

New EU
MAGAZINE
of
MEDICINE



Téma:

**Afektivní
poruchy**

2/2



Odborný časopis o evropské medicíně

Šéfredaktor: MUDr. Juraj Minárik
Grafická úprava: HLAVEŠ - reklama - DTP - tisk,
Sazba: Kateřina Nováková
E-mail redakce: redakce@neumm.cz
Odbornáky inzerce: inzerce@neumm.cz
Webové stránky: www.neumm.cz
Zkratka pro citace: NEUMM
Toto číslo vychází: 24. 12. 2006

Excerpt from Bibliografia Medica Čechoslovaca

Vydavatel: Medical Press s.r.o.
Adresa redakce: Medical Press, s.r.o., NEUMM
Holečkova 103/31 Boženy Němcové 1881/5
150 00 Praha 5 120 00 Praha 2
Tel.: 224 240 832
Fax: 224 240 833

ISSN:
 1802-1298, MK ČR: E 15522

Distribuce:
 Casus Direct Mail a.s., Žilinská 5, 141 00, Praha 41

Redakční rada

Předseda as. MUDr. Martina Olejárová, CSc.
Členové Prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.
 RNDr. Milada Dobrášová, DrSc.
 Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
 Prof. RNDr. Ing. Stanislav Řoubal, CSc.
 Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.
 Prof. MUDr. Peter Krížtufek, CSc.
 Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
 Prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.
 PharmDr. Ján Mazag
 MUDr. Eva Medová
 Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
 Prof. MUDr. Ján Murin, CSc.
 Prof. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc.
 Doc. MUDr. Karel Němček, CSc.
 Prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc.
 Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
 Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
 Doc. MUDr. Marek Trný, CSc.
 Prof. MUDr. Jiří Vítovc, CSc.
 Prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jun.

Poradní sbor MUDr. Miloš Bareš
 Doc. RNDr. Petr Klemera, CSc.
 MUDr. Richard Kobza
 MUDr. Sylva Kobzová
 MUDr. Astrid Matějková
 MUDr. Ivo Minárik
 MUDr. Aleš Omáčka
 MUDr. Petr Smejkal

Svěřuje se psychiatr kolegovi:

"Měl jsem v ordinaci pacienta, co měl utkvělou představu, že je anděl."

"A co jste s ním udělal, pane kolego?"

"Uřezal jsem mu křídla a ona ho ta legrace přešla!"



Vážení čtenáři,

psychiatrie, psychicky nemocní lidé i psychologové a psychiatři vždy vzbuzovali a vzbuzují představu jakéhosi tajemna, strachu a magična.

Psychiatrie je obor, který již od pradávna zajímá, překvapuje a láká. Starověcí lékaři hledali podstatu duševních a povahových vlastností ve skladbě tělesných šťáv. Možná trochu nadneseně bychom mohli nazvat Hippokratovo dělení temperamentu jako první koncepci biochemie. Neustálá snaha vědy o odhalení tajemství mozku a o rozluštění neodekávaných reakcí vedla k úžasněmu pokroku v této oblasti, kde platič snad více než kde jinde naprostý zákaz překročení etických mantinelů.

Každé období lidského života má své problémy, včetně problémů psychologických a psychiatrických. Některé bijí více do očí než jiné. Některé jsou méně naléhavější než jiné, ale obecně platí, že si všechny zaslouží svoji pozornost. Je nelehká snaha sejmout z pacientů stále ještě obávanou nálepku psychicky nemocného člověka. Pěče o duši, ať již zdravou nebo nemocnou, je základ moderní medicinky jak v České republice, tak celosvětově. To byl jeden z důvodů, proč jsme se rozhodli druhé číslo našeho časopisu věnovat právě psychiatrii.

Psychiatrie jako vědní obor prochází v posledních letech bouřlivým rozvojem. Společně se zaváděním nových léčí do praxe psychiatři jsou také svědky čím dál tím větší míry používání „psychiatrických“ léků v praxi všeobecných lékařů a internistů. Tento významný posun nutí i tyto skupiny lékařů k aktualizaci poznatků z diagnostiky a léčby psychiatrických nemocí, které jsou často spojeny s rychlými změnami životního stylu a nevyhnutelnosti se jim přizpůsobit. Mezi takové může zařadit například úzkostné poruchy, deprese, sociální fobie a maladaptivní reakce na stres. Narůstá také význam pochopení mechanizmu účinku, interakcí a především místa a rozdílů v použití jednotlivých farmak, jenž jsou nově k dispozici nejširší lékařské veřejnosti.

Herakleitos pravil: „Panta Rei, unde menei“ (Všechno teče, nic netrvá věčně). Platí to nejenom obrazně. Rok se s rokem sešel a proto nám, prosím, za celou redakci dovolte popřát mnoho štěstí, zdraví a také toho humoru v roce 2007 nejenom Vám, ale i Vašim spolupracovníkům!

Vaši
Jana Kurková a Juraj Minárik



7 Euro terapie

doc. MUDr. JÁN PRAŠKO, CSc.:

Depresivní porucha a její léčba

21 Euro terapie

Mgr. Bc. TEREZA ŠORNOVÁ, MUDr. ZDENĚK HESS,
MUDr. JIŘÍ PODLIPNÝ, MUDr. PETR ŠEVČÍK:

Deprese a somatická onemocnění

26 Euro terapie

Mgr. Bc. TEREZA ŠORNOVÁ, MUDr. ZDENĚK HESS,
ONDŘEJ FIALA, JAN SOLFRONK, J. HONZÍK,
ERIKA INGELIOVÁ, L. BOLEK, MUDr. JIŘÍ PODLIPNÝ:

Test depressivity ve virtuální realitě – výsledky pilotní studie

32 Příloha terapie

doc. MUDr. JÁN PRAŠKO, CSc.:

Sezónní afektivní porucha a léčba jasným světlem

37 Euro výzkum

MUDr. JURAJ MINÁRIK:

Evropské zdraví

39 Příloha výzkum

Mgr. Bc. TEREZA ŠORNOVÁ, MUDr. ZDENĚK HESS,
MUDr. JIŘÍ PODLIPNÝ, MUDr. PETR ŠEVČÍK:

Hladina kortizonu a katecholaminů u deprese a jiných psychopatologií

43 Euro medikamenty

článek redakce:

Leuprorelin

45 Euro medikamenty

článek redakce:

Leuprorelin účinný u parafilii

46 Euro farmakoekonomika

MUDr. VOJTECH MÉSZAROS, MBA

MUDr. MICHAL PROKEŠ:

Vývoj trhu léčiv v ČR

50 Euro právo

Mgr. FRANTIŠEK MÉSZÁROS:

Odpovědnost zdravotnického zařízení

52 Euro interview

JANA KURKOVÁ:

Rozhovor s PhDr. Hanou Mášovou, Ph.D.

54 Euro pohled za oceán

MUDr. PETR SMEJKAL:

Americké zkušenosti českého lékaře

3 Příloha Euro plus

doc. MUDr. JÁN PRAŠKO, CSc.:

Úzkostné poruchy v konziliární psychiatrii

22 Příloha Euro plus

MUDr. KATARÍNA ADAMCOVÁ,

doc. MUDr. JÁN PRAŠKO, CSc.:

Panická porucha a její léčba



Depresivní porucha a její léčba

Poruchy nálady mají významný negativní vliv na život pacienta. Cílem léčby není jen léčba jedné epizody, ale proфylaxe epizod následujících. Před nasazením antidepresiv je důležité očividně vyšetření jak psychiatrické, tak somatické, protože některá somatická onemocnění mohou překrýt některé depresivní příznaky, nebo samy vyvolávat depresivní syndrom podobný idiopatické depresi. V těchto případech je nutné léčit primárně somatickou poruchu nebo vyvolávající faktory. Všechna antidepresiva mají podobnou účinnost. Nejlepším prediktorem jejich terapeutického efektu bývá nejčastěji anamnéza dobré odpovědi v minulosti nebo dobré odpovědi na lék u příbuzných ...

doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Deprese a somatická onemocnění

V otázce psychosomatické péče je Česká republika pozadu, ostatně stejně jako většina postkomunistických zemí. Situace se sice neustále zlepšuje, nicméně stále ještě je psychosomatická péče považována za „nadstandard“. Toto se týká jak péče o psychický stav člověka v průběhu somatického onemocnění, tak zájmu o premorbidní psychický stav a možné psychologické příčiny somatické dekompenzace. Za zlepšení je možné považovat vznik takzvaných psychosomatických pracovišť/klinik, kde se psychologie zdraví věnuje pozornost, pohřebu však z výzkumných důvodů. Jejich existence je však paradoxně i nevýhodou pro rozvoj standardní psychosomatické péče (jako je tomu např. v sousedním Německu), neboť psychosomatický diskurs ještě více abstrahuje od „klasické“ (somatické) medicíny a podrhuje rozdíl mezi sónma a psýché ...

Mgr. Bc. Tereza Šornová, MUDr. Zdeněk Hess, MUDr. Jiří Podlipný, MUDr. Petr Ševčík

Sezónní afektivní porucha a léčba jasným světlem

Jasně světlo může být účinné v léčbě sezónní afektivní poruchy, cirkadiální poruchy spánku, jet lagu. Afektivní poruchy jsou charakterizovány poklesem náladý doprovázeným narušením cirkadiálními rytmamy spánku, tělesné teploty, hormonů a náladý. Sezónní afektivní porucha se projevuje jako nejzřetelnější výraz sezónního biorytmu lidí. Je charakterizována sezónním vzorcem rekurentních depresivních epizod následovaných remisiemi. Zlatým standardem pro léčbu těchto zimních depresí je fototerapie. Několik studií ukazuje na antidepresivní účinek fototerapie také u depresivních epizod bez sezonního vzorce ...

doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Evropské zdraví 2006

Letos v červnu byl mezi čtenáři Reader's Digest v patnácti zemích sřední, východní a západní Evropy proveden průzkum European Health 2006, v České republice Evropské zdraví 2006. Průzkum se zaměřil na osobní názor obyvatel, na jejich obecné zdraví a celkový pocit „zdraví“, postoje vůči farmaceutickým společnostem a zdravotnickým zařízením. Zjišťovaly se nemoci a obtíže, jimž lidé trpí v každé zemi, a odlišné způsoby, kterými své potíže léčí. Dotazníky ve čtrnácti jazyčích bylo obesláno 25 376 respondentů. Výsledky umožňují srovnání podle zemí (a v rámci zemí), jak dospělí vnímají hodnotu velkého množství různých zdrojů informací o zdravotní péči ...

MUDr. Juraj Minárik

Hladina kortizonu a katecholaminů u deprese a jiných psychopatologií

Deprese pravděpodobně může souvisej s některými somatickými poruchami, např. inzulinovou rezistencí. Mechanismus jejího působení na metabolické pochody je stále nejasný. Jako mediátory bývají někdy zmíněny katecholaminy nebo kortisol. Důkaz o souvislosti kortizolu a kognitivní funkci podávají např. studie prováděné na pacientech s Cushingovým syndromem. Existují i experimentální studie využívající např. SPECT vyšetření, které podobné souvislosti potvrzují ...

Mgr. Bc. Tereza Šornová, MUDr. Zdeněk Hess, MUDr. Jiří Podlipný, MUDr. Petr Ševčík

Leuprorelin – dva způsoby použití v psychiatrii

Na 10. mezinárodní konferenci o Alzheimerově chorobě (ICAD) konané letos v Madridu byly publikovány pozitivní výsledky dvou klinických studií s použitím analoga LHRH leuprorelinu u nemocných Alzheimerovou chorobou. Ve studiích bylo pozorováno, že leuprorelin snižuje produkci a depozice beta-amyloidu v mozkové tkáni a zpomalení zhoršování kognitivních funkcí.

V nedávno publikované studii se prokázala účinnost leuprorelinu u pedofilů. Leuprorelin vyznámě sníží frekvenci pedofilních fantazií, nutkání a masturbace. Podobné výsledky byly publikovány i při léčbě dvanácti parafilií depotním leuprorelinem po dobu šesti měsíců až pěti let ...

Článek redakce

Vývoj trhu léčiv v České republice

Vývoj trhu s léčivými je v každé zemi pečlivě sledován. Zatímco výrobci léků každě navýšení vitají, zdravotní pojišťovny se ho obávají, proto uplatňují různá regulační opatření. Od poloviny roku 2005 ministr zdravotnictví DrSc. Rath tato opatření zpřísnil, a to zejména ve smyslu uplatňování finančních limit pro zdravotnická zařízení, jejichž lékaři předepisují léky na recept. Nejzávažnější změnou regulace se stala vyhláška platná od ledna 2006, kterou se stanovuje, že zdravotnické zařízení (respektive lékař) smí předepsat léky pouze ve výši 98 % finančního objemu v porovnání s odpovídajícím obdobím loňského roku, jinak mu bude uložena cítená pokuta. Protože tak přísně opalňeném nemá ve světě obdobu, vývoj spotřeby léků a nákladů na léky v ČR se stává zajímavým pro všechny odborníky v oblasti léčiv ...

MUDr. Vojtěch Mészáros, MBA; MUDr. Michal Prokeš

Odpovědnost zdravotnického zařízení za škodu v případě trestného činu vraždy tam spáchaného jeho pracovníkem

V uplynulých dnech jsme se stali věhcní svědky pravděpodobně nejhrůznějšího činu, jakému v českých (ale i dříve československých) zdravotnických zařízeních kdy došlo, a to „vraždy“ sedmi pacientů pracovníkem zdravotnického zařízení v havlíčkobrodské nemocnici. Krátce poté, co jednání zdravotnického pracovníka výšlo na světlo a byl stanoven pravděpodobně i konečný počet jeho obětí, jsme v médiích zaznamenali mezi reakcemi pozůstalých obětí i požadavky na odškodné včetně zdravotnickému zařízení, resp. hrozbu zdravotnickému zařízení příslušnou žalobou. Média informovala posléze o tom, že se předmětné zdravotnické zařízení bude ve věcech pozůstalými obětími uplatněným odškodněním snažit s témito dohodnout, aby se tak vyhlo případnému soudnímu řízení ...

Mgr. František Mészáros

Rozhovor s PhDr. Hanou Mášovou, Ph.D.

Historie může vrnít mnohy nový a nečekaný úhel pohledu do otázk dnešní doby. Byla jsem proto velice ráda, že naše pozvání k rozhovoru přijala paní PhDr. Hana Mášová, Ph.D., která pracuje v Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků na 1. LF UK v Praze. Vystudovala Filozofickou fakultu UK a zabývá se dějinami lékařství, především zdravotnictví v meziválečném Československu, a také dějinami Irská ...

Jana Kurková

Americké zkušenosti českého lékaře

V USA pracují tisíce absolventů zahraničních lékařských fakult a pro všechny platí stejná pravidla. Začíná to absolvováním zkoušky USMLE, kterou musí projít i student americký. Není tajemství, že teoretické znalosti českého studenta medicíny postavené na solidních gymnaziálních základech mnohy předčí znalosti absolventa Harvardu či Columbie. Potí je s praktickými dovednostmi, na kterých je postaven druhý a třetí stupeň. Tady bohužel naše státní bezplatné školství a z toho vyplývající nezájem studentů a schizofrenie učitelů placených mizerně dvěma ministerstvy srovnání nesnese ...

MUDr. Petr Smejkal

★ EURO PLUS ★

Úzkostné poruhy v konziliární psychiatrii

V primární péči zůstávají často úzkostné poruhy nediagnostikovány. Některé vypadají jako somatické onemocnění a mohou být čistou úzkostnou poruchou, jiné jsou reakcí na stres vyvolaný organickou nemocí, zatímco další mohou být důsledkem biologické alterace. Význam úzkostních poruch u somaticky nemocných pacientů vyplývá z jejich prevalence, která je dva až třikrát vyšší než v běžné populaci. Pacienti s nekontrolovanou úzkostí častěji používají zdravotní služby a jejich léčba je dražší. Jsou spojeny také s horší spoluprací v léčbě a s vyšší mortalitou, zejména na kardiovaskulární onemocnění. Pro většinu těchto pacientů je však farmakoterapie (SSRI) a psychoterapie (např. kognitivně behaviorální terapie) účinnou léčbou ...

doc. MUDr. Ján Praško, CSc., Jana Vyskočilová, dis.

Panicák porucha a její léčba

Panicák porucha je často zneschopňující a chronická porucha. Může být léčena léky, psychosociální intervencí nebo obojí. Selektivní inhibitory zprávně vychytávání serotoninu (SSRI) a kognitivně behaviorální terapie patří mezi první volby v léčbě panicák poruchy. Tricyklická antidepresiva a SSRI jsou podobně účinné a oběma důvádě přednost před benzodiazepinami. Účinnost kognitivně behaviorální terapie (KBT) u panicák poruchy byla prokázána v mnoha klinických studiích. V KBT se pacient učí dovednostem, jak snížit tělesné příznaky úzkosti (relaxace a nácvik kontroly dechu), vyhýbat chování (expozice stimulům spouštějícím paniku) a jak modifikovat dysfunkční myšlenky (kognitivní restrukturalizace). Jde o krátkodobou terapii jejíž nutnou součástí je samostatné zvládání technik mezi sezeními ...

MUDr. Katarina Adamcová; doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Depresivní porucha a její léčba

doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Psychiatrické centrum Praha, Ústavu 91, 181 03 Praha 8; 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy; Centrum neurofarmakologických studií
Podpořeno projektem MŠMT ČR 1M0517

Klíčová slova: afektivní poruhy, antidepresiva, psychoterapie, kognitivně behaviorální terapie, rezistence

Key words: Affective disorders; psychiatric evaluation, medical evaluation, antidepressants, psychotherapy, cognitive behavioral therapy, resistance

NEUMM 2006; 2: 7-20

Souhrn

Pokud nejsou poruhy náladové adekvátně diagnostikovány a léčeny, mají významný negativní vliv na život pacienta. Velmi důležité je diferencovat mezi podtypy afektivních poruch. Cílem léčby není jen léčba jedné epizody, ale prophylaxe epizod následujících. Předpis antidepresiv má pro léčbu celého průběhu nemoci základní význam. Před nasazením antidepresiv se jeví jako důležité důkladně vyšetření jak psychiatrické, tak somatické, protože některá somatická onemocnění mohou překrýt některé depresivní příznaky, nebo samy vyvolávat depresivní syndrom podobný idiopatické depresi. Podobně některé léky mohou vyvolat jak depresivní příznaky, tak spustit kompletní depresivní syndrom. V těchto případech je nutné léčit primárně somatickou poruchu nebo vyvolávající faktory. Všechna antidepresiva mají podobnou účinnost. Nejlepším prediktorem jejich terapeutického efektu bývá nejčastěji anamnéza dobré odpovědi v minulosti nebo dobré odpovědi na lék u příbuzných.

Abstract

Affective disorders, which are not properly diagnosed and treated, have significant negative influence to the life of the patient. It is highly important to differentiate the subtypes of affective disorders. The goal or the treatment is not only the therapy of single episodes, but the prophylaxis of next episodes. Prescribing antidepressants is essential in the treatment of all phases of the illness. Before an antidepressant introduction a proper medical workup is essential. Certain medical illnesses can either mimic depressive symptoms or cause a depressive syndrome that is virtually identical to idiopathic depression. Similarly, several drugs can cause both depressive symptoms and/or full-scale syndromes. In such cases, the primary treatment may be to treat the primary disorder or to remove the causative agent. On average, all antidepressants have approximately equal efficacy. The best predictors for therapeutic response are the history of prior response to an agent and a family history of preferential response.

Úvod

Pojem deprese se stal součástí běžného hovorového jazyka při označování smutné náladové. Patická deprese se však od smutku liší: je intenzivnější, trvá delší dobu, je neadekvátní životní situaci a brání adaptaci pacienta na životní okolnosti. Základním projevem depresivní poruchy je změna nála-

dy, obvykle deprese nebo ztráta zájmu a radosti. Narušení bývá značně, relativně stálé a spojené s dalšími symptomy depresivního syndromu, jako jsou pesimistické myšlenky, pokleslá energie a psychomotorická zpomalenost nebo agitace. Depresivní příznaky patří mezi nejčastější psychiatrické potíže v primární péči. Depresivní náladu bývá většinou, ale ne vždycky, dominujícím příznakem. Zejména v primární péči si pacient často stěžuje na tělesné potíže, únava, nespavost, a o své pokleslé náladě a pesimistických myšlenkách zpravidla nemluví. Depresivní příznaky jsou typickým projevem depresivní poruchy, dystymie, bipolární poruchy, ale mohou se v menší míře objevit i u jiných psychických poruch nebo u celé řady tělesných onemocnění (například u chronických bolestí, karcinomu tlustého střeva či alkoholové závislosti atd.).

Klinické příznaky

Klinická významná deprese se liší od přechodného zhoršení náladové či smutku. Ten většina lidí prožívá jako normální reakci po určité ztrátě. Avšak klinická deprese naruší fungování pacienta v řadě oblastí. Lidé trpící klinickou formou deprese pocíží smutek a často pláč. Mohou mit pocity viny a pocit, že druhé zklamali. Bývají též zvýšené podráždění, úzkostnější a napjatější. V nejhorším stadiu deprese mohou ztratit schopnost emočně reagovat a říkat, že nejsou schopni pocítovat ani přjemné, ani nepřejímné pocit, že jsou zcela bez citu. Nic je nebarevní a nemají o nic zájem. Mají malé energie a do všeho musí vkládat hodně úsilí. Často proto zanedbávají každodenní úkoly. Myšlenky na budoucnost jsou naplněny beznadějí. Charakteristický může být i pacientův vzhled. Výraz tváře zrcadlí smutek, koutky ust se stahují dolů, objevují se vertikální vrásky uprostřed čela. Mimika bývá zpomalená. Depresivní náladu se zpravidla nezlepší vlivem zevních okolností. Naopak prostupuje vším, co pacient dělá a na co myslí. Obvykle bývá nejhorší ráno, ale kolísání může mít také jiný vzorec. Postižení ztrácí zájem o činnosti, které mu dříve skýtaly potěšení. Pesimistické myšlenky se týkají přítomnosti, budoucnosti i minulosti. Žije v představě, že všechno délá špatně, nikdy se jeho těžká situace nezmění, v minulosti všechno zkažil. Stížnosti na tělesné příznaky patří do obvyklého obrazu deprese. Někdy pouštají pozornost pacienta i lékaře více než psychické symptomy. Obvykle se vyskytnou stížnosti na únavu, vyčerpání, nespavost, zácpu, ztrátu chuti k jídlu, hubnutí, ztrátu libida, amenorheu, sevření na hrudi, bolesti hlavy, ale i různých jiných částí těla. Nepřejímné pocity se mohou objevit ve kterémkoliv části těla.

Tabulka 1: Typické příznaky deprese

- přetrávající smutná, úzkostná nebo „prázdná“ náladu
- negativní pohled na sebe a sebepodejšující myšlenky
- pocity beznaděje, pesimismu nebo bezmoci
- sebeobviňování a ztráta smyslu života
- ztráta zájmu a radosti

- nespavost, předčasné ranní probouzení, nebo naopak nadměrná ospalost a spavost i během dne
- ztráta chuti k jidlu, výrazně snížení váhy, nebo naopak přejídání se a přibývání na váze
- pokles energie, únavy, ospalost, malátnost (jednoduché činnosti vyžadují nadměrnou námahu)
- nezájem o sexuální život
- nadměrné polehávání nebo posedávání, neschopnost se přinutit k činnosti, odkládání činnosti
- myšlenky na smrt nebo sebevraždu, pokusy o sebevraždu
- neklid, nervozita, nadměrná podrážděnost
- potíže se soustředěním se, zapamatováním si, rozpoznáním se a s pamětí vůbec (naštěstí přechodné) a problémy s rozhodováním
- přetrávající tělesné příznaky, jako je bolest hlavy, poruchy trávení, zácpa, dlouhodobé bolesti
- tíha na hrudi, ztuhlost nebo ochablost svalstva, snadná unavitelnost
- nadměrné obavy a starosti, časté pocity napětí

Klasifikace depresi

Současná klasifikace nerozlišuje mezi endogenní a neurotickou depresi, ale bere v úvahu především rozsah a závažnost příznaků, které nemocného trápí. Dále zachycuje průběhové charakteristiky. Depresivní poruchy podle závažnosti můžeme dělit na: mírné, středně těžké a těžké (MKN-10 1996). Podle průběhu mluvíme o jedné depresivní epizodě, nebo o rekurentní depresivní poruše, pokud jede o opakování výskytu. Při méně intenzivních chronických poruchách náladu hovoříme o dystymi. U části poruch náladu se střídají epizody depresivní s manickými nebo hypomanickými (kdy dochází k nápadně zlepšené náladě, hyperaktivitě), pak se jedná o bipolární poruchu. Diagnóza jednotlivých typů poruch může být dál upřesněna přítomností nebo nepřítomností somatického syndromu (ztráta zájmu, nedostatek emočních reakcí, předčasně probouzení, ranní pessima, psychomotorická retardace nebo agitovanost, ztráta chuti k jidlu, úbytek hmotnosti, ztráta libida). Další specifikace se týká přítomnosti nebo nepřítomnosti psychotických příznaků (bludy nebo halucinace depresivního, sebeobviňujícího, hypochondrického, nihilistického, paranoidního persekučního obsahu nebo depresivní stupor).

Tabulka 2: Diagnostická kritéria: depresivní epizoda (MKN-10 1996)

Léhká depresivní epizoda	Středně těžká depresivní epizoda	Těžká depresivní epizoda bez psychotických příznaků	Těžká depresivní epizoda s psychotickými příznaky
--------------------------	----------------------------------	---	---

A. Obecná diagnostická kritéria pro depresivní epizodu:

- G1: trvání alespoň 2 týdny
 G2: v průběhu života se nikdy nevyskytly příznaky hypomanie nebo manie
 G3: není způsobena užíváním psychoaktivních látek nebo organickou duševní poruchou

B. Musí být přítomny z následujících příznaků:

alespoň dva	alespoň dva	všechny tři	všechny tři
-------------	-------------	-------------	-------------

- depresivní nálada v míře jednoznačně abnormální pro daného jedince, přítomna po většinu dne a téměř každý den a trvající alespoň 2 týdny
- ztráta zájmu nebo potěšení při aktivitách, které jsou normálně přijemné
- pokles energie nebo zvýšená unavitelnost

C. Z následujícího seznamu přídatných symptomů musí být přítomny:

jeden nebo více	celkem B a C alespoň šest	celkem B a C alespoň osm	celkem B a C alespoň osm
-----------------	---------------------------	--------------------------	--------------------------

- ztráta sebedůvěry nebo sebeucty
- bezpečné prožívání výčitek proti sobě samému nebo pocitů nadměrné a bezdůvodné viny
- opakování myšlenky na smrt nebo sebevraždu nebo jakékoli suicidální chování
- stížnosti nebo důkazy svědčící o snížené schopnosti myslit nebo soustředit se, o nerohodnosti nebo váhavosti
- změna psychomotorické aktivity s agitovaností nebo zpomalením (subjektivně nebo objektivně)
- poruchy spánku jakéhokoliv typu
- změna chuti k jidlu (snížení nebo zvýšení) s odpovídajícími změnami hmotnosti

D. Kterýkolи z následujících okruhů:

nesmí být přítomen	nesmí být přítomen	nesmí být přítomen	musí být přítomen alespoň jeden
--------------------	--------------------	--------------------	---------------------------------

- bludy nebo halucinace, jiné než uváděné jako typicky schizofrenní, nejčastěji mají depresivní, sebeobviňující, hypochondrický, nihilistický, paranoidní nebo persekuční obsah
- depresivní stupor

SOMATICKÝ SYNDROM

Některé příznaky deprese jsou všeobecně považovány za klinicky zvláště významné a jsou v MKN-10 nazývány „somatické“. Pro definování somatického syndromu by měly být přítomny čtyři z následujících příznaků:

Tabulka 3: Somatický syndrom

- Zřetelná ztráta zájmu nebo potěšení při aktivitách, které jsou normálně přijemné
- Nedostatek emočních reakcí na události nebo aktivity, které normálně vyzvolávají emoční odpověď
- Ranní probouzení dvě nebo více hodin před obvyklou dobou
- Deprese je těžší ráno
- Objektivní důkaz výrazné psychomotorické retardace nebo agitovanosti
- Výrazná ztráta chuti k jidlu
- Úbytek hmotnosti (o 5 % nebo více za poslední měsíc)
- Zřetelná ztráta libida

	postreceptorové procesy	G-proteiny, systémy druhých poslů, fosforylace a defosforylace, transkripcie
imunoneuro-endokrinní	osa hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin	zvýšená aktivita při deprese
	imunitní funkce	různé změny při deprese

U pacientů trpících depresivní poruchou se často objevuje deprese u příbuzných prvního stupně. Několik dvojčecích studií ukázalo vyšší konkordanci u monozygotních než u dizygotních dvojčat, což podtrhuje důležitost genetických faktorů (Kendler et al. 1992). Farmakoterapie deprese se zakládá na předpokladu, že prožitek deprese je spojen s relativním nedostatkem serotoninu a katecholaminů na některých synapsích v mozku. Elektroencephalografické nálezy ukazují na prodloužené usínání, předčasně probouzení, zkrácenou REM latenci (doba od usnutí po nástup REM spánku), zvýšenou densitu REM spánku a zkrácení spánku u depresivních nemocných (Giles et al. 1989). U pacientů trpících depresivní poruchou byla opakovaně zjištěna hypersekrece kortisolu, únik kortisolem ze suprese dexamethasonem v dexamethasonovém supresivním testu a zvýšená koncentrace kortikotropin-releasing faktoru (CRF) v mozkovním moku (Nemeroff et al. 1984). Kromě hypotalamo-hypofyzárně-nadledvinové osy se zdá být u deprese postižena i osa hypotalamo-hypofyzárně-tiroïdální. Část pacientů vykazuje oploštělou reakci na TRH stimulační test. Tyroidální hormony jsou úspěšně užívány k augmentaci antidepresiv u farmakorezistentních a u rychle cykujících pacientů (Bauer a Whydrow 1990).

ETIOPATOGENETICKÉ FAKTOŘE DEPRESE

Přesto, že o diagnostice a léčbě depresivní poruchy víme hodně, etiologie, resp. etiopatogeneze je známa nepoměrně méně. Současně znalosti neuumožňují jednoznačný výklad její příčiny. Hypotézy o etiologii se objevují v oblasti biologického významu; zkoumají se genetické faktory, biologické účinky stresu, imunoneuroendokrinní změny (osa hypotalamus – adenohypofýza – kůra nadledvin aj.) a neurochemické proměnné (narušení synaptického přenosu signálu atd.). Uvedené oblasti jsou ovšem navzájem propojeny a vzájemně se ovlivňují.

