

Psychiatrie pro praxi

2017

3E

www.solen.cz | www.psychiatriepropraxi.cz | ISSN 1213-0508 | Ročník 18 | 2017

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

**Vliv životního stylu na epigenetické regulace:
implikace pro psychické poruchy**

**Řízení kvality v psychiatrických zařízeních a jeho přínos
pro naplňování strategie zdravotnické organizace**

Léčba deprese v těhotenství

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je indexován
v Bibliographia Medica
Čechoslovaca a v EMcare.



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Psychiatrie pro praxi.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Psychiatrie pro praxi

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D., Mgr. Alice Hálová,
prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.

**Vliv životního stylu na epigenetické regulace:
implikace pro psychické poruchy**

- 9** MUDr. Adam Žaludek, MBA

**Řízení kvality v psychiatrických zařízeních
a jeho přínos pro naplňování strategie
zdravotnické organizace**

- 15** PharmDr. Lenka Sušilová

Léčba deprese v těhotenství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...



Vliv životního stylu na epigenetické regulace: implikace pro psychické poruchy

doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Alice Hálová^{3,4}, prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.^{1,2}

¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

²Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého Olomouc

³Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita

⁴Ústav živočišné fyziologie a genetiky, AV ČR Brno

Environmentální faktory a životní styl mohou u člověka měnit epigenetický status prostřednictvím změny v DNA metylaci, acetylaci a metylaci histonů či expresi miRNA a jiných nekódujících RNA. Rozdílné epigenetické regulace mohou být asociovány s různými onemocněními, zahrnující onemocnění onkologická, kardiovaskulární, ale také nemoci psychické a neurodegenerativní.

Cílem práce je shrnout vliv životního stylu na epigenetické mechanismy, které mohou následně ovlivnit patogenezi psychických poruch. Součástí předložené práce je analýza faktorů životního stylu jako možných rizik vzniku schizofrenie a Alzheimerovy choroby vycházejících z epidemiologických studií případů a kontrol zpracovávaných v rámci projektů řešených autory.

Klíčová slova: psychické poruchy, životní styl, epigenetické regulace.

The influence of lifestyle on epigenetic regulation: implications for psychiatric disorders

Environmental factors and lifestyle can change human epigenetic status with methylation, acetylation DNA, histon methylation, miRNA expresion etc. Different epigenetic regulations can be associated with various diseases, such as tumors, cardiovascular, mental and neurodegenerative diseases.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D., jana.janoutova@osu.cz
Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví
Syllabova 19, Ostrava 3

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2017; 18(3e): e3–e8
Článek přijat redakcí: 15. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2017



The aim of this contribution is to summarize the impact of lifestyle on epigenetic mechanisms that consequently can affect the pathogenesis of mental disorders. A part of this publication includes an analysis of lifestyle risk factors, which can be related with Schizophrenia and Alzheimer's disease from author's case control studies.

Key words: psychiatric disorders, lifestyle, epigenetic regulation.

Úvod

Psychické poruchy, zahrnující například velkou depresivní poruchu, schizofrenii či Alzheimerovu chorobu, se řadí mezi multifaktoriálně podmíněná onemocnění. V řadě epidemiologických studií jsou studovány environmentální rizikové faktory, které jsou uváděny do souvislosti se vznikem těchto psychických poruch. Mnoho genetických studií se shoduje, že psychiatrická onemocnění jsou výsledkem souhry mezi dědičnými genetickými znaky a nepříznivými vlivy vnějšího prostředí (1, 2, 3).

Environmentální faktory a životní styl mohou měnit epigenetický status u každého jedince prostřednictvím změny v DNA metylaci, acetylaci a metylaci histonů či expresi miRNA a jiných nekódujících RNA. Rozdílné epigenetické regulace mohou být asociovány s různými onemocněními, zahrnující onemocnění onkologická či kardiovaskulární, ale také nemoci psychické a neurodegenerativní. Bylo zjištěno, že epigenetické procesy v raném stádiu života ovlivňují definici inter-individuální trajektorie chování s dopady na duševní zdraví v dospělosti. Je také známo, že vlivy prostředí, jako například stres, nesprávná výživa, nedostatečná fyzická aktivita nebo zkušenosti s drogami, hrají roli v nástupu psychických poruch. Zvyšující se počet důkazů tedy přesvědčuje o tom, že na pozorovaných abnormalitách se podílí řízení pomocí

epigenetických modifikací ve specifických oblastech mozku. Lze říci, že dysregulace transkripce ovlivněná změnami v epigenetické regulaci se vyskytuje napříč spektrem psychiatrických poruch. Vzhledem k tomu, že epigenetické změny jsou potenciálně reverzibilní, mohly by závěry studií prováděných na zvířecích modelech vést k rozvoji nových preventivních a terapeutických strategií, zaměřených na epigenetické cíle u vybraných psychických poruch (1, 4, 5).

