

Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi

Michaela Fujáková, Miloslav Kopeček

Psychiatrické centrum Praha, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Antidepressiva byla uvedena na trh před 60 lety. Léčebné indikace zpočátku zahrnovaly pouze depresivní poruchu, jejich potenciál je však mnohem širší. Díky rozvoji biochemických a molekulárních metod se v poslední době daří rozpoznat nové mechanismy účinku, stejně jako se přiblížit k etiologii psychopatologických procesů. Kromě teoretických poznatků se článek věnuje klinickému použití antidepressiv, možným nežádoucím účinkům, interakcím, jakož i podáváním antidepressiv u specifických populací.

Klíčová slova: antidepressiva, mechanismus působení, interakce a kombinace, nežádoucí účinky, předávkování a vysazení, specifické populace.

Antidepressants – from theory to clinical use

Antidepressants were first introduced to the market nearly 60 years ago. They were initially used to treat depression; however, their potential is currently much broader. The development of biochemical, molecular and cellular techniques to investigate their mode of action helped us to identify the etiology of many other psychopathological processes. In addition to the theoretical knowledge, the clinical usage, possible adverse effects, drug-to-drug interactions as well as indications in specific population groups are discussed in the article.

Key words: antidepressants, mechanism of action, interactions and combinations, adverse effects, overdose and discontinuation, specific population.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(1): 29–37

Úvod

Antidepressiva se řadí mezi léky ovlivňující převážně příznaky deprese. K dalším indikacím antidepressiv se řadí úzkostné poruchy (panická porucha a agorafobie, sociální fobie, obsedantně kompulzivní porucha – OCD, posttraumatická stresová porucha – PTSD, generalizovaná úzkostná porucha – GAD), dále se mohou tyto léky užívat u chronické bolesti a v neposlední řadě mají místo i v léčbě nespavosti a u poruch příjmu potravy. Indikační spektrum antidepressiv je velmi rozsáhlé a nebylo možné je v tomto přehledovém článku zařadit v plném šíři. Proto ani nepřekvapuje, že mezi lety 2003 až 2008 stoupla preskripce těchto léků téměř o 100% (1). Z terapeutického hlediska je tudíž nezbytné znát nejen mechanismus účinku, ale i klinické důsledky a předvídat případně interakce a nežádoucí účinky. Cílem léčby je dosažení plné remise, která může teoreticky nastat v rozmezí od 4 týdnů (v případě deprese) až po 3 měsíce u OCD. Cílem následujícího textu je podat co nejpřehlednější informace o mechanismu působení, interakcích, nežádoucích účincích v ČR užívaných antidepressiv, stejně jako se zaměřit na kombinace a předávkování. Na závěr se budeme věnovat léčbě antidepressivy u specifických skupin populace jako jsou senioři, těhotné ženy, pediatričtí pacienti a zaměříme se i na specifika léčby u jiných tělesných onemocnění.

Historie

Historie antidepressiv začíná již v 70. letech 19. století. V roce 1874 Emil Fischer náhodně

objevil fenylhydrazin, molekulu která v reakci s aldehydem nebo ketonem dává aromatický heterocyklický indol. Později se stal za tento objev nositelem Nobelovy ceny a tzv. hydrazinové deriváty se dodnes používají ve výrobě barviv a farmaceutik. Téměř 40 let poté syntetizovali čestí postgraduální studenti česko-německé Univerzity Karlovy, Hans Meyer a Josef Malley, izonikotinyl hydrazin a publikovali ve své disertační práci (2). Antidepressivní účinky hydrazinových derivátů však byly objeveny až v 50. letech minulého století. První zmínka o antidepressivním účinku hydrazinového derivátu, iproniazidu, padla od Irvinga J. Selikoffa a Edwarda Robitzeka v roce 1952. Pacientům léčených na tuberkulózu se natolik zlepšil stav, že kromě toho, že chtěli co nejdříve opustit sanatorium, se začali navzájem seznamovat a participovat v různých aktivitách (3). Tohoto psychostimulačního "nežádoucího účinku" si u tuberkulózních pacientů později všimli i jiní lékaři (4, 5). V roce 1957, kdy se konal sjezd Americké Psychiatrické Společnosti (APA), Nathan S. Kline se spolupracovníky poprvé prezentoval data o iproniazidu u netuberkulózních pacientů léčených s chronickou psychotickou depresí. Později téhož roku své výsledky publikoval a navrhl název "tělesný energizér" (Physic energizer). Iproniazid, který se řadí do skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO), a jeho pozdější deriváty (izokarboxazid, tranlycypromin, fenelzin) byl koncem 50. let minulého století zaveden v léčbě deprese. K dalšímu rozvoji antidepressiv přispěl opět náhodný "nežádoucí

účinek" imipraminu, který byl původně testován jako antipsychotikum. Zatímco u některých psychotických pacientů zhoršoval symptomatiku, u jiných zlepšoval náladu (6). Později se ukázalo, že imipramin ovlivňuje především zpětné vychytávání noradrenalinu a tudíž zvyšuje jeho dostupnost v synaptické štěrbině. A tak se postupně skládaly molekulární mechanismy deprese a jejich ovlivnění antidepressivy. Druhá polovina 60. let byla ve znamení rozvoje antidepressiv náležící mezi inhibitory monoaminoxidázy A (IMAO) a tzv. tricyklická antidepressiva (TCA). S rozvojem molekulární biologie se koncem 80. let objevil na scéně serotonin a následně nástup selektivních blokátorů serotoninu a jejich derivátů. Počátkem 90. let se objevují antidepressiva s duálními účinky, tzv. blokátory jak serotoninu, tak noradrenalinu (SNRI) nebo dopaminu a noradrenalinu (NDRI).

Mechanismus působení antidepressiv

Téměř všechna antidepressiva účinkují na dysfunkční noradrenergní (NA) a serotoninergní (5-hydroxytryptamin, 5-HT) neurotransmiterové systémy. Na propojenost obou systémů ukazuje i studie, ve které se pacienti odpovídající na léčbu selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) častěji horšili po experimentální depleci serotoninu, zatímco pacienti odpovídající na inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu relabovali po depleci katecholaminů (7).