Tabulka 4: Přístupy biologické psychiatrie k studiu hypothéz depresivní porchy (upraveno podle Fišar 2001, Bareš a Praško 2003)

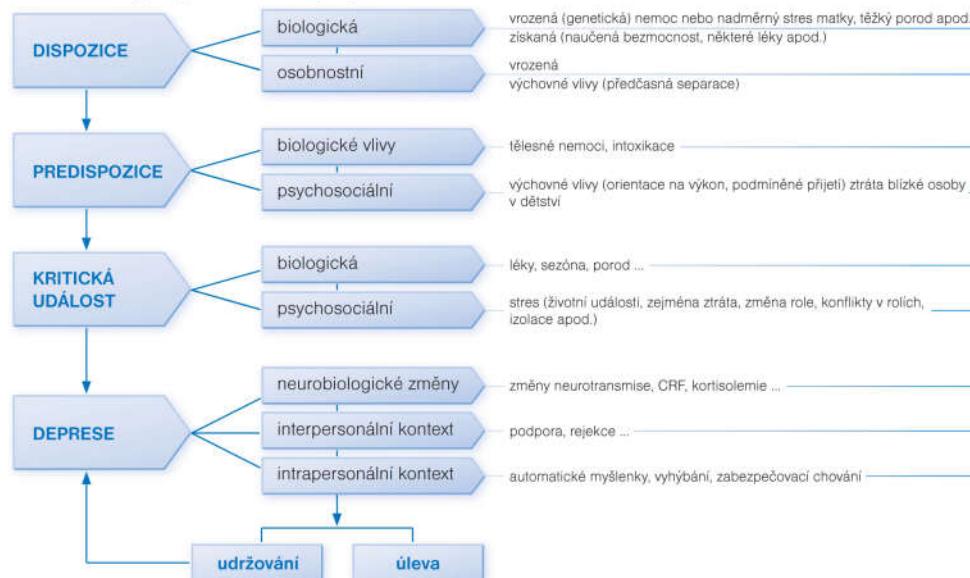
Hypotézy:	Přístupy:	Nálezy
hereditární teorie	genetika	dědičnost a vulnerabilita k depresivní poruše
dysregulační teorie	stres	zvýšená biologická citlivost po opakování určitých událostí
	chronobiologie	desynchronizace biologických rytmů
neuro-chemické	neuromediátory	dostupnost, metabolismus
	receptory	počet, afinita, sensibilita

O etiologii a etiopatogenezi depresivní porchy byla také vytvořena řada hypothéz zabývajících se psychologickými aspektami poruchy. Nejdůležitější charakteristiky behaviorální, kognitivně-behaviorální a psychoanalytické teorie deprese spolu s koncepcí naučené bezmoci uvádí následující tabulka.

Tabulka 5: Psychologické teorie deprese (podle Bareš a Praško 2004)

Teorie	Primární porucha	Precipitující faktor či událost	Nejdůležitější charakteristiky
psychoanalytická	fixace v orálním vývojovém stádiu	skutečná ohrožující či takto vnímaná ztráta	zachování pozitivního sebepojetí vyžaduje stálé ujišťování a podporu, pokud se jich nedostává, objevuje se depresivní symptomatika
behaviorální	nedostatek sociálních dovedností	pokles odpovědi na pozitivní podmínování	pokles odpovědi na pozitivní podmínování vede k dystorii a klinická deprese je důsledkem snížené kapacity prožívat pozitivní zážitky
kognitivně-behaviorální	dysfunkční kognitivní schémata	stresor z prostředí	aktivace depresivních dysfunkčních schémát spouští další symptomy deprese
naučená bezmocnost	dysfunkční atribuční styl	nepříznivá událost	vnitřní, stabilní a celková interpretace příčiny nepříznivých událostí vede k přesvědčení, že činnosti v budoucnu nebudou mít žádný vliv na výsledek události

Tabulka 6: Etiopatogenetické faktory deprese



Typy depresivních poruch

Rekurentní depresivní porucha

Porucha je charakterizována opakovánými epizodami deprese bez samostatných epizod povznesené náladu a zvýšené aktivity. Jednotlivé epizody trvají zpravidla od 3 do 12 měsíců (průměrně kolem 6 měsíců) (Keller et al. 1992). I když uzdravení mezi epizodami bývá většinou úplné, může se u menší části pacientů rozvinout trvalá deprese (zvláště ve stáří). Jednotlivé epizody jakékoli tíže jsou často vyvolány stresovými životními událostmi.

Bipolární porucha

Bipolární porucha se objevuje asi u 10 % lidí trpících depresí. Prevalence v populaci je mezi 1–2,5 %. U této poruchy se objevují jak epizody deprese, tak epizody mánie nebo povznesené

nálad. V depresivní epizodě jsou přítomny příznaky depresivní poruchy, v manické fázi příznaky mánie. Někdy dochází ke zvratu v náladě náhle a velmi rychle (např. přes noc), ale častěji jsou přechody postupné. Během manické epizody má postižený nadnesenou náladu, většinou subjektivní pocit zvýšené výkonnosti, sníženou potřebu spánku, bývá mnohem iluvný, lehkomyšlný, může dělat ostudu. Mívá tendenci se chlubit, chce realizovat spousty povrchních nápadů, většinou však nic nedokončí, přechází z jedné aktivity na druhou. Rád utráci peníze za nedůležité věci. Pokud mu někdo odporuje, snadno sklouzne do agresivity. Mánie zasahuje myšlení, rozhodování, chování a náladu způsobem, který vede k vážným problémům a někdy i ostudám. Může to být utrácení peněz, ukvapená pracovní a společenská rozhodnutí, sexuální dobrodružství apod.

Cyklotymie a dystymie

Jsou to relativně trvalé a obvykle kolísavé poruchy nálad, u nichž jednotlivé fáze jsou zřídka (pokud vůbec někdy) dostatečně vážné, aby mohly být popisy jako manické nebo i mírně depresivní fáze. Protože trvají nepřetržitě léta a někdy větší část dospělého života pacienta, působí jen mají za následek značnou subjektivní stísněnost a sníženou schopností (MKN-10 1992). Výsledky studií rodin ukazují, že trvalé afektivní porucha jsou geneticky přibuzné s poruchami nálad a navíc reagují na léčbu stejným způsobem.

Cyklotymie – je trvalá nestálost nálad zahrnující četná období mírné deprese a mírné eluce. Tato nestálost se obvykle rozvíjí v rané dospělosti a má chronický průběh, i když občas může být náladu normální nebo stabilní nepřetržitě několik měsíců. Jedinec obvykle pozoruje, že výkyvy nálad nejsou ve vztahu k životním událostem.

Dystymie – chronická depresivní náladá, která nesplňuje kritéria pro mírnou periodickou depresivní porucha. Příznaky dystymie však trvají většinou dlouhou dobu, často léta. Obvykle začínají pozvolně, plíživě. Před začátkem rozvoje jsou postižení často vystaveni většímu stresu nebo životním událostem. Kolísání mezi lehkou deprezí a obdobím poměrně normální nálad je velmi variabilní. Většinu času se však cití unavení a depresivní. Všechno vyžaduje úsilí a z nějho nemají radost. Dumají a stěžují si, špatně spí a cití se nepřiměřeně, ale obvykle stačí na základní požadavky každodenního života. Porucha obvykle začíná v rané dospělosti a trvá nejméně několik let, někdy celý život. Když začne později, je často následkem mírně depresivní fáze a souvisí se zármutkem a zřejmým stresem. Někdy lidé trpící dystymii zažijí také epizody velké depresivní poruchy. Pak mluvíme o dvojitě deprese (double depression).

Tabulka 7: Diagnostická kritéria pro dystymii (MKN-10, 1992)

- | | |
|---|---|
| A | Alespoň 2 roky trvalá nebo vracející se depresivní náladá, normální náladá trvá jen zřídka déle než několik týdnů |
| B | Epizody deprese nedosahují, nebo jen málokdy dosahují, závažnosti mírné depresivní poruchy |
| C | V průběhu alespoň některého období deprese by měly být přítomny alespoň 3 z následujících příznaků: |
| | 1) pokles energie nebo aktivity |
| | 2) insomnie |
| | 3) ztráta sebedůvěry nebo pocity nepřiměřenosti |
| | 4) obtíže s koncentrací |
| | 5) častá pláčitvost |
| | 6) ztráta zájmu o sexuální nebo jiné příjemné aktivity nebo ztráta potěšení z těchto aktivit |
| | 7) pocit beznaděje nebo zoufalství |
| | 8) pocit neschopnosti vyrovnat se s běžnou zodpovědností v každodenním životě |
| | 9) pesimistický výhled do budoucna nebo dumání o minulosti |
| | 10) sociální stažení |
| | 11) menší hovornost |

Poznámka: počátek časný – v dospívání nebo druhém deceniu; začátek pozdější – po 30 roce většinou po afektivní epizodě

Smišená úzkostně-depresivní porucha

při smíšené úzkostně-depresivní poruše se míší příznaky úzkosti s příznaky deprese, nicméně ani příznaků deprese, ani příznaků úzkosti není tolik, aby zdůvodňovaly diagnostiku depresivní poruchy či některé z úzkostních poruch. Bývá řazena mezi úzkostní poruchy (MKN-10 1996). Vzhledem k tomu, že příznaky deprese jsou méně hluboké než u depresivní poruchy a příznaky úzkosti méně výrazné než u úzkostních poruch, často bývá tato porucha okolím podceněna, bohužel někdy také odborníky.

Adaptační porucha s depresivní reakcí

Reaktivní deprese je přímým následkem akutního těžkého stresu nebo pokračujícího traumatu. Řadí se mezi mezi poruchy přizpůsobení (MKN-10 1996). Zátežová událost nebo trvající nepříznivé okolnosti jsou vyvolávacím faktorem; k poruše by nedošlo bez jeho působení. Reaktivní deprese začíná ihned (nebo do jednoho měsíce) po výskytu stresující události nebo životní změny. Nejčastěji navazuje na stresovou událost, která byla spojena ze ztrátou. Nejtypičtěji ztrátou, na níž navazuje reaktivní deprese, je úmrtí blízkého člověka (partnera, dítěte, rodiče, dobrého přítele). Jako ztrátu však lidé prožívají i jiné události, při kterých ztrácejí vztah, práci, majetek, hodnotu, vzdávají se určitých plánů, ideálů apod. Typickou ztrátou je rozchod, rozvod (ztráta snu o partnerském vztahu), ztráta očekávaného životního stylu, ztráta každodenních možností být s dětmi), nemožnost otěhotnit, ztráta zaměstnání, ztráta svobody po narození dítěte, ztráta náplní po odchodu dítěte z domu, zjištění nevěry partnera apod. Zármutek je běžnou reakcí na ztrátu. Zármutek může být spojen s celou řadou různých psychologických prožitků, individuálně se liší jak samotnou reakcí, tak délku trvání. Mezi typické zármutekové reakce patří:

- Odmitání uvěřit: Bývá první reakcí na šok z náhlé ztráty, projevuje se strnulostí a odmitáním věřit zprávě. Jde vesměs o krátkodobou reakci, která může pokračovat některou z následujících ...
- Zaujatost: Touha a truhlení po tom, koho člověk ztratil, naplňuje mysl, těžko se od ní odpoutává, ...
- Popření: Postřízený se chová, jako by se nic nestalo (například uklízí pokoj zemřelého dítěte), jako by ke ztrátě nedošlo.
- Hněv: Intenzivní emoce, která by se dala vyjádřit tvrzeními jako: „Proč to potkal právě mě? To není fér!“
- Pocity viny: („Kdybych jen udělal to a to, dopadlo by to jinak!“) se objevují zpravidla během 4 a 6 týdnů.
- Přijetí ztráty: kontinuální prožívání zármutku, stesk a litost.
- Deprese: postupně slabne, i když občas má postižený obavy, že už nikdy neskončí. Výročí, která ztrátu připomínají, vedou zpravidla ke zhoršení nálad, rovněž všechny události, činnosti a věci, připomínající ztracenou osobu. Obvykle depresie ze zármutku po úmrtí blízké osoby trvá kolem 13 měsíců. Pak se pozvolna vraci normální fungování. V druhém roce se většinou postižení cítí mnohem lépe.

Pro zármutek je velmi důležité, aby postižený mohl co nejdříve mluvit o ztrátě s člověkem nebo lidmi, kteří ho vyslechnou a podpoří.

Krátká rekurentní depresivní porucha

Další kategorie depresivních poruch je krátká depresivní porucha. Bývá relativně vzácná a často ujde pozornosti odborníků. U této poruchy se depresivní epizody trvající typicky 2–3 dny objevují alespoň jedenkrát za měsíc. Přitom nejde o epizody typicky vázané na menstruační cyklus. Deprese přichází

většinou náhle, objeví se ráno po probuzení a je často velmi hluboká, objevují se sebevražedné myšlenky. Postižený člověk často není schopen vstát z postele, jít do práce. Cítí se jako ochromený. Podlehá silným sebevýčitkám, je zesláblý, unavený a vyčerpaný. Obvykle po 3 dnech polehávání se probudi zase s normální náladou. Tyto epizody nemívají pravidelný rytus, takže je nelze, jak je tomu u premenstruální deprezivní poruchy, předvídat. Tako postižení pacienti bohužel nereaguji na antidepresiva dostatečně. Více se uplatní blokátory kalcirového kanálu, antikonvulziva a antipsychotika. Postižení pacienti často začnou „samolebú“ alkoholem, který jim sice na krátkou dobu uleví z trýzně, ale následně zpravidla zesiluje sebevražedné tendenze a pocity zoufalství.

Depresivní porucha v šestinedlích

I když se to máloví, v poporodním období se velmi často objevuje zhoršená náladu. 50–75 % žen prožívá 3.–4. den po porodu krátkou epizodu zhoršené náladě projevující se typicky podrážděnosti, kolísáním nálad a epizodami pláče. Kolísání nálad je charakterizováno stavy euforie, které se střídají s úzkostí, smutkem, napětím nebo podrážděností. Některé ženy říkají, že se cítí zmatené, ale objektivně to patrně není. V anglosaských zemích mluví o „maternity blues“. Tato krátkodobá změna v náladě je způsobena prudkým poklesem estrogenů a progesteronů. V zásadě se projevuje jako neškodná a spontánně odezivná. Nejčastější bývá u prvorodiček. Častěji se objevuje u žen, jež před těhotenstvím trpěly premenstruální tenzi.

Dletrvající zhoršení náladu různého stupně a trvání postihuje 10–15 % žen po porodu. Obvykle se poporodní deprese objevuje za 2 týdny po porodu, ale může se objevit až do půl roku poté. Projevuje se hlavně nadměrnou únavou až vyčerpavostí, podrážděností, sebevýčitkami, úzkostí, pocity nejistoty a strachu, někdy se dostaví fobické příznaky. Smutná náladu bývá zpočátku v pozadi obrazu, ovšem postupně se může rozvíjet do deprese různé hlboky. Schopnost postarat se o dítě značně klesá. Postižená mamilka se osduzuje za to, že necítí nic k dítěti, je přesvědčena, že jako matka selhala, obává se, že ji partner opustí a zanechá s dítětem samotnou, začíná se vyhýbat kontaktu s okolím, uzavírat v bytě, ztrácí potěšení z věcí, které jí dříve bavily. Obvykle ztrácí také chuť k jidlu a trpí úpornou nespavostí, často bezdůvodně pláče. Většinou zůstává deprese na mírné nebo středně hlboké depresi. Důležité je zastavit kojení a nasadit antidepresivní léčbu. Velmi důležité je pomoc okolí, matky nebo partnera, kteří pomohou s dítětem a starostí o domácnost. Jen výjimečně se stav může prohlubit až do psychotické deprese, kdy novorodiček ztrácí kontakt s realitou a nabývá přesvědčení, že dítě je podvrženo, dábilo apod. Pak je nutná urgentní hospitalizace, jinak jsou jak novorodička, tak dítě v riziku ohrožení života.

Sezonní afektivní porucha

U některých lidí se objevují deprezivní náladu s úbytkem energie, zhoršením výkonnosti a nadměrnou únavou. Při povídání každý rok v podzimních a zimních měsících (Praško 1990). Tento sezonné porucha náladě nebo „zimní deprese“ bývají často spojeny s nadměrnou chutí na uhlohydráty, s přibíráním na váze a s nadměrnou spavostí. Začátek potíží nastává nejčastěji na počátku zimy a vymizí obvykle na jaře. Sezonní afektivní porucha se velmi účinně léčí fototerapií – aplikací jasného intenzivního světla (vice než 2000 luxů) v ranních hodinách.

Epidemiologie

Deprese je jedním z nejčastějších psychiatrických onemocnění. Celoživotní riziko pro rozvoj deprese se pohybuje mezi 20–25 % u žen a 7–12 % u mužů. Bodová prevalence, která mluví o tom, kolik lidí trpí poruchou v daný čas, kolísá od 5 do 9 % u žen a od 2 do 3 % u mužů. Bodová prevalence v primární ambulantní péči kolísá v rozmezí 4,8–8,6 %. Před pubertou je poměr mužů a žen s depresi přibližně stejný, po pubertě se poměr mění: u žen se deprese objevuje 2–3x častěji než u mužů. Přes vysokou prevalenci je podle odhadů jen asi 25 % nemocných s deprezivní poruchou diagnostikováno a lečeno adekvátně. Kromě toho, že deprese bývá skryta pod stříznostmi na tělesné potíže, diagnózu často komplikuje komorbidita se somatickým onemocněním (ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, hypertenze, vředová

Deprese ve vyšším věku

Prestože se deprese v pozdním věku objevuje často, bývá zpravidla přehlédnuta, protože je maskovaná tělesními příznaky nebo navazuje na zjevnou tělesnou nemoc. Odhad prevalence deprezivní poruchy u starších osob kolísají od 2 % do 4 %. Deprese pozdního věku probíhá podobně a s týmž příznaky jako u mladších nemocných. Deprese však zvyšuje úmrtnost na tělesná onemocnění. Ohrozeny jsou zejména ženy, především ovdovělé, a lidé, kteří žijí v pečovatelských zařízeních. Nejčastějšími stresujícími faktory, na něž deprese navazuje, jsou ztráta (partnera, přátele, stáleho kontaktu s potomky, tělesného zdravi, kariéry, někdy soběstačnosti), konflikty ve vztazích (s nemocným partnerem, s potomky, s okolím), učení se nové roli v životě (odchod do důchodu, změna prostředi, pečovatelské zařízení) a sociální izolace. Dále se u starších lidí deprese často objevuje souběžně s tělesným onemocněním. Vede k tomu, že tělesné onemocnění se hůře léčí a po léčení významně rehabilitace. Naštěstí moderní léčba deprese bývá ve starém věku snad ještě účinnější než ve středním. Antidepresivum však musí lékař velmi pečlivě vybrat s ohledem na možná tělesná onemocnění. Potřebná je však psychoterapie. U smutku pomáhá zlepšit proces smutnění po milované osobě a hledat nové smysluplné aktivity a vztahy, které mohou postupně alespoň částečně nahradit ztrátu. Při změnách v rolích pomáhá terapeut při hledání nové role v životě. Depresivní se už zachází se změnou, smířit se ztrátou staré role a hledat pozitiva i negativa na roli nové. Kromě porozumění situaci je v psychoterapii důležitá i dlouhodobá lidská podpora. Kromě terapeuta tu může velmi pomoci rodina, když nalezne pro starého člověka smysluplné místo ve svém fungování. Velmi důležité je však také vytváření podpůrných skupin (např. při klubech důchodců), učení se novému (univerzity třetího věku), aby se vytvářely nové podnety a zabránilo izolaci.

choroba, nádorová onemocnění) nebo jinou psychiatrickou poruchou.

Průběh

Depresivní porucha nejčastěji začíná mezi 25–35. rokem věku, průměrný věk počátku deprezivní poruchy je kolem 27 let. Deprese se však může objevit v kterémkoliv věku, jak v dětství, tak ve vysokém stáří. Příznaky se zpravidla vyvíjejí během několika dní až týdnů. Neléčena deprezivní epizoda trvá 6–24 měsíců. Ačkoliv se uvádí, že deprezivní epizoda spontánně končí, 12 % pacientů se nezotaví ani po 5 letech trvání epizody (Keller et al. 1996). Depresivní porucha má jasnou tendenci k rekurenči, a to i při lečbě. U 50 % pacientů, kteří dosáhlí remise, dochází k relapsu či rekurenči do 2 let a do 6 let dokonce u 90 % pacientů (Keller et al. 1996, Coryell et al. 1994). Po prodloužení jedné deprezivní epizody je riziko vzniku další epizody v průběhu života 50 % a po 4 episodách dokonce 90 % (Thase 1990). Průběh periodické deprezivní poruchy je charakterizován zkracováním intervalů mezi episodami. Pacienti s reziduálními deprezivními symptomy jsou ohrozeni 4x vyšším rizikem relapsu proti pacientům, kteří dosáhli kompletní remise (Paykel et al. 1995). U většího počtu nemocných dochází v období remise k návratu na původní úroveň fungování. Kolem 12 % pacientů však rozvíjí chronický obraz deprese. Nejzávažnějším rizikem probíhající deprese je suicidium. Odhaduje se, že 10–25 % sebevražd v ČR je důsledkem poruchy nálad, a podle retrospektivních psychiatrických autopsií se dokonec zdá, že afektivní porucha je ve skutečnosti v pozici 70–80 % dokonaných suicidů (Höschl 2002). Kolem 15 % nemocných s deprezivní poruchou ukončí svůj život sebevraždou.

Diferenciální diagnóza

Občasná období zhoršené náladu navazující na životní nezdary nebo zármutek po ztrátě blízké osoby či důležité hodnoty patří k běžné lidské zkušenosti. Nelze je pokládat za deprezivní poruchu. Zármutek všestranného deprezivního (tzw. dvojitá deprese), predikuje horší průběh deprese s častějšími relapsy a neúplnou remisi (Keller et al. 1984). Horší průběh deprese, s delší časem do dosažení remise, mají také pacienti s komorbidní úzkostní poruchou, OCD či poruchou příjmu potravy Clayton et al. 1991). Výrazně zhoršuje průběh deprese komorbidní závislost na návykových látkách. Depresivní pacienti s komorbidní závislostí na alkoholu dosahují remise z epizody deprese v polovině případů ve srovnání s pacienty bez této závislosti (Mueller et al. 1994).

poruch je nutno odlišit počáteční stádia demence a deprezivní příznaky při schizofrenní poruše.

Psychiatrické vyšetření

Psychiatrické vyšetření by kromě stanovení diagnózy mělo ujasnit, zda je u pacienta vhodné podávat antidepresiva, či je na místě jiná léčba (psychotherapy, fototerapie, elektrokonvulzivní léčba). Dále by mělo pomoci rozhodnout, které antidepresiva budeme u daného pacienta preferovat. Určitou pomocí může být dřívější dělení na endogenní a exogenní typ (které by byly v rámci atereotického přístupu k diagnostice opuštěno). Deprese „endogenního typu“ (biologicky spojené se zkrácenou REM latencí a pozitivním dexamethasonovým supresivním testem) reagují spíše na biologickou léčbu, zatímco „exogenního typu“ (související se zjevnými psychosociálními problémy, po kterých deprezivní epizoda následuje, reagují lépe na psychotherapy (Parkier 2000). Toto rozdělení je ovšem velmi simplifikované, protože je často složité říct, zda psychosociální problémy jsou příčinou deprese nebo její důsledkem. Někdy také zjevně psychosociální stresory (jako je například ztráta blízké osoby) mohou inicovat depresi, která má „endogenní“ rysy. Mezi ty patří psychomotorické zpomalení, anhedonie, náladu nereagující na zevní podněty, cirkadiální variabilita s ranními pesimy a předčasným probouzením, neodklonitelné pocity viny. Zejména na psychomotorická retardace bývá považována za prediktora pravděpodobnějšího úspěchu biologické léčby (Parkier 2000). To neznamená, že deprese, kde dominují „neurotické rysy“ (jako jsou zjevná souvislosti se ztrátou, změnou životní role, interpersonálními konflikty a intrapsychickými konflikty, v psychopathologie s úzkostí, iritabilitou, potížemi s usínáním – biologicky bez zkrácení REM latence a s normální supresí v dexamethasonovém supresivním testu), nereagují dostatečně na antidepresiva, nicméně u těchto pacientů často potřebujeme kromě antidepresiv také použít psychotherapy (Keller et al. 2000).

Terapeutickou odezvu mohou také ovlivnit komorbidní nebo psychiatrické poruchy. Přítomnost dystymie, ke které se deprezivní epizoda přimyká (tzw. dvojitá deprese), predikuje horší průběh deprese s častějšími relapsy a neúplnou remisi (Keller et al. 1984). Horší průběh deprese, s delší časem do dosažení remise, mají také pacienti s komorbidní úzkostní poruchou, OCD či poruchou příjmu potravy Clayton et al. 1991). Výrazně zhoršuje průběh deprese komorbidní závislost na návykových látkách. Depresivní pacienti s komorbidní závislostí na alkoholu dosahují remise z epizody deprese v polovině případů ve srovnání s pacienty bez této závislosti (Mueller et al. 1994).

Lékařské hodnocení

Před zahájením léčby antidepresivy je důležité provést důkladné somatické a laboratorní vyšetření. To proto, že řada somatických onemocnění se může projevit deprezivními příznaky nebo deprese jejich příznaky může překrývat. Doporučuje se provést vyšetření krevního obrazu, biochemická vyšetření séra (ionty, glykémie, albumin, celková bílkovina, urea, kreatinin, bilirubin, ALT, AST, GMT, cholesterol, rozbor moči chemicky a rozbor sedimentu, tyreoidální hormony, alfa-methyldopa, centrální působící antihypertenziva, hypnotika). Dále může být deprese nazavozena psychoaktivními látkami, které postižený zneužívá, anebo je na nich závislý, je aktuálně intoxikovaný či prožívá odvýkaci stav (alkohol, opioidy, sedativa a hypnotika, kokain, organická rozpouštědla). Od psychických

hepatitid aj.). Při nejistotě ohledně gravidity je na místě těhotenský test. Nejdůležitější tělesná onemocnění, která mohou vést k depresivním příznakům, jsou uvedena v tabulce.

Tabulka 8: Tělesná onemocnění, která se mohou projevit depresivními příznaky

Neurologická	Alzheimerova choroba, sclerosis multiplax, Parkinsonova choroba, trauma hlavy, epilepsie, narkolepsie, mozkové tumor (zejména frontální a temporální laloky), mozková mrtvice, spánková apnoe, hepaticální encephalopatie, migréna
Kardiovaskulární	Kardiomyopatie, mozková ischemie, městnavá choroba srdeční, infarkt myokardu
Onkologická	Zejména ta, která produkuje paraendokrinní hormony: bronchogenní karcinom (ACTH), lymfom (parathyroidální hormon), hepatom pankreatu (inzulin), plicní karcinom (antidiuretickej hormon), karcinom hlavy pankreatu, diseminovaná karcinomatóza
Endokrinní	Insuficience hypofýzy, hypotyreóza, hyperthyreóza, Cushingova nemoc, Addisonova nemoc, hyperparathyreóza, hypoparathyreóza, hypoglykémie, foehromycotom, karcinoid, selhání ovárií, selhání testes
Infekční	Nitrolební infekce, virová pneumonie, syfilis, mononukleóza, hepatitida, AIDS, tuberkulóza, chřipka, encefalitida, lymeská nemoc, tuberkulóza
Nutriční deficit	Nedostatek folátu, vitamínu B12, pyridoxinu (B6), riboflavinu (B2), thiaminu pyridoxinu (B1), železa
Těžké kovy	Olovo, thalium, rtuť
Jiné choroby	Kolagenózy (systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida), Wilsonova choroba

Tabulka 9: Druhy léků, které mohou způsobit depresivní příznaky

Návykové látky	Fenylycyclin, marihuana, amfetaminy, kokain, opioidy, sedativa-hypnotika, alkohol
Léky pro kardiovaskulární systém	Digitalis, reserpine, propranolol, methydopa, quanethidin, clonidin
Thiazidová diureтика	
Gastrointestinální léky	Cimetidin, ranitidin
Interferon	
Cytostatika	Cykloserin, vinkristin, vinblastin,
Kortikosteroidy a hormony	Orální kontraceptiva, glukokortikoidy, anabolické steroidy

Základní léčbou v těchto případech je odstranit vyvolávající příčinu. Antidepresiva se v těchto situacích podávají tehdy, když příznaky přetrhávají i přes odstranění příčiny nebo když odstra-

nění či léčba příčiny nejsou možné (například vysazení cytostatik u Hodgkinovy choroby). Zdá se také, že deprese související s tělesnou nemocí („sekundární deprese“) všeobecně méně reaguje na léčbu antidepresivy než primární deprese (Reynolds 1992). Ovšem existuje již několik studií, které ukazují, že antidepresiva mohou výrazně pomoci k odstranění depresivních příznaků u somaticky nemocných pacientů, zejména u pacientů po infarktu myokardu a po náhlé cévní mozkové příhodě. Podobně v farmakogenické deprese je nejlépe využít léky, které vyvolávají depresi. Někdy to není možné pro léčbu základního tělesného onemocnění. Při odstranění depresivních příznaků pak mohou pomoci antidepresiva (Levenson a Fallon 1993).

Zvláštní pozornost vyžadují některé skupiny somatických pacientů. Pacienti s kardiovaskulárními nemocemi mají zvlášť vysokou prevalenci deprese, která může negativně ovlivňovat jeho průběh. Proto je potřebné depresi léčit. Použití některých antidepresiv u těchto nemocných však může být problematické. Tricyklická antidepresiva (TCA) mohou zpomalovat kardiovaskulární vedení v Hisově svazku (způsobem podobným, jako to dělá 1A typ antiarytmických léků, jako je quinidin). Tento účinek je zrádný u pacientů s preexistující poruchou kardiovaskulárního vedení (Roose a Glassman 1989), proto bychom se u nich měli TCA vyhnout. Tento efekt nemají SSRI a bupropion (Roose et al. 1991, 1998). Dalším nežádoucím kardiovaskulárním účinkem může být vliv antidepresiv na krevní tlak. TCA a trazodon mohou způsobit pokles krevního tlaku, zejména ortostatickou hypotonii, s možným kolapsem. Naopak venlafaxin může způsobit zvýšení krevního tlaku, zejména ve vyšších dávkách (vyšších než 300 mg na den) (Thase 1998). SSRI vliv na výši krevního tlaku nemají.