Epigenetika

Sekvenování genomu byl pouze první krok ve snaze porozumět, jak jsou geny exprimovány a regulovány. Nad samotnou sekvencí DNA složené z nukleotidů se nachází ještě druhá vrstva informace, která reguluje několik genomických funkcí, zahrnujících kdy a kde jsou jednotlivé geny tzv. „zapnuté“ nebo „vypnuté“. Tato druhá vrstva informace se nazývá epigenetika a poukazuje na dědičné, ale vratné změny v regulaci genové exprese zprostředkované hlavně změnami v DNA metylaci a chromatinové struktuře. Epigenetické procesy jsou esenciální pro normální buněčný vývoj a diferenciaci. Nejlépe prostudovanou epigenetickou modifikací je metylace cytosinu vyskytující se na pozici 5 v cytosinovém pyrimidinovém kruhu a tyto metylace se nacházejí hlavně v oblasti s velkým výskytem CG nukleotidů, tzv. CpG



ostrůvcích. Tento proces je spojen s regulací exprese genu, přičemž mnoho genů demonstruje inverzní korelaci mezi mírou metylace a úrovní exprese.

Mezi další známé epigenetické modifikace pak patří modifikace histonů, zahrnující jejich acetylaci, metylaci, fosforylaci či ubikvitinaci. Epigenetiku si můžeme zjednodušeně představit jako most, který propojuje genetické a environmentální faktory (5, 6).

Jedním z významných faktorů životního stylu je užívání alkoholu. Stále roste množství důkazů o tom, že alkohol může mít účinek na růst a vývoj neuronů právě prostřednictvím epigenetických znaků. Myši fetální kortikální neurony, které byly chronicky vystaveny působení etanolu in vitro, měly demetylovaný gen NR2B, který kóduje ionotropní glutamátový receptor pravděpodobně zapojený do určitých procesů paměti a učení. Naopak akutní expozice etanolu vyvolala hypermetylaci specifických genů buněčného cyklu, čímž došlo k prodloužení doby mezi G1 a S fází buněčného cyklu, když byly buňky vystaveny působení etanolu po 48 hodin. Pokud bylo alkoholu vystaveno myší embryo v časném stadiu vývoje, došlo ke změnám metylace DNA, a tím ke změnám exprese některých genů (NLGN3, ELAV12, SOX21 and SIM1). Právě tyto změny pak mohou obdobným způsobem přispět k malformacím a abnormálnímu fetálnímu vývoji i u lidského plodu (4). Ne vše, co se v současnosti přičítá epigenetickým změnám, musí s epigenetikou souviset, například již známý vztah alkoholu a zániku nervových buněk.

Dřívější studie naznačují, že DNA metylace je také senzitivní k expozici stresujícím podmínkám vnějšího prostředí v raném vývoji i v pozdějším životě. V souvislosti s tím byla zkoumána promotorová

oblast genu pro glukokortikoidní receptor v hipokampu lidských obětí sebevraždy a zdravých jedinců. Hypermetylace tohoto genu byla nalezena mezi oběťmi sebevraždy s historií týrání či zneužívání v dětství, ale ne mezi kontrolami a oběťmi sebevraždy bez této historie. Naopak pozitivní časné sociální zážitky mohou mít zmírňující účinek při odpovědi na stres v pozdějším životě přes epigenetické mechanismy, což naznačuje protektivní roli pozitivní časné rodičovské péče. To potvrzují i studie u zvířat, které demonstrovaly, že zvýšená mateřská péče, odražená v častějším olizování a péči o zevnějšek svých mláďat, indukovala hypometylaci genu pro glukokortikoidní receptor v hipokampu, a tím redukovala odpověď na stres (4, 7).

Jedním ze způsobů, jak se přiblížit účinkům stresu během lidského života, je i zvířecí model deprese. Trvalé vystavení myši agresorovi má za následek vznik fenotypu, který napodobuje lidskou depresi mnoha způsoby, včetně sociálního vyloučení. Během tohoto stavu se trvale snižuje hladina neutrofinu (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), což je zřejmě způsobeno histonovými modifikacemi v promotorové oblasti tohoto genu. Bylo také zjištěno, že sociální vyloučení vyvolané chronickým stresem lze zvrátit prodloužením léčby imipraminem, který obnovuje expresi zmíněných transkriptů prostřednictvím modifikace histonů. Získaná data tedy vedou k úvahám, že epigenetické procesy mohou s velkou pravděpodobností hrát roli i v procesu velké depresivní poruchy (7).

Kromě předpokládaného zapojení BDNF do procesu vzniku velké depresivní poruchy je zde zřejmě i souvislost s drogovou závislostí. Bylo například zjištěno, že akutní požití kokainu vede ke zvýšené hladině proteinu BDNF v nukleus accumbens a ventrální tegmentální oblasti, což vyvolává touhu po větším příjmu kokainu. Dá se tedy předpokládat,



že BDNF souvisí s odměňovacím systémem, který hraje významnou roli právě v případě užívání a vyhledávání drog (8).