Tabulka 1. Přehled vybraných antidepresiv

Skupina	Generický název	Název přípravku	Lékové formy	Biologický poločas (v hod.)	Metabolit	Poločas metabolitu (v hod.)
1. TCA	amitriptylin	Amitryptilin	por tbl flm	8–24	nortriptylin	22 – 88
	nortriptylin	Nortrilen	por tbl flm	18–96	10-hydroxynortriptylin	bezvýznamný
	klomipramin	Anafranil	por tbl obd	21	N-demetylklomipramin	36
	dibenzepin	Noveril	por tbl ret	5	není znám	
	dosulepin	Prothiaden	por tbl obd, por tbl flm	14 – 24	desmetyldosulepin (northiaden)	23 – 46
	imipramin	Melipramin	por tbl obd, por tbl flm	24	desipramin	21
	maprotilin	Ludiomil	por tbl flm	43–45	demethymaprotilin	bezvýznamný
	mianserin	Lerivon, Miabene	por tbl flm	17	desmetyl-8-hydroxymianserin	bezvýznamný
2. SSRI	citalopram	Seropram, Cerotor, Cita, Citalac, Citalon, Cita, Zyloram, Pram, Daslan	por tbl flm, por gtt sol	1,5 dne	demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-N-oxid	bezvýznamný
	fluoxetin	Deprex, Defluox, Fluzak, Prozac, Fluoxetin	por cps dur	1–3 dny	norfluoxetin	7–15 dní
	fluvoxamin	Fevarin 50,100	por tbl flm	13–15	bez účinné/minimální aktivity	
	paroxetin	Apo-Parox, Arketis, Parolex, Remood, Seroxat	por tbl flm	24	bez účinné/minimální aktivity	
	sertralin	Sertralin, Asentra, Serlift, Zoloft, Stimuloton, Adjuvin	por tbl flm	24	N-desmethylsertralin	64–104
	escitalopram	Cipralex, Elicea, Escitil, Esoprex	por tbl flm	30	bez účinné/minimální aktivity	
3. SARI	trazodon	Trittico AC	por tbl ret	12	není znám	
4. SNRI	venlafaxin	Efectin, Argofan, Olwexya, Velaxin, Venlafaxin, Molome	por tb pro, por cps rdr, por cps pro, por tbl nob,	2–7	O-desmethylvenlafaxin	11
	milnacipran	Ixel	por cps dur	8	velmi nízká hladina, nerelevantní	
5. NaSSA	mirtazapin	Esprital, Mirzaten, Mirtazapin, Remeron	por tbl flm, por tbl dis	20–40	bez účinné/minimální aktivity	
6. NDRI	bupropion*	Wellbutrin, Zyban	por tbl pro	3–22	hydroxybupropion	20
7. RIMA	moclobemid	Apo-Moclob, Aurorix	por tbl flm	1–2	bez účinné/minimální aktivity	
8. IMAO	tranylcypromin	Parnate (stáhnutý z trhu)	por tbl flm	2,5		
jiná anti-depresiva	tianeptin	Coaxil	por tbl obd	3	není znám	
	agomelatin	Valdoxan	por tbl flm	1–2	bez účinné/minimální aktivity	

* bupropion – mechanismus není zcela znám, předpokládá se inhibice zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu. Studie PET zjistily cca 20% obsazenost dopaminových transportérů v klinicky relevantních dávkách a nezjistily reuptake noradrenalinu; NARI – inhibitoři zpětného vychytávání noradrenalinu; NaSSA – noradrenergní a selektivní serotoninergní antidepresivum; SARI – serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání; SNRI selektivní inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – selektivní inhibitoři zpětného vychytávání; TCA – tricyklická antidepresiva; IMAO – ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A; RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A; NDRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

Role hlavního noradrenergního jádra, locus coeruleus (LC), a jeho projekcí do limbických struktur, frontální a prefrontální oblasti v etiologii deprese byla dlouho neobjasněna. Dříve se předpokládala jeho snížená aktivita, která vede ke snížené hladině NA. Později se však v preklinických studiích prokázalo, že robustní stimulace inhibičních alfa₂ adrenergických receptorů vede k antidepresivnímu účinku (8). Předpokládá se, že optimální noradrenergní stimulace zejména prefrontálního kortexu hraje roli v učení, paměti, pozornosti a emocích (9).

Úloha serotoninu (5-HT) v etiologii deprese zůstává stále nejasná. Zda je příčinou deprese nebo jde o rizikový faktor jejího rozvoje, nebylo

dosud objasněno. Veškerý 5-HT je syntetizován z amino kyseliny L-tryptofanu v hlavním serotoninergním jádře raphe nuclei. Deplece tohoto prekursoru u zdravých dobrovolníků s příbuznými 1. stupně trpících depresí způsobuje depresivní náladu (10), která se však neprojevuje u zdravých dobrovolníků bez psychiatrické hereditu (11). V mozku se vyskytuje celkem 14 různých 5-HT receptorů (7 skupin), z nichž nejdůležitějším pro antidepresiva jsou podtypy 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} a 5-HT_{1A}. Předpokládá se, že antagonismus 5-HT_{2C} a 5-HT_{2A} (společně s antihistaminergním působením) zlepšuje u deprese spánek (mirtazapin,

agomelatin, trazodon) (12). Naopak stimulace postsynaptických 5-HT₂ receptorů zvyšuje noční buzení (SSRI, SNRI).