Na dobu eliminace antidepresiv z organismu může mit vliv postižení ledvin. Výrobci vesměs doporučují snížení dávek v případě postižení ledvin. Ovšem důkazy pro toto doporučení jsou zaaloženy pouze na studiích s podáváním jedné dávky paroxetinu (Doyle et al. 1989). Ještě větší pozornost musí být věnována pacientům s jaterním poškozením, protože řada antidepresiv může zapříčinit poškození jater. I když většina těchto sekundárních poškození má benigní charakter s mírnou alteraci jaterních enzymů, u citlivých pacientů vzniká riziko vážných komplikací (hepatitida, cholestasy). Tento problém se může objevit po TCA. Je neprekvalifikárný a není závislý na dávce léků (Boland a Keller 2004). SSRI se u pacientů s poškozením jater zdají být relativně bezpečné. Dávky by však mely být sníženy na polovinu. U bupropionu se zdá, že jaterní funkce může ovlivnit jen minimálně (Devane et al. 1990).

K deprezi se může přidat také řada endokrinních poruch. Všeobecně u těchto pacientů platí, že endokrinní funkce by mely být stabilizovány dříve, než se začne s podáváním antidepresiv. Některá antidepresiva mohou u endokrinních poruch přímo pomoci – například fluoxetin může zvýšit účinky inzulínu u diabetes mellitus II. typu (Cheer a Goa 2001).

Většina antidepresiv snižuje záchravkový práh. To je obzvlášť důležité pro pacienty trpící epilepsií, kde je relativně vysoká incidence deprese. I když riziko vyvolání epileptických záchvatů u SSRI existuje, je toto riziko podstatně nižší než u ostatních antidepresiv a bývá závislé na dávce (Oke et al. 2001). Nejvyšší riziko vyvolání epileptických záchvatů je u bupropionu, maprotilinu a clomipraminu.

Léčba

Depresi je možné léčit antidepresivy, psychoterapií, fototerapií nebo elektrokonvulzivní léčbou. Antidepresiva indikujeme též v všechných deprezivních poruchách. Fototerapie (léčba jasného světla) se indikuje u sezónní afektivní poruchy (zimní deprese). Elektrokonvulzivní terapie je obvykle vyhrazena pro těžší formy deprese a rezistentní případy. U mírné deprese může dostatečně pomoci samotná psychoterapie. Od středně těžké deprese jsou však potřebné léky, optimální je kombinace antidepresiv a psychoterapie.

Psychofarmakoterapie

Terapeutická účinnost jednotlivých antidepresiv je podobná – terapeutické odezvy dosáhne 50–75 % léčených pacientů, ovšem plné remise dosáhne asi 40–50 % pacientů (American Psychiatric Association, 2000). Rozdíly se mohou objevit ve frekvenci a intenzitě nežádoucích účinků. O výběru vhodného antidepresiva by měl rozhodnout lékař po poradě s pacientem a vážit přítomný pomér riziku z lečeby proti možným rizikům. Důležité jsou účinnost, rychlosť nastupu účinku, výskyt a typ nežádoucích účinků, pohodlnost dávkování (přednost mají léky podávané 1x denně), předchozí zkušenosti s lékem, věk a tělesná nemocnost, cena i nezbytnost doplácení na lék. Efekt antidepresiv není okamžitý, ale zpravidla se objeví za 3–6 týdnů podávání. Nedostává se účinek lečby ani po 4–6 týdnech, je vhodné uvažovat o změně antidepresiva. Při farmakoresistentních deprese je možné lečbu antidepresivem augmentovat podáním trijodtyroninu, lithia, antipsychotika (přehled viz Bareš a Praško, 2004). V případě dobrého efektu je velmi důležité neperfúšit lečbu antidepresivy předčasně. Antidepresiva upravují aktivitu neuromodulátorů, serotoninu, norepinefrinu a dopamu. V současnosti je dostupná celá řada antidepresiv.

Tricyklická a tetracyklická antidepresiva známe od 60. let, a to jako velmi účinná. Jsou však zatížena výskytem nepřijemných nežádoucích účinků (suchost sliznic, zácpa, poruchy močení, zrychlený puls, ospalost, snížení krevního tlaku a závratě). Určena jsou pro léčbu těžších nebo na léčbu rezistentních forem deprese. Patří sem: imipramin, amitriptylin, dosulepin, clomipramin, maprotilin, dibenzipin a další.

- **IMAO (inhibitory monoaminooxydázy):** Z těchto léků byl u nás k dispozici pouze tranylcypromin. Nyní IMAO na našem trhu chybí. Jedná se o velmi účinná antidepresiva, která mohou pomoci v situacích, když jsou jiná antidepresiva neúčinná. Jsou účinná i u deprezivních pacientů s atypickými příznaky (s panickými záčhvaty, nadměrnou chuťí k jídlu, sociální fobií, obsesemi apod.) Nevhodou těchto léků je, že při jejich užívání pacient musí dodržovat přísnou dietu – vyhnout se všem potravinám, které obsahují ve stravě tyramin (např. aromatické sýry, banány, červené víno, kuřecí játra). Rovněž jsou kontraindikovány kombinace s některými léky jiných skupin (jiná antidepresiva, léky na srdce, řada neurologických léků a další). Při zanedbání této kontraindikace hrozí prudké zvýšení krevního tlaku.
- **RIMA (reverzibilní inhibitory monoaminooxydázy):** Jde o skupinu léků s mechanismem účinku podobným IMAO, ovšem bez potřeby držet dietu. U nás je na trhu jediný preparát této skupiny, moclobemid. Jde o středně

účinné antidepresivum, vhodné také pro pacienty s atypickými příznaky, a zejména u lidí trpících sociální fobií nebo panickými záčhvaty. Jeho hlavní výhodou je též úplná absence vedlejších účinků. Patří mezi jedny z mála antidepresiv, které zlepšují sexuální fungování.

- **SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu):** patří v dnešní době mezi nejpoužívanější antidepresiva. Zvyšují dostupnost serotoninu na synapsích v mozku. SSRI jsou v současné době lékem první volby při těžké deprese. Léky této skupiny jsou účinné na všechny formy deprese. Od středně těžké deprese jsou však potřebné léky, optimální je kombinace antidepresiv a psychoterapie.
- **Tianeptin:** Jde o „antistresovou látku“, která v části mozku, související s emoceň paměti (hippokampus), napravuje důsledky dlouhodobého stresu. Tianeptin je podobně účinný jako předešlé skupiny antidepresiv a má málo nežádoucích účinků (někdy zvýšení energie s neklidem na počátku užívání).
- **Nejnovější antidepresiva s různým mechanismem účinku** působí buď na jeden neuromodulátor nebo na dva v podstatě se stejným cílem – zvýšit dostupnost těchto působků v mozku s minimem nežádoucích účinků. Zástupci nejnovějších antidepresiv jsou: venlafaxin, milnacipran, mirtazapin, trazodon, reboxetin.

Účinnost AD jednotlivých skupin a generací se považuje za srovnatelnou a pohybuje se mezi 50–75 % z pohledu dosažení odpovědi.

Tabulka 10: Přehled antidepresiv
(Bareš a Praško 2004)

Generický název	Obvyklá terapeutická dávka (mg/den)
tymoleptika (tricyklická, tetracyklická)	
amitriptylin	75–200
nortriptylin	75–150
klomipramin	75–225
desipramin	75–200
dibenzepin	240–720
dosulepin	100–300
imipramin	75–250
maprotilin	75–150
mianserin	30–120
SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	
citalopram	20–60
fluoxetin	20–80
fluvoxamin	100–300
paroxetin	20–60
Sertralin	50–200
escitalopram	10–30

SARI – serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
trazodon 150–600
SNRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
venlafaxin 75–375
milnacipran 75–200
NaSSA – noradrenergní a specifické serotoninergní antidepressivum
mirtazapin 30–45
NARI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu
reboxetin 4–12
NDRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopamínu
bupropion 150–300
IMAO – irreverzibilní inhibitory monoaminoxidáz typu A
tranylcypromin 10–40
RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidáz typu A
moclobemid 300–600
Ostatní
tianeptin 37,5
extrakt z třezačky 1200–1800

Upraveno dle Höschli, 2002

Antidepresiv je celá řada a důležité je pokračovat v léčbě dostatečně dlouho a v dostatečné dávce. Nejlepší cestou k vytvoření farmakorezistence je brát lék týden nebo 14 dní a pak přejít pro údajnou neúčinnost na jiný. Je proto důležité užívat léky dostatečně dlouhou dobu, i když zpočátku se pacientovi může zdát, že jejich vedlejší účinky (např. útlum, suchot v ústech, zácpa, občas rozmazené vidění, závratě při náhlé změně polohy) jsou výraznější, než pomoc, kterou přinášejí. Na vedlejší účinky se však pacient již během 1–2 týdnů adaptuje.

Velmi důležité je neprerušit léčbu antidepresivy předčasně. To by mohlo způsobit rychlý návrat příznaků. Podávání léků by mělo pokračovat alespoň 6–9 měsíců po dosažení úlevy v symptomech. Pokud jde o opakovou depresi, je vhodné prodloužit podávání antidepresiv nebo u bipolární poruchy profilaktických dávek (tymoprofylaktika) na dobu 2 let. Při třech a více epizodách na pět let nebo u těžkých, závažných opakujících se depresí je vhodné pokračovat v podávání léků celý život.

Pro lidi trpící sezonné poruchou nálady je nejvhodnější léčbou ranní aplikace intenzivního světla – fototerapie. Jasně bílé světlo o intenzitě 2500–10 000 luxů je aplikováno každodenně v časných ranních hodinách po dobu 2–3 týdnů (Praško 1990).

Psychoterapie je jedním ze základních léčebných přístupů a je indikována u pacientů trpících lehkou až střední depresi, jejíž klinický obraz je charakterizován přítomností psychosociálních stresorů, intrapsychickými konflikty, inter-

personálními obtížemi či komorbiditou poruchy osobnosti. Důležitým prvkem je také pacientovo přání. Není znám prediktor výběru psychoterapeutického směru. Přednost by měly mít jasné časové ohrazené terapie, jejichž cílem je redukce symptomů a které mají jasné stanovenou účinnost v akutní léčbě. Ověření účinnosti různých psychoterapeutických směrů je často komplikováno nedostatkem provedených studií, jejich uspořádáním, nehomogenitou léčené populace, nedostatečně jasné definovaným protokolem léčby atd. Mezi směry s relativně dobré ověřenou účinností patří kognitivně–behaviorální psychoterapie (přehled viz např. Praško a Šlepecký 1995), behaviorální psychoterapie a interpersonální psychoterapie. Jde o krátkodobé systematické postupy, kde léčba zpravidla trvá 12–16 týdnů.

Elektrokonvulzivní terapie

U mnohých lidí s velmi hlubokou depresí nebo velkou zpomaleností či agitovaností nebo mikromaničkými bludy je vhodná elektrokonvulzivní léčba. Je užitečná i u nemocných, kteří nereagují na jinou léčbu, a u lidí s vysokým rizikem sebevraždy. Elektrokonvulzivní léčba je nejrychlejší a nejspolohlivější metodou léčby těžkých depresí a dosud její účinnost žádná jiná metoda nepřekonala.

Psychoterapie

Podávání antidepresiv je hlavní formou léčby depresivních stavů. Nicméně léčebné možnosti se prohloubí, pokud je společně s léčbou léky použita psychoterapie. Můžeme rozlišit mezi podporou a specifickou psychoterapií.

Podpůrná psychoterapie by měla být součástí léčby každého pacienta. Pomáhá porozumět, co se s člověkem v depresi děje. Základními prostředky jsou naslouchání, vcitání, podpora, vedení, podání informací a vysvětlení, povzbuzování a umožnění vyjádřit všechny emoce, které pacient prožívá. Poskytuje však také realistický pohled na situaci, který je podáván bez konfrontace či kritiky. Měla by poskytnout dostatek informací o depresi a její léčbě, vysvětlit důležitost užívání antidepresiv.

Tabuľka 11: Důležité informace pro pacienta

Deprese negativním způsobem zkresluje pohled na sebe, svět, životní situaci i budoucnost. Toto zkreslené hodnocení může přetrávat v různé míře až do chvíle, než začne fungovat léčba. Do té doby je dodržujíce následující zásady:

- uvědomte si, že deprese je nemoc, která je léčitelná
- nezůstávajte s problémem sami
- důvěřujte svému lékaři a nebojte se mu sdělit své potíže
- pravidelně užívejte léky, které vám odborník předepsal
- nekladte si žádné náročné cíle a úkoly
- během deprese nedělejte závažná rozhodnutí
- neodjíždějte na dovolenou nebo do neznámého prostředí
- nesrovnejte nynější výkonnost s aktivitou před onemocněním
- neříkejte si, že depresi „zlomíte vůli“

- zkuste dělat to, co je vám příjemné
- pokud se odhodláte k delší činnosti, rozdělte ji na menší úseky
- neuchylujte se do samoty, udržujte kontakt s blízkými lidmi
- nepokoušejte se depresi „zaspat“
- nedůvěřujte svým negativním myšlenkám
- nevěřte lidem, kteří vám říkají, že byste se měli vzchopit
- nestyděte se brečet, kdykoliv potřebujete
- nečekejte od léčby zázraky za několik dní
- pokud vás přepadají myšlenky na sebevraždu – svěřte se svým blízkým a hlavně to rekněte svému lékaři
- neukončujte předčasně léčbu, i když se už budete cítit dobře
- v depresi nemohou pomoci léčitelé, akupunktura, homeopatie nebo jiné alternativní praktiky

Tradiční formy psychoterapie bývají u depresivních pacientů méně účinné, protože depresivní pacienti mají sklon vnímat interpretace a návrhy terapeuta jako kritiku či odmítání, nebo si myslí, že doporučení nejsou schopni zvládnout. Jako efektivní se ukážou v poslední době dva psychoterapeutické přístupy: kognitivně–behaviorální terapie a interpersonální psychoterapie. V obou případech jde o strukturované, krátkodobé přístupy orientované na psychoedukaci, změnu postojů a nácvik nových dovedností.

Při kognitivně behaviorální terapii (KBT) se léčba zaměřuje na nápravu depresivního zkreslení v myšlení, hodnocení a postojích pacienta. Terapeut a pacient mají společný cíl: aby pacient získal realistický postoj k sobě samému a ke svému životu. KBT postupy vycházejí z poznatku, že depresivní pacient systematicky zkresleně hodnotí svou minulost, přítomnost i budoucnost a sám sebe vnímá jako člověka, který selhal. Protože si nevěří a budoucnou očekává jen neúspěchy, není motivován klást si cíle a být aktivní. V terapii usilujeme o to, aby pacient rozpoznal a změnil tato negativní hodnocení sebe, okolního světa i budoucnosti. Cílem je změnit celý systém falešných přesvědčení a postojů pacienta. KBT vychází z předpokladu, že pacient je depresivní, protože ve své minulosti, přítomnosti a budoucnosti nevidí žádné pozitivní, potěšující zážitky. Přitom je přesvědčen, že jeho situace se nedá změnit, a často sám sebe obviňuje ze svých potíží. Během terapie vede terapeut pacienta k tomu, aby podroběn prozkoumal své postoje vůči sobě i svému okoli, uvědomil si jejich zkreslenost, nereálnost a škodlivost a aby je nahradil postoje reálnějšími a zdravějšími. Kognitivně–behaviorální terapie deprese má tyto hlavní rysy (Praško a Šlepecký 1995):

- vychází z kognitivně–behaviorálního modelu vzniku a udržování depresie
- je založena na spolupráci pacienta a terapeuta
- je časově omezena na 15 až 20 hodinových sezení s frekvencí jednou až dvakrát týdně, v závěru terapie i jen jednou za 2 týdny
- je jasně strukturována a terapeut je aktivní a direktivní
- zaměřuje se spíše na řešení současných problémů než na hledání jejich kořenů v minulosti

- hlavní metoda spočívá v diskusi mezi terapeutem a pacientem. Terapeut pomocí tzv. „sokratovského dotazování“ vede pacienta k tomu, aby se sám naučil rozpoznávat logické chyby ve svém myšlení a aby si uvědomil vliv svého myšlení na svou náladu a jednání
- plněním konkrétních domácích úkolů se pacient aktivizuje a zároveň si ověřuje, zda jsou jeho očekávání a předpovědi reálné nebo zkreslené
- cílem KBT deprese je, aby se pacient naučil využívat kognitivně–behaviorálních metod zvládání deprese samostatně, bez pomoci terapeuta

Ve většině případů je deprese časově omezená. Neléčené ataky obvykle odezní během 6 až 24 měsíců. Často ovšem dochází k relapsům a asi v 15–20 procentech případů je průběh chronický. Proto musí léčení směřovat nejenom k uvrchnímu úzdravu, ale také k udržení dosaženého lepšího stavu a k snížení rizika opětovného onemocnění. Právě proto došlo k vytvoření psychologických metod léčení deprese, které směřují k tomu, aby se pacient naučil aktivně sám zvládat jak počínající depresi, tak depresivní příznaky v průběhu epizody i doléčování.

Interpersonální psychoterapie depresí (IPT-D) je krátkodobá, strukturovaná léčba určená pro ambulantní pacienty s unipolární depresí. Její efektivita byla potvrzena několika kontrolovanými studiemi (Depression Guide Panel 1993). Podobně jako jiné přístupy určené k léčbě depresí IPT začíná edukací pacienta o povaze deprese (deprese je v IPT pojímána jako nemoc) a o vztahu mezi depresivní poruchou a interpersonálními vztahy. IPT se zaměřuje na jednu ze čtyř základních aktuálních interpersonálních problémových oblastí:

1. interpersonální ztráta nebo smutek
2. změna role
3. interpersonální konflikty
4. sociální deficit.

Během léčby terapeut s pacientem zevrubně probírá problemovou oblast, pacient se učí diferencovánu pochopení svých interpersonálních problémů a pak způsobům jejich řešení, které jsou jak ve změně postojů k sobě a druhým, tak v nácviku efektivnějších způsobů komunikace, zvládání stresu, plánování času apod. Podobně jako v KBT dostává pacient domácí cvičení, kde řeší úkoly mimo terapeutické sezení. IPT se ukázala být podobně účinná jako imipramin u mírných a středně těžkých depresí, obzvláště je efektivní u prvních epizod. Její proфylaktický efekt u rekurentních depresí však není dostatečný a nelíší se významněji od placebo (Kupfer et al. 1992).

Krátká dynamická psychoterapie

Tento přístup se snaží propojit aktuální konflikty s dětským vývojem, protože je pokládá za manifestaci narušení časné vazby s blízkými. Přestože se nevěnuje specificky přímo diagnostice deprese, řada kasuistických sérií a právě probíhající kontrolované studie ukazují, že může velmi pomoci u pacientů s mírnou až středně těžkou depresí.

Manželská a rodinná terapie

Je těžké zjistit, nakolik je manželská a rodinná terapie úspěšná v léčbě depresí, protože chybějí studie, které by to

prokazovaly. Nicméně vzhledem k tomu, že depresivní epizoda je často spojena s partnerskými problémy a konflikty, které naopak způsobují časnou rekurenci deprese, je manželská nebo rodinná terapie doporučována v době doloženého pacienta. Jediná studie (O'Leary a Beach 1990) ukazuje, že behaviorálně orientovaná manželská terapie vedla ke snížení příznaků deprese.

KBT a psychofarmakoterapie u depresivní poruchy

Z praktického hlediska se však farmakologické a psychoterapeutické přístupy vzájemně doplňují, nicméně jejich zaměření může být jiné (Janicak 1999). Léky lépe kontrolují akutní příznaky deprese i riziko relapsu deprese, psychoterapie zlepšuje sociální a pracovní adaptaci pacienta, zlepšuje jeho spolupráci při užívání léků, pomáhá řešit jeho interpersonální problémy a snižuje jeho zranitelnost a náchylnost ke stresu (Praško a Šlepecký 1995).

Přístupy k léčbě rezistentních pacientů

Ve většině případů se objevuje terapeutická odezva na podávané antidepressivum za 3–4 týdny. Když pacient reaguje o částečné odpovědi, léčba může jednoznačně pokračovat, a můžeme čekat na další zlepšování. Dokud není dosaženo dalšího prohloubení léčebné odpovědi, není nutná další intervence. Na první nasazené antidepressivum reaguje klinicky významným zlepšením kolem 50–75 % léčených. Kolem 30–45 % pacientů však nereaguje na léčbu prvním antidepressivem či ji netoleruje (Fava 2000). Plné remise dosáhne asi jen kolem 30–50 % léčených.

Prvním krokem v léčbě pacienta neodpovídajícího na léčbu je vyloučení tzv. pseudorezistence, tj. stavu, který skutečnou rezistenci imituje (Bareš a Praško 2004):

- Vyloučit přítomnost somatického onemocnění, které může způsobovat sekundární depresi, a ověřit možnost depresogenního působení léků.
- Vyhledat přítomnost psychického onemocnění, které může způsobovat sekundární depresi, a ověřit možnost depresogenního působení léků.
- Vyhledat přítomnost deprese a eventuálně komorbiditu jiného psychiatrického onemocnění. Depresivní příznaky se vyskytují u mnohých psychiatrických poruch, které však vyžadují jiný způsob léčby, či mají odlišný průběh a prognózu (závislosti, poruchy osobnosti, demence, psychotické deprese)
- Vyhledat předchozí způsoby léčby (farmakologická antidepressivní léčba – dávka a doba podání, způsob psychoterapie, elektrokonvulze, spolupráce v léčbě).

K překonání rezistence na antidepressivní léčbu máme k dispozici několik přístupů. Patří k nim prodloužení léčby, zvýšení dávky antidepressiva, změna antidepressiva (ve stejném farmakologickém skupině či mezi různými farmakologickými skupinami), augmentace a kombinace antidepressiv, elektrokonvulze, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a psychoterapie (Bareš a Praško 2004).

V případě částečné terapeutické odezvy, když nejsou signální dalšího zlepšování, je vhodné uvažovat o kombinační (s jiným antidepressivem) či augmentační (přidání jiné látky) léčbě. Možné léky pro augmentaci jsou lithium, další

tymoprofylaktika, tyreoidální hormony, buspiron, stimulantia a antipsychotika.

Lithium je v léčbě unipolární deprese používáno především v augmentaci TCA a SSRI při nedostatečné odpovědi na léčbu (Austin et al. 1991, Bauer a Dopfner 1999, Baumann et al. 1996). Obvykle se začíná s nízkou dávkou lithia (300 mg dvakrát denně), která se zvyšuje do dosažení terapeutické hladiny (0,6–0,8 mEq/l). Obvykle trvá 3–6 týdnů do terapeutické odezvy (Price et al., 1986). Pokud bylo lithium použito úspěšně v augmentaci, tak jeho kombinaci s AD v pokračovací léčbě zvyšuje jejich účinnost (Bauer et al. 2000).

O účinnosti dalších tymoprofylaktik, valproátu a karbamazepinu, v léčbě unipolární deprese jsou až na výjimku jediné kontrolované studie s carbamazepinem k dispozici pouze data z otevřených studií, která hovoří o nízké účinnosti (Ballanger, 1998, Davis et al., 1996, v přehledu Shelton 1999). Lamotrigin prokázal dobrou účinnost v monoterapii v léčbě bipolární deprese (Calabrese et al 1999). V léčbě unipolární deprese jeho účinnost prokázaly zatím pouze dvě malé otevřené studie (Barbee a Jamhour 2002, Fornaro et al. 1998).

Triiodthyronin (T-3) je v augmentaci TCA účinnou metodou k překonání nedostatečné odpovědi na léčbu a urychluje nástup účinku antidepressiv (Aronson et al. 1996, Altshuler et al. 2001). Kontrolovaná data o augmentaci neúspěšné léčby SSRI pomocí T-3 nejsou k dispozici. Suplementace tyreoidálními hormony obvykle začíná podáváním dávky 25 µg triiodthyroninu na den, která se zvyšuje na 50 µg denně (pokud je potřeba) a podává se nejméně 3 týdny (Boland a Keller 2004). Mezi psychostimulanci byla úspěšně použita augmentace methylfenidátem a dextroamphetamine. Také atypická antipsychotika byla úspěšně použita k augmentaci terapeutického efektu antidepressiv: v jedné studii měla u rezistentních pacientů kombinace olanzapinu s fluoxetinem větší efekt než každý z léků samotný (Shelton et al. 2001).

Přidání buspironu k SSRI při nedostatečné odpovědi na léčbu bylo úspěšné v otevřených studiích, ale placebem kontrolované studie jejich výsledky nepotvrdily (Landen et al. 1998, Appelberg et al. 2001). Buspiron se podává v dávce 25–50 mg/den alespoň po dobu 3–4 týdnů.

Antipsychotika 1. generace (perfenazine, levomepromazin, thioridazine, haloperidol, pimozid, chlorprothixen, chlorpromazin aj.) mají dlouhou tradici použití v léčbě depresivní poruchy a to především v léčbě psychotické deprese, kde jejich kombinace s TCA zůstává metodou volby (Bareš a Praško 2004). Antipsychotika 2. generace (clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, amisulpirid, aripiprazol aj.) jsou však v dnešní době u depresivní poruchy používána častěji. Některé studie prokázaly antidepressivní účinek antipsychotik 2. generace v monoterapii (Švestka a Synek 2000, Muller – Siecheneder et al. 1998). Použití antipsychotik 2. generace v augmentaci SSRI je relativně novým postupem léčby rezistentní depresivní poruchy. Po úspěšném použití risperidonu v malé otevřené studii (Ostroff a Nelson 1998) byla účinnost augmentace ověřena i v dvojté slepé studii pro olanzapin (Shelton et al. 2001). Předností kombinované léčby SSRI s olanzapinem byl rychlejší nástup účinku (konec 1. týdne).

Tabulka 12: Dávkování léků používaných v augmentaci a jejich obvyklé nežádoucí účinky (podle Bareš a Praško 2004)

Augmentující látka	Dávka	Obvyklé nežádoucí účinky
lithium	600–1200 mg/d (0,4–0,6 mmol/l)	třes, svalová slabost, žízeň, zvražec, polycarie, útlum, kognitivní zpomalení
buspiron	25–50 mg/d	závrať, insomnie, zvražec, sucho v ústech, nervozita
trijodthyronin	25–50 µg/d	insomnie, třes, céfalgie, nausea, průjem, zvýšení či snížení chuti k jídlu, nesnášenlivost tepla
pindolol	7,5 mg/d	nausea, zvražec, bolest hlavy, únavu
risperidon	1–3 mg/d	extrapyramidové nežádoucí účinky
olanzapin	5–20 mg/d	nárůst hmotnosti, sedace, anticholinergní nežádoucí účinky

V případě, že první lék neměl žádny nebo minimální účinek, je na místě jeho záměna za jiný. Jsou sice nějaké důkazy o tom, že po nedostatečné odezvě na jeden lék z určité skupiny může mit jiný lék téžé skupiny efekt (Thase et al. 1997); zdá se, že větší naděje na určitý efekt je při změně za lék jiné skupiny (Thase et al. 2002). Při přechodu na lék inkompatibilní skupiny (např. z SSRI na IMAO) je potřebné ponechat adekvátní čas pro klarenci antidepressiva.

Kombinace AD dosahuje v léčbě rezistentní deprese odpovědi u 2/3 léčených pacientů (Lam et al., 2002). Použití kombinace či augmentace antidepressiv by mělo vycházet z logiky mechanismu jejich účinku. Kombinujeme mechanismy účinku, nikoliv pouze léky. Naším cílem by mělo být dosažení synergie účinků. Dvěma různými farmakologickými přístupy zasilujeme účinek na jeden neurotransmitter či jemu odpovídající receptorový systém (SSRI a buspiron – serotonin), či ovlivňujeme více neurotransmitterových či receptorových systémů (SSRI + NDRI – serotonin, dopamin, noradrenalin). Není však možné hledat pouze synergické působení ordinovaných látek, ale je nutné i ověřit, zda byly využity možnosti ovlivnění jednotlivých neurotransmitterových a receptorových systémů, tj. zda nebylo opomenuto ovlivnění některého ze systémů, zda naplánovaná léčba je z hlediska předpokládaného mechanismu účinku nová, či je pouze replikační předešlého postupu a zda kombinace nemůže vést k nebezpečné interakci mezi léky. K často uváděným kombinacím antidepressiv v literatuře patří SSRI + TCA (při kombinaci fluoxetinu a desimipraminu je nutné monitorovat hladinu TCA v plazmě, hrozí její několikanásobné zvýšení) a NaSSA + SSRI, jejichž účinnost je ověřena dvojté slepé studiem vůči placebo či komparátoru (Nelson et al. 1998, Carpenter a Yasmin 2002). Kombinace NDRI + SSRI či SNRI a NARI + SSRI byla studována pouze v otevřených studiích (Kennedy et al. 2002, Serretti et al. 2001). Ve starší literatuře je doporučována i kombi-

nace dvou TCA například maprotilinu a klonipraminu v infuzích, kterou ověřila rozsáhlá otevřená studie (Kielholz et al. 1982).

Použití nefarmakologické augmentace je nevíce známo při přidání psychoterapie. Studie Kellera et al. (2000) ukazuje, že kombinovaná farmakoterapie s psychoterapií má významně větší efekt než kterákoli léčba samotná. Elektrokonvulzivní léčba může pomoci řadě pacientů, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu antidepressivy. Další zatím spíše experimentální možnosti je použití rTMS, anebo stimulace nervus vagus.

