyplaví dopamin.

Při psychóze je tento dopaminergní systém zesíleně aktivní. Věci, které pro zdravého člověka nemají žádný zvláštní význam, jsou nyní naplněny neexistujícími významy. Tak může nemocnému připadat každý náhodně pozorovaný rozhovor dvou neznámých kolemjdoucích na ulici jako spiknutí, ze kterého mu plyne největší nebezpečí.

Účinná terapie psychózy spočívá v tlumení aktivity dopaminergního systému. To vede ke zmírnění psychotických symptomů, např. chybného hodnocení vlastně nedůležitých věcí. Vede to ale také k tomu, že člověk není schopen v obvyklé míře pociťovat radost, protože i systém odměny je odkázaný na dopamin.

V určité oblasti mozku jsou dopaminergními neurony také řízeny pohyby těla. To je známé u pacientů s Parkinsonovou chorobou, u kterých se v důsledku tohoto onemocnění v centru pohybu vyplavuje příliš málo dopaminu. Jestliže nyní inhibujeme účinek dopaminu v mozku s cílem léčit psychózu, blokuje dopaminový účinek na dávkou závislým způsobem nutně také ve všech jiných mozkových oblastech, takže se v případě blokády tohoto dopaminergního přenosu mohou objevit poruchy pohybu a ztráta prožitku radosti.

Psychofarmakologické intervence mohou vždy zasáhnout pouze určité systémy. Jestliže má systém vlivem nemoci příliš slabou nebo příliš silnou aktivitu, může vést zásah v tomto systému k normalizaci. Je ovšem vždy nutné zohlednit, ve kterých jiných systémech bude zvolená medikace také působit a jak je ovlivní.

## 1.3 Frekvence předepisování psychofarmak

Nejčastěji předepisovanými psychofarmaky jsou antidepresiva, jmenovitě citalopram, venlafaxin a mirtazapin.

Psychofarmaka patří k často předepisovaným lékům. Abychom se mohli rozhodnout, se kterými léky by se měl člověk bezpodmínečně seznámit, je užitečné nahlédnout do zprávy o jejich předepisování (Schwabe a Paffrath, 2015). Tato zpráva referuje o předepisování léků praktickými lékaři. V tabulce 1.1 je výčet nejčastěji předepisovaných psychofarmak v Německu v roce 2014.

**Tab. 1.1** Top 10 předepisovaných psychofarmak v roce 2014 v Německu

Účinná látka	Miliony DDD za rok
citalopram	326,4
venlafaxin	175,3
mirtazapin	174,1
sertralin	105,0
amitriptylin	90,2
opipramol	80,0
fluoxetin	59,7
duloxetin	60,5
escitalopram	54,9
kvetiapin	54,0

DDD = „defined daily dose“ = počet předepsaných definovaných denních dávek

*Pozn. překladatele: Názvy látek uvedených v knize jsou sjednoceny podle Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků (AISLP stav k 1. 1. 2015).*

Tabulka u uvedených látek udává počet předepsaných definovaných denních dávek („defined daily doses“, DDD) v milionech. Definovaná denní dávka například pro citalopram je 20 mg. Tabulka uvádí, že citalopramu bylo předepsáno 326,4 milionů denních dávek. Jestliže předpokládáme, že každý pacient, který dostal citalopram, užíval tuto látku celý rok, tzn. 365 dnů, vyplývá z toho, že tímto lékem bylo celý rok ošetřováno 0,89 milionů lidí ( $326,4 \text{ mil.} / 365 = 0,89 \text{ mil.}$ ). Když budeme dále předpokládat, že průměrná doba užívání obnášela 4 měsíce, což je mnohem realističtější, byla v roce 2014 v Německu ze zákonného zdravotního pojištění hrazena léčba citalopramem u 2,67 milionů lidí ( $3 \times 0,89 \text{ mil.}$ ). Prvních devět míst v tabulce nepřekvapí. **Antidepresiva** jsou s nárůstem nejčastěji předepisovaná psychofarmaka, protože deprese a úzkostné poruchy patří mezi nejčastější psychické poruchy.