Nedávné studie se také zaměřily na epigenetické procesy, které mohou působit v patofyziologii schizofrenie. Studie prováděné postmortem na vzorcích tkání informují o změně exprese několika genů exprimovaných GABAergními neurony, včetně reelinu a GAD1, což naznačuje, že narušení inhibičních obvodových neuronů přispívá k deficitům pozorovaných u těchto pacientů. Tato skutečnost je zajímavá i z důvodu, že promotorová oblast reelinu obsahuje prominentní CpG ostrůvek naznačující, že tato oblast může být snadno náchylná k epigenetickým modifikacím přes DNA metylaci. Tento závěr byl skutečně potvrzen, když byla nalezena zvýšená metylace promotorové oblasti reelinu v mozkové tkáni postmortem u pacientů s diagnózou schizofrenie. Tyto výsledky navrhuji možnou roli těchto změn DNA metylace v regulaci hladiny exprese reelinu a potenciálně i v etiologii schizofrenie, nicméně je potřeba tuto problematiku hlouběji studovat (8).

Alzheimerova choroba je neurodegenerativní onemocnění a nejčastější forma demence u starších osob, charakterizovaná akumulací intracelulárních neurofibrilárních klubek a extracelulárních amyloidních plaků v mozku (9).

Ve studii zaměřené na analýzu DNA metylací kandidátních genů pro Alzheimerovu chorobu bylo zjištěno, že v mozcích osob s Alzheimerovou chorobou s pozdním nástupem bylo oproti kontrolním osobám 12 analyzovaných míst epigeneticky odlišných, a to zejména v lokusu pro transkripční faktor A, což je klíčový aktivátor mitochondriální transkripce u savců. Z analyzovaných oblastí byla většina nemetylovaná a zdá se, že velmi malé změny na úrovni metylace

se mohou akumulovat v průběhu času, což nakonec ovlivní regulační funkce genů, a tím se podílí na vzniku choroby (10).

Je však důležité si uvědomit, že změna metylačního statusu s přibývajícím věkem je globální jev, který není nutně omezen na geny podezřelé ke zvýšení náchylnosti k onemocnění. Vztah mezi epigenetickými modifikacemi a kognitivním stárnutím je tedy v současnosti teprve na začátku zkoumání, nicméně snaha najít mechanismy zapojené do modifikací DNA metylací může být cennou strategií v rozvoji nových přístupů k prevenci a léčbě Alzheimerovy choroby (11).

Metodika

Odborníci z Ústavu epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity (LF OU) a Ústavu živočišné fyziologie a genetiky Akademie věd pracovali v období 1. 10. 2013 – 31. 12. 2015 na projektu, jehož cílem bylo identifikovat významné genetické a environmentální rizikové faktory schizofrenie. Jednalo se o studii případů a kontrol, ve které byla získána data od 815 osob (407 případů a 408 kontrol). Ve studii byly analyzovány výsledky získané z dotazníku a vyšetření krve na genetické faktory. Z faktorů životního stylu byly v dotazníkovém šetření zahrnuty otázky, týkající se významných stresových zážitků před vznikem onemocnění a užívání návykových látek. Důležitou částí šetření byly otázky týkající se stresu v období 12 měsíců před propuknutím choroby. Byly posuzovány problémy v rodině, finanční potíže, rozpad vztahu, ztráta zaměstnání, zda jedinec byl svědkem, případně obětí násilí.

Odborníci z Ústavu epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU také spolupracovali s kolegy Ústavu biochemie Přírodovědecké



fakulty Masarykovy univerzity v Brně i v období 1. 10. 2010 – 31. 12. 2015 na projektu Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby (ACH), ve kterém bylo vyšetřeno 729 případů a 788 kontrolních osob. Průměrný věk pacientů s ACH byl 79,4 let a u kontrolní skupiny 75,5 let. 93,3 % onemocnění bylo s pozdním počátkem a v obou souborech byla převaha žen, ve skupině případů 78,3 % (3,6× více žen), u kontrol 69,4 %. I zde se jednalo o studii případů a kontrol a data byla získána z dotazníkového šetření a odběru biologického materiálu na genetické vyšetření. Na tento projekt nyní navazuje nová studie, kde jsou již vyšetřovány další osoby. V této práci jsou uvedeny některé výsledky, zaměřené na faktory životního stylu.

Výsledky

Schizofrenie

V otázce významných stresových zážitků před vznikem onemocnění se vyskytovaly v 33 % případů čtyři a více takových událostí. Při vzpomínkách na dětství uvedlo 43,4 % ve skupině nemocných hádky rodičů (27,9 % v kontrolní skupině), 18,8 % týrání (7,7 % u kontrol), sexuální zneužívání 8,4 % (v kontrolní skupině uvedlo tento závažný stav 3 % dotázaných). U všech těchto faktorů byla zjištěna statistická významnost mezi souborem případů a kontrolním souborem. Statisticky významný rozdíl mezi soubory byl zjištěn i v otázce šikany. 34,6 % respondentů ve skupině případů uvedlo, že bylo obětí šikany v dětství, v kontrolní skupině se jednalo o 14 % ($p < 0,001$).