Význam dopaminergního systému v působení antidepresiv byl dlouho neprobádán. Je známo, že reserpin snižuje hladiny monoaminů a způsobuje depresi. Na druhou stranu administrace L-dopy pacientům s Parkinsonovou nemocí náladu zlepšuje. V současnosti sílí důkazy, že optimálním posílením dopaminergní neurotransmise můžeme snížit jak anhedonii (neschopnost radovat se), tak zlepšit kognici a motivaci (13). Dopamin však hraje roli zejména u psychotických depresí, kde byla zjištěna jeho zvýšená hladina stejně jako

Tabulka 2. Dávkování a plazmatické hladiny vybraných antidepresiv (upraveno dle 67)

Antidepresivum	Počáteční dávka (mg/den)	Standardní dávka (mg/den)	Nejvyšší dávka (mg/den)	Optimální plazmatická hladina (ng/ml)
TCA				
amitriptylin	25–50	150	300	80–200
clomipramin	25–50	150	250	175–450
desipramin	25–50	150	250	100–300
mianserin	30	60–120	180	15–70
nortriptylin	25–50	150	200	70–170
imipramin	25–50	150	300	175–300
maprotilin	25–50	150	225	125–200
dibenzepin	240	480	720	není k dispozici
SSRI				
citalopram	20	20–40		30–130
escitalopram	10	20		15–80
fluoxetin	20	20–40		120–300
fluvoxamin	50	50–150		150–300
paroxetin	20	20–40		70–120
sertralín	50	50–150		10–50
SSNRI				
venlafaxin	37,5–75	75–225	375	195–400
SARI				
trazodon	75	300	600	
NARI				
reboxetin**	4	8	12	10–100
NaSSA				
mirtazapin	15	15–45	60	40–80
RIMA				
moclobemid	150	300–600	900	300–1 000
IMAO				
tranylcypromin	10	20–40	80	10–50
jiné				
tianeptin	12,5	37,5	37,5	není k dispozici
agomelatin	25	50	50	není k dispozici

NARI – inhibitoři zpětného vychytávání noradrenalinu; NaSSA – noradrenergní a selektivní serotoninergní antidepresivum; SARI – serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání; SNRI – selektivní inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – selektivní inhibitoři zpětného vychytávání; TCA – tricyklická antidepresiva; IMAO – ireverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A; RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A; NDRI – selektivní inhibitoři zpětného vychytávání noradrenalinu adopaminu
** není na trhu

i zvýšená hladina jeho metabolitu kyseliny homovanilové (HVA) (14).

Antidepresiva jsou v současnosti klasifikována podle chemické struktury či mechanismu účinku (tabulka 1) a dělí se do 9 skupin. Charakteristické jsou ovlivněním převážně jednoho nebo dvou neurotransmiterových systémů s modulací systémů ostatních. V klinických studiích byly testovány dopaminergní, serotoninergní a noradrenergní inhibitory zpětného vychytávání (SNDR), avšak s rozporuplnými výsledky (15, 16). Relativně novým mechanismem se vyznačuje vilazodon (není zatím na trhu v ČR), který inhibuje transportér zpětné-

ho vychytávání serotoninu a parciálně agonizuje 5-HT_{1A} receptor (17). Snaha o nalezení dalších mechanismů antidepresivního působení je ve fázi základního výzkumu. Jedná se např. o antagonismus 5-HT₆ a 5-HT₇ receptorů (18), agonismus 5-HT₄ receptorů (19), modulace neurosteroidy a sigma-1 receptorů (20). Výzkum se dále zaměřuje na ostatní přenašeče jako gama-aminomáselnou kyselinu (GABA) či substanci P. Úplně jiným mechanismem se vyznačuje tianeptin, který naopak facilituje zpětné vychytávání serotoninu a je předmětem diskuzí podstaty jeho účinku. Zdá se, že v jeho fungování by mohl hrát úlohu neuroprotektivní

efekt, protože tianeptin ochraňuje hipokampus před hypoxií a stresem navozenou apoptózou, ale přesný mechanismus je stále nejasný.

V posledních letech se do klinické praxe dostaly léky, které kromě výše zmíněného monoaminergního systému, ovlivňují i další, non-monoaminergní přenos. Mezi tyto látky patří např. agomelatin, který aktivuje melatoninové MT₁ a MT₂ receptory a antagonizuje 5-HT_{2C} receptory (21). V uplynulé dekádě se pozornost soustředila také na glutamatergní systém (22). Díky rychle nastupujícímu antidepresivnímu účinku ketaminu, NMDA antagonisty jak v preklinických (23, 24), tak v mnoha zaslepených klinických studiích (25, 26), se usuzuje na možný vliv presynaptického výdeje glutamátu v prefrontálním kortexu (69). Vzhledem k blokádě NMDA receptoru ketaminem se předpokládá, že se glutamát navazuje na další glutamatergní receptor AMPA (AMPA-R), který zprostředkovává rychlý excitační přenos a pohyb v synapsi (tzv. „trafficking“) (27, 28). Jednou z hypotéz je, že aktivace AMPA receptoru spouští aktivaci L-typu napětově-závislého Ca²⁺ kanálu a výdej mozkového neurotrofického faktoru (tzv. brain derived neurotrophic factor, BDNF) (29). BDNF je hlavním regulátorem intracelulární signální cesty mTOR a synaptické plasticity, stimulující syntézu dendritických proteinů, maturaci trnů a synaptické transmise, která je u deprese zaniklá (29, 30). Svým účinkem tudíž zvyšuje synaptogenezi v prefrontálním kortexu a brání depresi navozenému dysfunkčnímu propojení (31). Předpokládá se, že podobným mechanismem funguje i spánková deprivace (sleep deprivation therapy, SDT), která má rovněž rychlý antidepresivní účinek. Abychom si však problematiku ještě více rozšířili, do hry vstupuje i skopolamin se svým antagonizmem muskarinových acetylcholinových receptorů M₁. Jeho velmi rychlý antidepresivní účinek byl prokázán jak u unipolární deprese, tak i u depresivních pacientů s bipolární afektivní poruchou (32).