Pro netto náklady existuje zcela jiné pořadí. Seřazeno podle obrátu v ► tabulce 1.2.

Tab. 1.2 Předpis psychofarmak podle netto nákladů v Německu v roce 2014

Pořadí podle obratu	Pořadí podle předpisu	Přípravek	Účinná látka	Předpisy (miliony)	Netto náklady* (miliony)
18	124	Cymbalta®	duloxetin	0,93	197
27	448	Abilify®	aripiprazol	0,28	151
57	843	Risperdal®	risperidon	0,14	81
61	884	Xeplion®	paliperidon	0,13	77
82	509	Seroquel®	kvetiapin	0,25	63
129	416	Valdoxan®	agomelatin	0,30	46
133	329	Cipralex®	escitalopram	0,38	46
136	54	Citalopram dura®	citalopram	1,72	45
178	309	Quetiapin AbZ	kvetiapin	0,40	35
199	127	Venlafaxin Heumann	venlafaxin	0,91	31

\*netto náklady = obrat po odečtení zákonných srážek výrobce a lékárny, ale včetně DPH

## Literatura

Zdroj pro tab. 1.1: Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2015. Aktuelle Daten, Kosten Trend und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Zdroj pro tab. 1.2: Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2015. Aktuelle Daten, Kosten Trend und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. Sloupec „Pořadí podle obratu“ pochází z databáze Svazu zdravotních pojišťoven v Německu (GKV-Arzneimittelindex).

## 2 Antidepressiva

Antidepressiva jsou nejčastěji předepisovaná psychofarmaka. Proti depresivním symptomům působí s latencí 2–6 týdnů. Nejsilnější účinek mají antidepressiva při velmi těžkých depresích a při depresích, které byly dříve klasifikovány jako endogenní, tedy depresích, které primárně nejsou následkem akutních zatěžujících životních okolností.

Antidepressiva působí také u úzkostných poruch a obsedantně-kompulzivní poruchy, ovšem později a často jsou nutné vyšší dávky.

### 2.1 Rozdělení

Tab. 2.1 Rozdělení antidepressiv

Třída účinných látek	Zkratka	Účinné látky (příklady)
selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	SSRI	citalopram, escitalopram, vortioxetin, fluvoxamin
selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu	SNRI	venlafaxin, duloxetin
selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu	NARI	reboxetin
inhibitory monoaminoxidázy	IMAO	moklobemid
tricyklická a tetracyklická antidepressiva		amitriptylin, maprotilin
agonisté melatoninu		agomelatin

### 2.2 Historie

První antidepressiva, která našla využití v medicíně, jsou dnes známá pod názvem **tricyklická antidepressiva**. Prominentním, ještě dnes velmi často předepisovaným zástupcem je amitriptylin. Ve vysokých dávkách působí antidepressivně, ovšem již při středních dávkách má často výrazné nežádoucí účinky, jako je sucho v ústech nebo únava.

Později se do popředí dostaly **SSRI** („selective serotonin reuptake inhibitors“, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; ► kap. 2.5.1; ► Slovník pojmů). Dnes je nejčastěji předepisovanou látkou ze skupiny SSRI citalopram.