Samostatnou kapitolou, která je v literatuře uváděna jako významné riziko schizofrenie, je užívání návykových látek. Pacienti se schizofrenií mají

vysokou frekvenci kouření, což může být ve vztahu k poklesu odpovědi na nikotinové receptory v mozku (12).

Kouření u pacientů se schizofrenií je uváděno ve významně vyšším procentu (60–70 %) než u běžné populace (20–30 %) (13). Ve skupině nemocných schizofrenií bylo zjištěno 70,8 % kuřáků, v kontrolní skupině to bylo 31,9 %. Mezi soubory byl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$).

Abúzus alkoholu je uváděn u 20–60 % pacientů se schizofrenií. Pokud tito pacienti neabstínují, jsou v riziku relapsu nemoci (14). V konzumaci alkoholu byl v předložené studii zjištěn mezi skupinami statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$). Ve skupině případů uvedlo pravidelnou konzumaci alkoholu 27 % dotázaných, v kontrolní skupině 13 %. V obou souborech převládala skupina příležitostných konzumentů. Také frekvence užívání jiných návykových látek byla u pacientů se schizofrenií vysoká. V souboru případů to bylo 31,6 %, u kontrol 4 %. Nejčastěji užívanou nelegální drogou (kromě marihuany) byl v obou souborech pervitin. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v četnosti užívání marihuany ve sledovaných souborech ($p < 0,001$). Po adjustaci bylo užívání jiných návykových látek vyhodnoceno jako jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů ve sledovaném souboru ($OR = 3,92$).

Alzheimerova choroba

V otázce užívání alkoholu ve skupině případů převládali abstinenti (56,1 %), ve skupině kontrolní tvořili nejčetnější skupinu příležitostní konzumenti (54 %). Ve skupině případů bylo zjištěno téměř 18 % kuřáků a bývalých kuřáků, v kontrolní skupině to bylo 26 %. Otázkou zůstává validita takto získaných dat. Zda byla v dokumentaci, odkud byly informace především získávány, rozlišena kritéria mezi abstinencí a příležitostným užíváním alkoholu, podobně i u kuřáctví.



Součástí udržení aktivního životního stylu je také podpora zájmů a koníčků a pohybová aktivita (15). Mezi sledovanými soubory nemocných ACH a kontrolním souborem byl zjištěn statisticky významný rozdíl u luštění křížovek ($p < 0,001$), kde tuto zájmovou aktivitu uvedlo 61 % kontrolních osob (oproti 48 % ve skupině s ACH) a pohybové aktivity ($p < 0,001$), kde tuto činnost uvedlo 73 % kontrolních osob. Většinou se jednalo o rekreační sportovní zájmy.

Závěr

Narůstající množství studií konstatuje, že epigenetika může hrát roli v patofyziologických procesech, které přispívají ke vzniku psychiatrických onemocnění, například schizofrenie, Alzheimerovy choroby a dalších. Tyto změny, které se často vyskytují v reakci na environmentální podněty včet-

ně chronického stresu či užívání drog, mohou řídit změny epigenetických mechanismů, jako jsou modifikace histonů či metylace DNA stejně tak na globální úrovni jako na promotorových oblastech, klíčovém cíli proteinů, čímž dojde ke vzniku dlouhodobých a stabilních změn v genové expresi. Je třeba lépe charakterizovat, jaké epigenetické mechanismy se skrývají za psychickými poruchami a jak tyto modifikace ovlivňují specifické geny. Tím se nabídnou další možnosti prevence a terapeutické intervence.

Předneseno na XVII. celostátní konferenci biologické psychiatrie,

Luhačovice 7.–10. června 2017

Práce je podpořena granty IGA MZ ČR NT 11152-6/2010, IGA MZ ČR

NT14504 – 3/2013,

AZV MZ ČR 16-31207A.

LITERATURA

1. Peña CJ, Bagot RC, Labonté B, Nestler EJ. Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *Journal of molecular biology* 2014; 426 (20): 3389–3412.
2. Janoutova J, Janackova P, Sery O, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia, *Neuroendocrinology Letters*, 2016; 37(1): 1–8.
3. Povová J, Ambroz P, Bar M, et al. Epidemiology of and Risk Factors for Alzheimer's Disease: a review. *BiomedPap Med FacPalacky Olomouc Czech Repub.* 2012; 156(2): 108–114.
4. Alegría-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics* 2011; 3(3): 267–277.
5. Kubota T, Miyake K, Hirasawa T. Epigenetic understanding of gene-environment interactions in psychiatric disorders: a new concept of clinical genetics. *Clinical epigenetics* 2012; 4(1): 1–8.
6. Docherty S, Mill J. Epigenetic mechanisms as mediators of environmental risks for psychiatric disorders. *Psychiatry* 2008; 7(12): 500–506.
7. McGowan PO, Szyf M. Environmental epigenomics: understanding the effects of parental care on the epigenome. *Essays in biochemistry* 2010; 48: 275–287.
8. Mahgoub M, Monteggia LM. Epigenetics and psychiatry. *Neurotherapeutics* 2013; 10 (4): 734–741.
9. Šerý O, Povová J, Mišek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathologica*, 2013; 51(1): 1–9.
10. Landgrave-Gómez J, Mercado-Gómez O, Guevara-Guzmán R. Epigenetic mechanisms in neurological and neurodegenerative diseases. *Frontiers in cellular neuroscience* 2015; 9: 1–11.
11. Benayoun BA, Pollina EA, and A Brunet. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *NatRev Mol Cell Biol.* 2015; 16(10): 593–610.
12. Smith RC, Amiaz R, Si TM, et al. Varenicline Effects on Smoking, Cognition, and Psychiatric Symptoms in Schizophrenia: A Double-Blind Randomized Trial. *PLoS One*. 2016 Jan 5; 11(1).
13. Dervaux A, Laqueille X. Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features. *Encephale*. 2008; 34(3): 299–305.
14. Motlová L, Koukolík F. Schizofrenie: Neurobiologie, klinický obraz, terapie, Vyd. 1. Praha: Galén, 2004: 437 s.
15. Marioni RE, Proust-Lima C, Amieva H, et al. Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2015; 15: 1089.