Interakce

Z hlediska farmakokinetického jsou důležité interakce CYP izoenzymů (tabulka 4) a jejich metabolická aktivita. Jako příklad lze uvést pomalé metabolizátory (PM) nortriptylinu, kterým stačí 50 mg nortriptylinu za den, oproti rychlým metabolizátorům s potřebou až 150 mg/den. V roce 2006 byla publikovaná studie, kde se zjistilo, že 18% Švédů má ultrarychlou CYP450 2C19 izoformu a tudíž běžné terapeutické dávky antidepresiv jsou u této populace neúčinné (33). Z pohledu interakcí na CYP450 jsou z TCA nejméně problematictější desipramin a nortriptylin. Vysoce polymorfní izoformu CYP450 2D6 inhibují pouze slabě, na

Tabulka 3. Vazebné konstanty antidepressiv pro receptorové systémy (upraveno dle 65 a 70)

Skupina	Generický název	Ki (v nM)						
		5-HT transportér	DA transportér	NA transportér	5-HT _{2c}	Muskarinový M ₃	alfa 1	histaminový H ₁
1. TCA	amitriptylin	4,3	3 250	46,5	4,3	25,9	14,2	0,8
	nortriptylin	129,4	2 500	7,4	41	50	55	7,4
	klomipramin	0,2	2 600	45,9	43,3	34	3,2	47
	imipramin	8,37	10 000	83	94	60	32	26,5
	maprotilin	5 800	1 000	11,1	122	600	90	0,8
	mianserin	4 000	9 400	11,1	3,6	501	58,1	1,0
2. SSRI	citalopram	5,4	10 000	7 089	617	1 430	5 600	283
	fluoxetin	5,9	6 670	600	194	1 000	2 775	2 683
	fluvoxamin	6,2	10 000	2 307	6 245	10 000	1 288	10 000
	paroxetin	0,29	575	130	10 000	80	2 779	10 000
	sertralin	1,4	25	884	1 649	1 300	201	10 000
	escitalopram	1,8	10 000	7 177	2 531	1 242	3 870	1 973
3. SARI	trazodon	367	10 000	10 000	208,4	10 000	27	1 100
4. SNRI	venlafaxin	63,9	5 690	2 448	2 004	10 000	10 000	10 000
5. NaSSA	mirtazapin	10 000	10 000	4 600	39	800	676,3	1,6
6. NDRI	bupropion*	9 550	700	10 000	10 000	10 000	4 200	10 000

NARI – inhibitoři zpětného vychytávání noradrenalinu; NASSA – noradrenergní a selektivní serotoninergní antidepressivum; SARI – serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání; SNRI selektivní inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – selektivní inhibitoři zpětného vychytávání; TCA – tricyklická antidepressiva; NDRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

NA – noradrenalin; 5-HT_{2c} – 5-hydroxytryptamin = serotonin; DA dopamin

* bupropion – mechanismus není zcela znám, předpokládá se inhibice zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu. Studie PET zjistily cca 20% obsazenost dopaminových transportérů v klinicky relevantních dávkách a nezjistily reuptake noradrenalinu

rozdíl od amitriptylinu, imipraminu a klomipraminu, kteří mají významný inhibiční vliv jak 2D₆, tak 2C₁₉ a 1A₂. Většina SSRI ovlivňuje metabolismus ostatních léků, z nichž mezi největší inhibitory patří fluoxetin, fluvoxamin (34). Plazmatická hladina např. klomipraminu (u pacientů s terapeutickou dávkou) je zvyšována fluvoxaminem, a to nad kritickou mez 1200 ng/ml, přičemž se mohou objevovat jak epileptiformní změny v EEG, tak prodloužení QT intervalu na EKG (35). Terapeutické sledování hladin antidepressiv je v běžné praxi nezvyklé a podceňované, přestože jeho užívání nám může pomoci k objasnění farmakorezistence či horší tolerance. Plazmatické hladiny vybraných léků jsou zobrazeny v tabulce 2. Z farmakodynamických interakcí je třeba zmínit zejména kombinaci TCA s IMAO nebo TCA se SSRI, kvůli riziku vzniku tzv. serotoninového syndromu, který se v posledních letech v literatuře objevuje pod pojmem serotoninová toxicita (ST). Tento syndrom se v klinické praxi objevuje zřídka a většinou jde o důsledek nadužívání, event. předávkování zejména serotoninergními antidepressivy (viz předávkování).

Nežádoucí účinky

Profil nežádoucích účinků jednotlivých antidepressiv se odvíjí od postsynaptické receptorové afinity v různých oblastech mozku. Vazebné konstanty vybraných antidepressiv pro

vybrané receptory jsou uvedeny v tabulce 3. Silný antagonismus na histaminových H₁ receptorech koreluje se zvýšením tělesné hmotnosti a ospalostí. Nežádoucí účinky můžeme proměnit v žádoucí, pokud tyto léky podáváme u vyhublých pacientů s těžkou depresí spojenou s anorexií nebo využijeme sedativního působení u pacientů s nespavostí, hypervigilitou a neklidem. Naopak u obézních pacientů se výše jmenovaných antidepressiv vyvarujeme. Největší antihistaminergní působení má amitriptylin, mianserin, mirtazapin a maprotilin. Afinita k muskarinovým receptorům způsobuje typické anticholinergní nežádoucí účinky jako suchost sliznic, rozmazané vidění, obstipaci, retenci moče, tachykardii a poruchy paměti. Zde je na místě opatrnost zejména u starších lidí, kde i terapeutické dávky antidepressiv mohou vést k deliriu. Největší afinitu k M₃ receptorům má amitriptylin, klomipramin, imipramin, nortriptylin a paroxetin. Serotoninergní působení může vyvolávat nauzeu, vomitus, insomnii, tenzi, agitovanost a sexuální dysfunkce a je nejčastěji pozorován při léčbě SSRI. Na počátku léčby se může objevit i tzv. „jitteriness syndrome“ jako důsledek počátečního aktivačního efektu antidepressivní terapie. Vede k pocitu zvýšené vnitřní tenze, úzkosti, nespavosti, bolestem hlavy a k třesu a vyskytuje se zhruba

u 30% pacientů. Mezi nežádoucí účinky noradrenergního působení patří zejména hypotenze, závratě, reflexní tachykardie a poruchy ejakulace (např. některé TCA, trazodon). Více nežádoucích účinků je popisováno v sekci specifických populací a přehledně shrnutí je znázorněno v tabulce 5.