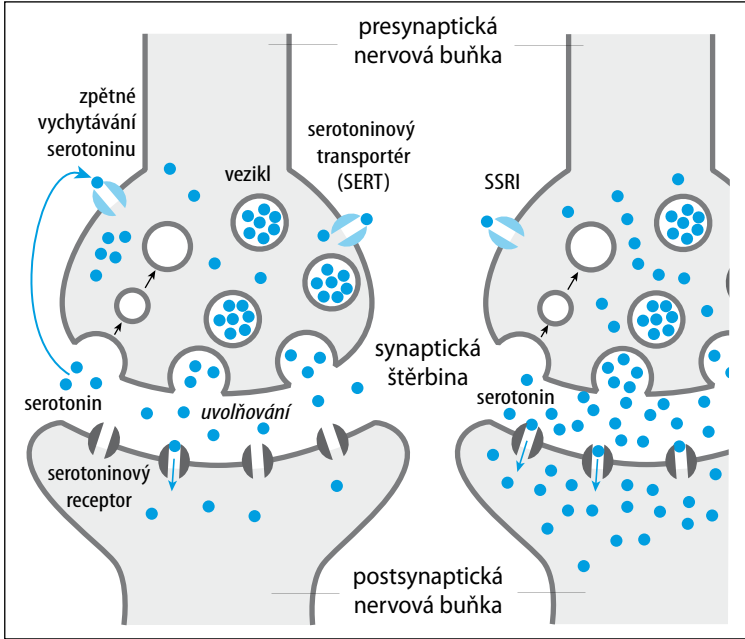
**SNRI** („serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors“, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; ► kap. 2.5.2; ► Slovník pojmů) představují do jisté míry rozšíření spektra účinku.

**Inhibitory MAO** zaujímaly dříve menší, ale důležitou část preskripce, v současné době se z nich stala léčiva, která se kvůli svým závažným nežádoucím účinkům používají jen tehdy, když neúčinkují všechny ostatní účinné látky.

## 2.3 Mechanizmy účinku

Serotonin je neurotransmitter vyskytující se zejména v limbickém systému. Ukázalo se, že když se zvýší koncentrace serotoninu v synaptické štěrbině, deprese poleví rychleji. SSRI fungují následovně: za normálních okolností se z presynaptického neuronu uvolňují malé měchýřky (vezikly) se serotoninem. Uvolněný serotonin se tak dostane do synaptické štěrbině. Aktivuje serotoninové receptory na druhém, postsynaptickém neuronu a tím dojde k přenosu signálu. Část serotoninu je v synaptické štěrbině odbourána pomocí monoaminoxidáz (MAO) na neúčinné aminokyseliny nebo je recyklována presynaptickým neuronem. V tomto případě je molekula serotoninu přijata zpět a znovu uskladněna ve veziklu. Pro tento zpětný příjem má presynaptická buňka transportní proteiny a SSRI tyto transportní proteiny inhibují. To vede k tomu, že serotonin zůstává v synaptické štěrbině déle a tím má delší dobu šanci, že aktivuje serotoninový receptor na postsynaptické buňce. Koncentrace serotoninu v synaptické štěrbině tedy stoupá a účinek serotoninu se zvyšuje (► obr. 2.1).





**Obr. 2.1** Mechanismus účinku SSRI

Účinek antidepresiv nespočívá pouze ve zvýšení koncentrace serotoninu v synaptické šterbině. To se objevuje během několika hodin po podání tablety. Depresivní symptomy však odezní nejdříve několik týdnů po zahájení terapie. To naznačuje, že kromě zvýšení koncentrace serotoninu musí existovat i další mechanismy, které zprostředkovávají vlastní účinek. Je známo, že takzvaný „second messenger“ a „third messenger“ vyvolávají intracelulárně změněnou transkripci určitých genů. Je také dokázáno, že antidepresiva modulují tvorbu nových synapsí. Celý řetězec účinku antidepresiv ještě není v konečném důsledku úplně objasněn.

## 2.4 Terapie

### 2.4.1 Deprese

#### Léčba deprese

- vytvoření vztahu důvěry
- diagnostika: somatické vyšetření, podrobné vyšetření krve, EKG, při neobvyklých konstelacích CT nebo MR mozku
- diagnostické zařazení (unipolární, nebo bipolární porucha?)
- rozhodnutí o antidepresivu
- rozhodnutí o stabilizátoru nálady
- rozhodnutí o anxiolytiku
- psychoedukace
- psychoterapie

Léčba depresivní epizody vyžaduje nejprve pečlivou **diagnostiku**. Ta začíná důkladným somatickým vyšetřením, podrobným vyšetřením krve, včetně hodnoty štítné žlázy, hladiny železa a zánětlivých markerů. Z přístrojových vyšetření je každopádně nutné EKG, při neobvyklém průběhu také CT mozku (► Slovník pojmů) nebo MR mozku (► Slovník pojmů). Podle situace mohou být nezbytná další vyšetření.