Řízení kvality v psychiatrických zařízeních a jeho přínos pro naplňování strategie zdravotnické organizace

MUDr. Adam Žaludek, MBA, MUDr. David Marx, Ph.D.

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Kabinet Veřejného zdravotnictví

Měření kvality psychiatrické péče není v České republice příliš rozšířené. Metoda Balanced scorecard je považována za potentní nástroj hodnocení naplňování strategie firem, přičemž její adaptování pro oblast duševního zdraví zaznamenalo ve světě úspěchy a při jejím využití je možno sledovat úzký panel indikátorů, který je přínosný jak pro klinickou praxi, tak pro vedení organizace.

Klíčová slova: kvalita zdravotních služeb, indikátory kvality, balanced scorecard.

Benefits of quality measuring in strategic management in healthcare

Measuring the quality of mental health care is not a widespread discipline in the Czech Republic. The balanced scorecard is considered to be a potent tool for the evaluation of implementing strategies in institutions, while adapting to mental health care has been successful abroad and it allows to monitor a few indicators, which is beneficial both for clinical practice and health care management.

Key words: quality of health care, quality indicators, balanced scorecard.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Adam Žaludek, MBA, adam.zaludek@lf3.cuni.cz adam.zaludek@bohnice.cz
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Kabinet Veřejného zdravotnictví
Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2017; 18(3e): e9–e14
Článek přijat redakcí: 22. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2017



Definice kvality

Zdravotnická zařízení a jejich pracovníci jsou konfrontováni s náročným úkolem, a sice s definováním kvality zdravotních služeb a s dosažením jednoznačnosti jejího hodnocení (1).

Kvalita zdravotních služeb je dle Avedise Donabediana mírou pravděpodobnosti, s jakou zdravotnické zařízení poskytne svým klientům přínosný výsledek (2). Tato definice podtrhuje zároveň fakt, že se jedná o určitý stupeň pravděpodobnosti, nikoliv zaručenou jistotu.

Dalším možným vyjádřením kvality je stupeň, do jaké míry zdravotní služby poskytované jednotlivcům či populaci přinesou kýžený výsledek a jsou zároveň v souladu s aktuálními poznatky (3).

Zejména měření kvality psychiatrických služeb se stále setkává s nevolí klinických pracovníků, kteří jsou přesvědčení, že oblast duševního zdraví je výjimečná a žádoucí výstupy a účinky péče není snadné definovat a změřit (4).

Měření kvality

Mimo definování kvality Donabedian zároveň identifikoval tři klíčové oblasti při řízení jakosti zdravotních služeb – vstupy, procesy a výstupy, k nimž můžeme přiřadit také indikátory těchto oblastí (5).

Indikátory kvality jsou klíčovým elementem hodnocení jakosti zdravotních služeb. Ukazatel kvality je buď absolutní číslo nebo vyjádřené procento, které má vypovídající hodnotu o posuzované službě (6). Jiná možná definice na ně pohlíží jako na měřicí nástroje, které jsou využívány jako vodítka pro sledování, hodnocení a zlepšování kvality péče o pacienta, podpůrných klinických služeb a organizačních funkcí, které ovlivňují výstupy péče (7).

Zjednodušeně lze konstatovat, že měřením indikátorů výstupů jsou zhodnoceny na krátkodobé a dlouhodobé výsledky procesů, které proběhly v určité struktuře prostředí (oblast vstupů) (8).

Největšími výzvami pro pracovníky, kteří se měřením jakosti služeb zabývají, je samotná definice indikátorů, které kvalitu posuzují, jejich konstrukce, aby měly kritickou vypovídající hodnotu. Velmi důležitým úskalím je však zejména **rozhodnutí, co bude s výsledky měření učiněno a jakým způsobem je organizace použije pro zvýšení úrovně svých služeb** (9).