Kombinace antidepressiv

Obvykle se kombinují navzájem komplementující léky např. s převážně serotoninergními a noradrenergními účinky, přičemž tento farmakologický profil je nejčastější (36). Dále se kombinují SSRI a NaSSA (noradrenergní a selektivní serotoninergní antidepressivum) (37), SSRI (např. fluoxetin) s TCA např. mianserinem, který má alfa₂ blokační účinek (38), SSRI s bupropionem (39). Možná je i kombinace mirtazapinu s venlafaxinem (blokáda alfa₂ adrenoreceptorů na NA a 5-HT receptorech s inhibicí zpětného vychytávání 5-HT a NA), stejně jako kombinace SSRI nebo SNRI s agomelatinem.

Morfologické změny v mozku u deprese a jejich ovlivnění antidepressivy

Nedávná meta-analýza shrnující objemové mozkové odchylky u pacientů s depresí potvrdila, že depresivní porucha není pou-

Tabulka 4. Interakce antidepresiv s jinými vybranými léčivy

	Substrát	Induktor (↓ hladinu substrátu)	Inhibitor (↑ hladinu substrátu)
CYP1A2	agomelatin (90%)	zelí, kofein, karbamazepin?, modafinil, omeprazol	disulfiram (zvýšeně), erytromycin, fluorochinolony
	fluvoxamin	fenobarbital (slabě), fenytoin (slabě)	grep, mirtazapin, omeprazol, propafenon, sertralin (slabě)
	mirtazapin	cigaretový kouř	
	TCA		
CYP2B6	bupropion	modafinil	kotrimazol, SSRI, zolpidem (slabě)
CYP2C9	agomelatin (10%)	karbamazepin, dexametazon, fenobarbital (slabě)	amiodaron, cimetidin, fluoxetin, omeprazol,
	bupropion (8/9)	fenytoin (slabě)	paroxetin (slabě), zafirlukast, valproát
	fluoxetin		
CYP2C19	citalopram (60%)	karbamazepin (slabě), ginkgo (slabě)	cimetidin, flukonazol, fluoxetin (středně)
	desvenlafaxin	fenobarbital (slabě)	isoniazid, ketokonazol, omeprazol,
	fluoxetin		paroxetin (slabě), fenytoin, imipramin, valproát
	TCA		
CYP2D6	venlafaxin		
	citalopram (40%)	všechny slabě – karbamazepin, fenobarbital, fenytoin,	amiodaron, bupropion, klomipramin, fluoxetin (silně), haloperidol
	fluoxetin	ritonavir	oxykodon, paroxetin (silně), perfenazin, pindolo, propafenon,
	mianserin		propranolol, quetiapin, sertralin (v dávce 150 mg), všechny TCA
	mirtazapin (částečně)		chinidin
	paroxetin		
	TCA		
CYP3A4	venlafaxin		
	citalopram (30%)	všechny barbituráty, karbamazepin, dexametazon	amiodaron, buprenorfin, cimetidin, flukonazol
	fluoxetin	omeprazol, fenytoin, prednizon, topiramát (ve velkých dávkách)	indinavir, ketokonazol (silně), makrolidy, mikonazol (silně)
	fluvoxamin		statiny, trazodon, TCA (středně)
	mianserin		
	mirtazapin (převážně)		
	sertralin		
	třezalka		
	TCA – imipramin		
	TCA – amitriptylin		
TCA – klomipramin			
venlafaxin			
TCA – tricyklická antidepresiva			

ze funkčním onemocněním, ale že je to onemocnění spojené s úbytkem mozkové tkáně (40). U pacientů s depresivní poruchou bylo prokázáno snížení objemu ve frontálních regionech, a to především v předním cingulu a orbitofrontální kůře. Mírný úbytek byl dále prokázán v hipokampu a striatu. V preklinické studii bylo zjištěno, že chronický nepředvídatelný stres (animální model deprese) narušoval prostorovou pracovní paměť (v testu vodního bludiště) a redukoval plasticitu synapsí v hipokampální oblasti a v mediálním prefrontálním kortexu (mPFC) (41). Je zajímavé, že dendritická atrofie indukovaná stresem se plně upravila po skončení stresu a to jak v hipokampu, tak v mPFC (42, 43). V jiných studiích bylo prokázá-

no, že dlouhodobá léčba antidepresivy může stresem navozené změny upravit a dokonce je činit odolnými vůči stresu (44, 45, 46).

Předávkování

Ve vyspělém světě jde jedna pětina předávkování na vrub antidepresiv. Studie užívající různé přístupy týkající se relativní toxicity uvádějí TCA jako méně bezpečné než SSRI (47, 48). Z antidepresiv jsou nejčastěji podávány SSRI a symptomy pozorované při předávkování léky ze skupiny SSRI jsou většinou mírné a projevující se jako útlum CNS (49). Mohou se nicméně objevovat prokonvulzivní, kardiotoxické účinky (prodloužení QT intervalu) až kóma (50). Přestože jsou SSRI relativně bezpečné, i intoxikace citalopramem může být

smrtelná (51) či se projevit metabolickou acidózou (52). Také intoxikace venlafaxinem může vést ke konvulzím, kardiotoxicitě a úmrtí (53, 54).

Vysazení

U náhlého vysazení antidepresiv se kromě relapsu základního onemocnění může objevovat syndrom z vysazení pod projevem tzv. FINISH syndromu (flu-like symptoms, insomnie, nauzea, imbalance, senzory disturbances and hyperarousal = chřipkovité příznaky, nespavost, závratě, parestzie a podrážděnost). Příznaky se objevují po jednom týdnu a trvají většinou 3 týdny. U TCA je příznačný tzv. cholinergní fenomén projevující se nauzeou, průjmem, únavou, závratěmi, tremorem, insomnií a anxiétou. Tento tzv. cholinergní

Tabulka 5. Profil nežádoucích účinků vybraných antidepresiv (upraveno dle 66)

		anticholinergní účinky	ortostatická hypotenze	nauzea	sedace	prokonvulzivní účinky	sexuální dysfunkce
TCA	amitriptylin	***	***	**	***	**	**
	dosulepin	**	**	0	***	**	**
	klomipramin	***	**	**	**	**	***
	imipramin	**	**	**	*	**	**
	nortriptylin	**	*	**	*	*	**
	mianserin	*	0	0	***	0	*
SSRI	citalopram	0	0	***	0	0	**
	escitalopram	0	0	**	0	0	**
	fluoxetin	0	0	**	0	0	**
	fluvoxamin	0	0	***	*	0	*
	paroxetin	*	0	**	0	0	***
	sertralín	0	0	**	0	0	**
ostatní	agomelatin	0	0	0	0	0	0
	bupropion	*	0	*	0	***	0
	mirtazapin	0	0	0	**	**	**
	trazodon	0	*	***	**	0	**
	venlafaxin	0	**	**	0	*	**

*** velmi časté riziko; ** občasné riziko; * nízké riziko; 0 žádné či zřídka riziko; SSRI 0 selektivní inhibitory zpětného vychytávání; TCA – tricyklická antidepresiva

rebound nastává většinou rychleji u rychlého než u pozvolného vysazování (55).