Tato vyšetření slouží převážně k *vyločení somatického onemocnění*, které by mohlo zapříčinit depresivní symptomatiku. Psychiatrická diagnostika se v užším smyslu opírá o anamnestické údaje a psychický stav.

Při léčbě deprese hraje velkou roli, jestli se jedná o klasickou depresivní epizodu, která zdánlivě přišla z čistého nebe a dříve se označovala jako *endogenní deprese*, nebo zda se jedná převážně o *reakci* na prožitek, např. na těžkou životní událost. V Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů MKN-10 se obě poruchy nerozlišují.

Endogenní deprese zpravidla odpovídají lépe na medikamentózní terapii. Při reaktivních depresích je typicky účinnější psychoterapie, případně v kombinaci s antidepresivem v mírných dávkách.

Důležité je ale i *rozlišování mezi bipolární a unipolární depresí*. Je velmi jednoduché. Pacienti s bipolární poruchou mají v anamnéze alespoň jednu zřejmou manickou nebo hypomanickou epizodu. Přitom

nebereme zřetel na docela lehká hypomanická kolísání přímo v návaznosti na dlouhou a těžkou depresi ani na medikamentózně vyvolané mánie nebo hypománie. Pacienti s bipolární poruchou mají užitek ze **stabilizátorů nálady**, jako je **lithium nebo kyselina valproová**. Pacienti s čistou unipolární depresí je zpravidla nepotřebují. V ojedinělých případech, jestliže první terapeutické kroky nejsou dostatečně účinné, mohou nicméně profitovat z augmentace (► Slovník pojmů) lithiem.

Jestliže do 4 týdnů od zahájení terapie nedojde k žádnému zlepšení, jsou na místě úvahy o *změně antidepresiva*.

#### Průběh terapie při podání antidepresiva

- V prvních 2 *týdnech* pacient výrazně pociťuje nežádoucí účinky antidepresiv, požadovaný účinek často ještě není rozpoznatelný.
- Ve 3. a 4. *týdnu* je často popisován vnitřní neklid ve smyslu nepřijemného napětí. Tento neklid je těžké snášet, je ale spolehlivou předzvěstí nadcházejícího uzdravení. Obzvláště v této fázi se mohou se zesílenou intenzitou objevit sebevražedné myšlenky, které vyžadují pečlivé posouzení.
- Zlepšení nálady subjektivně rozpoznatelné i pro pacienta se často objevuje teprve *během 3.–6. týdne*.

#### Antidepresivní terapie při reaktivní depresi

Paní R., dvaatřicetiletou matku dvou malých dětí, opustil po přibývajících sporech manžel a ona se nyní musí o děti starat převážně sama. Protože musí své děti vyzvedávat z mateřské školy v určitou dobu, nemůže pracovat přesčas. Její nadřízený na ni ale kvůli tomu vyvíjí tlak. Rozvinula se u ní vzrůstající deprese z vyčerpání a výrazné poruchy spánku.

V tomto případě stojí zcela v popředí psychoterapie a rozvážná úprava životní situace – snad i se silnější podporou od ostatních a jistou účastí rozvedeného manžela při zaopatřování dětí. Předpis antidepresiva zde neřeší žádný problém. Podání antidepresiva se sedativním účinkem v mírné dávce na noc – např. mirtazapin 0-0-0-15 mg – může však vést ke zlepšení spánku a podpořit uzdravení z depresivní epizody. Pacientka by ovšem neměla nabýt dojmu, že musí čekat pouze na účinek léku a pak bude zase vše lepší.