Validní indikátor kvality by měl mít pět charakteristik, a sice účel, cíl měření, oblast měření dle Donabediana, typ a uživatele. Jako účel je možno uvést ozřejmění efektu péče na její konzumenty, zhodnocení účinky léčby a podtrhnutí rozdílů mezi jednotlivými zdravotnickými organizacemi, například měření počtu komplikací při elektrokonvulzivní terapii či bezpečné podávání léčiv (10).

Metoda BSC, Balanced scorecard – vyvážená rozvaha

Řízení kvality není samostatně stojící oblastí, naopak má nedílný vztah k celému managementu zařízení, tedy k řízení ekonomickému, personálnímu, vztahu ke klientům a procesům v organizaci. Indikátory kvality, které jsou jedním z východisek řízení založeném na měření, mají provázanost s celým podnikem (11).

Balanced scorecard (dále BSC) je považována za jednu z nejvýznamnějších inovací v oblasti managementu 20. století. Jejími propagátory se stali Kaplan a Norton a poprvé o této metodě publikovali již v roce 1992 (12). Jejím cílem je zhodnocení postupu zdravotnického zařízení při naplňování strategie (13).

Tato rozvaha zachycuje kvalitu v pěti rovinách, a sice rovině zákazníků (pacient), finanční, výstupů, procesu a učení se. S ohledem na to, že napříč



zdravotními službami je považováno za náročné vybrat indikátory kvality, a to platí ještě více pro psychiatrickou péči, vyvstává základní problém – selekce omezeného panelu měření (14).

Základním principem BSC je **provázanost**. Například zlepšení umu klinického pracovníka (úroveň učení se) znamená vyšší kvalitu poskytovaných služeb, což ovlivňuje finanční i výstupovou úroveň. Služby jsou poskytovány pacientům, tedy rovině zákazníků (15).

Adaptování BSC pro psychiatrická zařízení

S přihlédnutím k vysoké prevalenci duševních poruch je na místě hodnotit, zda poskytované zdravotní služby v této oblasti jsou účinné, efektivní, odpovědné a dostupné (16).

BSC je příležitostí, jak poskytovatelé psychiatrických služeb mohou najít společný jazyk ve vyjádření jiných způsobů strategických měření ve zdravotnictví (17).

Panel indikátorů kvality pro BSC

V České republice není systematické sledování indikátorů kvality v psychiatrii standardizovanou praxí, v kontrastu se zahraniční zkušeností, kde je takových měření velké množství (18).

Problémem tedy není ani tak výběr indikátoru, který by byl využit pro měření kvality služeb, jelikož jeho samotné sledování nemusí v konečném důsledku přinášet organizaci žádoucí užitek. Aby bylo možno vyhnout se měření indikátorů pouze „pro pouhé vykazování hodnot“, bez hlubšího účelu, je potřeba zabývat se zejména tím, jaké bude využití výstupu z měření indikátorů pro naplňování poslání zdravotnického zařízení (20).

Tab. 1. Indikátory ve státech a územích. Zdroj: Fisher E. C et al. *Developing mental health-care quality indicators: toward a common framework* (19)

Stát/území	Počet indikátorů
USA	211
Kanada	101
Velká Británie	88
Nový Zéland	65
Austrálie	46
Nizozemí	33
Německo	30
Evropská unie	27
Dánsko	19
Skotsko	14
Státy OECD	12
Norsko	7
Japonsko	3

Zároveň je potřeba si uvědomit, že perspektiva pacientů se může dramaticky odlišovat od názoru odborníků či ostatních oblastí řízení podniku. Nižší kvalita péče může být více přijatelná než vyšší, příkladem budiž to, že pacient může být více spokojen s léčbou deprese antidepressivy než s rychlejší a účinnější, ekonomičtější léčbou za pomoci elektrokonvulzivní terapie, a to i přes to, že se může na základě klinického obrazu jednat o metodu volby – terapie s respektem, úctou, která se jen stěží zaznamenává pomocí dotazníků a škál, může být ve slovníku pacienta synonymem pro nejvyšší míru jakosti péče (21).



Proces výběru indikátorů

Výběr indikátoru není klíčovým momentem pouze při jejich začleňování do BSC, avšak při jakémkoliv managementu kvality. Na druhou stranu, volba ukazatelů kvality je až druhým krokem po rozhodnutí vedení organizace, **jaké jsou prioritní oblasti pro zlepšení** (22).

Následující tabulka uvádí otázky, na které musí vedení zdravotnického zařízení znát odpověď, než vybere přijatelný panel ukazatelů:

Tab. 2. Proces výběru indikátoru. Zdroj: Podle Hermann CR, Leff HS, Logodmos G. *Selecting process measures for quality improvement*

Smysluplnost měření
Odpovídá ukazatel požadavkům uživatele? Bere ukazatel do úvahy případné důležité proměnné (rasa, pohlaví, věk)? Bude výsledek měření klinicky přínosný? Měří ukazatel to, co měřit má? Existuje vědecký podklad pro ukazatel?
Proveditelnost měření
Lze měření za současných podmínek provést? Jsou data snadno dostupná? Je metoda sběru dat proveditelná?
Využitelnost měření
Jsou dostupné normy či benchmarky pro srovnání? Existují standardizované hodnoty pro ukazatel? Existuje nějaká strategie, jak výsledek využít pro zvýšení kvality? Je měření a plán zlepšení finančně únosný a realizovatelný?