Tabulka 13: Terapeutické možnosti pro pacienty s farmakorezistentní depresi (upraveno podle Boland a Keller 2004)

Léčba	Účinnost	Replikabilita
Augmentace lithiem	+++	+++
elektrokonvulze	+++	+++
Augmentace trijodthyroninem	++/+++	++
Augmentace stimulanciemi	/++	++
Estrogeny	0/+	++
Kombinace TCA-SSRI	+	+
Kombinace SSRI-atypická antipsychotika	++	++
rTMS	++	+
Stimulace nervus vagus	++	+

rTMS=repetitivní transkraniální stimulace; účinnost: 0 = neúčinné; + = mírně účinné; ++ = středně účinné; +++ = vysoko účinné; Replikabilita: + = otevřené studie a pilotní studie; ++ = několik kontrolovaných studií podporuje, ale jsou nutné další; +++ = četné kontrolované studie s konzistentními výsledky

Léčba jasným světlem

Pro lidí trpící sezónní poruchou nálady je nejvhodnější léčbu ranní aplikace intenzivního světla – fototerapie (přehled Praško 1990). Jasné bílé světlo o intenzitě 2 500–10 000 luxů je aplikováno každodenně v časných ranních hodinách po dobu 2–3 týdnů. Situace v naší zemi je velmi podobná situaci v Evropské unii a v USA. Jsou dostupná prakticky veškerá antidepressiva a základní doporučení (algoritmus) se nelíší. V současné době byl vydán Doporučený postup pro psychiatry (Bareš a Praško 2004), v tisku je další doporučený postup a v minulém roce byl vydán doporučený postup pro praktické lékaře. V zemi probíhá řada edukačních workshopů pro lékaře jiných oborů, zejména pro praktické, neurology a internisty. Dostupnost léčby je velmi dobrá, co se týče farmakoterapie. Specifická psychoterapie je však relativně málo dostupná, protože míst, kde se provádí, je zatím nedostatek.

doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Psychiatrické centrum Praha, Ústavní 91, 181 03, Praha 8
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy; Centrum neurofarmakologických studií

LITERATURA

- levels of psychopathology in major depression: A 5-year prospective follow up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:809-16.
29. Keller MB, McCullough JP, Klein D et al: A comparison of nefazodone, the cognitive-behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-470.
 30. Keller MB, Hanks DL, Klein DN: Summary of the DSM-IV mood disorder field trial and issue overview. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:1-27.
 31. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC et al: A population-based twin study of major depression in women. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992;49:257-66.
 32. Kennedy SH, McCann M, Masellis M, McIntyre RS, Raskin J, McKay G, Baker GB: Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: A preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2001;62:448-52.
 33. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Nayor CD: Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta - analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-8.
 34. Austin MPV, Souza FG, Goodwin GM: Lithium augmentation in anti-depressant - resistant patients: a quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991;159:510-14.
 35. Ballenger JC: The clinical use of carbamazepine in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1998;49(Suppl.4):83-8.
 36. Barber JG, Jamison NJ: Lamotrigine as an augmentation agent in treatment - resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002;63:737-41.
 37. Bauer M, Praško J: Depresivní porucha. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C (eds): Postupy v léčbě psychických poruch. Praha, Amerika, 2004.
 38. Bauer M, Dopmér S: Lithium augmentation in treatment resistant depression: meta- analysis of placebo controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:427-34.
 39. Bauer MS, Whydrow PC: Rapid cycling bipolar disorder. II: Treatment of refractory rapid cycling with high dose levothyroxine: A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:435-40.
 40. Bauer M, Helchenh H: General principles of the treatment of depressive and manic disorders. In: Helchenh H, Henk F, Lauter H, Sartorius N (eds) Contemporary Psychiatry. Vol. 3. Heidelberg, Springer, 2000: 305-16.
 41. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Lambert S, Uehlinger C, Kassas A, Areay M, Jonzier - Perey M: A double - blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy - resistant depressive patient: a clinical, pharmacokinetic and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:307-14.
 42. Boland RJ, Keller MB: Treatment of depression. In: Schatzberg AF and Nemeroff CB, Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC, London, England, 2004:847-864.
 43. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
 44. Carpenter LL, Yasmin SPLH: A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-8.
 45. Cheor SM a Goia KL: Fluoxetine: a review of its therapeutic potential in the treatment of depression associated with physical illness. *Drugs* 2001;61:81-110.
 46. Coryell W, Akiskal HS, Leon AC, Winokur G, Maser JD, Mueller TI, Keller MB: The time course of nonchronic major depressive disorder: uniformity across episodes and samples. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:405-10.
 47. Davis LL, Kabel D, Patel D, Choate AD, Foslien-Nash C, Gurguis GN, Kramer GL, Petty T, Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:647-52.
 48. Depression Guideline Panel: Depression in primary care, vol.1, Detection and diagnosis. Clinical practice guideline, no.5. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research, 1993. AHCPR publication 93-0550
 49. Devane CL, Laizure SC, Stewart JT et al: Disposition of bupropion in healthy volunteers and subjects with alcoholic liver disease. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:328-32.
 50. Doyle GD, Laher M, Kelly JG et al: The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand* 1989;350(Suppl.89-90).
 51. Fava M: New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl.1):26-32.
 52. Fava M: Afektivní poruchy. In: Fišar Z, Jírák R: Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. Praha, Grada Publishing, 2001:210-38.
 53. Fornaro P, Giberti F, Albano C, Cultrera S, Lunardi G: Lamotrigine in the treatment of major depression. Preliminary results from an open study on outpatients. *Int J Psychiatry Behav Sci* 1998;8:114-8.
 54. Giles DE, Jarrett RB, Hoff HP et al: Clinical predictors of recurrence in depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:764-7.
 55. Höschl C: Poruchy nálady (afektivní poruchy). In: Höschl C, Libiger J, Svestka J, eds: Psychiatrie. Praha, Tigris, 2002:410-52.
 56. Janicak PG: Handbook of psychopharmacotherapy. Lippincott, Williams & Wilkins 1999.
 57. Keller MB, Lavori PW, Mueller JI et al: Time to recovery, chronicity, and

Deprese a somatická onemocnění

Mgr. Bc. TEREZA ŠORNOVÁ, MUDr. ZDENĚK HESS^a, MUDr. JIŘÍ PODLIPNÝ, MUDr. PETR ŠEVČÍK^b

^a Psychiatrická klinika LF UK a FN v Plzni, ^bIII. Interní klinika LF UK a FN v Plzni,

^b Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

NEUMM 2006; 2: 21-25

Úvod

Celá řada chronických onemocnění, jako je astma, artritida, kardiovaskulární nemoci, diabetes, onkologická onemocnění, obezita, hepatitida C, AIDS atd. může být provázena depresí. S některými z nich může být deprese spojena i dosud nevyjasněnou metabolickou dráhou. Je znám vliv inzulinové rezistence na depresi (nebo naopak), stejně jako vliv imunitního systému a zánětu na depresi, kdy hraje klíčovou roli zejména interleukin-6.

V našem článku se soustředíme na vztah deprese a kardiovaskulárních chorob, deprese a inzulinové rezistence a potažmo diabetes, deprese a obezity a vztah deprese a onkologických onemocnění.

Definice deprese

Onemocnění s charakteristikami deprese bylo popsáno již ve starověkém Egyptě. V moderní evropské medicíně byl zprvu používán častěji název melancholie. Pojmenování "deprese" začal prosazovat Adolf Meyer (1866-1950) z anglického sousloví „pressed down“.

Deprese může být dělena na mírnou, střední a těžkou, projevuje se více než dva týdny trvajícími příznaky, jako jsou (APA 1994):

- smutek po většinu dne
- snížení zájmu ve většině denních aktivit
- insomnie nebo hypersomnie
- psychomotorická retardace
- změny chut k jidlu
- neúmyslný úbytek nebo přírůstek hmotnosti
- únava nebo ztráta energie po většinu dne
- pocit bezcennosti nebo viny, problémy s koncentrací a snížená schopnost myšlení nebo rozhodovat
- myšlenky na smrt nebo sebevražedné tendenze

Desátá revize Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-10) uvádí kritéria pro výzkum, která poměrně precizně definují deprezivní poruchu. Dále nacházíme často pojem „major depression“ (velká deprezivní epizoda). Jedná se o středně těžkou až těžkou depresi podle ICD-10. Dále je používán termín „dysthymie“, což je pojmenování pro tzv. trvalou poruchu nálady deprezivního charakteru mírné intenzity trvající (s přestávkami nebo i bez nich) minimálně 2 roky.

Deprese onkologických pacientů

Deprese zhoršuje průběh celé řady dalších onemocnění, z nichž mnohé mohou být přidruženy u onkologických

pacientů k jejich základní onkologické diagnóze. Mimo to existují vztahy mezi depresí a základním onkologickým onemocněním pacienta. Patří k nim např. vztah mezi depresí a horší prognózou pacientů s karcinomem plic (Bucceri 1998). Byl také popsán vztah mezi únavostí a výskytom některých příznaků typických pro depresi, konkrétně se jedná o smutnou náladu a podrážděnost (Hwang et al 2003). Únavost sdružená s onkologickým onemocněním zůstává často lékařem nepozorována a jejím důsledkem může být snížení kvality života pacienta (Passik et al 2002; Hwang et al 2002).

Metaanalýza zahrnující více než 100 studií udává výskyt středně těžké a těžké depresí u 38 % onkologických pacientů. Nejvyšší prevalence deprese byla pozorována u pacientů s nádory otorofaryng (22-57 %), žaludku (33-50 %), prsu (15,4-40 %) a plic (11-40 %) (Massie 2004). Deprese může také ovlivnit adherenci pacientů k onkologické léčbě, která je často limitujícím faktorem pro průběh jejich onemocnění (Pirl a Roth 1999). Od antidepresivní léčby můžeme očekávat nejen zlepšení kvality života, ale také přínosné ovlivnění některých dalších symptomů, jako je bolest, nausea, chut k jidlu, insomnie nebo anxieta (Theobald et al 2002). Je možné si položit otázku, zda deprese onkologických pacientů je dána předešlým, že tito pacienti jsou si vědomi svého stavu a přehodnocují svůj žebříček hodnot, nebo zda existují nějaké biologické korelaty mezi depresi a nádorovým onemocněním, jako např. cytokiny, IL-6 bývá zvýšen jak u pacientů s depresí (Miller et al 2002), tak u onkologických pacientů (Musselman et al 2001). Nabízí se zde vztah onkologické onemocnění – deprese – imunita. Dopsud provedené studie však zatím tento vztah neprokazují (Nan et al. 2004). Dalším faktorem, který ovlivňuje psychický stav pacientů, je morfologické postavení při základním onemocnění (Brignolo et al. 2001). Zmapováno není ani působení onkologické léčby na psychický stav pacientů. Geinitz ve studii provedené na souboru 41 pacientek s nádorem prsu ukazuje signifikantní vzestup únavnosti v průběhu 4 týdnů od zahájení radioterapie. V průběhu léčby došlo ke statisticky významnému snížení anxiety, zejména během prvního týdne, zatímco deprezivní symptomy zůstávaly beze změn (Geinitz et al. 2001). Únavost, která bývá často zmiňována v souvislosti s onkologickým onemocněním, může být nezávislá na fyzickém výkonu, a tudíž pravděpodobně záležitosti spíše psychiatrickou (Dimeo et al. 1997).

Léčba deprese je možná pomocí psychoterapie nebo pomocí farmakologické léčby. Obecně platí to, že s léčbou deprese je třeba začít u onkologických pacientů co nejdříve (Lloyd-Williams 2000).

Deprese

Komorbidita deprese a metabolického syndromu (zvaného též metabolický syndrom inzulinové rezistence) byla opakována prokázána epidemiologickými studiemi. Již v roce 1965 si H. M. van Praag povídaly poruchy utilizace glukózy u nemocných trpících deprezivní poruchou (van Praag a Leijnse 1965). Od té doby byla provedena řada studií, které jeho předpoklad potvrdily.

V Kalifornii byla provedena prospektivní studie na populačním vzorku 971 probandů spočívající ve sledování vztahu mezi výskytem depresivních symptomů a diabetem 2. typu. Soubor byl svou strukturou blízký běžné evropské (české) populaci. Porušená glukózová tolerance dle této studie nepredikuje depresi, ale depresivní nálada je pravděpodobně rizikovým faktorem vzniku poruchy glukózové tolerance (Palinkas et al 2004).

Metaanalytické zhodnocení dostupných studií z let 1975–1999 obsahujících více než 25 probandů, které sledovaly asociaci depresia a kvality kompenzace hladin glykémie u dospělých diabetiků obou typů, prokázalo vztah výskytu deprese a hyperglykémie ($p<0,0001$). Autoři této metaanalýzy dále zaznamenali, že léčba depresivních symptomů může zlepšit proporcii dobré kompenzovaných diabetiků ze stavajících 41 % na 58 % (Lustman et al 2000a).

S využitím databáze Kaiser Permanente Northwest Region ve Spojených státech, kde bylo registrováno cca 440 000 probandů, porovnávalo Nicholse a Browne prevalence deprese u pacientů trpících diabetem 2. typu s prevalencí deprese u nediabetických. Byla potvrzena signifikantní 1,5krát vyšší prevalence diagnózy deprese u diabetických pacientů (17,6 % diabetických vs. 11,9 % nediabetických ze souboru; $p<0,001$). Autori adjustaci na pohlaví, věk, tělesnou hmotnost a přítomnost kardiovaskulárních chorob snížili hodnotu risk ratio prevalence deprese na 1,26 (15,0 % souboru), avšak i tato hodnota je relativně vysoká (Nichols a Brown 2003).

Komorbidita deprese a diabetu může zvyšovat náklady na zdravotní péče, a to výrazně. Egede et al. srovnávali data 825 diabetiků a 20 686 dospělých nediabetiků s cílem zjistit výskyt diagnostikované deprese u diabetiků a vztah mezi depresi, konzumací lékařské péče a finančními náklady. Diabetičtí pacienti měli v porovnání se všeobecnou americkou populací dvakrát častěji diagnostikovanou diagnózu deprese (odds ratio 1,9, 95 % CI 1,5–2,5). Depresivní diabetici navštěvovali častěji lékařské ambulance (12 návštěv vs. 7, $p<0,0001$) v porovnání s nedepresivními diabetiky a nechávali si předdepisovat více léků (43 vs. 21, $p<0,0001$). Náklady na zdravotní péče byly vyšší ve skupině depresivních diabetiků, a to 4,5 krát ($p<0,0001$) (Egede et al 2002). Přítomnost diabetu rovněž zdvojnásobuje riziko deprese, jak vyplývá z výsledků metaanalýzy zahrnující 42 studií (Anderson et al 2001). Do této metaanalýzy však byly zahrnutý i studie s malým počtem probandů.

Další metaanalýza potvrzuje souvislosti mezi depresi a komplikacemi diabetu (de Groot et al 2001). Goldney využívá data ze studie South Australian Health Omnibus Survey (SAHOS) a na vzorku 3 010 probandů ukazuje, že deprese je významnou komorbiditou diabetu a ovlivňuje kvalitu života (Goldney et al. 2004).

Máme k dispozici výsledky studií dokazujících, že léčba deprese může vést k lepší kontrole diabetu, a to jak léčba farmakologická (doloženo placeboem kontrolovanými studiemi) (Lustman et al. 2000b; Lustman et al. 1997), tak kognitivně-behaviorální terapie (Lustman et al 1998). Nepřekvapuje nás ani, že kouření bylo nalezeno jako faktor asocia-

ovaný jak s depresí, tak s inzulinovou rezistencí (Facchini et al. 1992).

Deprese a riziko kardiovaskulárních příhod

Řada studií referuje o depresi jakožto o rizikovém faktoru kardiovaskulární mortality pacientů po infarktu myokardu (Irvine et al. 1999; Kaufmann et al. 1999; Denollet a Brutsaert 1995; Frasure-Smith et al. 1995; Frasure-Smith et al. 1993; Ladwig et al 1991; Ahern et al 1990).

Tento vztah pak dokazuje např. Barefoot na vzorku 1 250 probandů, kteří podstoupili mezi lety 1974–1980 koronarografi a kteří byli vyšetřeni na přítomnost depresivních symptomů pomocí Zungovy sebeposuzovací škály (ZSDS). Tito pacienti byli kontaktováni po 6 a 12 měsících po propuštění z hospitalizace a jejich každoroční dlouhodobé sledování bylo ukončeno po 19 letech v roce 1994. Autoři zjistili, že středně až těžce depresivní probandi dle ZSDS mají vyšší celkovou kardiovaskulární mortalitu ($p<0,001$) oproti nedepresivním kontrolám. V prvním roce po propuštění bylo relativní riziko celkové mortality u středně a těžce depresivních osob o 66 % vyšší. Toto riziko dále vzrůstalo v pozdějších sledovacích periodách: mezi pátým a desátým rokem bylo relativní riziko mortality depresivních o 84 % vyšší a po více než 10 letech o 72 % vyšší ve srovnání s nedepresivními kontrolami (Barefoot et al 1996). Studie s podobným výsledkem provedl Carney na vzorku 52 pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (Carney et al. 1988).

Kardiovaskulární mortalitu pacientů po infarktu myokardu zvyšuje nejen středně těžká a těžká deprese. To dokazuje Bush et al. ve studii, která zkoumala prospektivně vztah mírné depresivity a zvýšeného rizika mortality u 285 pacientů. Z této studie vyplývá, že i velmi mírné depresivní symptomy jsou prediktorem zvýšené mortality u pacientů po akutním infarktu myokardu (Bush et al. 2001).

Dále nalézáme studii provedenou na pacientech po revaskularizaci myokardu pomocí aortokoronárního bypassu (CABG) v níž bylo sledováno 309 pacientů o průměrném věku 61 let. Pacienti s velkou depresivní epizodou měli ve 12 měsíčním sledování 2,3 krát větší riziko koronárního syndromu (risk ratio=2,3, 95 % CI 1,17 - 4,56) (Connerney et al. 2001).

Do studie Female Coronary Risk Study, bylo zařazeno 292 švédských žen ve věku 30–65 let. Jednalo se o 110 žen po prodělaném akutním infarktu myokardu a 182 žen s diagnostikovanou anginou pectoris. Po 5 letech byla provedena follow-up, kde byla zjištěna asociace mezi depresivními symptomy a diabetem 2. typu, sedavým životním stylem, stupněm anginy pectoris a systolickým krevním tlakem (Horsten et al. 2000).

Tato a podobná data nelze jednoduše ignorovat, je třeba z nich vyvodit závěry pro praxi. Herrmann et al. doporučuje u kardiologických pacientů provádět screening deprese a anxiety ke stratifikaci rizika konkrétního pacienta a na jeho základě zvážit vhodnost psychiatrické intervence nebo

informační revoluce V ČESKÉ MEDICÍNĚ



www.mednews.cz | lékařský portál
www.pharmnews.cz | lékárnický portál

 **MedNews**
Medical information services

psychoterapie o kovlivně kardiovaskulární mortality (Hermann et al. 2000). Analýza provedená v roce 2004 a zahrnující 12 841 pacientů ze 36 studií potvrdila, že „pouhá“ psychologická intervence u pacientů se srdečním onemocněním (stav po infarktu myokardu, bypassu, percutánní transluminální koronární angioplastice, a pří angíré pectoris) sice sníží anxietu a depresi, ale nemá žádný vliv na snížení mortality ani počtu revaskularizaci (Rees et al. 2004).

Deprese a obezita

Obezitu je také možné zařadit mezi chronická onemocnění. Onyike et al. ve studii s 8 410 probandy ve věku 15–39 let dokazuje, že deprese je asociovaná s obezitou. Dle této studie to platí hlavně u těžkých případů obezity (Onyike et al. 2003). Jiné studie tuto hypotézu vyvracejí, jako např. Kalifornská studie provedená na populačním vzorku 2245 obyvatel ve věku 50–89 let. Ta sice potvrdila souvislost mezi obezitou a deprezivitou pod hranicí statistické významnosti u žen ($p=0,09$), avšak muži s nadváhou a obezitou v této věkové skupině měli naopak nižší prevalenci deprezivních symptomů. Tento inverzní vztah může podporovat tzv. „jolly fat“ hypotézu. Tu podporují i další studie naznačující, že dospělí jedinci s nadváhou a obezitou mají menší riziko pro rozvoj deprezivních symptomů (Palinkas et al. 1998). Jmenujeme dálé studii Roberts et al. realizovanou na vzorku 2123 probandů, která ukazuje souvislost mezi depresií a obezitou (Roberts et al. 2000). Větší pozornost si zaslouží studie zpracovávající data 44 800 osob, která také nachází signifikantní vztah mezi obezitou a depresií. Zhruba 14 % respondentů v této studii udávalo deprezivní náladu trvající více než týden a skoro 8 % probíhající více než dva týdny v předchozím měsíci. Ve věkové skupině 18–64 let se deprezivní náladu vyskytovala častěji u osob s nadváhou, a to v případě obou pohlaví, u žen i v souvislosti s obezitou. Ve věkové skupině nad 65 let nebyl vztah mezi deprezivní náladou a obezitou potvrzen (Heo et al. 2006).

Podle finské longitudinální studie, která prospektivně sledovala 8451 osob (4029 mužů a 4422 žen) ve věku 14 až 31 let, měli abdominálně obezní muži (poměr pas/boky ≥ 85 percentilu) 1,76 krát větší riziko deprezivních symptomů, 2,07 krát větší riziko lékařem diagnostikované deprese a počet mužů užívajících antidepresiva byl 2,63 krát větší. Souvislost mezi abdominální obezitou a depresií nebyla potvrzena ve skupině žen (Herva et al. 2006a).

Deprese a některá další chronická onemocnění

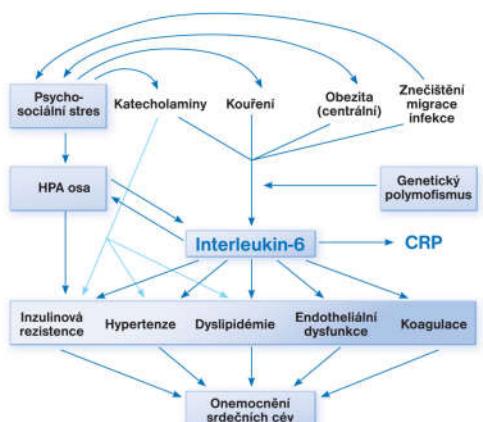
Asthmatici pacienti jsou deprezivní a mají nižší kvalitu života (Goldney et al. 2003). Podle výsledků European Commission Respiratory Health Survey však pacienti s astma bronchiale nejsou deprezivnější a úzkostnější (měřeno sebeposuzovací škálu HADS) v porovnání s osobami, které astmatem netrpí, ale udávají symptomy typické pro astmu (Janson et al. 1994). Velmi častým jevem je deprese vyskytující se jako průvodní onemocnění u roztroušené sklerózy.

Komorbidita revmatoidní artridy a deprese je také již známou a prokázanou skutečností. Několik studií se pokusilo zjistit, zda farmakologická léčba deprese nebo psychologická intervence povedou ke snížení bolesti, zlepšení soběstačnosti a kvality života pacientů s artritidou. Tak např. randomizovaná studie, do které bylo zařazeno 1801 osob starších 60 let s diagnostikovanou depresi, prokázala, že během 12 měsíců dochází u intervenované skupiny v závislosti na redukcí deprezivních symptomů ke statisticky významnému snížení intenzity bolesti, ke zvýšení kvality života a ke zlepšení celkového zdravotního stavu (Lin et al. 2003).

Srovnání situace u nás a v zahraničí

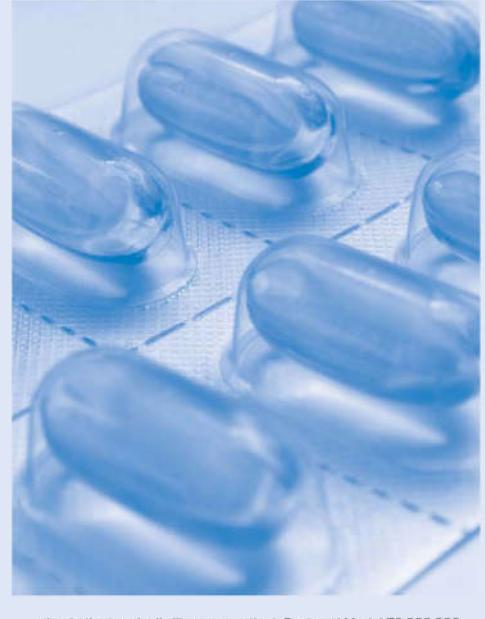
V otázce psychosomatické péče je Česká republika pozadu, ostatně stejně jako většina postkomunistických zemí. Situace se sice neustále zlepšuje, nicméně stále ještě je psychosomatická péče považována za „nadstandard“. Toto se týká jak péče o psychický stav člověka v průběhu somatického onemocnění, tak zájmu o premorbidní psychický stav a možné psychologické příčiny somatické dekompenzace. Za zlepšení je možné považovat vznik takzvaných psychosomatických pracovišť/klinik, kde se psychologii zdraví věnuje pozornost, pohřbu však z výzkumných důvodů. Jejich existence je však paradoxní i nevyhodou pro rozvoj standardní psychosomatické péče (jako je tomu např. v sousedním Německu), neboť psychosomatický diskurs ještě více abstrahuje od „klasické“ (somatické) medicíny a podtrhuje rozdíl mezi sóma a psyché. V české medicíně se pacientům dostává psychosomatické péče bohužel málo. Na mnohých klinikách je možnost psychologické / psychoterapeutické péče značně omezená, nebo dokonce zcela chybí, a to i na takových pracovištích, kde by přítomnost psychologa či psychoterapeuta byla bezpochyby přínosná. Toto se bohužel tyká i ústavů zaměřených na léčbu výše zmíněných onemocnění. Řešení této situace je podle všeho složitým problémem vyžadujícím nejen určitý čas, ale zejména změny systémové.

Obrázek 1. Role IL-6 v etiopatogenezi kardiovaskulárních chorob



LITERATURA

- Ahern L, Gorkin L, Anderson JL, et al (1990): Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 66:59-62.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al (2001): The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24:1069-1078.
- APA (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 886 p.
- Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al (1996): Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 78:613-617.
- Brignola A, Garzino-Dem P, Poglio G, et al (2001): Incidence of psychopathologic symptoms in patients treated for mouth cancer. *Minerva Stomatol* 50:299-307.
- Buccheri G (1998): Depressive reactions to lung cancer are common and often followed by a poor outcome. *Eur Respir J* 11:173-178.
- Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al (2001): Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 88:337-341.
- Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al (1988): Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 50:627-633.
- Connerney PA, Shapiro PA, McLaughlin JS, et al (2001): Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 358:1766-1771.
- de Groot M, Anderson R, Freedland KE, et al (2001): Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 63:619-630.
- Denollet J, Brutsaert DL (1995): Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosom Med* 57:582-591.
- Dimeo F, Stiegitz RD, Novelli-Fischer U, et al (1997): Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol* 8:1251-1255.
- Egede LE, Zheng D, Simpson K (2002): Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 25:464-470.
- Faccini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al (1992): Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339:1128-1130.
- Frasire-Smith N, Lespérance F, Talajic M (1993): Depression following myocardial infarction: Impact on 6 month survival. *JAMA* 270:1819-1825.
- Frasire-Smith N, Lespérance F, Talajic M (1995): Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 91:999-1005.
- Geinitz H, Zimmermann BD, Stoll P, et al (2001): Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:691-698.
- Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, et al (2003): Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med J Aust* 178:437-441. Erratum: *Med J Aust* 2003;179:17.
- Goldney RD, Phillips RJ, Fisher LJ, et al (2004): Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care* 27:1066-1070.
- Heo M, Pietrobell A, Fontaine KR, et al (2006): Depressive mood and obesity in US adults: comparison and moderation by sex, age, and race. *Int J Obes (Lond)* 30:S13-S19.
- Hermann C, Brand-Driehorst S, Buss U, et al (2000): Effects of anxiety and depression on 5 year mortality in 5957 patients referred for exercise testing. *J Psychosom Res* 48:455-462.
- Herva A, Laitinen J, Miettunen J, et al (2006a): Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 30:520-527.
- Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, et al (2000): Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 21:1072-1080.
- Hwang SS, Chang VT, Cogswell J, et al (2002): Clinical relevance of fatigue levels in cancer patients at a Veterans Administration Medical Center. *Cancer* 94:2481-2489.
- Hwang SS, Chang VT, Rue M, et al (2003): Multidimensional independent predictors of cancer-related fatigue. *J Pain Symptom Manage* 26:604-614.
- Irvine J, Basinski A, Baker B, et al (1999): Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 61:729-737.
- Janson C, Björnsson E, Hetta J, et al (1994): Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 149:930-934.
- Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al (1999): Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 138:549-554.
- Ladwig KH, Kieser M, Konig J, et al (1991): Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. *Europ Heart J* 12:959-964.
- Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al (2003): Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2428-2434.
- Lloyd-Williams M (2000): Difficulties in diagnosing and treating depression in the terminally ill cancer patient. *Postgrad Med J* 76:555-558.
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al (1997): Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 59:241-250.
- Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, et al (1998): Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129:613-621.
- Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al (2000a): Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23:934-942.
- Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, et al (2000b): Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 23:618-623.
- Massie MJ (2004): Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* (32):57-71.
- Miller GE, Steller CA, Carney RM, et al (2002): Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 90:1279-1283.
- Musselman DL (2001): Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: Preliminary findings. *Am J Psychiatry* 158:1252-1257.
- Nan KJ, Wei YC, Zhou FL, et al (2004): Effects of depression on parameters of cell-mediated immunity in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 10:268-272.
- Nichols GA, Brown JB (2003): Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:744-749.
- Onyike CU, Crum RM, Lee HB, et al (2003): Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 158:1139-1147.
- Palinkas LA, Wingard DE, Barrett-Conner E (1996): Depressive symptoms in overweight and obese older adults: a test of the "jolly fat" hypothesis. *J Psychosom Res* 40:59-66.
- Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Conner E (2004): A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: The Rancho Bernardo Study. *Diabet Med* 21:1185-1191.
- Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K, et al (2002): Patient-related barriers to fatigue communication: initial validation of the fatigue management barriers questionnaire. *J Pain Symptom Manage* 24:481-493.
- Pirl WF, Roth AJ (1999): Diagnosis and treatment of depression in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 13:1293-1302, 1305-1306.
- Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, et al (2000): Are the obese at greater risk for depression? *Am J Epidemiol* 152:163-170.
- Rees K, Bennett P, West R, et al (2004): Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002902.
- Theobald DE, Kirsh KL, Holtclaw E, et al (2002): An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 23:442-447.
- van Praag HM, Leijse B (1965): Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake and their alterations under the influence of antidepressive drugs of the hydrazine type. *Psychopharmacol* 8:67-78.