Antidepresiva u specifických populací: Pacienti nad 65 let

Vzhledem ke zvýšené senzitivitě k muskarinovému, dopaminergnímu a alfa 1 adrenergnímu antagonismu u starších lidí, mohou léky účinkující na tyto systémy vyvolávat nežádoucí účinky. Proto je užití antidepresiv zejména z řady TCA u seniorů omezené. Na druhou stranu TCA s nejmenším anticholinergním účinkem (desipramin, nortriptylin), stejně jako mirtazapin s potentní antihistaminergní aktivitou, se mohou jevit jako vhodné zejména u kachektizujících pacientů s nádorovým onemocněním nebo u jiných systémovým onemocnění spojených s depresí. V literatuře jsou relativně často popisovány nespecifické symptomy (nauzea, únava, letargie, zmatenost apod.) způsobené, specificky u seniorů, SSRI-indukovanou hyponatremií. Z tohoto důvodu by se při výše zmíněných příznacích měla měřit hladina natria (56). Taktéž je na místě zvážit lékové interakce, a to zejména při léčbě SSRI (inhibitory CYP 2D6, 2C9, 2C19) s antagonisty vitamínu K, antitrombotiky a kardiovaskulárními léky (např. beta blokátory, antiarytmika III. třídy atd.). Vybraná antidepresiva a jejich interakce s jednotlivými izoenzymy jsou shrnuta v tabulce 4. Ve studii z roku 2011 bylo 40% nežádoucích účinků inhibitorů serotoninergního vychytávání přisuzováno lékovým interakcím a většina z nich

se objevila u starších lidí v kombinaci s jinými psychiatrickými léky, antitrombotiky nebo diuretiky (57). U pacientů, kde se objevují potíže se spánkem raději volíme tlumivá antidepresiva s antihistaminergním (mirtazapin), event. minimálním nebo slabým anticholinergním účinkem – trazodon (antagonista serotoninu a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu), fluvoxamin (SSRI), mianserin (TCA). Sedativní účinek antidepresiv však může u seniorů souviset s rizikem pádů (58). Rozsáhlá britská studie, čítající 54 000 seniorů, prokázala vyšší riziko pádů a hyponatremie při léčbě SSRI v porovnání se seniory neužívajícími antidepresiva. U ostatních antidepresiv (venlafaxin a mirtazapin) nebylo prokázáno zvýšené riziko pádů, ale vyšší riziko mortality z jakékoli příčiny (suicidálního pokusu, / sebepoškození (mirtazapin, venlafaxin), výskytu cévní mozkové příhody/transitorní ischemické ataky (venlafaxin) či epileptických záchvatů (venlafaxin)) opět v porovnání se seniory neužívajícími antidepresiva. Ze studie vyplynulo, že TCA (např. amitriptylin, dosulepin) v nižších dávkách jsou z výše uvedených rizik nejbezpečnější (59).

Těhotenství a laktace

Těhotenství je provázeno nejen somatickými, ale i hormonálními změnami, které mohou způsobit vznik či relaps úzkostných a depresivních poruch. Většina antidepresiv se řadí ke střednímu riziku (dle FDA klasifikace B, C), kromě paroxetinu s reboxetinem, které patří do vysokého rizika (dle FDA X, D). Užívání paroxetinu

v těhotenství vede k defektům srdce vyvíjejícího se plodu (60). Nejvyšší teratogenní potenciál antidepresiv je v prvním trimestru. Během posledního trimestru se při užívání SSRI (zejména fluoxetinu, paroxetinu) může objevit tzv. neonatální behaviorální syndrom (třes, podrážděnost, letargie, hypotonus, hypertonus, hyperreflexie, apnoe, potíže s dýcháním, zvracení, nechutenství, hypoglykemie) a pulmonální hypertenze (60, 61). Novorozenci exponovaní SSRI během vývoje se rodí předčasně. Antidepresiva během kojení nepředstavují vážné riziko pro plod (62).

Děti a adolescenti

Koncem roku 2004 bylo americkou FDA (Food and Drug Administration) vydáno „veřejné varování“ ohledně zvýšeného rizika suicidálních ideací a chování u dětí a adolescentů léčených se SSRI. Nedávno však výsledky klinických studií potvrdily benefity léčby. Zatímco u neléčené juvenilní deprese je riziko suicidia 15%, při léčbě SSRI je riziko suicidality 4% v porovnání s placebem (2%) (63). Jako nevhodnější lék u dětí s depresivní poruchou se jeví paroxetin, zatímco ostatní SSRI jsou užívána neoficiálně (off label). Podrobněji se dětskou problematikou zabývá např. Uhlíková P. (64).

Ostatní specifické oblasti

Epilepsie nepředstavuje z hlediska podávání antidepresiv zvýšené riziko epileptických paroxyzmů. Zatímco SSRI jsou zcela bezpečné, u venlafaxinu je riziko epileptických záchvatů cca 0,26%. Proto se u tohoto léku doporučuje pozvolné nasazování a vysazování. Z TCA je jedině amitriptylin relativně prokonvulzivní, stejně tak je na místě opatrnost při navyšování v dávkování u trazodonu.