Měření pro BSC

Jak bylo uvedeno, nemá smysl měřit excesivní panel indikátorů, pokud nebude mít vypovídající hodnotu a nebude možné jej využít pro

soustavné zvyšování kvality. Důležité je soustředit se na lehce dostupnou, úzkou paletu ukazatelů, které budou smysluplné pro uživatele. Nevhodně zvolené ukazatele budou pravděpodobně uživateli rozvahy ignorovány (23). Využití provázaných indikátorů, kterých bude přijatelné množství (v každé oblasti maximálně 5) může zavdat podnět k akci a změně (24).

Tab. 3. Oblasti řízení pro BCS a odpovídající indikátory kvality zdravotní péče. Zdroj: Santiago MJ. *Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care*

Perspektiva a cíl	Indikátor
Finanční perspektiva	
Profit	Výnos
Perspektiva klientů	
Zvýšená spokojenost	Procento pacientů velmi či extrémně spokojených
Setrvání v léčbě	Procento pacientů, kteří předčasně opustí léčbu
Kvalita života	Měřitelná kvalita života (škálování)
Výstupy z péče	
Návrat do zaměstnání	Poměr pacientů navrátivších se do zaměstnání ku pacientům, kteří se nenavrátili
Zahrnutí rodiny či blízkých	Poměr pacientů, u nichž byla do plánu péče zahrnuta rodina či blízcí k těm, u nichž tomu tak nebylo
Procesy	
Bezpečná medikace	Závažné nežádoucí účinky

Redukce sebevražd	Počty dokonaných sebevražd
Efektivita péče	Počty rehospitalizací
Cena a dostupnost	Průměrná doba pobytu a jeho cena
Učení a růst	
Kompetence	Procento personálu trénovaných ve speciálních činnostech
Spokojenost personálu	Počet pracovníků velmi spokojených s prací
Dostupnost personálu	Počet pracovníků na pacienta
Inovace	Počet inovací zavedených za rok

Reforma psychiatrické péče jako možné pole uplatnění BSC

Reforma psychiatrické péče, která v současné době probíhá, počítá s redukcí počtu nemocničních lůžek v psychiatrických nemocnicích a přesun akutní péče více do sféry komunitních zařízení a tzv. Center duševního zdraví. Dle strategie reformy je potřeba zajistit personální obsazenost, dostupnost pro pacienty a další atributy (25).

Hodlá-li management psychiatrického zařízení realizovat změny ve své organizaci v souladu s výše uvedenou strategií reformy, metoda BSC se jeví jako adekvátní nástroj pro posuzování naplňování cílů, které si vedení stanovilo.

Přínosy a úskalí metody BSC pro oblast duševního zdraví

Metoda BSC má několik možných přínosů pro psychiatrická zařízení. Může pomoci pacientům i klinickým pracovníkům, stejně tak, jako vedení nemocnic, získat informace o poskytované kvalitě služeb. Dále umožňuje

propojit řetězec indikátorů a na základě jejich vyhodnocování sledovat postup organizace při naplňování strategických cílů, zároveň díky propojenosti oblastí umožňuje měřit výkonnost v nejdůležitějších oblastech (redukce sebevražd, spokojenost a obdobně), a to při současném uvážení perspektivy pacientů, zaměstnanců, finanční a procesní (26).

Na druhou stranu je potřeba zdůraznit, že před samotným monitorováním úrovně jakosti je vhodné v organizacích udržovat zdravou kulturu, která hodnocení kvality chápe jako informativní nástroj, a ne jako prostředek ke zvyšování stresu klinických pracovníků (27).

Závěr

Metoda BSC byla v zahraničí úspěšně adaptována pro oblast duševního zdraví. Praktickým příkladem budiž například Nový Zéland, kde bylo publikováno několik studií v rámci extramurální i nemocniční péče (podrobněji ve člancích, které jsou uvedeny ve zdrojích: Lin E, Durbin J. Adapting the balanced scorecard for mental health and addictions: an inpatient example, 2008 a Coop CF. Balancing the balanced scorecard for a New Zealand mental health service, 2006). Jedná se o jednoduchý, moderní a přitom efektivní nástroj managementu, který umožňuje monitorovat komplexně celý chod organizace.

V současně probíhající reformě psychiatrické péče, která počítá s redukcí lůžek velkých psychiatrických nemocnic a hodlá přesunout těžiště péče o pacienty s duševním onemocněním do komunitních center, je měření kvality a výkonnosti těchto nemocnic zásadní. Je tomu tak zejména proto, že reforma počítá se zlepšením úrovně služeb samotnou reformou systému, přičemž veškeré jednotky péče budou muset zajistit měřitelnost úrovně jakosti svých služeb (28).