### Antidepresivní terapie při endogenní depresi

Paní E., vdaná obchodnice, věk 52 let, referuje o čtvrté depresivní epizodě v rámci své deset let existující recidivující deprese. Čtyři týdny je bez zjevného vnějšího důvodu opět bez chuti něco podnikat, má smutnou náladu, trpí poruchami spánku a sníženou chutí k jídlu. Při předchozích depresivních epizodách citalopram neúčinkoval, ale při posledních dvou epizodách jí dobře pomohl venlafaxin v dávce 225 mg. Vysadila ho ale již před 6 měsíci.

Pacientka opět dostává venlafaxin, dávka je postupně zvýšena na 225 mg. Na noc je přidáno 7,5 mg mirtazapinu, pro zlepšení poruchy spánku.

### Webový odkaz

*Směrnice S3 „Unipolární deprese“* [16. 11. 2015, platný do 15. 11. 2020]. Dostupné na: [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html)

### 2.4.2 Úzkostné poruchy

#### Terapie úzkostných poruch

- Terapií první volby jsou SNRI jako venlafaxin ve spíše vyšší dávce, např. 150–225 mg denně.
- Alternativně (při horší snášenlivosti SNRI) mohou být také použity SSRI, např. citalopram 40 mg denně.
- Benzodiazepiny by měly být použity pouze tehdy, jestliže to intenzita obtíží zjevně vyžaduje. Dávka by měla být od začátku udržována tak nízká, jak je to možné, a podávání by mělo trvat tak krátce, jak je to možné. Nebezpečí rozvoje závislosti na benzodiazepinech je u pacientů s úzkostnou poruchou krajně vysoké!

Úzkostné poruchy jsou dobře léčitelná onemocnění. Jak psychoterapie, tak farmakoterapie, způsobují u velkého počtu pacientů zřetelné zlepšení. Nejlepší výsledky přitom vesměs poskytuje jejich kombinace (► *Směrnice S3 „Léčba úzkostných poruch“*, odkaz na s. 19).

## SNRI, SSRI

Z hlediska psychofarmakologie spočívá terapie první volby ve vysokých dávkách **SNRI** nebo **SSRI**.

Jako první krok je často předepisován **venlafaxin**, který je pro generalizovanou úzkostnou poruchu schválený. Cílová dávka by se měla pohybovat od 150 do 225 mg denně. Pacienti, kteří předtím trpěli panickými atakami, se jich při medikamentózní terapii často zbavují během 2–4 týdnů. Často trvá 6–10 týdnů, než se úzkostná symptomatika zřetelně sníží a je ve zmenšené míře vnímána i subjektivně. Alternativně volenou medikací k SNRI je často podání SSRI, které jsou nezářídka stejně účinné. Typicky je předepisován **citalopram** v dávce až do 40 mg denně.

## Pregabalin

Pregabalin (Lyrica®) je antiepileptikum, které je od roku 2004 schválené také k léčbě generalizované úzkostné poruchy. Zkušenosti s účinností této látky u generalizované úzkostné poruchy jsou rozdílné. Látka může být v této indikaci nasazena v monoterapii; častěji se s pregabalinem podniká pokus o augmentaci (► Slovník pojmů).

## Benzodiazepiny

Doplňkově ke kauzálně účinné terapii s použitím SNRI nebo SSRI mohou být při zahájení léčby použity také benzodiazepiny. Benzodiazepiny mají tu výhodu, že ihned výrazně snižují míru úzkosti a v důsledku jejich použití také často ihned zcela nebo z velké míry vymizí panické ataky. Jednou z nevýhod jejich použití, kterou nelze podceňovat, je velmi vysoké riziko rozvoje *závislosti* (► tab. 2.1). Existuje zejména to riziko, že pacienti budou v budoucnosti neustále požadovat benzodiazepiny a již nebudou přesvědčeni o prospěšnosti psychoterapie v kombinaci s SSRI.

**!** V průběhu terapie benzodiazepiny není možné použít klasické psychoterapeutické postupy vedoucí k odstranění úzkosti, jako je systematická desenzibilizace nebo zaplavení. U pacientů pod vlivem benzodiazepinů nevzniká *dostačující strachová reakce*, takže nemůže dojít k habituaci.