Test depresivity ve virtuální realitě – výsledky pilotní studie

Mgr. Bc. TEREZA ŠORNOVÁ, MUDr. ZDENĚK HESS^a, ONDŘEJ FIALA^b, JAN SOLFRONK^b, J. HONZÍK^b, ERIKA INGELIOVÁ^b, L. BOLEK^c, MUDr. JIŘÍ PODLIPNÝ

Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni, Alej Svobody 80, all. interní klinika FN a LF UK v Plzni, E. Beneše 13, c Ústav biofyziky LF UK v Plzni, Karlovarská 48, b Posluchačské lékařské fakulty v Plzni
Přednosta: Doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.; a Přednosta: Doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.; b Přednosta: MUDr. Jiří Beneš

Klíčová slova: deprese, virtuální realita
Key words: depression, virtual reality

NEUMM 2006; 2: 26-31

Souhrn

K detekci deprese u pacientů hospitalizovaných na nepsychiatrickém pracovišti existuje několik nástrojů. Kromě vyšetření psychiatrem, který nemusí být vždy dostupný, je možné použít např. sebeposuzovací škály. Dalším takovým nástrojem by mohla být virtuální realita. Na 17 dobrovolnících byl vyzkoušen test na depresi založený na pohybu a plnění úkolů v prostředí virtuální reality. Všichni probandii současně vyplnili Zungovo sebeposuzovací škálu (ZSDS), jejímž výstupem byl SDS index, který vyjadřuje míru depresivity. Korelace SDS indexů mezi oběma skupinami je $r=0,78$. Podle Zungovy sebeposuzovací škály (papirová forma dotazníku) měla skupina průměrný SDS index 44,7 ($\pm 7,8$), podle testu ve virtuální realitě byl obdobný index 41,9 ($\pm 7,4$). Dle virtuální reality konstatujeme přítomnost deprese u 3 probandů ze 17, u 2 případů je falešná negativita ve srovnání se standardním postupem ZSDS, u 1 je falešná pozitivita ve srovnání se standardním postupem ZSDS. Podle naší pilotní studie by virtuální realita mohla být jedním z nástrojů k detekci deprese. Jaká je výpovědní hodnota tohoto testu ukáže další výzkum.

Summary

Depression in patients hospitalized in non-psychiatric wards can be detected by several methods. Psychiatric examination may not be available standardly. In this case, self-rating scales can be used. Virtual reality can present another possibility. A virtual reality test for depression detection, based on movement and tasks fulfillment was proved in 17 volunteers. All subjects filled in the Zung's Self-Rating Scale (ZSDS) simultaneously, for estimating of the depression level. The correlation of SDS indexes between both groups was $r=0,78$. The average SDS score estimated according to the SDS (the paper form of the questionnaire) was 44,7 ($\pm 7,8$), according to the test in the virtual reality was the SDS index 41,9 ($\pm 7,4$). Using the virtual reality, depression is diagnosed in 3 from 17 subjects, in 2 cases is the false positivity, compared with the standard ZSDS examination. According to our study, virtual reality could be one of the tools for depression detection. The real value of this virtual reality test will be shown in our further research.

Úvod

Virtuální realita je technologie, která již existuje od 80. let minulého století, přístup k její aplikaci v medicíně je však přinejmenším rozpačitý. V této práci se budeme zabývat její konkrétní aplikací při hodnocení depresivity. Depresivitu je v tomto smyslu možné chápat jednak jako subjektivně pocíťovanou afektivní výladěnosť s deprezivní symptomatologií odpovídající nosologické jednotce popisované v MKN-10, tak jako samotnou tuto nosologickou jednotku poruch afektivity.

Naše dotazníková studie ukázala, že deprese se podle Zungova sebeposuzovací škály (ZSDS) vyskytuje u 34 % probandů náhodně vybraných z plzeňské populace (1). Z toho vyplývá, že metoda ZSDS zachycuje již mírnou aktuální změnu afektivity směrem k deprezi, a to i s negativními symptomy. Bylo by tedy mylné situovat ZSDS výhradně do psychiatrických pracovišť. Subjektivně pocíťovaný psychický stav pacienta by neměl unikat zájmu ani jiných lékařských oborů. Naše vlastní nedávné výzkumy dokazují, že deprese může být spojena například s některými rizikovými faktory metabolického syndromu inzulinové rezistence (MSIR) (2).

Součástí psychiatrického /psychologického vyšetření pro detekci poruch afektivity jsou výjima rozhovor a testových metod také dotazníkové metody: subjektivní sebeposuzovací stupnice vyplňuje pacient a objektivní posuzovací stupnice administruje testátor, ev. jiný zdravotnický pracovník. Vyhodnocením těchto dotazníků zjišťujeme, zda u pacienta je nebo není přítomna deprezivní fáze, deprezivní porucha afektivity nebo dysthymie, chronická či akutní, způsobená vnějšími či vnitřními podněty (dříve exo- či endogenní).

Zungova sebeposuzovací škála je vhodná zejména pro nepsychiatrická pracoviště. Jejím výstupem je tzv. SDS index vyjadřující stupeň depresivity. Výhodou sebeposuzovací škály je její jednoduchá administrace, která vyhovuje požadavkům těchto pracovišť. Kromě společných nevhod dotazníkových metod jako je závislost na ochotě pacienta a schopnosti pravidelně výpovídат, schopnosti validní sebereflexe, je zde navíc nutné poměrně zdlouhavé manuální zpracování administračního dotazníku, pro nějž zatím neexistuje počítačový program. Tuto nevýhodu virtuální podoba ZSDS zcela odstraňuje. Pro závěrečné zhodnocení stavu pacienta je vždy vhodné srovnat výsledky s klinickým obrazem.

Virtuální realita (VR) je metoda, která umožňuje nahrazení přirozených stimulů vnějšího světa umělými stimuly generovanými pomocí výpočetní techniky. V nejvyšší míře jsou zatím nahrazenovány výjmy zrakové a sluchové. Vyvinutější systémy VR pracují se simulací dotyku a polohy. Další a dokonalejší simulace jsou zatím dostupné pouze pro experimentální účely. Cílem VR je nahradit "přirozené"

stimuly vjemů člověka umělými tak, že se umělá realita bude od "přirozené" lišit co nejmenší možnou měrou. Do toho cíle však mají ještě daleko i zatím nejvýkonnější VR systémy. VR slouží zejména na zahraničních pracovištích k účelům výukovým (je možné simulovat zářezové situace, dále je možné si např. prohlížet 3D anatomické atlasy), zábavným (vyspělé počítačové hry) a k účelům výzkumným (3). Samostatnou kapitolou je nácví různých dovedností pomocí VR simulátorů a trenérů (4).

Několik zahraničních zdravotnických pracovišť již používá VR k účelům terapeutickým. Svoje místo nachází např. v rehabilitaci haptických funkcí po mozkové mrtvici, kde je využívána interakce pacienta s objekty ve virtuálním 3D prostoru (5). Pomoci VR je ostařně také možné hodnotit např. motorické funkce ruky (6) i motorické funkce po traumatickém poškození mozku (7).

Další uplatnění nachází virtuální realita v psychiatrii. S úspěchem lze virtuální realitu použít pro metodu systematické desenzibilizace u fobii, kdy dochází k postupné expozici pacienta objektům a situacím kličovým při spouštění fobické reakce. Jako výhodu zde vidíme fakt, že se pacient nemusí s takovým spouštěčem či kritickou situací přímo čili „skutečně“ konfrontovat v realitě *in vivo*, kde ji obvykle nel-



ze tak dobře kontrolovat (8). V terapii fobii se klade důraz na důsledné a plně zvládnutí jednotlivých kroků nácviku konfrontace se spouštěčem. Virtuální realita může bez problémů jednotlivé fáze terapie opakovat neomezeně, navíc je v ní možné kdykoliv jednotlivé pokusy přerušit, jakoby zastavit čas, což dává prostor například začlenění vhodných doplňkových metod, jako je progresivní relaxace či autogeni tréninky přímo při probíhajícím pokusu. Pacient tak bude mít mnohem lepší prognózu ve smyslu nácviku takových technik a detailnějšího poznání jejich účinku v konkrétní situaci či její fázi. Dále, chcemeli hlouběji poznat povahu spouštěče, průběh (např. v čase a intenzitě) a dopady fobické reakce a nezústat pouze u jejího překrytí novým, efektivnějším behaviorálním návykem, pak právě fázování, přerušování a změny sily virtuálního obrazu by mohly být výbornou pomocí. Virtuální realita dává možnost hloubější psychologické analýzy negativního návyku, jakým je panická úzkostná reakce charakterizující fobii. Úspěšné pokusy využít virtuální realitu při léčbě fobii lze vidět např. u terapie klaustrofobie, arachnofobie, akrofobie, strachu z létání nebo strachu z řízení auta (9). Popisuje se i pozitivní zkušenosť s rehabilitací kognitivních funkcí u schizofrenie (10).

Osobně spatřujeme velikou potenci virtuální reality v psychologické či psychiatrické diagnostice. Díky větší „realističnosti“ a blízkosti výrazovosti obrazu lidskému vnímání či samotné poutavosti virtuálních programů bychom mohli dosáhnout vyšší spolehlivosti stanovené diagnosty. K menšímu počtu milníků bezesporu přispěje fakt, že zásahy examinátora do průběhu, zpracování a vyhodnocení testové situace jsou jen minimální.

Při mapování diagnostických možností virtuální reality jsme se zaměřili na deprezivní poruchu. Položili jsme si otázku, zda jsme schopni pomocí virtuální reality vytvořit funkční nástroj k odhalování deprezivních poruch či depresivity.

Cíl studie

Vytvořit test ve VR sloužící k odhalení depresivity a rozšířit tak možnosti diagnostiky deprese v oborech mimo psychiatrii.

Sledovaný soubor

17 zdravých dobrovolníků (zaměstnanců 2. interní kliniky FN Plzeň a Úseku imunoanalýzy FN Plzeň), z toho 7 mužů (41 %) a 10 žen (59 %) průměrného věku 40 let (± 14 let). 59 % souboru tvorily osoby s vysokoškolským vzděláním, 24 % souboru mělo vzdělání středoškolské a zbyvajících 17 % bylo vyučených nebo se základním vzděláním.

Metodika

Použité metody: Zungův dotazník pro hodnocení depresivity (ZSDS) v klasické formě tužka-papír, Zungův dotazník pro hodnocení deprezivity přenesen do počítačového programu virtuální reality.

SDS

Sestává z celkem dvaceti položek soustředěných na deprezivní symptomatologii, jak pozitivní, tak negativní (somatické příznaky, apetence, změny chuti k jídlu, dysforie, pesima,

změny zájmu, sociabilita, pozornost, soustředění, agitovanost, psychomotorické tempo, paměť atd.). Každá položka je ohodnocena podle intenzity čtyřstupňovou škálou typu „nikdy“- „občas“- „často“- „téměř stále/vždy“, s možným dosažitelným skórem 4b. Maximální dosažitelné hrubé skóre (HS) je rovno 80 bodů. Při určování depresivity je nutné převést HS na tzv SDS index. Pro získání SDS indexu se hrubé skóre přepočítává do stovkové soustavy tak, že jej vynásobíme koeficientem 1,25. Pro hodnocení depresivity testované osoby se užívá následující stupnice SDS skóre: 50–59 mírná deprese, 60–69 středně těžká deprese, 70 a výše těžká deprese. SDS skóre pod 50 považujeme podle klinického obrazu pacienta za žádnou či velmi slabou depresivitu. Z klinické praxe je patrné jisté nadhodnocování a mírná falešná pozitivita neodpovídající vždy stavu presens psychici (SPP) pacienta.

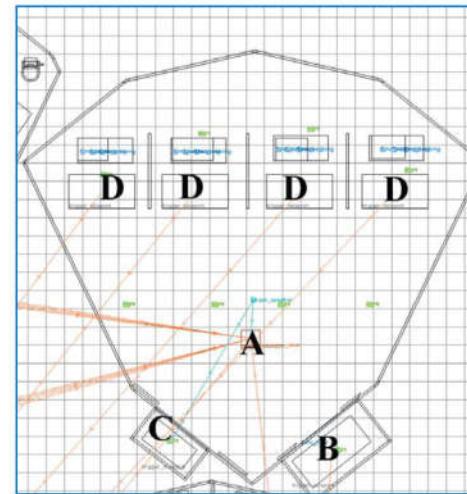
Hardware

Pro experimenty byla použita přenosná VR konzole vybavená prvkem Head Mounted Display (HMD) od firmy Olympus s rozlišením cca 150 000 bodů. Přestože tento prvek již má v sobě zabudovaný konektor pro stereofonní zvuk, byla použita oddělená sluchátka s infračerveným vstupem. Jako vstup, který probandovi komunikovali s počítačem, sloužil 3D prostorový snímač pohybu ve funkci joysticku od firmy Logitech. Veškeré zařízení napojené na probanda má svůj vlastní elektrický okruh oddělený od síťového napájení (je napájen baterií). Jako hlavní počítač byla použita pracovní stanice vybavená dvěma procesory Celeron o taktu 1 GHz, grafický výstup byl ve formátu S-video z adaptéra osazeného grafickým procesorem Radeón. Pomocný počítač byl vybaven procesorem Athlon o taktu 2 GHz.

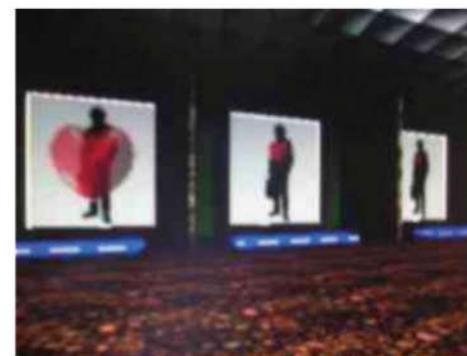
Softwarová výbava

Jako operační systém byl zvolen Linux. Provoz VR byl zajištěn pomocí 3D engine (program pro generování obrazu a zvuku VR) s možností záznamu. VR prostředí bylo vytvořeno pomocí programu Rhinoceros firmy Robert McNeel & Associates. Virtuální prostředí se nacházelo na ploše simulující prostor o rozloze 150 m × 150 m, rozdělené na 25 menších subprostorů, které jsme nazvali VR1–VR25 (obr. 1). Každý z těchto prostorů byl ozvučen prostorovým zvukem, kde kromě vlastních kroků a případně jiných zvuků mohl proband slyšet hlas, který mu sděloval pokyny a provázel jej virtuálním prostředím. Hlas generovaný počítačem byl vázán na jednotlivé události, ke kterým v průběhu pohybu ve VR docházelo. První 3 subprostорů (VR1–VR3) byly prostory, ve kterých se naučil proband pohybovat a kde mu byl vysvětlen význam ovládacích prvků (např. transportérů), které uvidí kolem sebe. Dalších 20 prostorů bylo inspirováno jednotlivými otázkami Zungovy sebeposuzovací škály. Proband byl lidským hlasem generovaným počítačem vyzýván, aby si vybral ze čtyř předmětů, situací nebo místností, které souvisely s kladenou otázkou a došel až na modrý transportér, který jej přenesl do dalšího subprostoru. Tam jej čekala další otázka. To, že vstoupil na modrý transportér, bylo považováno za odpověď na otázkou. Např. otázka „Buší vám srdce rychleji než obvykle?“, kterou známe z ZSDS, byla znázorněna čtyřmi postavami, které měly v srdeční krajině umístěny bližejší symbol srdce doprovázený zvukem srdečních úderů. Rychlosť blízkání, velikost srdce i zvukový záznam srdeční akce byly odstupňovány (obr. 2).

Obr. 1: Schematické znázornění virtuálního prostoru č. 14, kde je vidět tvar tohoto prostoru z půdorysu. A – místo kde se proband objeví, B – místo, kudy se proband může vrátit do předechozího prostoru, C – místo, na které se proband postavi, chce-li, aby mu počítač otázku zopakoval, D – místo, které proband volí a které je tím současně jeho odpověď na otázku.



Obr. 2: Pohled, který vidí proband ve virtuální realitě. Proband odpovídá na otázku týkající se bušení srdce tím, že si stoupne před příslušnou postavu se znázorněným bušícím srdcem.



Provedení

Před započetím pokusu probandi vyplnili Zungovu sebeposuzovací škálu. Pak jim byl srozumitelně vysvětlen účel a průběh pokusu. Probandi si nasadili soupravu na VR a byl spuštěn program. Celý průběh pokusu byl zaznamenáván počítačem. Po skončení byl záznam vyhodnocen.

New EU MAGAZINE of MEDICINE

Zaregistrujte si Vaši adresu pro bezplatné zasílání časopisu NEUMM!

www.neumm.cz

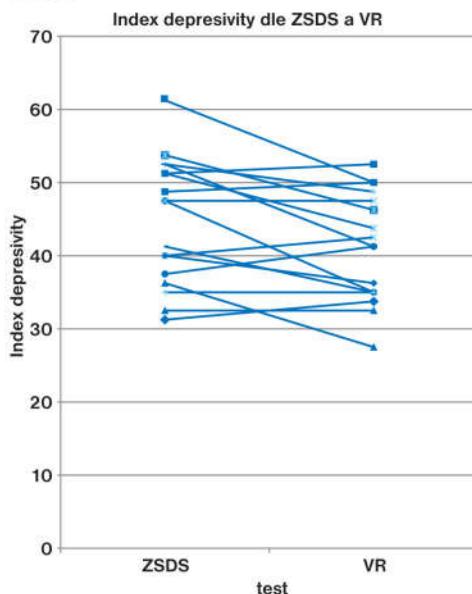
Vyhodnocení a statistika

Dvacet místností virtuálního prostoru bylo dle svého významu přiřazeno dvaceti otázkám Z SDS. Na tyto otázky proband ve VR odpovidal výběrem jedné ze čtyř možností, stejně jako v případě Z SDS. Po přiřazení VR prostoru Z SDS otázkám byl z výsledků pohyb probanda ve VR vypočítán SDS index stejným vzorcem jako u Z SDS. Ke statistickému zpracování byly použity standardní statistické metody a Pearsonův korelační test.

Výsledky

Korelace mezi oběma SDS indexy, tedy mezi indexem získaným pomocí "papírového" Z SDS a "počítačového" získaného pomocí VR, je $r=0,78$. Podle Z SDS měla skupina průměrný SDS index $44,7 (\pm 8,7)$, podle testu ve virtuální realitě byl obdobný index $41,9 (\pm 7,4)$. Dle VR konstatujeme přítomnost deprese u 3 probandů ze 17 a 2 z těchto probandů jsou depresivní i dle Z SDS. Dle Z SDS byla deprese v našem souboru diagnostikována v 6 případech. Podrobnejší viz graf č. 1.

Graf 1: Srovnání SDS indexů získaných při standardním postupu Z SDS a při testu ve VR u jednotlivých probandů.



ve VR. Existuje mnoho možností, jak převádět pohyb člověka do virtuální reality, např. na základě snímačů umístěných přímo na těle pacienta (12). Pro svoje experimenty jsme zvolili osvědčený joystick, který umožňoval pohyb po všech stran ve virtuálním prostředí. Jeho ovládání a instalování je také poměrně jednoduché. Nevhodou je jistý dyskomfort při ovládání pohybu ve VR (13). Z tohoto důvodu nyní pracujeme na zapojení snímače polohy hlavy, který má pohyb ve VR usnadnit. Při volbě HMD jsme vycházeli z našich technických možností. Dostupné výrobky jsou zatím ještě v technologických začátcích a zdaleka nedosahují úrovně zmiňované v teoretických modelech pro prezentaci obrazu ve VR (14). Zvolili jsme kompromis mezi výkonem a cenou. Dalším hlediskem bylo také to, že námi zvolený HMD je skladný a přenosný.

Průměrný index, který jsme obdrželi vyhodnocením pokusu ve virtuální realitě, byl nižší než index SDS a Z SDS. Zde je třeba připomenout, že námi zjištěná deprese v populaci vzorku (34 %) je poměrně vysoké číslo a nabízí se tedy otázka jistého nadhodnocování touto škálou. Z SDS se totiž zdá být hypersenzitivní. Pokud tedy Z SDS lehce nadhodnocuje, nabízí se otázka, zda vyšetření ve VR nemůže být přílehlavější. V této pilotní studii bylo zvoleno srovnání výsledků našeho virtuálního prostředí se Zungovou sebe-posuzovací škálou (tvorba prostředí byla touto škálou inspirována a autoři se snažili o to, aby každý virtuální prostor odpovídal jedné otázce této škály). Pro zhodnocení skutečné ceny vyšetření ve virtuálním prostředí bude zapotřebí validizace vyšetřením u psychiatra, které v současné době autoři připravují. Ve fázi vývoje je také další verze testu deprezivity ve virtuální realitě, která má zabudovaný i ovladač pro snímaní polohy hlavy. Probandům bude tedy dáná možnost se v prostředí virtuální reality rozhlížet, což může znamenat opět další posun v kvalitě virtuálního prostředí.

Závěr

Cílem této studie nebylo zatím vytvořit rutinní zařízení a postup pro diagnostiku deprese ve VR. K diskusi přispíváme otázkou, zda se nastoupená cesta ubírá žádoucím směrem. Další naši práci bude jak vývoj dokonalějšího virtuálního prostředí (spíše než po stránce technického) po stránce obsahového, tak i sledování souvislostí mezi plněním úkolů ve VR a mezi prožíváním člověka. Probandi se při experimentálním užití VR pohybují v identickém prostředí, je tedy splněna podmínka opakování pokusu za stejných vnějších podmínek. Vlastní představivost, která je individuální, je zde nahrazena konkrétní simulací. V neposlední řadě je pořízen přesný záznam, který může být dále vyhodnocován a zpracováván.

Mgr. Bc. Tereza Šornová

Adresa pracoviště: Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
tel: +420 377 103 153, +420 377 103 187,
e-mail: tereza_sornova@centrum.cz

MUDr. Zdeněk Hess

II. Interní klinika FN Plzeň, tř. Edv. Beneše 13, 30599 Plzeň
tel: +420 377 402 446, e-mail: zhess@seznam.cz

Diskuze

Někteří experimentátoři používají ke generování VR prostředí převzáté např. z počítačových her většinou k výzkumným účelům (11). My jsme však vyvinuli prostředí vlastní. Jako největší nedostatek námí navrženého zařízení se ukázalo rozhraní mezi člověkem a počítačem určené k řízení pohybu

LITERATURA

- Rosolová, H., Hess, Z., Petřková, B. et al.: Depresivní porucha a metabolický syndrom inzulinové rezistence. *Causa subita*, 2004, 7, s. 194.
- Petřková, B., Rosolová, H., Hess, Z. et al.: Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Semin Vasc Med*, 2004, 4, s. 161-165.
- Temkin, B., Acosta, E., Hatfield, P. et al.: Web-based three-dimensional Virtual Body Structures: W3D-VBS. *J Am Med Inform Assoc*, 2002, 9, s. 425-436. DOI 10.1197/jamia.M1106.
- Ahlgren, G., Heikkilä, T., Isellius, L. et al.: Does training in a virtual reality simulator improve surgical performance? *Surg Endosc*, 2002, 16, s. 126-129. - McCloy, R., Stone, R.: Science, medicine, and the future. *Virtual reality in surgery*. *BMJ*, 2001, 323, s. 912-915. - Shah, J., Mackay, S., Vale, J. et al.: Simulation in urology - a role for virtual reality? *BJU Int*, 2001, 88, s. 661-665.
- Broeren, J., Rydmärt, M., Sunnerhagen, KS.: Virtual reality and haptics as a training device for movement rehabilitation after stroke: a single-case study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85, s. 1247-1250. - Merians, AS, Jack, D., Boian, R. et al.: Virtual reality-augmented rehabilitation for patients following stroke. *Phys Ther*, 2002, 82, s. 898-915.
- Chuang, TY., Huang, WS., Chiang, SCH et al.: A virtual reality-based system for hand function analysis. *Comput Methods Programs Biomed*, 2002, 69, s. 189-196.
- Christiansen, C., Abreu, B., Ottenbacher, K. et al.: Task performance in virtual environments used for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 1998, 79, s. 888-892.
- da Costa, RM., de Carvalho, LA.: The acceptance of virtual reality devices for cognitive rehabilitation: a report of positive results with schizophrenia. *Comput Methods Programs Biomed*, 2004, 73, s. 173-182.
- Baas, JM., Nugent, M., Lissek, S. et al.: Fear conditioning in virtual reality contexts: a new tool for the study of anxiety. *Biol Psychiatry*, 2004, 55, s. 1056-1060.
- Kim, GJ., Han, SH., Yang, H. et al.: Body-based interfaces. *Appl Ergon*, 2004, 35, s. 263-274.
- Nichols, S.: Physical ergonomics of virtual environment use. *Appl Ergon*, 1999, 30, s. 79-90.
- Naisberg, Y.: Biophysical vision model and learning paradigms about vision: review. *Med Hypotheses*, 2001, 57, s. 409-418.

Využijte novou efektivní formu inzerce – aktivní inzerát ADVERT KVÍZ

Duplicítlní obrazový podklad se zakomponovanými rozdíly, které má čtenář identifikovat.

Tím se delší dobu koncentruje na obsah inzerce a vizuálně pracuje s grafickými prvky inzerční strany. Tak se zvýší vliv grafické „brand image“ propagovaného produktu ve srovnání s klasickou inzercí.



Sezónní afektivní porucha

a léčba jasným světlem

doc. MUDr. JÁN PRAŠKO, CSC.

Psychiatrické centrum Praha, Ústav 91, 181 03, Praha 8, 3. lékařská fakulta
University Karlovy, Centrum neurofarmakologických studií
Podpořeno projektem MŠMT ČR 1M0617

Klíčová slova: **léčba jasným světlem, cirkadiální rytmus, sezónní afektivní porucha, nesezonní deprese**

Key words: **bright light therapy; circadian rhythms, seasonal affective disorder; non-seasonal depression**

NEUMM plus 2006; 2^o: 32-36

Souhrn

Jasné světlo může být účinné v léčbě sezónní afektivní poruchy, cirkadiální porucha spánku, jet legu. Zdá se, že také může snížit únavnost a zvyšuje kognitivní výkonnost u směnných pracovníků, zlepšuje vzorce bědení a spánku u institucionalizovaných seniorů, zlepšuje nespavost ve stáří a snižuje poruchy chování u hospitalizovaných pacientů s Alzheimerovou chorobou.

Afektivní poruchy jsou charakterizovány poklesem nálady, který je doprovázen narušenými cirkadiálními rytmými spánku, tělesné teploty, hormonů a nálad. Sezónní afektivní porucha je nejzřetelnějším vyjádřením sezónnosti u lidí. Je charakterizována sezónním vzorcem rekurentních depresivních epizod, které jsou následovány remisiemi. Zlatým standardem pro léčbu této zimních depresi je fototerapie. Několik studií ukazuje na antidepresivní účinek fototerapie také u depresivních epizod bez sezónního vzorce.

Abstract

Bright light has been found to be effective in treating seasonal affective disorder, delayed sleep phase type disorder, jet lag. Furthermore, it has been found to improve alertness and cognitive performance in night shift workers. Bright light therapy improves sleep-wake patterns in institutionalized elderly persons. Evening light exposure improves sleep maintenance insomnia in the elderly and reduces sundowning behavior in hospitalized patients with Alzheimer's disease.

Affective disorder is characterized by marked decrements in mood often accompanied by disrupted circadian rhythms of sleep, body temperature, hormones, and mood. Seasonal affective disorder (SAD) is the most overt manifestation of seasonality in humans. It is characterized by recurrent major depressive episodes followed by periods of remission that occur on a seasonal basis. The gold standard treatment for winter SAD is light therapy. Some studies reported an antidepressant effect of bright light also in non-seasonal depression (non-SAD).

Úvod

U zvěřat pozorujeme řadu sezónních rytmů (např. kolisání v tělesné váze, zimní spánek, rozmnožování a migraci). Většina druhů využívá k rozpoznání sezónních událostí změnu délky dne (tj. fotoperiodu). Světlo má dvoji roli, jednak syn-

chronizuje rytmus fotosenzitivity a zároveň zprostředkovává reakci na fotoperiodu (hormonální změny). Ukazuje se, že tyto sezónní změny jsou zprostředkovány schopností světla potlačit vylučování melatoninu.

Poznání, že depresivní epizody se objevují častěji v určitých sezónách roku, je nejméně 2400 let staré. Hippokrates zaznamenal, že "melancholie se objevuje hlavně na jaře". Pojem sezónní afektivní porucha je určen typickým rekurentním poruchám nálady a výkonnosti, které se objevují pravidelně ve vztahu k ročním sezónám. Esquirol (1772-1840) popsal několik případů se zimními opakujícími se depresemi. Na počátku tohoto století Kraepelin popsal typického pacienta s rekurentní zimní depresi: "... opakován jsem viděl u tétoho případu smutek přicházející na podzim a ustupující na jaře, kdy míza tryská dostrom, excitaci, korespondující v určitém smyslu s emocionálními změnami, které přicházejí i u zdravých jedinců se změnami sezón. Jako pravidlo se objevuje hypomanie s lehkým průběhem". Podobně polární vědec Frederic Cook po 9 letech na 78 severní šířky popsal efekt sezónních změn na posádku: "Temno, chlad a izolace řidi mentální schopnosti do melancholie".

Přes tyto zkušenosnosti až do 80. let 20. století nebyly sezónní výzkomy afektivních poruch systematicky sledovány. Počátkem 80. let Dr. Müller, psychiatr z Bethesda, zkoumal anamnestická data u 28leté ženy, která byla opakováně hospitalizována pro cyklické fáze v zimně se objevující deprese. Tato žena hodně cestovala a čím severněji pobývala, tím dříve nastupovala zimní depresivní fáze a tím později na jaře končila. Ve dvou případech, kdy tato žena odjela uprostřed zimy na Japonsko, deprese během několika dnů ustoupila. Müller vyslovil spekulaci, že této ženě může nějakým způsobem pomáhat sluneční světlo, a rozhodl se pro experiment. Na tyden ji rozšířil den na délku letního pomocí intenzivního světla (2500 luxů). Nálada pacientky se během týdne plně normalizovala. Müllerův experiment zaujal Rosenthala, Wehra a Lewyho, kteří také pracovali v Národním institutu mentálního zdraví v Bethesda. V letech 1981-1982 tato výzkumná skupina systematicky sledovala soubor pacientů se sezónními depresemi objevujícími se v zimě (SAD - seasonal affective disorder). Autoři popsal klinické rysy tohoto syndromu, který byl později popsán i jinými pracovišti na celém světě. Od roku 1982 pak nastal rozvoj fototerapie - léčby jasným intenzivním světlem, kterou byly léčeny stovky nemocných trpících sezónní afektivní poruchou.

Řada studií u účinku světla na sezónní rytmu u zvířat a zjištění, že jasné světlo potlačuje vylučování melatoninu u lidí, vedly k řadě experimentů, které testovaly antidepresivní účinky jasného světla, zvláště u lidí trpících sezónní afektivní poruchou (SAD). U SAD je efekt fototerapie prokázán v desítkách dvojitých slepých studií po celém světě (přehled viz: Terman a spol. 1989; Rodin a Thompson 1997). Experimentálně je zkoušena u řady dalších psychických poruch (Parry a spol. 1993; Praško a spol. 1987, 2002; Cowen 2000).