Všeobecně se u pacientů s dysfunkcí jater doporučují nižší denní dávky antidepresiv. Z SSRI je zde nejvíce metabolizován sertralín, a proto je jeho podávání u významné jaterní dysfunkce kontraindikováno. Paroxetin se jeví z tohoto hlediska jako nevhodnější. Kvůli snížené metabolizaci TCA játry, se může u významné hepatální dysfunkce objevit zvýšená sedace. To platí zejména pro amitriptylin, kde u pacientů s cirhózou hladiny stoupají 2–3krát. Dále byla v literatuře popsána hepatotoxicita trazodonu a IMAO, proto se v případě nutnosti doporučují počáteční dávky o 2/3 nižší.

Pozornost je však nutná u jedinců s poškozením funkce ledvin. Jestliže glomerulární filtrace (GFR) klesne pod 10 ml/min, je kontraindikováno podávání fluoxetinu a venlafaxinu. V případě nutnosti se doporučuje podávání venlafaxinu v polovičních dávkách. Stejně tak výrobce nedoporučuje

podávat sertralin. TCA by se měla zpočátku podávat v nižších dávkách s pomalou titrací.

Před více než 10 lety byl popsán anti-cravingový (proti bažení) efekt bupropionu u lidí závislých na nikotinu. Nicméně z hlediska tzv. cost effectiveness (efektivita z hlediska nákladů) se jeví mnohem úspěšnější léčba vareniclinem, partiálním agonistou $\alpha 4\beta 2$ nikotinových receptorů. V červnu 2011 však FDA prohlásila, že vareniclin v porovnání s placebem zvyšuje riziko srdečních onemocnění (68). Vzhledem k tomu, že kouření je významným rizikovým faktorem při rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, bupropion se vedle nikotinových náplástí jeví jako vhodnější volba při léčbě tabákové závislosti.

Závěr

Neurobiologie deprese, úzkostných poruch, bolesti a dalších psychiatrických diagnóz prodělavá v posledních desetiletích bouřlivý vývoj. Jsme do značné míry svědky jejího rozvoje a poznání složitosti celého centrálního nervového systému. Je proto pochopitelné, že posouzení profilu a dávkování jednotlivých antidepresiv se stává důležitou součástí každodenního života v mnoha oborech medicíny. Pro většinu antidepresiv je společné působení nejenom přes serotoninový a noradrenergický systém, ale k celkovému působení přispívají i další neurotransmiterové systémy. Neznalost některých nežádoucích účinků může přinést řadu komplikací a snížit tak spolupráci pacienta. Je proto důležité tyto systémy znát nejenom u somaticky zdravých jedinců, ale i u specifických populací.

Tato práce byla podpořena granty IGA MZČR NS 10374–3, NS 10375–3, MŠMTČR 1M0517, MZČR MZ0PCP2005, VG2VS/200 a VG2VS/271.

Literatura

- Kopeček M. Preskripce psychofarmak a jejich ceny v ČR v letech 2003,2005 a 2008, Čes a slov Psychiat 2010; 106(2): 119–120.
- Meller H, Malley J. Hydrazine derivatives of pyridinecarboxylic acids. Monatsschr Psychiatr Neurol. 1912; 33: 400.
- Selikoff IJ, Robitzek EH, Ornstein GG. Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. JAMA. 1952; 150: 973–980.
- Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotinyhydrazine (Marsilid) in the treatment of mental disease. Am Pract. 1953; 4: 519–520.
- Kamman GR, Freeman JG, Lucero RJ. The effect of 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide (IH) on the behaviour of long-term mental patients. J Nerv Ment Dis. 1953; 118: 391–407.
- Stein L. Effects and interactions of imipramine, chlorpromazine, reserpine and amphetamine on self-stimulation: possible neurophysiological basis of depression. Recent Adv Biol Psychiatry. 1961; 4: 288–309.
- Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. Pharmacopsychiatry. 1996; 29(1): 2–11.
- Simson PE, Weiss JM. Altered activity of the locus coeruleus in an animal model of depression. Neuropsychopharmacology. 1988; 1(4): 287–295.
- Gamo NJ, Arnsten AF. Molecular modulation of prefrontal cortex: rational development of treatments for psychiatric disorders. Behav Neurosci. 2011; 125(3): 282–296.
- Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. Neuropsychopharmacology. 1996; 15(5): 465–474.
- Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. Mol Psychiatry. 2007; 12(4): 331–59. Epub 2007 Jan 16.
- Thase ME. Depression and sleep: pathophysiology and treatment. Dialogues Clin Neurosci. 2006; 8(2): 217–226.
- Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry. 2007; 64(3): 327–337.
- Devanand DP, Bowers MB Jr, Hoffman FJ Jr, Nelson JC. Elevated plasma homovanillic acid in depressed females with melancholia and psychosis. Psychiatry Res. 1985; 15(1): 1–4.
- Learned S, Graff O, Roychowdhury S, Moate R, Krishnan KR, Archer G, Modell JG, Alexander R, Zamuner S, Evoniuk G, Ratti E. Efficacy, safety, and tolerability of a triple reuptake inhibitor GSK372475 in the treatment of patients with major depressive disorder: two randomized, placebo- and active-controlled clinical trials. J Psychopharmacol. 2011.
- Tran P, Skolnick P, Czobor P, Huang NY, Bradshaw M, McKinney A, Fava M. Efficacy and tolerability of the novel triple reuptake inhibitor amitifadine in the treatment of patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Psychiatr Res. 2012 Jan; 46(1): 64–71.
- Howland RH. Vilazodone: another novel atypical antidepressant drug. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2011; 49(3): 19–22. doi: 10.3928/02793695–20110203–98. Epub 2011 Feb 16.
- Mnie-Filali O, Faure C, Lambás-Señas L, El Mansari M, Belblidia H, Gondard E, Etiévant A, Scarna H, Didier A, Berod A, Blier P, Haddjeri N. Pharmacological blockade of 5-HT (7) receptors as a putative fast acting antidepressant strategy. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(6): 1275–88. Epub 2011.
- Vidal R, Pilar-Cuellar F, dos Anjos S, Linge R, Treceño B, Vargas VI, Rodriguez-Gaztelumendi A, Mostany R, Castro E, Diaz A, Valdizán EM, Pazos A. New strategies in the development of antidepressants: towards the modulation of neuroplasticity pathways. Curr Pharm Des. 2011; 17(5): 521–533.
- Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol. 2010; 25(3): 193–200.
- Švestka J, Mohr P. Agomelatin – antidepressivum s novým mechanismem působení. Psychiatrie, časopis pro moderní psychiatrii, 2010; 14(2): 98–108.
- Tokita K, Yamaji T, Hashimoto K. Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression. Pharmacol Biochem Behav. 2012; 100(4): 688–704. Epub 2011 Apr 21.
- Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, Kavalali ET, Monteggia LM. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. Nature. 2011; 475(7354): 91–95.
- Yilmaz A, Schulz D, Aksoy A, Canbeyli R. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. Pharmacol Biochem Behav. 2002; 71(1–2): 341–344.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000; 47(4): 351–354.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry. 2006; 63(8): 856–864.
- Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, Manji HK. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. Biol Psychiatry. 2008; 63(4): 349–352.
- Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. Behav Brain Res. 2011; 224(1): 107–11. Epub 2011 Jun 6.
- Jourdi H, Hsu YT, Zhou M, Qin Q, Bi X, Baudry M. Positive AMPA receptor modulation rapidly stimulates BDNF release and increases dendritic mRNA translation. J Neurosci. 2009; 29(27): 8688–8697.
- Takei N, Inamura N, Kawamura M, Namba H, Hara K, Yonezawa K, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. J Neurosci. 2004; 24(44): 9760–9769.
- Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. Neuropharmacology. 2012; 62(1): 35–41. Epub 2011 Sep 2.
- Drevets WC, Furey ML. Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Biol Psychiatry. 2010; 67(5): 432–438. Epub 2010 Jan 15.
- Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Akillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(1): 103–113.
- Preskorn SH, Borges S, Flockhart D. Clinically relevant pharmacology of neuropsychiatric drugs approved over the last three years: part I. J Psychiatr Pract. 2006; 12(4): 244–249.
- Szegedi A, Wetzel H, Leal M, Härtter S, Hiemke C. Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. J Clin Psychiatry. 1996; 57(6): 257–264.
- de la Gándara J, Agüera L, Rojo JE, Ros S, de Pedro JM. Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2005; (428): 32–36.
- Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. Am J Psychiatry. 2010; 167(3): 281–288. Epub 2009 Dec 15.
- Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. Acta Psychiatr Scand. 2001; 103(1): 66–72.
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ. STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006 Mar 23; 354(12): 1243–1252.
- Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Hum Brain Mapp. 2009; 30(11): 3719–3735.
- Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. J Neurosci. 2007; 27(11): 2781–2787.
- Conrad CD, LeDoux JE, Magariños AM, McEwen BS. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. Behav Neurosci. 1999; 113(5): 902–913.
- Radley JJ, Rocher AB, Janssen WG, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Reversibility of apical dendritic retraction in the rat medial prefrontal cortex following repeated stress. Exp Neurol. 2005; 196(1): 199–203.