Mechanismus účinku

Vysvětlit mechanismus účinku světla u sezonné afektivní poruchy se pokouší tři hlavní hypotézy (Praško 1990):

1. cirkadiální teorie fázového posunu
2. melatoninová hypotéza
3. hypotéza změny amplitudy cirkadiánního rytmu

Nejvíce přijímaná je teorie cirkadiánního fázového posunu (Lewy a spol. 1998). Sezónní afektivní porucha s podzimním začátkem (FO-SAD: fall onset seasonal affective disorder) (synonymum: zimní deprese) se objevuje v době, kdy se fáze cirkadiánního rytmu vnitřního oscilátoru relativně opožděuje vzhledem ke spánku, protože svítání nastává později. Protože ranní světlo způsobuje předbíhání fázové pozice cirkadiánního oscilátoru (zatímco večerní světlo ji opožduje), měla by fototerapie časně ráno teoreticky zlepšovat zimní depresi. Tato hypotéza je podporována výsledky studií, které ukazují, že ranní aplikace fototerapie je u SAD nejúčinnější.

Podle melatoninové hypotézy je zimní deprese spouštěna změnami v noční sekreci melatoninu, která se objevuje jako chemický posel trny. Tedy tím, že aplikujeme fototerapii před svítáním nebo po setmění, prodlužujeme světelnou periodu, a tím snižujeme sekreci melatoninu (Rosenthal a spol. 1984).

Hypotéza změny amplitudy cirkadiánního rytmu říká, že FO-SAD je způsobena snížením amplitudy různých rytmů, a fototerapie tuto amplitudu zvyšuje (Dietzel a spol. 1986, přehled viz Praško 1990). Ukazuje se, že amplitudy určitých rytmů jsou u deprese abnormálně nízké, zvláště nízké jsou u FO-SAD. Nedávno se ve studii fázového posunu ukázalo, že u lidí existuje i přenos informací o světle mimo retinu (human non-retinal phototransduction). V této studii se ukázalo, že cirkadiánní rytmus mohou být upravovány i světlem aplikovaným na určité oblasti pokožky lidí. Tato aplikace světla vyvolala jak fázový opoždění, tak fázový předstih v maximu (nadíru) rytmu tělesné teploty a začátku vylévání endogenního melatoninu. Možným mechanismem účinku může být alterace v molekule hemu červených krvinek. O světle je známo, že stimuluje enzymy produkovající reaktivní plyny v hemu, tím působí vylučování NO a CO z hemových struktur. Podobně je o světle známo, že facilituje rozklad nekonjugovaného bilirubinu.

Je velmi pravděpodobné, že jasné světlo působí přes zvýšení aktivity monoaminů (Neumeister a spol. 1998), protože jeho efekt je možné zrušit dietou, která omezuje příjem jak catecholaminů a tryptofanu (Lam a spol. 1996).

Sezónní afektivní porucha

První skupina pacientů popsaných Rosenthalarem a spol. (1983) byla získána inzeráty v novinách a časopisech. Měli se přihlásit lidé trpící opakovánem každoročně se objevujícími příznaky potíží v některé z ročních sezón. Autoři obdrželi přes 2000 odpovědi, dotyčným zaslali dotazníky k bližší specifikaci obtíží a sepsání anamnézy. Z prvních získaných 142 dotazníků vybrali pak 42 lidí, u kterých sezónní potíži byla nepochybná. Poměr žen k mužům byl 4:1. Ačkoliv historie mánie nebo hypomanie nepatřila k výběrovým kategoriím, 93 % vzorku mělo diagnózu bipolární poruchy. Ovšem pouze 10 % vzorku bylo v minulosti hospitalizováno na psychiatrii.

To koresponduje s Kreapelinovým názorem, že pacienti se zimními depresemi mají všeobecně mírnější průběh nemoci. Rodinná záťádla byla častá, až 69 % vzorku mělo přibuzné 1. stupně s afektivní poruchou nebo se závislostí na alkoholu. Ze symptomatologie bylo popsán pokles aktivit, letargie, pokles libida, poruchy spánku, ale také atypické vegetativní příznaky, jako je přejídání, přibírání na váze, hypersomnie a obrácený vzorec kolisání nálad (se zhoršením v odpoledních hodinách). Téměř ve 100 % případů postříleni popisovali během zimních měsíců předrāžděnost, zhoršenou soustředění na práci a interpersonální problémy jak v práci, tak s nejbližšími, které se typicky objevují v sezóně díky podrážděnosti, hádavosti a sklonu ke konfliktům vůbec. Typicky začínala porucha ve 3. dekadě života. V oblasti kolem Washingtonu trvaly u pacientů depresivní fáze v průměru 5,1 měsíce s počátkem v říjnu až listopadu a spontánním odeznamením v březnu až dubnu. Zajímavé je porovnání s popisem SAD na Aljašce. Zde má SAD všeobecně těžší průběh s hlubokými depresemi. Fáze trvá déle než v jiných oblastech (5,7 proti 5,1 měsíce).

Pacienti trpící SAD je typický výskytem depresí na podzim a v zimě. Má na počátku nemoci nižší věk, než je obvykle udávané ve studiích depresí, a poměr mužů k ženám je mnohem vyšší než typický poměr 2:1 nebo 1:1 u unipolárních a bipolárních poruch. Nejčastější a nejintenzivnější příznaky kromě pravidelného sezónního výskytu jsou celkový pokles energie, hypersomnie, přejídání se uhlodržátky a přibírání na váze v zimním období. Zdá se že sezónní vzorec může mít více stupňů závažnosti, od normálního sezónního kolisání ve váze, energii a spávkových vzorcích až po sezónně se objevující melancholi.

Důležitou otázkou je, zda je nebo není možné odlišit SAD od jiných typů afektivních poruch. Zdá se, že tato otázka je stále diskutována a nerozřešena. Vysoké procento nemocných se SAD popisuje symptomy "atypické deprese" nebo depresivní fáze bipolární poruchy, jen malá část vykazuje melanolickou symptomatologii. V příznacích se odlišují pacienti s depresivní poruchou se sezónním vzorcem od jiných typů depresi, hlavně hypersomnií a přejídáním se uhlodržátky. Redukce libida, irritabilita a vztělust chuti k jidlu jsou u SAD častější. V obou skupinách se přibližně stejně často vyskytují příznaky jako insomnie, únavnost, anxieta, potíže s koncentrací a dysforie. V období remise se u SAD vyskytovaly častěji dysforie v premenstruální u žen a dysforie v temných, neslunecných dnech, ale rozdíl nebyl významný. Dalším často popisovaným rozdílem je zlepšení po čestě na jih nebo po několika po sobě následujících slunných dnech. Faktem je, že u nesezonních afektivních poruch se tyto vlivy serizálně nezkomaly. Při longitudinálním sledování SAD pacientů se ukázalo, že na počátku epizody, tedy na podzim, se objevuje nejčastěji triáda časných symptomů - pokles energie, zvýšení chuti k jidlu a zvýšení potřeby spánku. Tyto symptomy jsou nejtypičtější pro počátek epizody. Naopak depresivní afekt, sociální nesnáze, anxieta a somatické potíže nevýbaví pravidelně na počátku epizody, ale objevují se až v jejím průběhu, depresivní náladu bývají často nejhorší na konci epizody, na jaře. Unikátností SAD je predikativná návratnost příznaků pravidelně rok co rok s přesným načasováním často na týden, změny symptomatologie při pohybu v zeměpisných šírkách a výrazný léčebný efekt fototerapie.

Příběh:

Pani Simoné je 32 let, je vdaná, má jedno malé dítě (3 roky). Pracuje jako zdravotní sestra na obvodě. Před 3 roky poprvé, to bylo dceří půl roku, začala Simona cítit na podzim nadměrnou únavu a výčerpanost a stala se podrážděnou. Přičítala to starosti o dítě, které v noci malo spalo. Také hodně jedla a přibrála přes zimu 8 kg. Ztratila zájem o sexuální život. Cítila se nadměrně unaveně a výčerpaně až do jarních měsíců. Pak se začala cítit výborně, s járem až trochu nadneseně. Všechny sily se vrátily, a jako by manželovi chtěla nahradit dlouhý půst, milovala se s ním každý den. Zhubla zpět na svou váhu. Pak se vrátila do starých kolejí, cítila se normálně, byla přiměřeně výkonná a spokojená. Ovšem od poloviny října na následujícího roku začala opět cítit únavu. Začala být se vším nespokojená, na manžela podrážděná, opět přišla chuť na jídlo, zejména na pečivo a sladkosti, přibrala, přes den byla ospalá a měla tendenci polehávat. Vzhledem k tomu, že malá Jana byla klidné dítě, až tak moc to nevadilo. Pouze manžel byl nespokojený s nedostatkem sexuálního života a neoprádkem, který se hromadil. (Simona byla jinak velmi pečlivá a pořádná.) Byla hlavně nespokojená sama se sebou. Zase přibrala, tentokrát o 6 kg, ale musela sama sobě bránit, aby nejedla ještě více. Měla pocit, jakoby na ni přišel zimní spánek. Opět na jaře se jí plně vrátily sily, začala fungovat, byla čilá, plná energie, společenská, vásivná. Na počátku

podzimu nastoupila do práce. Přišla do starého kolektivu, kde se hned cítila výborně. První dva měsíce bylo všechno v pořádku, ale na počátku listopadu se opět objevila ospalost, únavost, chut na sladké a přejídání. V práci začala být předrážděná, kolegyně se ji ptaly, zda se něco neděje doma. Nic zvláštního se nedělo, pouze manžel byl nespokojený se změnou. Simona začala pátrat, co se to s ní vlastně děje. Už potřetí z něčeho nic, na přelomu října a listopadu upadla do letargie, únavy a podrážděnosti, nápadně mnoho jedla a přibrala, během dne byla nevýkonné, stále měla chuť spát. Jako zdravotnice si pomyslela, že to musí být nějaká endokrinologická porucha. Zašla proto na endokrinologii. Endokrinoložka již během rozhovoru usoudila na depresi. Simona byla nepřijemně překvapená. Věděla, že se cílí depresivně, ale měla za to, že to je jen reakce na únavu a to, co se dělo s jejím tělem. Na psychiatrii však byla překvapená, když lékař znal všechny její příznaky, i ty, které ještě neuvědila. Sdělil ji, že trpí sezónní afektivní poruchou a že nejlepší léčbou bude prodloužit den na letní pomocí intenzívního světla. Moc tomu nedůvěrovala, ale začala chodit každé ráno na dvouhodinovou aplikaci jasného světla. Během 3 dnů cítila, jakoby „se mi nabíjely baterky“, a za týden se cítila úplně v pořádku. Pro udržení stavu dostala sertralín. Profylaktická léčba malou dávkou antidepresiva zamezila nové epizodě deprese následující zimní sezóně.

Terapeutické faktory

Při pokusech využít světla jako terapeutického prostředku při fototerapii výzkumníci rovněž hodnotili různé aspekty světla (Lee a spol. 1997):

- intenzitu,
- trvání,
- načasování,
- spektrální kvalitu světla,
- místo aplikace.

Studie zabývající se intenzitou světla ukazuje, že léčba jasným světlem o intenzitě 2500 luxů je účinnější než tlumené světlo (300 luxů nebo méně), dále 10 000 luxů se ukázalo být účinnější proti standardu 2500 luxů (Rodin a Thompson 1997). Trvání expozice světla se ukazuje být důležitým faktorem, který spoluúspí s intenzitou. Zdá se, že půlhodinová expozice světla o 10 000 luxech může být podobně účinná jako dvouhodinová expozice 2500 luxů. Načasování léčby se zdá být důležitým pro účinek, tedy ranní aplikace se zdá být relativně více účinná než večerní expozice, především u pacientů s hypersomnií, oproti těm s termální insomnií. Dále se zdá, že některé pacienti reagují pouze na ranní fototerapii. Ovšem některé studie naopak neukázaly, že by načasování fototerapie ovlivňovalo terapeutický výsledek podstatně. Spektrální kvalita světla je důležité brát v úvahu kvůli potenciální toxicitě dlouhodobého užívání ultrafialového světla (Lee a spol. 1997).

Navíc určité klinické příznaky mohou více predikovat odpověď na fototerapii. Podle Termana a spol. lidé s depresemi, kteří reagovali na fototerapii, měli více atypických příznaků jako:

- hypersomnií,
- odpolední nebo večerní podřimování.

- obrácený průběh pessima během dne (horší večer),
- touha po uhlohydrátech.

Celkově tedy spíše než závažnost deprese byl prediktorem účinnosti fototerapie větší poměr atypických příznaků ke klasickým symptomům deprese (Cowen 2000).

Nežádoucí účinky

Fototerapie je všeobecně dobře tolerována. Ovšem mírně nežádoucí účinky se mohou objevit až u 45 % pacientů (Kogan a spol. 1998, Praško a spol. 1989). Typicky k nim patří bolest hlavy, lehký nástrátek spojivek, rozmarané vidění, zvýšení napětí. Řidčeji se může objevit zvýšená irritabilita a nespavost, vesměs po večerní administraci světla. Vzácným nežádoucím účinkem může být exacerbace manie.

Indikace

Hlavní ověřenou indikací fototerapie je SAD s účinností kolisající v jednotlivých studiích od 36 do 75 % (Rosenthal a Oren 1995, Tam a spol. 1995). Nejčastějšími a nejintenzivnějšími příznaky kromě pravidelného sezónního výskytu jsou celkový pokles energie, hypersomnie, přejídání se uhlohydráty a přibírání na váze v zimním období. Na jaře je depresivní prožívání často vystřídáno mírnou hypomórnou. Zdá se, že sezónní vzorec může mít více stupňů závažnosti, od normálního sezónního kolísání ve váze, energii a spánkových vzorcích až po sezónně se objevující melancholiю. Při longitudinálním sledování SAD pacientů se ukázalo, že na počátku epizody, tedy na podzim, se objevuje nejčastěji triada časných symptomů – pokles energie, zvýšení chuti k jídlu a zvýšení potřeby spánku. Tyto symptomy jsou nejtypičtější pro počátek epizody. Naopak depresivní afekt, sociální nesnáze, anxieta a somatické potíže

nebývají pravidelně na počátku epizody, ale objevují se až v jejím průběhu, deprezivní nálady bývají často nejhorší na konci epizody, na jaře. Unikátností SAD je prediktovaná návratnost příznaků pravidelně rok co rok s přesným casováním často na týden, změny symptomatologie při pohybu v zeměpisných šírkách a výrazný léčebný efekt fototerapie.

Tabulka 1: Diagnostická kritéria pro rekurentní depresivní epizodu se sezónními rysy (DSM-IV, APA 1994)

- životní historie rekurentní bipolární I., bipolární II. nebo velké depresivní poruchy
- velká depresivní epizoda
- počátek epizody velké deprese se objevuje v pravidelném ročním období
- pravidelně v určitém ročním období se objevuje plná remise poruchy nebo hypomórní či manie
- dvě depresivní epizody v posledních dvou letech splňují vše uvedená kritéria a žádné jiné epizody deprese se v daném čase neobjevily
- počet sezónních epizod v minulosti výrazně převyšuje počet nesezonních

Depresivní pacienti s typickým somatickým syndromem (ztrátou váhy a ranní insomnií) jsou k této terapii méně vhodní. Přesto bylo publikováno několik studií, kde byl prokázán účinek i u této skupiny (Praško 1990, Praško a spol. 1987, 1995, 2002, Kripke a spol. 1992), zejména když byla fototerapie použita jako adjuvantní léčba k farmakoterapii (Praško 1988, Praško a spol. 1989, Beauchemin a Hays 1997).

Fototerapie může také pomoci pacientům, pro které jsou typické kolísání nálady a změny chuti k jídlu (např. premenstruální dysforická porucha a bulimia nervosa) (Parry a spol. 1993).

Další indikací fototerapie jsou poruchy cirkadiánního rytmu, jako jsou cirkadiánní poruchy spánku (Buysee a spol. 1996), jet-lag (Daan a Lewy 1984) a problémy spojené se směnnou prací (Eastman a spol. 1994, Campbell a spol. 1995). Ranní aplikace fototerapie zlepšuje usínání u pacientů s opožděnou fází spánku (Rosenthal a spol. 1990) a večerní aplikace u pacientů třípicí předčasným probuzením (Lack a Wright 1993). Rovněž se zdá, že může pomoci i s poruchami spánku ve stáří. Tyto indikace však zatím nejsou potvrzeny kontrolovanými studiemi.

Kontraindikace

Absolutní kontraindikace fototerapie nejsou známy. Za nevhodnou se však pokládá aplikace jasného světla u agitovaných nemocných, protože zde může dojít ke zhoršení příznaků, dále pak u pacientů s aktuálními suicidálními rozlany a večerní aplikace u pacientů s iniciální insomnií. Více pozornosti je rovněž potřebné věnovat pacientům s bipolární poruchou, pokud nemají léky stabilizující náladu.

Interakce

Výhodou fototerapie u SAD je fakt, že v případě jejího efektu není nutná antidepresivní medikace. Nicméně řada pacientů v celém světě se lečí jak antidepresivy, tak fototerapií, aniž by se objevily významnější nežádoucí účinky (Praško a spol. 1989, 2002).

Efekt z vysazení fototerapie

Pokud je fototerapie vysazena v sezóně, kdy pacient typicky trpí SAD, většinou se příznaky SAD znovu objeví do 1–2 týdnů. Je však možné zkrátit dobu administrace, zpravidla na polovinu času, a pokračovat tak celou sezónu. Po ukončení fototerapie v jarních měsících již k relapsu příznaků nedochází. Žádné abstinenční příznaky se neobjevují.

Vyšetření

Tabulka 2: Diagnostický postup a vyšetření

- ke stanovení diagnózy sezónní afektivní poruchy stačí zpravidla rutinní psychiatrické vyšetření
- pro upřesnění problému je vhodné použít dotazníky (Hamiltonova nebo Beckova posuzovací stupnice pro deprese, Montgomeryho a Asbergovy stupnice pro posuzování deprese, Sheehanova stupnice postížení)
- k hodnocení osobnosti je vhodné MMPI nebo CPI
- k vyloučení somatických příčin je potřebné interní vyšetření a rutinní laboratorní vyšetření včetně hladin hormonů štítné žlázy, EKG a EEG
- při složitější differenciální diagnostice je vhodné neurologické vyšetření, event. CT vyšetření při podezření na organické postížení mozku

Akutní terapie

Sezónní afektivní porucha s podzimním počátkem (FO-SAD): Fototerapie se ukazuje jako rychlá a účinná léčba u FO-SAD, obvykle statisticky významnější proti lečbě placebem. Optimální fototerapie pro FO-SAD zahrnuje:

- expozici spočívající v dívání se na difuzní jasné světlo;
- intenzitu světla minimálně 2500 luxů;
- počáteční aplikace v trvání alespoň 2 hodin při 2500 luxech, 0,5 hodiny při 10 000 luxech;
- každodenní aplikace během celého rizikového období;
- preferuje se ranní aplikace, nejlépe kolem rozednění.

Omezené údaje o účincích farmakoterapie u FO-SAD jsou rovněž k dispozici (společně nebo bez fototerapie). Ukazují, že standardní antidepresiva mohou být také účinná u SAD. Látky jako imipramin se ukázaly být srovnatelné s fototerapií. V poslední době se ovšem ukazuje, že lékem volby by měly být SSRI, venlafaxin, nefazodon a bupropion, především pro méně závažné vedlejší účinky.

Udržovací a profylaktická léčba

Profylaktický efekt fototerapie byl prokázán studii Partonen a spol. (1996), kde byla fototerapie používána celou zimní sezónu.

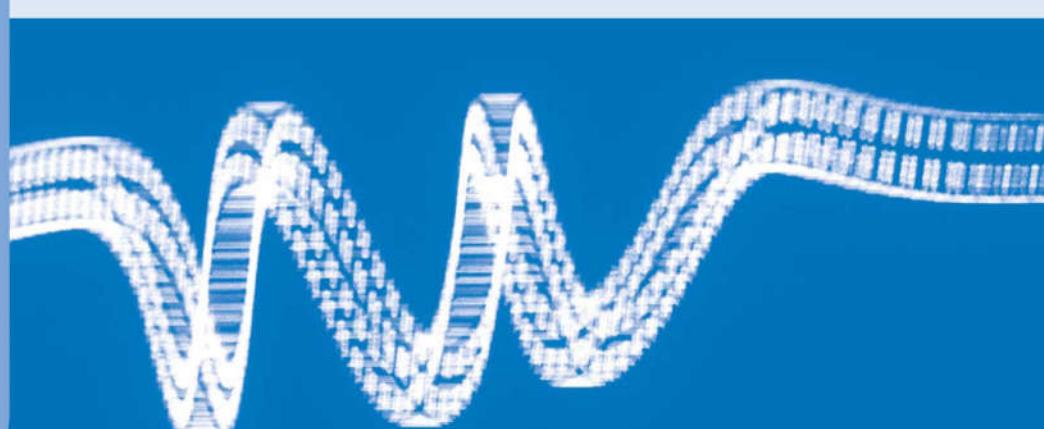
Závěr

Sezónní afektivní porucha je nejzřetelnějším vyjádřením sezónnosti u lidí. Je charakterizována sezónním vzorcem rekurentních depresivních epizod, po nichž následuje remise. Zlatým standardem pro léčbu těchto zimních depresí je fototerapie. Fototerapie může být relativně bezpečnou a účinnou alternativou k antidepresivní medikaci, zvláště u sezónní afektivní poruchy, může mít také přidatný nebo synergický účinek, pokud se používá v kombinaci s antidepresivy u SAD i u nesezonních depresivních poruch.

Situace u nás je podstatně horší než ve světě, protože dosud se fototerapii věnuje jen několik pracovišť, přestože informace o fototerapii jsou známé už 25 let a v České republice se provozuje od roku 1985. Zůstává tak doménou univerzitních pracovišť a zatím nepronikla do běžné rutinní praxe.

LITERATURA

- Buysee DJ, Morin CM, Reynolds CF. Sleep disorders. In: Gabbard GO & Atkinson SA (eds): *Synopsis of treatments of psychiatric disorders*. Washington, American Psychiatric Press, 1996;1013-41.
- Cowen PJ. Phototherapy. In: Gelder MG, López-Ibor JJ, Andreasen NC. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford, Oxford University Press, 2000;1352-5.
- Beauchemin KM a Hays P. Phototherapy is a useful adjunct in the treatment of depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:424-7.
- Campbell SS, Dijk DJ, Boulos Z et al. Light treatment for sleep disorders: consensus report, III: alerting and activating effects. *J Biol Rhythms* 1995;10:151-4.
- Daan S a Lewy AJ. Scheduled exposure to daylight: potential strategy to reduce „jet-lag“ following transmeridian flight. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:566-8.
- Dietzel M, Salete B, Lesch O a spol. Light treatment in depressive illness: Polysomnographic, psychometric, and neuroendocrinologic findings. *Eur Neurol* 1986;25(Suppl):93-103.
- Eastman CI, Steward KT, Mahoney MP et al. Dark goggles and bright light improve circadian rhythm adaptation to shift work. *Sleep* 1994;17:535-43.
- Kogan AO a Guilford PM. Side-effects of short-term 10 000 lux light therapy. *Am J Psychiatry* 1998;155:293-4.
- Kripke D, Mullaney D, Klauber M et al. Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1992;31:119-34.
- Lack P, Wright H. The effect of evening bright light in delaying and lengthening the sleep of early morning awakening insomni-
- acs. *Sleep* 1993;16:436-43.
- Lam RW, Zis AP, Grewal A et al. Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:840-2.
- Lee TM, Chan CC, Paterson JG a spol. Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:117-21.
- Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL et al. Morning versus evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:890-6.
- Neumeister A, Praschak-Rieder N, Besselmann B a spol. Effects of tryptophan depletion versus catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:524-30.
- Parry BL, Mahan AM, Mostofi N a spol. Light therapy of late-luteal phase dysphoric disorder: an extended study. *Am J Psychiatry* 1993;150:1417-19.
- Partonen T, Lonnquist J. Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychological Med* 1996;26:1075-80.
- Praško J. Fototerapie a cirkadiální rytmy u depresivních poruch. Praha, VÚPs, OBIS VTEL, 1990, Zprávy č. 97.
- Praško J, Baudiš P, Leština J et al. Light therapy in patients with nonseasonal major depressive disorder. *Homeostasis* 1995;36(Suppl 1):119-20.
- Praško J, Goldman P, Zindr V, Zindr R. Urychlení nástupu účinku tricyklických antidepresiv užitím jasného bílého světla. Čs psychiatrie 1987;83:376-84.
- Praško J, Goldman P, Zindr V. Urychlení nástupu účinku tricyklických antidepresiv při použití tří druhů načasování intenzivního bílého světla. Čs psychiatrie 1989;84:373-83.
- Praško J. The acceleration of antidepressant's effect by using phototherapy in endogenous depression. *Psychopharmacology* 1988;96(Suppl 1):398.
- Praško J, Horáček J, Klaschka J et al. Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuroendocrin Lett* 2002;23:109-13.
- Rodin I, Thompson C. Seasonal affective disorder. *Adv Psychiatr Treat* 1997;3:352-9.
- Rosenthal NE, Oren DA. Light therapy. In: Gabbard GO (ed). *Treatment of Psychiatric Disorders*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995;1263-73.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin C et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:72-80.
- Rosenthal NE, Vanderpool JR, Levendosky AA et al. Phase-shifting effects of bright light morning as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 1990;13:354-61.
- Tam EM, Lam RW, Levitt AJ. Treatment of seasonal affective disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1995;40:457-66.
- Terman M, Terman JS, Quitkin F a spol. Light therapy for seasonal affective disorder: A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:1-22.



Evropské zdraví 2006

– průzkum mezi čtenáři Reader's Digest

MUDr. JURAJ MINÁRIK

NEUMM 2006, 2* 37-38

Praha 23. 11. 2006

Letos v červnu byl mezi čtenáři Reader's Digest v patnácti zemích střední, východní a západní Evropy proveden průzkum European Health 2006, v České republice Evropské zdraví 2006.

Průzkum se zaměřil na osobní názor obyvatel, na jejich obecné zdraví a celkový pocit „zdraví“. Dále jsme se ptali na jejich postoje vůči farmaceutickým společnostem a zdravotnickým zařízením. Zjišťovali jsme nemoci a obtíže, jimž lidé trpí v každé zemi, a odlišné způsoby, kterými své potíže lečí. Dotazníky ve čtrnácti jazycích bylo obesláno 25 376 respondentů.

Výsledky umožňují srovnání podle zemí (a v rámci země), jak dospělí vnímají hodnotu velkého množství různých zdrojů informací o zdravotní péči.

Mit dobré zdraví neznamená, že se lidé o něj neobávají

V průměru je zdravotní stav lidí ve střední a východní Evropě horší a víc se o něj obávají než lidé v západní Evropě.

Průzkum zjistil výrazné rozdíly podle zemí v postojích lidí k jejich zdraví. 69 % obyvatel západní Evropy tvrdí, že jejich zdravotní stav je dobrý a nezpokojuje je. V zemích střední a východní Evropy, jako je Česká republika, Maďarsko, Polsko, Rumunsko a Rusko, je to jen 49 %.

Zájem lidí o jejich zdraví se však neomezuje jen na ty, kdo si myslí, že jejich zdravotní stav je špatný. Například v Portugalsku 57 % obyvatel tvrdí, že jejich zdravotní stav je dobrý, ale 75 % říká, že si o své zdraví dělají starosti. Ve Španělsku se 74 % lidí cítí být zdravými, ale 90 % si dělají starosti, což je víc než v kterémkoliv zemi střední a východní Evropy.

Tabulka 1: Vnímání svého zdraví a starost o něj

Země	Mám dobré zdraví	Mě zdraví mi dělá starosti
Západní Evropa	% pozitivních odpovědi	% pozitivních odpovědi
Švýcarsko	79 %	35 %
Francie	77 %	16 %
Belgie	75 %	33 %
Španělsko	74 %	90 %
Nizozemsko	72 %	12 %
Velká Británie	69 %	19 %
Švédsko	66 %	14 %

Finsko	64 %	36 %
Německo	59 %	38 %
Portugalsko	57 %	75 %
Průměr západní Evropy	69 %	37 %
Střední a východní Evropa		
Česká republika	60 %	59 %
Rumunsko	54 %	69 %
Polsko	54 %	67 %
Maďarsko	42 %	43 %
Rusko	34 %	55 %
Průměr střední a východní Evropy	49 %	59 %

Pro padesát procent Evropanů jsou informace v reklamách týkajících se zdraví užitečné

Zatímco lidé neradi přiznávají, že se nechají ovlivnit reklamou, polovina respondentů připustila, že informace v reklamách týkajících se zdraví jsou pro ně opravdu užitečné.

Při přímém dotazování, zda reklama ovlivňuje jejich rozhodování, který lék či prostředek v lékárně koupit, pouze 14 % odpovědělo „ano, ovlivňu“. Nicméně při hlubším dotazování ohledně jejich postojů 50 % Evropanů připustilo, že reklama na výrobky prospěšné zdraví opravdu obsahuje užitečné informace – a informace jsou to, co hledají.

Reklama je nejvíce oceněná obyvateli v Maďarsku (65 %), Rumunsku (63 %) a v Polsku (63 %). Většina Evropanů také považuje za velmi důležité, aby výrobci uváděli své názvy v reklamách na své výrobky.

Tabulka 2: Hodnota reklamy

Průměrný počet obyvatel všech 15 zemí, kteří souhlasí s názorem:	
Je důležité znát jméno farmaceutického výrobce v reklamách na jeho výrobky.	65 %
Obvykle si vyhledávám spoustu informací o léku/prostředku před tím, než si jej koupím.	60 %
Informace v reklamách na zdraví jsou pro mě důležité.	50 %

Lidé si aktivně vyhledávají informace o léčicích dřív, než si je koupí

Tři ze čtyř obyvatel střední a východní Evropy, tj. České republiky, Maďarska, Polska, Rumunska a Ruska, prohlašují, že si vyhledávají informace o léku či prostředku dřív, než

si jej koupí v lékárně nebo v obchodě. Je to výrazně více než ve většině ostatních evropských zemí.

Výrazný vliv na prodej výrobků se pro výrobce produktů nabízí na obalech a v letácích.

Studie Evropské zdraví 2006 zjistila, že 71 % obyvatel Maďarska čerpá informace z brožurek v lékárnách proti „pouhým“ 36 % v Belgii. Nizozemci zase ze 61 % dávají přednost údajům na obalech výrobků.