44. Norrholm SD, Ouimet CC. Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse*. 2001; 42(3): 151–163.
45. Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, Szigeti-Buck K, Sallam NL, Parducz A, Leranthe C, Duman RS. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(5): 392–400.
46. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OF, Sousa N. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(8): 764–773.
47. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol* 2008; 4: 238–250.
48. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ* 2002; 325: 1332–1333.
49. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, 2007; 45: 315–332.
50. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors in overdose. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 2004; 42: 277–285.
51. Ostrom M, Eriksson A, Thorson J, Spigset O. Fatal overdose with citalopram. *Lancet*, 1996; 348: 339–340.
52. Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, Bengtsson F, Eklundh G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet*, 1997; 349: 1602.
53. Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose *Br J Psychiatry*. 2010; 196(5): 354–358.
54. Kumar VV, Isbister GK, Duffull SB. The effect of decontamination procedures on the pharmacodynamics of venlafaxine in overdose *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(1): 125–132. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03934.x.
55. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(8): 934–41. Epub 2010 May 17.
56. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey SE, Begley AE, Bensasi SG, Weber E, Dew MA, Reynolds CF, 3rd, Pollock BG. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med*. 2004; 164(3): 327–332.
57. Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Schmitt L, Montastruc JL. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Nov 25.
58. Gribbin J, Hubbard R, Gladman J, Smith C, Lewis S. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants and the risk of falls in older people: case-control and case-series analysis of a large UK primary care database. *Drugs Aging*. 2011; 28(11): 895–902.
59. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011: 343.
60. Tuccori M, Testi A, Antonoli L, Fornai M, Montagnani S, Ghisu N, Colucci R, Corona T, Blandizzi C, Del Tacca M. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther*. 2009; 31(1): 1426–1453.
61. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005; 293(19): 2372–2383.
62. Mohr P, Hnídek D, Hanka J, Čermák J, Bravermanová A, Melicher T. Psychofarmaka v těhotenství a laktaci, *Postgraduální medicína*, 01/2012, str. 17–23.
63. Simon GE, Savarino J, Opersakalski B, et al. Suicide Risk During Antidepressant Treatment. *Am J Psychiatry*, 2006; 163(1) 41–47.
64. Uhlíková P. Dětská a dorostová psychiatrie, *Postgraduální medicína*, 02/2011, str. 209–212.
65. <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>.
66. Bazire S. Psychotropic drug directory, LloydReinhold Communications, Warwickshire, UK, 2012.
67. Tadic, Lieb K. Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression. *Nervenartz*, 2007(Suppl 3); 78: 551–564.
68. Food and Drug Administration Safety Communication. Chantix (Varenicline) Drug Label now contains Updated Efficacy and Safety Information. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm>.
69. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: A novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 2921–2927.
70. Derijks HJ, Heerdink ER, Janknegt R, De Koning FHP, Olivier B, Loone AJM, Egberts A, CG. Visualizing pharmacological activities of antidepressant: A novel approach. *The Open Pharmacology Journal*, 2008; 2: 54–62.

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2012
Článek přijat k publikaci: 23. 3. 2012

MUDr. Michaela Fujáková

Psychiatrické centrum Praha
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Ústavní 91, 181 03, Praha 8
fujakova@pcp.lf3.cuni.cz