Tabulka 3: Při koupi léku či přípravku v lékárně nebo v obchodě si vyhledám dostatek informací dřív, než si jej koupím

Postoj	Lidé v západní Evropě	Lidé ve střední a východní Evropě
Obvykle si vyhledám dostatek informací o léku/prostředku dřív, než si jej koupím.	53 %	75 %

Tabulka 4: Pro získávání informací týkajících se zdraví používám brožury a obaly výrobků

Pořadí	Země	Brožury v lékárnách	Obaly výrobků
1	Maďarsko	71 %	55 %
2	Německo	67 %	55 %
3	Švýcarsko	62 %	71 %
4	Švédsko	59 %	41 %
5	Polsko	58 %	68 %
6	Francie	54 %	49 %
7+	Finsko	53 %	63 %
7+	Portugalsko	53 %	44 %
9	Španělsko	49 %	40 %
10	Rumunsko	45 %	46 %
11	Česká republika	42 %	45 %
12	Belgie	36 %	45 %
13	Nizozemsko	33 %	61 %
14	Velká Británie	29 %	35 %
15	Rusko	21 %	36 %
Průměr všech zemí		49 %	50 %

Dva ze tří obyvatel se při hledání informací o zdraví obracejí na časopisy

Jistě není překvapením skutečnost, že pro většinu lidí v Evropě (86 %) jsou zdrojem informací o zdraví lékaři. Nicméně druhé místo se skóre 67 % obsadily články v časopisech, a to z celkového počtu 22 zdrojů zahrnujících přátele, rodinu, televizi, internet a obaly výrobků.

V jednotlivých zemích existují významné rozdíly pokud jde o způsoby, jakými lidé využívají dostupné zdroje informací. Ačkoli se například lékaři dostali v každé zemi do

čela tohoto průzkumu, v Rusku se časopisy velmi přiblížily lékařům, když obsadily druhé místo s 62 % proti 68 %.

Výrazný vliv na prodej výrobků se pro výrobce produktů nabízí na obalech a v letácích.

Studie Evropské zdraví 2006 zjistila, že 71 % obyvatel Maďarska čerpá informace z brožurek v lékárnách proti „pouhým“ 36 % v Belgii. Nizozemci zase ze 61 % dávají přednost údajům na obalech výrobků.

Tabulka 3: Při koupi léku či přípravku v lékárně nebo v obchodě si vyhledám dostatek informací dřív, než si jej koupím

Tabulka 5: Hlavní zdroje informací o zdraví

10 hlavních zdrojů informací o zdraví	Průměr v 15 zemích
Lékař	86 %
Články v časopisech	67 %
Zubař	65 %
Lékárnik	60 %
Televizní pořady	58 %
Rodina a přátelé	56 %
Novinové články	55 %
Příručky	52 %
Balení výrobků	50 %
Farmaceutické brožury	49 %

Psychiatrická klinika LF UK a FN v Plzni, ^aIII. Interní klinika LF UK a FN v Plzni, ^bNeurologická klinika LF UK a FN v Plzni
Klíčová slova: deprese, inzulinová rezistence, kortisol, katecholaminy
NEUMM plus 2006; 2nd 39-42

Mgr. Bc. TEREZA ŠORNOVÁ, MUDr. ZDENĚK HESS^a, MUDr. JIŘÍ PODLIPNÝ, MUDr. PETR ŠEVČÍK^b

Psychiatrická klinika LF UK a FN v Plzni, ^aIII. Interní klinika LF UK a FN v Plzni, ^bNeurologická klinika LF UK a FN v Plzni

Klíčová slova: deprese, inzulinová rezistence, kortisol, katecholaminy
NEUMM plus 2006; 2nd 39-42

Souhrn

Deprese pravděpodobně může souvisej s některými somatickými poruchami, např. inzulinovou rezistencí. Mechanismus jejího působení na metabolické pochody je stále nejasný. Jako mediátor vyvíjí někdy zmínovaný katecholaminy nebo kortisol. Důkaz o souvislosti kortizolu a kognitivních funkcí podávají např. studie prováděné na pacientech s Cushingovým syndromem. Existuje i experimentální studie využívající např. SPECT vyšetření, které podobné souvislosti potvrzuji.

Úvod

Objasnění biochemických změn v mozku, které souvisejí s přítomností deprese, může pomoci při její léčbě. Přestože se lékařská věda problematickou deprese, jako jedné z nejbežnějších poruch afektivity, zabývá mnohá desetiletí, bývá této této poruhy dosud obtížná, dlouhodobá a někdy problematická. Zvláště proto, že jemné mechanismy působení neurotransmitterů a jiných psychoneuroimunologických působků, nejsou stále uspokojivě prozkoumány. Depresivní porucha afektivity, někdy též patologický smutek, může být různě intenzity, od mírné přes střední po těžkou, s psychoticními příznaky či bez nich. Pro diagnostiku depresivní fáze je zapotřebí detekce alespoň čtyř z osmi následujících symptomů přetrávajících alespoň dva týdny: ztráty zájmu či potěšení z aktivit obvykle přijímných, anhedonie při událostech vyvolávající obvykle emoce odpovídající, časněho probouzení se, ranních pesim, psychomotorické retardace, nechutností, váhového úbytku vyššího 5 % za poslední měsíc, ztráty libida. Dále alespoň jednoho či více psychologických/přidatných symptomů: suicidálních tendencí či myšlenek, autoakuzace, mikromanie, nesoustředěnosti, ztráty sebedůvěry, pocitů nedostatečnosti. (American Psychiatric Association 1994, MKN-10, WHO, Ženeva 1992)

Etiopatogeneze deprese

Existuje několik patofyziologických teorií vzniku deprese. Základ k monoaminové teorii byl položen v roce 1952, kdy byla prokázána schopnost iproniazidu inhibovat monoaminooxidázu (MAO) (Delay et al. 1952). Monoaminooxidáza se účastní vnitrobuněčné degradace monoaminergických transmisorů, její inhibicí by tedy mělo docházet ke zvýšení koncentrace monoaminů. Tento enzym má dvě izoformy: A a B. Izoforma A preferenčně odbourává serotonin, noradrenalin a adrenalin, izoforma B pak betafenyletylamin a benzylamin

(Yamada M, Yasuhara H 2004). Obě formy potom degradují dopamin, tyramin a tryptamin. V lidském mozku je více přítomna izoforma B (75 %) (Saura JM et al. 1990). Inhibitory monoaminooxidázy A jsou používány jako antidepresiva. Inhibitory izoformy B jsou užívány v léčbě parkinsonismu.

Z monoaminů se nejvíce role v etiologii deprese připisuje noradrenalin (NA) a 5-hydroxytryptamin (neboli serotonin) (Ehliwuegi AS. 2004). "Serotoninová" teorie je podepřena poznatkům o antidepresivním působení inhibitorů zpětného vychytávání (reuptake) serotoninu (tzv. SSRI preparáty), "noradrenalinová" pak zkušenostmi s antidepresivním působením inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu (NRI - reboxetil). Konečně pak existují farmakologické preparáty s kombinovanými účinky na více neurotransmitterových a receptorových systémů, např. TCA (tricyklický antidepressiva s blokádou reuptake noradrenalinu, ale současně s mohutným anticholinergním a antihistaminovým efektem), SNRI (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors), NDRI (noradrenalin dopamin reuptake inhibitors), NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressants) a další.

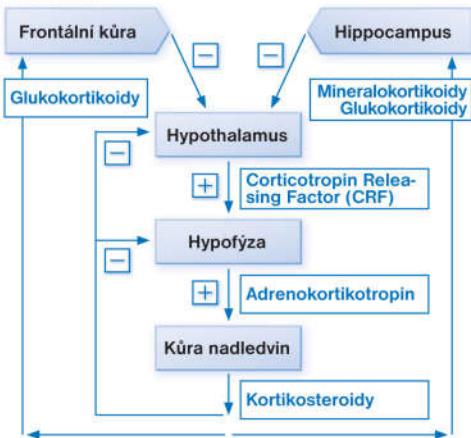
Narušení metabolismu serotoninu, který má modulační funkce, může vést k úzkosti, hostilitě, iritabilitě, impulsivitě, agitaci, suicidabilitě a dalším změnám. Poruhy na úrovni noradrenalinu, jenž má aktivitační funkce, mohou vést k únavě, apati, nedostatku iniciativy, anhedonii, nevýkonnosti, nesoustředěnosti. Poruhy v systému dopamu, čili v systému odměny, vedou k poruchám chuti k jídlu, poruchám libida, poklesu nálady, zájmu, motivace a pozornosti.

Deprese a kortisol

Všeobecně je uznávána hypotéza o stereotypní fyzické (metabolické, humorální, imunitní a jiné) reakci na „stres“. Stresem rozumíme komplex behaviorálních odpovědí na vzniklou situaci, již obyčejně chápeme jako nepříjemnou (vyjma známého fenoménu pozitivního stresu, tzv. eustresu, který se obecně v psychologii považuje za činitel na organismus pozitivně působící – ovšem i o tomto předpokladu je možné pochybovat, zejména zvážíme-li právě neurofysiologii stresové reakce a její dopad na metabolické a imunitní funkce, zvláště při jejím chronickém působení. Stres je v podstatě funkční reaktivní strategie zvládání aktuálně vzniklého problému, tzv. stresoru, který je organismus nuten řešit. Stresorem chápeme každou situaci aktivující organismus k jakékoli obranné reakci. Behaviorální reakce na stresor má velice primitivní, avšak funkční základ. Literatura obvykle popisuje dva základní typy stresových odpovědí: „fight“ (útok) a „flight“ (útěk) (Jansen et al. 1995). Třetí variantou je ještě tzv. „freeze“ (zamrznutí, strnutí), které možnosti efektivní reakce v podstatě vyčerpává. Tyto vývojově staré adaptacní strategie jsou doprovázeny humorálními reakcemi, které jejich realizaci v rovině odpovídajícího chování umožňují. Humorální automatická odpověď organismu probíhá na úrovni autonomního nervového systému ve smyslu sympatikotonie a současně uvolňování „stresových“ hormonů z nadledvin (obr. 1).

Hladina kortizonu a katecholaminů u deprese a jiných psychopatologií

Obrázek 1:



Především jde o kortizol a adrenalin, dále o růstový hormon a glukagon. Tyto hormony jsou pro ovlivňování homeostázy glukózy nejvýznamnější. Jde tedy o mechanismus, který spojuje stres a změnu metabolismu glukózy. Byly podány i důkazy o ovlivnění senzitivnosti inzulinových receptorů vlivem stresu nebo psychických procesů.

Dnes by již asi bylo chybou oddělovat metabolické pochody odebírávající se v neuronové tkáni lidského mozku od metabolických procesů periferní tkáně. Během stresu dochází ke zvýšenému vyplavování glukokortikoidů do krevního oběhu. Jejich zvýšená produkce může vést ke zvýšenému riziku vzniku hypertenze, inzulinové rezistence, amenorey, impotence, vředové choroby a snížení imunitity (Sapolsky et al. 2000). Negativně působí také na schopnost učení, paměti a synaptickou plasticitu (Sapolsky 1995; McEwen a Sapolsky 1995).

Glukokortikoidy mohou působit atrofii hippocampu, kde se nachází mnoho glukokortikoidních receptorů. Hippocampus je morfologická a funkční struktura, která má klíčovou úlohu v limbickém systému. Jeho úloha souvisí především

s funkcí paměti. Podívejme se na výsledky studie, pracující s tímto tématem. Shelineová porovnávala pomocí magnetické rezonance objem hippocampu u souboru 10 žen s anamnézou rekurentní epizody velké deprese, která byla aktuálně v remisi, s 10 zdravými kontrolami. Kontroly odpovidaly věku, výšku a úrovni dosaženého vzdělání. Mezi skupinami nebyl nalezen rozdíl v objemu mozku, avšak byla nalezena statisticky významná 15 % redukce objemu levého hippocampu a 12 % redukce objemu pravého hippocampu u subjektů s historií velké deprezivní epizody. Míra redukce hippocampu korelovala s celkovou dobou trvání deprezivní epizody. Autoři vyslovili předpoklad, že těžká deprese je asociovaná s atrofií hippocampu, která může být způsobena neurotoxicitou glukokortikoidů při dysregulaci HPA osy (Sheline et al 1996). Dále bylo v této studii zjištěno, že i post-deprezivní pacienti, v tomto případě ti, u nichž od remise uplynuly nejméně 4 měsíce, vykazují stálé redukci objemu hippocampu. Sledovaný soubor tvorilo 24 žen s historií těžké deprese a 24 zdravých kontrol. Redukce objemu hippocampu u pacientů v remisi byla vlevo 10 %, vpravo 8 %, přičemž objem mozku i amygdaly se nelišil. Hladiny ranního kortizolu ani hladiny kortizolu po provedení dexametazonového supresního testu nevykazovaly statisticky významné rozdíly. Byla testována i hypotéza, že-li atrofie hippocampu kromě délky trvání deprezivní epizody závislá na věku. Tento předpoklad se nepotvrdil, regresní analýza (věk vs. objem hippocampu korigováno délkou trvání deprese) nekorelovala s věkem ($r = -0,17$, $p=0,26$) (Sheline et al 1999). Vztah mezi redukcí hippocampu, porušenou pamětí a chronickou hyperkortizolémii byl pozorován u pacientů s Cushingovým syndromem. Výsledky magnetické rezonance potvrdily, že 27 % pacientů s uvedeným syndromem má snížený objem hippocampu v porovnání s údaji dostupnými v literatuře. Objem hippocampu vykazoval negativní korelace s hladinou kortizolu v plasmě ($r = -0,73$, $p<0,05$) (Starkman et al 1992).

Uvedený fenomén, tedy změnu objemu hippocampu, zde uvádíme ve snaze pokusit se nalézt chybějící článek mezi zvýšeným kortizolem a jeho působením na CNS. Objevuje se teorie o tom, že antidepresiva mohou stimulovat genovou expresi kortikosteroidních receptorů, a tím snižovat aktivitu HPA osy (cit. Barden et al 1995). Uvedme dále prostý fakt, že infuze kortikoidů může zlepšovat náladu u deprezivních

Tabulka 1: Dysregulace HPA osy u deprese - vliv na CNS a další systémy

Somatický nález / Choroba	Shrnutí dostupných poznatků
Snižený objem hippocampu	Atrofie hippocampu u pacientů s velkou deprezivní epizodou přetrvávající i po vyléčení
Zhoršená kognice	Zhoršené kognitivní funkce u pacientů s velkou deprezivní epizodou přetrvávající i po vyléčení; možná souvislost se zvýšenou hladinou kortizolu
Abdominální obezita	Souvislost s depresiemi i hyperkortizolémii
Snižená denzita kosti	Snižená denzita kosti u pacientů s velkou deprezivní epizodou; možná souvislost s kortizolem
Hypertenze	Velká deprezivní epizoda může být rizikovým faktorem vzniku hypertenze. Nonsupresoři (dle dexametazonového supresního testu) mají v porovnání se supresoři vyšší krevní tlak
Peptický vřed	Souvislost s velkou deprezivní epizodou. Vliv kortizolu není zcela jasný
Diabetes	Důkazy o velké deprezivní epizodě jako rizikovém faktoru vzniku DM 2. typu
Lipidy	Důkazy o sníženém, nikoli zvýšeném hladině cholesterolu u pacientů s velkou deprezivní epizodou

Upraveno podle: Brown ES, Varghese FP, McEwen BS (2004): Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? Biol Psychiatry 55:1-9.

informační revoluce V ČESKÉ MEDICÍNĚ



www.mednews.cz | lékařský portál
www.pharmnews.cz | lékárnický portál

 **MedNews**
Medical information services

pacientů (Goodwin et al 1992). Bez komentáře ponecháváme další skutečnost, že antiglukokortikoidní preparáty, ať už samotné nebo přidáne k antidepresivní léčbě, mohou pomáhat v léčbě deprese u jinak na léčbu refraktérních pacientů (Murphy et al 1991). Působení kortizolu lze dobře sledovat u Cushingova syndromu (hyperkortisolismus způsobený roličními příčinami), ev. při léčbě kortikosteroidy. Následující tabulka podává přehled o souvislosti některých somatických nálezů a chorob s kortizolem a depresí (Tabulka 1).

Kortizol může mit vliv na kognitivní, zejména exekutivní funkce (tj. na plánování a řízení činnosti, motivaci a volní jednání, učení, procesuální paměť, pozornost). Důkaz zde podává např. Lupienová, která prospektivně sleduje u 11 mužů a 8 žen hladinu kortizolu a neuropsychické funkce. Nachází souvislost mezi zvýšenou hladinou kortizolu a porušenými kognitivními funkcemi (Lupien et al 1994). Běžně pozorovaným jevem je asociace deprezivní poruchy a kognitivního deficitu (Rubinow et al 1984; Cohen et al 1982; Weingartner et al 1981). U starších osob pak bývá častým diagnostickým problémem odlišení deprezivní pseudodemence od pravé demence. S počtem prodělaných deprezivních epizod se zhoršení kognitivních funkcí prohlubuje (Kessing 1998). Podle některých studií dochází ke zlepšení kognice po odeznění deprezivní symptomatologie (Richardson et al 1994; Bulbena & Berrios 1993). Příčinou tohoto jevu však můžeme stejně tak dobře hledat v odeznívání bradypsykismu, motorické retardace či mikromaniackých přesvědčení jako jedných z hlavních doprovodných jevů deprezivní fáze. Často je však popisováno naopak reziduum slabé kognice (Paradiso et al 1997; Trichard et al 1995; Marcos et al 1994), což bychom mohli teoreticky připsat chronickému vyplavování kortizolu v průběhu vleklé deprezivní epizody.

Starkmanová popisuje soubor 48 pacientů s neléčenou Cushingovou nemocí (poměr mezi ženami a muži byl přibližně 4:1) a 38 zdřavých kontrol. Pacienti byli hodnoceni zejména v jejich kognitivních schopnostech. K tomu byl použit Wechslerův inteligenční test (WAIS-R), skládající se ze subtestů, které sylí jednotlivé složky inteligence, např. informace, porozumění, slovník, podobnosti, počty a z názorových subtestů spočívajících pak v doplňování obrázků, řazení obrázků, nábe na bázi kostek či symbolů. Autoři sledují funkční změny mozku za pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) při řešení jednotlivých subtestů. Např. při řešení informačního subtestu je sledována zvýšená utilizace glukózy v relevantní mozkové oblasti. Může se tak zjistit, které partie mozku jsou více zapojeny, když proband řeší konkrétní problém. Podle této studie je u pacientů s Cushingovou nemocí přítomen deficit verbálního i performačního /názorového /kvocientu (tj. obecně schopnosti řešit manipulační úlohy) v porovnání se zdravými kontrolami.

Z naší klinické zkušenosti můžeme dále potvrdit vztah akutního snížení kognitivního výkonu a deprezivní poruchy. U deprezivních pacientů vidíme i nižší skóre v některých subtestech Wechslerova testu, zejména těch, které jsou takzvaně méně rezistentní vůči změně (zvláště performační a mnešické). Toto snížení bývá jednoznačně důsledkem některých průvodních symptomů deprezivní epizody, např. slabšího psychomotorického tempa, nesoustředěnosti, nedostatku zájmu, anhedonie, vysoké únavnosti apod. a nelze je dávat

do souvislosti s premorbidní inteligencí pacienta. Deprese tedy pravděpodobně bude mít značný vliv na aktuální snížení kognitivního výkonu. Tuto zkušenosť potvrzuji rovněž subjektivní výpovědi deprezivních pacientů. Jak velkou míru vlivu můžeme v tomto ohledu připisovat zvýšenou humorální reakci organismu, konkrétně vyplavování kortizolu, a jakou míru průvodním symptomům deprezivní epizody (a zda spolu případně tyto dva fenomény přímo souvisí), zůstává dosud nezodpovězenou otázkou.

MUDr. Zdeněk Hess

Adresa pracoviště:

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika FN a LF UK v Plzni
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
tel.: 377 402 446
fax: 377 423 022
e-mail: hessz@fnpplzen.cz

LITERATURA

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4th Ed.* American Psychiatric Association, Washington 1994.
2. Delay J, Lainé B, Buisson JF. Note concernant l'action de l'isonicotinylhydrazide dans le traitement des états dépressifs. *Ann Med Psychol* 1952;10:689-92.
3. Yamada M, Yasuhara H. *Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future.* *Neurotoxicology* 2004; 25(1-2):215-21.
4. Ehlwueig AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:435-51.
5. Jansen AS, Nguyen XV, Karptskiy V, et al. Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight-or-flight response. *Science* 1995;270:644-6.
6. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000;21:55-89.
7. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:3908-3913.
8. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19:5034-43.
9. Starkman MN, Gebariss SS, Berent S, et al. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:756-65.
10. Barden N, Reul JM, Holboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 1995;18:6-11.
11. Goodwin GM, Muir WJ, Seckl JR, et al. The effects of cortisol infusion upon hormone secretion from the anterior pituitary and subjective mood in depressive illness and in controls. *Affect Disord* 1992;26:73-83.
12. Murphy BE, Dhar V, Ghadirian AM et al. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:121-6.
13. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, et al. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci* 1994;14:2893-903.
14. Rubinow DR, Post RM, Savard R, et al. Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:279-83.
15. Cohen RA, Weingartner H, Smallberg SA, et al. Effort and cognition in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:593-7.
16. Weingartner H, Cohen RA, Murphy DL, et al. Cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:42-7.
17. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998;28:1027-1038.
18. Richardson JS, Keegan DL, Bowen RC, et al. Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:35-40.
19. Bulbena A, Berrios GE. Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. *Psychopathology* 1993;26:6-12.
20. Paradiso S, Lamberty GU, Garvey MJ, et al. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Nerv Ment Dis* 1997;185:748-54.
21. Trichard C, Martinot JL, Alagille M, et al. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed inpatients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995;25:79-85.
22. Marcos T, Salamero M, Gutierrez F, et al. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *J Affect Disord* 1994;32:133-7.

Leuprorelin – dva způsoby použití v psychiatrii

Leuprorelin účinný při léčbě Alzheimerovy choroby

Na 10. mezinárodní konferenci o Alzheimerově chorobě (ICAD) konané letos v Madridu byly publikovány pozitivní výsledky dvou klinických studií s použitím analoga LHRH leuprorelinu u nemocných Alzheimerovou chorobou.^{1,2}

Do jedné ze studií bylo zařazeno 109 pacientek nad 65 let věku s lehkou až středně těžkou Alzheimerovou chorobou. Pacientky byly randomizovány k léčbě injekčním leuprorelinem, anebo placebo. Pacientky užívající na začátku inhibitor acetylcholinesterázy (IAChE) byly vyzvány k udržování stejných dávek po celou dobu studie. Na začátku studie bylo mini-mental skóre (MMSE) 12-24.

Výsledky plánované analýzy 50 žen užívajících IAChE prokázaly, že aktivní léčba leuprorelinem s IAChE oproti placebo + IAChE byla lepší ve všech sledovaných parametrech účinnosti.

Primární cíl:

Po 48 týdnech léčby kleslo ADAS-cog skóre (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive) ve skupině leuprorelinu o 0,18 bodu, ve skupině placebo o 3,3 body. Celkem 58 % pacientek, jimž by ordinován leuprorelin, zaznamenalo zlepšení nebo žádnou změnu dle ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change).

Sekundární cíl:

Po 48 týdnech léčby kleslo ADCS-ADL (ADCS-Activities of Daily Living) ve skupině leuprorelinu o 0,54 bodu, ve skupině placebo o 6,85 bodu.

Leuprorelin je analog releasing hormonu luteinizačního hormonu (LHRH, GnRH). Ve studiích na zvířatech (transgenní myši Tg 2576 s Alzheimerovou chorobou) bylo pozorováno, že leuprorelin snižuje produkci beta-amyloidu v mozkové tkáni. Snižení produkce beta-amyloidu bylo spojeno s menší depozicí beta-amyloidu a se zpomalením zhoršování kognitivních funkcí. Oproti tomu u myší užívajících placebo tomu

tak nebylo.³ Beta-amyloid je považován za klíčový faktor rozvoje Alzheimerovy choroby. Jak v séru, tak i v mozkové tkáni pacientů s Alzheimerovou chorobou byla pozorována zvýšená hladina luteinizačního hormonu (LH). Navíc distribuce receptorů pro LH na neuronech koreluje s populací neuronů, jež během rozvoje nemoci degenerují.⁴ Pozdější klinické studie s použitím leuprorelinu u lidí ukázaly, že může zpomalit nebo eliminovat zhoršování kognitivních funkcí pacientů s lehkou a středně těžkou Alzheimerovou chorobou.

Jedna z dalších hypotéz ohledně možného mechanismu účinku leuprorelinu uvádí, že leuprorelin blokuje iniciaci mitózy nervových buněk, jež se v nezvykle vysokém procentu vyskytuje v oblastech mozků zasažených Alzheimerovou chorobou. Zralé neurony v mozku však, narodil od jiných buněk, nejsou schopny buněčného dělení a obvykle zanikají, jakmile je proces dělení iniciován.

Leuprorelin je analogem LHRH a stal se celosvětově nejpočítanější molekulou této skupiny. V České republice se distribuuje ve formě tříměsíční a jednoměsíční depotní injekce pod názvem LUCRIN DEPOT® a je indikován k léčbě karciinomu prostaty, endometriózy, děložní myomatózy a předčasné puberty, v zahraničí rovněž k léčbě karcinomu prsní žlázy a indukci ovulace při IVF.

Článek redakce

LITERATURA

1. Stabilization of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Following Treatment with Leuprolide Acetate. Abstract P4-35. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD), Madrid, June 17th 2006.
2. Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate for the Treatment of Alzheimer's Disease. Abstract P4-457. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD), Madrid, June 17th, 2006.
3. Casadesus G, Webber KM, Atwood CS. Luteinizing hormone modulates cognition and amyloid-beta deposition in Alzheimer APP transgenic mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1762(4):447-52. Epub 2006 Feb 13.
4. Casadesus G, Zhu X, Atwood CS, et al. Beyond estrogen: targeting gonadotropin hormones in the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Aug;3(4):281-5.



www.neumm.cz

Vývoj trhu léčiv v České republice

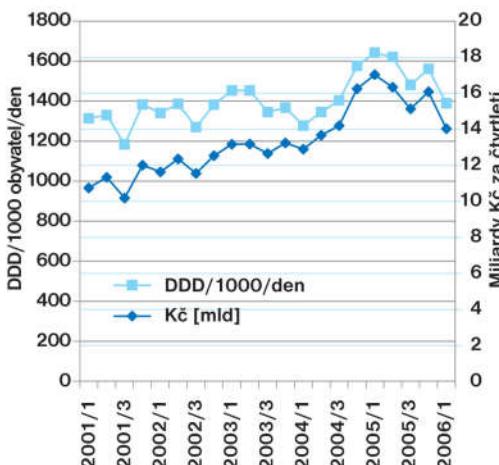
MUDr. VOJTECH MÉSZAROS, MBA
MUDr. MICHAL PROKEŠ

NEUMM 2006; 2^o 46-49

Vývoj trhu s léčivy je v každé zemi pečlivě sledován. Zatímco výrobci léků každě navýšení vitají, zdravotní pojišťovny se ho obávají, proto uplatňují různá regulační opatření. Od poloviny roku 2005 ministr zdravotnictví Dr. Rath tato opatření zpřísnil, a to zejména ve smyslu uplatňování finančních limitů pro zdravotnická zařízení, jejichž lékaři předepisují léky na recept. Nejzávažnější změnou regulace se stala vyhláška platná od ledna 2006, kterou se stanovuje, že zdravotnické zařízení (respektive lékař) smí předepsat léky pouze ve výši 98 % finančního objemu v porovnání s odpovídajícím obdobím loňského roku, jinak mu bude uložena citelná pokuta. Protože tak přísné opatření nemá ve světě obdobu, vývoj spotřeby léků a nákladů na léky v ČR se stává zajímavým pro všechny odborníky v oblasti léčiv.

Na grafu č. 1 a 2 je patrný vliv výše zmíněných regulačních opatření, který je pozorovatelný počínaje 3. čtvrtletím 2005 a který kulminuje v 1. čtvrtletí 2006.

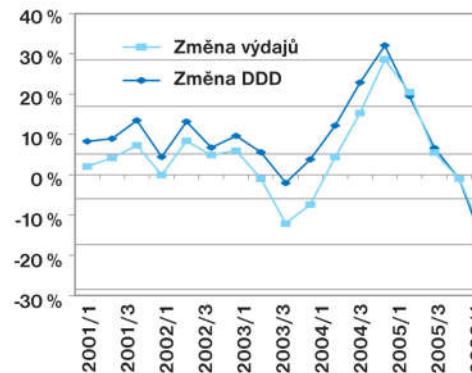
Graf 1: Vývoj trhu s léky v ČR 2001–2006



Ze zdrojů IMS jsme zjistili, že ne všechny segmenty preskripce léků v ČR klesají. Zatímco v primární péči pozorujeme značný pokles, spotřeba léků v nemocnicích včetně jejich preskripce vykazuje mezi 2. čtvrtletím 2005 a 1. čtvrtletím 2006 stabilní míru nárůstu zhruba ve výši 11 %. Podíl nemocnic na preskripci léků ve 3. čtvrtletí 2005 činil 34,8 %, kdežto v 1. čtvrtletí 2006 již 39,8 % celkového objemu financí. Je to zřejmě způsobeno tím, že většina lékařů v ambulantním sektoru své ordinace vlastní, takže jsou regulováni přímo, zatímco lékaři předepisující recepty v ambulancích nemocnic jsou „pouhými“ zaměstnanci, kteří těmito regulacemi většinou nebývají existenčně ohroženi.

Lze odhadnout, že řada pacientů je z „terénu“ pro předpis léku odesílána k jiným lékařům, a to právě do nemocnic. Tento fenomén by si jistě zasloužil pečlivějšího sledování, neboť se dostupnosti zdravotní péče pro pacienty bezprostředně dotýká.

Graf 2: Vývoj změn nákladů na léky a spotřeby léků v DDD v ČR v letech 2002–2006



Často bývá pokládána otázka: Jsou přičinou nárůstu nákladů na léky vyšší spotřeby léků nebo spíše vstup nových dražších léků na trh? V ČR došlo v období 2001 až 2005 k 50 % nárůstu nákladů na léky, avšak pouze k 10 % nárůstu počtu balení. Průměrná cena jedné denní dávky předepsaných léků stoupla o 24 %. Z toho vyplývá, že ve sledovaném období se na nárůstu nákladů v ČR podílel jak vstup nových dražších léků, tak i nárůst spotřeby.

Z tabulky č. 1 je patrné, na které lékové skupiny se v posledních letech vynakládá nejvíce finančních prostředků. Nikoho nepřekvapí, že vedoucími skupinami jsou cytostatika a hypolipidemika, nárůst ve skupině R03 je nejspíše způsoben rozšířením indikace řady antiastmatik i pro chronickou obstrukční plicní chorobu. Průměrná cena balení je uvedena za rok 2005. Náklady na zmiňovaných 20 nejvýznamnějších lékových skupin převyšují 62 % nákladů na všechny léky v roce 2005, které činily 64,56 mld Kč. Nutno však upozornit, že ve všech výše uvedených případech se jedná o aproksimaci nákladů provedenou SÚKlem s tím, že marže byly uplatněny v maximální možné výši, skutečné náklady mohou být zhruba o 10 % nižší (u velmi drahých léků může být rozdíl ještě větší).

Z tabulky č. 1 kromě jiného vyplývá, že léky nejsou homogenní entitou, každá léková skupina má svou vlastní problematiku. Na dalších grafech je znázorněn vývoj spotřeby vybraných lékových skupin v ČR a v zahraničí. Z jednotlivých grafičk lze s určitou dávkou nejistoty vyčíst, jak se vybraná onemocnění léčí u nás a v zahraničí a jak se k „vyspělému západu“ přiblížujeme. V těchto grafech dosud není zachycen sestupný trend spotřeby léků patrný v globálních číslech v prvním čtvrtletí roku 2006.



Aktivní edukační programy pro farmaceutické firmy

Www.ActiMed.cz

Odpovědnost zdravotnického zařízení za škodu v případě trestného činu vraždy tam spáchaného jeho pracovníkem

Mgr. FRANTIŠEK MÉSZAROS

NEUMM 2006; 2^o 50-51

Ze sdělovacích prostředků se stále častěji dozvídáme o nejrůznějších případech žalob podaných pacienty proti zdravotnickým zařízením, jejichž předmětem je požadavek odškodného. Vesměs se však jedná o žaloby, v nichž odpovědnost zdravotnického zařízení není dovozována z trestního jednání ani s tímto nesouvisí. Tvrzeným důvodem žalob bývá nejčastěji postup lékaře (zdravotnického zařízení) *non lege atris* v podobě zanedbání lékařské péče nebo jiného pochybení. V uplynulých dnech jsme se však stali všichni svědky pravděpodobně nejrůznějšího činu, jakémukoli v českých (ale i dříve československých) zdravotnických zařízeních kdy došlo, a to „vraždy“ sedmi pacientů pracovníkem zdravotnického zařízení v havlíčkobrodské nemocnici. (uvozovek používám v tomto případě u slova vraždy z důvodu mého respektu k zásadě presupunce neviny, když i přes přiznání předmětného zdravotnického pracovníka, nyní již obviněného z trestného činu několikanásobné vraždy, musím vycházet ze skutečnosti, že také pravomocný odsuzující rozsudek vynesený nad ním jej může učinit osobou za vraždu skutečně odpovědnou)

Krátké poté, co jednání zdravotnického pracovníka vyšlo najevo a byl stanoven pravděpodobně i konečný počet jeho obětí, jsem v médiích zaznamenal mezi reakcemi pozůstalých obětí i požadavky na odškodné vůči zdravotnickému zařízení, resp. hrozbu zdravotnickému zařízení příslušné žalobou. Média informovala posléze o tom, že se předmětné zdravotnické zařízení bude ve věcech pozůstalými oběti uplatněným odškodněním snažit s těmito dohodnout, aby se tak vyhlo případnému soudnímu řízení.

Z informací podávaných veřejnosti cestou médií by se tak mohlo zdát, že situace je zcela jasná, tj. že v případě trestného činu vraždy spáchaného ve zdravotnickém zařízení jeho zaměstnancem je dána obecně odpovědnost zdravotnickému zařízení, a tedy že je dán i nárok pozůstalých na odškodné. Je však dovození odpovědnosti zdravotnického za vraždu ve zdravotnickém zařízení opravdu tak snadné, resp. kdy jsou dány odpovědnost a tomu odpovídající povinnost zdravotnickému zařízení poskytnout odškodné? O krátké zamýšlení nad problematicí odpovědnosti zdravotnického zařízení v souvislosti s trestním činem vraždy se pokouším v rámci tohoto příspěvku.

Právní úprava odpovědnosti v právním řádu České republiky vychází z úpravy v zákoně č. 40/1964 Sb., občanský zákoník v platném znění (dalej jen „občanský zákoník“). V ust. §§ 420 až 450 je zde zakotvena základní úprava odpovědnosti za škodu platná jak pro fyzické, tak i právnické osoby.

Odpovědnost je zde členěna na základní skupiny, a to na i) odpovědnost subjektivní, zahrnující odpovědnost obecnou

výzadující i naplnění znaku v podobě zavinění (ust. § 420) a dále na ii) odpovědnost objektivní, jež zahrnuje vedle odpovědnosti za škodu z provozní činnosti (ust. § 420a) tj. obecnou skutkovou podstatou objektivní odpovědnosti, kdy zavinění je presumováno i jednotlivé případy zvláštní odpovědnosti, tj. odpovědnost za převratou věc (ust. § 421), odpovědnost za škodu způsobenou okolnostmi spočívajícími v povaze přístroje či věci (ust. § 421a), odpovědnost za škodu způsobenou umýšlenným jednáním proti dobrým mravům (ust. § 424), odpovědnost způsobenou provozem dopravních prostředků (ust. § 429 a nás.), odpovědnost za škodu způsobenou provozem zvlášť nebezpečným (ust. § 432) a odpovědnost za škodu způsobenou na vnesených nebo odložených věcech (ust. § 433 a nás.). Je pochopitelné, že ani sebedokonalejší právní úprava nelze vyčerpávající způsobem upravit všechny v úvahu přicházející případy zvláštní odpovědnosti a že je tedy nutné, stejně jak je tomu i v jiných oblastech práva, jednotlivě její konkrétní případy nespadající přímo pod upravený případ zvláštní odpovědnosti podřadit podle konkrétních okolností pod její obecnou úpravu. Pro vztah mezi jednotlivými případy odpovědnosti upravenými občanským zákoníkem platí, že nejorče je řeba určit, zda nejsou naplněny znaky skutkové podstaty některé ze zvláštních případů odpovědnosti a pokud ano, pak posoudit vztah mezi zvláštní odpovědností a její obecnou úpravou, kdy zvláštní skutková podstata stojí vedle odpovědnosti obecné s ohledem na to, zda je mezi nimi dán vztah subsidiarity či nikoli.

Principem každé odpovědnosti je založení nového, dosud neexistujícího, vztahu mezi osobou odpovídající za škodu a osobou poškozenou, kdy k dosavadnímu vztahu, z nějž škoda vznikla, přistoupí další, nově vzniklý vztah odpovědnostní, který pak zakládá povinnost k její náhradě. Aby bylo možné o odpovědnosti za škodu hovořit musí být současně dány tyto předpoklady:

1. porušení právní povinnosti,
2. škoda,
3. příčinná souvislost mezi porušením právní povinnosti a vznikem škody,
4. zavinění.

V případě posledně uvedeného, tj. zavinění, to však neplatí ve všech případech, neboť v případech tzv. objektivní odpovědnosti (viz výše) se naplnění zavinění nevyžaduje, resp. se jeho existence předpokládá. **Ad 1.** Škoda bývá obecně definována jako újma, jež nastala v majetkové sféře poškozeného a která je vyjádřitelná v penězích. Může se jednat o škodu na věci, na majetku či škodu na zdraví. V případě škody na zdraví však výše uvedenou obecnou definici za příliš výstižnou nepovažují. Z právního, ale i ekonomického hlediska však peníze představují všeobecný ekvivalent, který představuje za situace, kdy vzniklou škodu nelze odčinit navrácením v předešlém stavu, jednou v úvahu přicházející možnost náhrady. **Ad 2.** Porušením právní povinnosti se pak rozumí protiprávní úkon, tj. jednání (v podobě konání i opomenutí jednání povinného), které je v rozporu s objektivním právem, tj. právem platným a účinným v době způsobení škody. V případě trestného činu vraždy je

protiprávnost jednání pachatele zřejmá bez dalšího. Právní povinnost, jejíž porušení je jedním z předpokladů odpovědnosti za škodu, může být povinnost stanovená v nejrůznějších odvětvích práva a může se tedy jednat i o porušení některé z právních norem na úseku zdravotnictví, přičemž ve vztahu k poskytování lékařské péče pacientům půjde především o porušení postupu *lege artis*. **Ad 3.** Příčinná souvislost (tzv. kauzální nexus) mezi porušením právní povinnosti a způsobením škody zahrnuje pak vztah, kdy vznik škody je důsledkem porušení právní povinnosti, a to alespoň z části, tj. situace, kdy by porušení právní povinnosti by nedošlo ani ke vzniku škody.

Ad 4. Zavinění, jak již bylo uvedeno výše, představuje podmínku, jež naplnění je nezbytné toliko v případech tzv. subjektivní odpovědnosti. Obvykle bývá zavinění definováno jako psychický vztah škůdku ke protiprávnímu jednání a k vzniklé škodě. V rámci zavinění se pak rozlišuje, stejně jak je tomu i v případě práva trestního zavinění v podobě úmyslu a zavinění v podobě nedbalosti. V souvislosti se zaviněním je významný i institut vyvinění, který poskytuje možnost zproštění se odpovědnosti v případech subjektivní i objektivní odpovědnosti s výjimkou případů zvláštní odpovědnosti. K výše uvedeným znakům přistupuje ještě znak další, a to deliktní způsobilost, tj. způsobilost osoby něst odpovědnost za své zavinění protiprávních úkonů. U fyzických osob je tato dárna dosažením zletilosti a absencí okolnosti vylučujících odpovědnost. V případě právnických osob je deliktní odpovědnost dárna vždy, přičemž právnické osobě je přičítáno jednání za ni jednajících osob (statutární orgán, zaměstnanci).

Podle ust. § 9 zákona č. 140/1961 Sb., (dalej jen „trestní zákon“) je pachatelem ten, kdo trestný čin spáchal sám. Odpovědnost pachatele za trestný čin je především dárna v rovině trestněprávní a jejím důsledkem je povinnost pachatele nést nepříznivý následek v podobě trestu uloženého mu soudelem za jeho spáchání.

Odpovědnost pachatele za škodu způsobenou v trestním právu se dovozuje ze základní skutkové podstaty odpovědnosti za škodu dle ust. § 420 občanského zákoníku, podle něhož „Každý odpovídá za škodu, kterou způsobil porušením právní povinnosti“. Právní povinnost, ježimž porušení pachatelem zakládá odpovědnost vztahu, je příslušná norma trestního práva porušené pachatelem, resp. ta, ježí skutková podstata byla pachatelovým jednáním naplněna. Pokud jde o odpovědnost pachatele trestného činu vraždy, je tato dárna úmyslným usmrcením člověka. Pozůstalí obětí mají podle ust. § 420 občanského zákoníku proti pachateli trestného činu nárok na náhradu škody. Výše náhrady vychází v případě usmrcení z ust. § 442 občanského zákoníku a pohybuje se, v závislosti na příbuzenském poměru toho kterého pozůstalého k pachatelově oběti, v rozmezí od 175 000 Kč, resp. 85 000 Kč v případě ztráty dosud nenarozeného počatého dítěte, až do maximální částky 240 000 Kč. Ani výše maximální zákonické náhrady se však nemusí v jednotlivých konkrétních případech jevit jako dostatečná a obdobně, jak je tomu v případě odškodnění tzv. bolestného či ztěžení společenského uplatnění, není pro poškozené uzavřena cesta v vyšší náhradě. V této souvislosti stojí za zmíinku jedna ze základních právních zásad, jež by měla být v tomto směru korektivem, a to zásada proporcionality. Jak judikativní Ústavní soud české republiky ve svém rozhodnutí uveřejněném ve Sbirce nálezů a usnesení ústavního soudu pod č. III. ÚS 350/03 musí být

přiznána výše náhrady za ztěžení společenského uplatnění založena na objektivních a rozumných důvodech tak, aby mezi touto přiznanou výší (peněžní částkou) a způsobenou škodou (újmem) existoval vztah přiměřenosti.

Odpovědnost zdravotnického zařízení pak přichází v úvahu jednak jako

- i) odpovědnost dle ust. § 420 občanského zákoníku, tj. obecná odpovědnost, případně jako
- ii) odpovědnost způsobená provozní činností dle ust. § 420a občanského zákoníku či jako
- iii) odpovědnost za škodu způsobenou okolnostmi majícími původ v povaze použitého přístroje dle ust. § 421a občanského zákoníku.

Při posuzování odpovědnosti zdravotnického zařízení je nejprve třeba určit, zda se nejdána o případy uvedené ad ii) a iii). Pokud neprichází v úvahu některý z případů odpovědnosti ad ii) a iii), je namísto zkoumat, zda není dáná odpovědnost dle bodu ad i). V případě vraždy pacienta pracovníkem zdravotnického zařízení by v úvahu mohla přicházet pouze obecná odpovědnost.

Podle ust. § 420 odst. 2 občanského zákoníku platí, že škoda je způsobena právnickou osobou anebo fyzickou, když byla způsobena při jejich činnosti těmi, kteří k této činnosti použili. Tyto osoby samy za škodu takto způsobenou podle zákona neodpovídají, jejich odpovědnost podle pracovněprávních předpisů tím není dotčena.

Odpovědnost zdravotnického zařízení podle tohoto ustanovení je dáná tehdy, pokud škodu způsobila osoba tam uvedená, nejčastěji zaměstnanci, při plnění zadaných úkolů za podmínky, že ke škodě došlo v rámci plnění úkolu zdravotnického zařízení. Trestný čin vraždy je však činem úmyslným. Podstatné při posouzení naplnění výše uvedených podmínek tedy je, zda škoda vznikla při plnění úkolu, tj. v rámci činností vykonávaných zdravotnickým zařízením. Ačkoli je předpoklad naplnění výše uvedené podmínky dán podle přečítavujícího názoru při činnostech uskutečňovaných pracovníkem v rámci pracovního poměru, mám za to, že vražda pacienta představuje díky volní složce pachatele – v podobě úmyslnu – jednoznačně exces z uvedené podmínky. Z uvedeného důvodu nelze pak dle mého názoru zvraždu pacienta pod výše uvedenou podmínkou poddat, a to i přesto, že by k ní došlo v rámci v pracovní doby zaměstnance – pachatele, v souvislosti s jeho pracovním úkolem a na pracovišti.

Lze uzavřít, že pouze skutečnost, že došlo k vraždě pacienta ve zdravotnickém zařízení, byť i pracovníkem tohoto zařízení, nelze z této skutečnosti dovodit. Jiná situace by však mohla být dárna v případě, kdy by při léčbě, resp. záchranné trestním jednáním pachatele postižených pacientů, došlo na straně zdravotnického zařízení k pochybnění. V takovém případě by po vyhodnocením postupu a zjištění konkrétních pochybnění přicházela v úvahu i souběžná odpovědnost zdravotnického zařízení vedle odpovědnosti pachatele trestného činu. Jednalo by se však o případ obdobný jakémukoli jinému pochybení při poskytování zdravotní péče bez vztahu k trestnímu jednání pachatele.

Mgr. František Mészáros

Rozhovor s PhDr. Hanou Mášovou, Ph.D.

Historie může vnést mnohdy nový a nečekaný úhel pohledu do otázek dnešní doby. Byla jsem proto velice ráda, že naše pozvání k rozhovoru přijala paní PhDr. Hana Mášová, Ph.D., která pracuje v Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků na 1. LF UK v Praze. Vystudovala Filozofickou fakultu UK a zabývá se dějinami lékařství, především zdravotnictví v mezinárodním Československu, a také dějinami Irsku (zvláště v 19. a 20. století).



„V jedné Vaši práci jste napsala:“ Sledování vývoje zdravotnictví od antiky po 20. století jako by vždy znovu potvrzovalo fungování vzájemné vazby: zdravotnictví (s využitím vědy a technologií) eliminuje choroby, ale jen dobře fungující stát a vnitřní sociální vazby jsou s tím zdravotnictví přivést k dokonalosti.“

Ano, v té citované knize¹ jsem se zajímala o to, jak se mladá republika vyrovnávala s problematikou zdravotnictví. Uzavávalo se, že progresivní metody, dalekosáhlé pokroky vědy, osobní nasazení lékařů i laických dobrovolníků nevedou z hlediska zdravotního stavu obyvatelstva k efektivním výsledkům, pokud jednotlivé složky nespolupracují a navzájem se nedoplňují. Dokud jejich činnost nebyla koordinována, trátila se, svářili se o kompetence nebo si i navzájem překáželi. Zde přichází k užitku politické zřízení určující pravidla závazná pro všechny. Ve 30. letech byl sice kritizován model tzv. zdravotní policie přetrvávající z monarchie, ale nebylo pochyb, že ideje a principy, kterými je řízen stát a jeho politická a společenská instituce, mají dopad na zdravotnický systém, a tím samozřejmě i na zdraví občanů, že tedy úloha státu je i v demokratickém zřízení nezastupitelná.

„Mluvite o modelu zdravotní policie přetrvávajícím z Rakouska-Uherska. Co to je? Jak to bylo se zdravotnictvím a nemocnicemi vůbec v těchto dobách v Čechách a na Slovensku?“

Zdravotní policie je dobový termín pro veřejné zdravotnictví, jak bylo koncipováno v polovině 18. století, v dobách osvícenského absolutismu. Zdravotnické reformy císařů Marie Terezie a zvláště Josefa II. směřovaly k racionálnímu a autoritativnímu systému zajišťujícímu péči o obyvatelstvo poslušné policejních, tzn. státních, opatření vykonávaných pro jeho dobro. Se vznikem občanské společnosti přecházely v průběhu 19. století kompetence a odpovědnost za výkon zdravotní policie na autonomní celky (země, okresy, obce) a stát si ponechal vrchní doložení. Systém se na jednu stranu osvědčoval rozšířováním zdravotních služeb a snahou zpřístupnit lékařskou péči (úkol samosprávy zajistit tuto povinnou péči opravdu o každého (tedy i o chudé) vlastními náklady, byl ulehčen zavedením povinného zdravotního pojíštění dělnictva v r. 1888), na druhou stranu byrokratičnost a formálnost jeho účinnost oslabovala a vyvolávala odpór.

„První světová válka a období první republiky znamenaly jistě velký vývoj ve zdravotnické péči.“

Československo bylo vyhlášeno v roce 1918 jako demokratická republika. Byla se silnou sociální ideou. Vzájemná souvislost zdraví a sociálních vazeb byla chápána jako výzva k novému přístupu v otázkách zdravotnictví. Dosavadní chudinská a charitativní instituce byly doplněny a posléze přeměnovány v instituce moderně chápáné sociální péče; tradiční pilíře zdravotní péče – nemocnice, lékaři a dobrovolnické pomocné organizace – procházely zásadní proměnou.



„Druhá světová válka byla i pro oblast zdravotnictví těžkou periódou...“

Mnichov a okupace znamenaly brutální zpětvrhání toho, kam československé zdravotnictví za dvacet let samostatného vývoje dospělo a učinily konec dalšímu slabnému rozvoji. Německá správa a perzekuce nedovolily realizovat projekty, které klopotnou cestou za první republiky vznikly. Cesta to nebyla snadná, protože ministerstvo zdravotnictví podléhalo politickým hrám stran a vlád, proto nosná koncepte nemohla přijít shora. To ale nebránilo veřejným diskuzím, vedeným typicky prvorepublikově, tj. kultivovaně, zasvěceně a nepředpojatě. Díky jím došlo ke shodě na základních principech a k předložení tzv. nemocničního zákona, předvoje základního zdravotního zákona, ke schválení parlamentu. V něm bylo veřejným nemocnicím určeno postavení základního článku zdravotní péče, a proto se i jejich poslání a funkce rozšiřovaly o sociální a ambulantní složku (nebylo jednoduché prosadit ty novinky proti odporu soukromých lékařů). Rok 1939 ovšem ukončil činnost samostatného parlamentu. Za okupace se projekty zdravotnické reformy dále rozvíjely a radikalizovaly v ilegalitě.

„Jaké vlivy se uplatňovaly v této oblasti v letech 1945–1948?“

V letech po osvobození se situace legislativně vrátila do předválečných kolejí, se starými spory, lobby atd. Doba ale už byla jiná, reformní hnůti postoupilo dál a akutní potřeba odstranit válečně devastace urychliky realizaci dlouho připravovaných změn. Země zdecimovaná válkou potřebovala razantní opatření k záchraně před katastrofou. Ve chvílích, kdy jde o život, se lidé ochotněji podívali zásahům ještě před několika lety chápáným jako direktivní, a tedy pro liberálně smýšlející, hlavně soukromě praktikující, doktry neprjatelné. A o život v souvislosti s epidemiemi vyvolanými válečnými událostmi a podvýživou šlo, zejména téměř nejmenším – dětem. Rozšíření tuberkulózy a kojenecká úmrtnost byly katastrofní, a zrovna péče o matky s dětmi si propojení poraden a nemocnic, prevence a kurativy vyžaduje. Jedním z prvních zákonů roku 1946 bylo zastátnění poradenství, tj. zdravotní prevence, dosud doméně dobrovolnických společností, kde nadšení často přicházelo vnitře kvůli nedostatku financí a neprovázanosti s terapií.

„S nástupem komunismu k moci došlo i k mnoha změnám ve zdravotnictví.“

Komunistická strana měla péči o nejširší vrstvy národa tak říkajíc ve svém proklamovaném popisu práce. Proto přilákala zpočátku ke spolupráci odborníky, kteří reformy zdravotnictví připravovali v předcházejícím dvacetiletí, zvláště když jim od roku 1948 umožnila z pozic na ministerstvu zdravotnictví reformu realizovat. Zákony, které byly zavedeny v letech 1948–1952, sloučovaly požadavek všeobecné přístupnosti zdravotní péče, systematicnosti a podřízení jednotné kontrole všech složek sloučené preventivní i léčebné péče. Lékaři i pacienti se museli povinně této sjednocené péči podrobit. Instituce tvořící jádro veřejného zdravotnictví byly znárod-

něny nebo zestátněny. Navázalo se tak vlastně na tradice zdravotní policie i na v té době přeceňované technokratické představy o přednostech odborníků řízené společnosti. Bezprostředně pocíťované pozitivní důsledky byly však zejména od 70. let stráži a převažovány negativními jevy absolutistického, pardon, totalitního systému: lži a omezování vědecké a lidské samostatnosti nutně vedou k úpadku.

„Jak to vypadalo s vývojem zdravotnické péče jinde v Evropě a také v zámoří?“

Dvacáté století propojilo svět. Už za první republiky se odborné styky rozšířily na země, kde se zdravotnictví vyvýjelo jinými cestami než v střední Evropě. A zejména z USA byly přijímány nové impulsy pro způsob sociálně-zdravotní práce v terénu. Snahou reformátorů bylo obohatit jimi domácí tradici, vybrat to, co se doma i v cizině osvědčilo, a tvorivě to použít. Druhá světová válka posunula všechny postižené země k demokratizacím, chápáno jako sociálně spravedlivějším, opatřením v oblasti zdravotnictví. I ve světovém měřítku se SSSR stále intenzivnější zajímal nejen o Evropu, ale i o tzv. třetí svět s drastickými zdravotními poměry. Projekty vzniklé na půdě této organizace v 80. letech, připomínají ostatně některými myšlenkami (např. pojetím nemocnice bezé zdi, komunitním zdravotnictvím, důrazem na prevenci) půl století staré plány československého reformního hnutí. Československo tehdy muselo reagovat na soužití dvou civilizačně rozdílných částí v jenom státě a ze vzájemného vztahu čerpat inspiraci vedoucí k novátorškému řešení, prospěšnému oběma stranám, méně rozvinuté východní i stabilizovanější a ve zdravotnictví pokročilejší západní části někdejší rakousko-uherské monarchie. Lze si jen přát, aby stejný princip fungoval i na světové úrovni.

„Ovlivňovala v minulosti politika přímo či nepřímo zdraví obyvatel? Jak se stavěly politické strany k otázce vlastnictví nemocnic? Jak se diváte na současný vývoj v této oblasti?“

O vzájemném vztahu mezi politikou a zdravím lidí nemůže být pochyb. Konkrétní mechanismy tohoto působení sledují někdy vědecké výzkumy, v posledních letech i na mezinárodní úrovni. Co se týká vlastnictví nemocnic, politické strany na ně pohlížejí přirozeně z pozic svého názoru na vlastnictví, ale někdy poněkud zjednodušeně. Dříve byl více doceňován fakt, že zdraví je nejen soukromým statkem, ale i věcí veřejné. Za první republiky soukromé nemocnice pouze okrajově doplňovaly systém, který se opíral o nemocnice s právem veřejnosti (toto právo mohla nemocnice získat až podle posouzení veřejné prospěšnosti), ať už jejich vlastníkem byl stát, země, obec, spolek nebo i soukromá osoba. Povinnost státu bylo zajistit, aby lékařská péče na úrovni vědy byla prostřednictvím této veřejných nemocnic přístupná každému občanovi. Pokud tento osvědčený systém má být dnes nahrazen nějakým novým typem zdravotní péče, mělo by být včas a promyšleně stanoven jakým, aby se kvůli politickým improvizacím nehazardovalo se zdravím a životy lidí.

Ptala se Jana Kurková

Americké zkušenosti českého lékaře

MUDr. PETR SMEJKAL

NEUMM 2006; 2° 54

Vážení čtenáři,

přítel Juraj Minárik mne požádal, abych napsal článek – snad i na pokračování – do druhého čísla jím nedávno založeného lékařského časopisu. Zřejmě proto, že již čtvrtým rokem žiji a pracuji v Maine, a tak se denně potýkám s realitou americké medicíny, mohu Vám snad sdělit něco zajímavého nebo se pokusit o jakési srovnání. Nevím, napsáno toho bylo na toto téma již hodně, mnozí z Vás zde stážovali, pracovali a publikovali mnoho výborných článků i knížek, proto snad neurazím trochu osobních zkušeností a dojmů.

V USA pracují tisíce absolventů zahraničních lékařských fakult a pro všechny platí stejná pravidla. Začíná to absolvovalením přistupňové zkoušky USMLE tj. U.S. Medical License Exam, kterou bez jazykové a praktické části mimochodem musí projít i studenti americký. Není to tak složité, jak se vypráví, zvlášť když první stupeň – teoretické předměty jako anatomie, fyziologie apod. – složíte hned po škole. A není také tajemstvím, že teoretické znalosti českého studenta medicíny postavené na solidních gymnaziálních základech mnohdy předčí znalosti absolventa Harvardu či Columbie. Potíž je s praktickými dovednostmi, na kterých je postaven druhý a třetí stupeň. Tady bohužel současně možnosti našeho státního bezplatného školství a z nich vyplývající nezájem studentů a schizofrenie učitelů placených mizerně dvěma ministerstvy – a mluvím za sebe, prošel jsem oběma kategoriemi – srovnání s americkými podmínkami nesnes. Průměrný americký student musí kupříkladu plně asistovat u porodu nejméně deseti dětí, a on i chce. Zaplatil si totiž to studium (kolem 25 000 dolarů ročně) a dobré ví, že když už ne v životě, tak u zkoušky to bude potřebovat.

Tedy pokud úspěšně investujete svůj čas a dost peněz, projdete zkouškou a uspějete ve výběrovém řízení, čeká vás tzv. residency, to jest pro internisty tříleté, pro chirurgy pětileté, radiology šestileté atd. období předatestační přípravy. Ta je přísně regulována a kontrolovaná na federální úrovni. Maximální počet odpracovaných hodin, nutný počet výkonů a jejich zápis do logbooků, atd. jsou věci, které u nás ministerstvo zavedlo před několika lety také. Na první rok své interní rezidentury – tedy tzv. internship – nezpomínam rád, a myslím, že nikdo. Na studium není vůbec čas, sloužíte každou třetí nebo čtvrtou noc a máte pocit, že ničemu nerozumíte, na nic není dostatek času a jste použitelní

k čemukoli. Pořád jsem se ptal „proč“ (v USA jsem se přestal stydět se ptát) a dostalo se mi pádné odpovědi. Učit se teď už moc nemusíš, na to jsi měl dost času dřív, teď budeš pracovat. Zlepší se to ale ve druhém a třetím roce, ti, kteří začínají, se totiž stávají vašimi podřízenými a mnoho práce uděláš za vás, a vy se můžete věnovat studiu. Záleží také, kde pracujete. Residency ve velkých newyorských nebo chicagských nemocnicích může být někdy peklo. Ale pokud nepadnete vysílením, naučíte se spoustu věcí, které se hodí – odebírat krev ze všech možných míst, dobře řídit akutní resuscitaci, vyznat se v základních RTG snímcích atd. V tom málu volného času jste pak vděční za přednáškové večeře farmaceutických firem, což se však již považuje za dobrých universitách za něco naprostě neetického, ale čert vem tu etiku po třetici hodinách na nohou bez zastavení. A samozřejmě jste neustále písemně hodnoceni nadřízenými i podřízenými a také neustále hodnotíte nadřízené i podřízené.

Všechno je na vás. Pokud se chcete dál specializovat, projdete opět výběrovým řízením na tzv. fellowship. V interních oborech zde platí dvoustupňový systém jako u nás do nedávna. Některé jsou nesmírně kompetitivní – jako kardiologie, kde podmínkou přijetí je nejen skvěle zvládnutá residencia a mnoho dobrých doporučení, ale hlavně publikace, publikace, publikace. Jsou obory schůdnější jako třeba revmatologie, ale bez participace na nějaké alespoň malé studii nemáte stejně moc šanci.

Už jako rezident se setkáváte se spoustou věcí, o kterých jste slyšeli, ale stejně vás zarazi. Zdravotnictví je drahé a stále dražší – nikdo vám nevynádá, že ordinujete příliš mnoho výšetření. Pacient je zákazníkem a právníci jsou vždy připraveni. Důsledkem toho ovšem také je, že spousta lidí si neplatí pojistění a spousta zaměstnavatelů jej nezahrnuje do pracovních smluv, a v tak nějakou dobu trávíte se sociálními pracovníky ve snaze sehnat pro pacienta dražé léky. Z 300 milionů Američanů nemá pojistění téměř 50 milionů (nejvíce v Texasu, tam je to každý čtvrtý). Někdy mně připadalo, že nejhůře na tom nejsou bezdomovci a nezaměstnaní, pro ty se někde vzdályky našly zdroje (charita, stát), horší to bylo s lidmi z nižších sociálních skupin s malým příjmem, na něž se již tyto záchranné sítě nevtahují.

Prostě je to jiné, něco lepší, něco horší. O životě amerického lékaře po atestaci až příště ...

Z Maine zdraví Petr Smejkal
petrsmejkal@mbox.vol.cz



www.neumm.cz

New EU MAGAZINE of MEDICINE

Zaregistrujte si Vaši adresu pro bezplatné zasílání časopisu NEUMM!

www.neumm.cz