Cílem měření kvality by však nemělo být soustředění se na rozsáhlé databáze ukazatelů, které nebudou nadále využity, ale zaměřit se na podstatné domény (úleva od symptomů, návrat do zaměstnání, spokojenost

s péčí), které mohou pomoci vyjádřit účinnost péče, která v psychiatrických zařízeních probíhá, a vedení nemocnic tak pomoci posuzovat, jak je naplňována strategie zařízení (29).

LITERATURA

1. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
2. Donabedian A. The quality of medical care. *Science* 1987; 856–864.
3. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
4. Coop CF. Balancing the balanced scorecard for a New Zealand mental health service. *Australian health review* 2006; 30(2): 174–180.
5. Donabedian A. The quality of medical care. *Science* 1987; 856–864.
6. Svobodová D. Zavádění a udržování kvality a bezpečí zdravotní péče v zařízeních nemocničního typu na území ČR. Spojená akreditační komise: 2012. Dostupný z: <http://www.sakcr.cz/cz-main/napsali-o-nas/rok-2012/zavadeni-a-udrzovani-kvality-a-bezpecni-zdravotni-pece-vzarizenich-nemocnicniho-typu-na-uzemi-cr.547/>
7. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *International journal for quality in health care* 2003; 15(6): 523–530.
8. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
9. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
10. Eddy DM. Performance measurement problems and solutions. *Health affairs* 1998; 17(4): 7–25.
11. Lighter E, Douglas DF. Quality management in health care. Principles and methods. Jones and Barlet 2004; 354–361.
12. Zelman WN, Pink GH, Matthias CB. Use of the balanced scorecard in health care. *Journal of health care finance* 2003; 29(4): 1–16.
13. Lin E, Durbin J. Adapting the balanced scorecard for mental health and addictions: an inpatient example. *Healthcare policy* 2008; 3(4): 160–174.
14. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
15. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
16. Coop CF. Balancing the balanced scorecard for a New Zealand mental health service. *Australian health review* 2006; 30(2): 174–180.
17. Lin E, Durbin J. Adapting the balanced scorecard for mental health and addictions: an inpatient example. *Healthcare policy* 2008; 3(4): 160–174.
18. Žaludek A. Indikátory kvality péče a jejich uplatnění v psychiatrii. *Psychiatrie pro praxi* 2016; 17(3e): e3–e10.
19. Fisher CE, Spaeth-Rublee B, Pincus HA. Developing mental health-care quality indicators: toward a common framework. *International journal of quality in health care* 2013; 25(1): 75–80.
20. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
21. Clearly PD, Edman-Levian S. Health care quality: incorporating consumer perspectives. *JAMA* 1997; 278: 1608–1612.
22. Hermann CR, Leff HS, Logodmos G. Selecting process measures for quality improvement in mental healthcare. Cambridge MA: 2002. Dostupný z <http://hsri.org/index.asp?id=pubs>.
23. Hibbard JH. Will quality report cards help consumers? *Health affairs* 1997; 16(3): 218–228.
24. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
25. Reforma psychiatrie 2016. Dostupný z: http://www.reformapsychiatrie.cz/wp-content/uploads/2012/11/SRPP_publikace_web_9-10-2013.pdf
26. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.
27. Coop CF. Balancing the balanced scorecard for a New Zealand mental health service. *Australian health review* 2006; 30(2): 174–180.
28. Reforma psychiatrie 2016. Dostupný z: http://www.reformapsychiatrie.cz/wp-content/uploads/2012/11/SRPP_publikace_web_9-10-2013.pdf
29. Santiago MJ. Use of the balanced scorecard to improve the quality of behavioral health care. *Psychiatric services* 1999; 50(12): 1571–1576.



Léčba deprese v těhotenství

PharmDr. Lenka Sušilová

Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU Brno

Medikace antidepresiv v těhotenství, v klinické praxi občas nezbytná, s sebou přináší určitá rizika. Ačkoli jsou, dle výsledků dosavadních studií, tato rizika relativně velmi malá, přesto je potřeba brát je při léčbě do úvahy. Výběr antidepresiv by měl být pro každého pacienta pečlivě individuálně zvažován.

Klíčová slova: těhotenství, léčba, farmakoterapie, antidepresiva, duální antidepresiva.

Antidepressant therapy during pregnancy

Antidepressant therapy during pregnancy which is sometimes necessary in clinical practice poses certain risks. Although these risks are relatively small, according to results of studies so far, it is still necessary to consider them in the treatment. The choice of antidepressant should be individually considered for each patient.

Key words: pregnancy, treatment, pharmacotherapy, antidepressant agents, dual-action antidepressant.

Deprese je jedním z nejčastějších duševních onemocnění. Podle statistik se výskyt deprese v běžné populaci pohybuje mezi 12–15 %, u žen 2x častěji než u mužů. V těhotenství je deprese nejčastější psychiatrickou poruchou, v průběhu těhotenství nebo 12 měsíců po porodu se incidence udává přibližně mezi 10–20 %, u žen s depresí před porodem až ve 25 % případů. Na vzniku prenatální deprese se podílí celá řada faktorů, jako věk, hormonální změny, genetika, osobní a rodinná anamnéza, abúzus návykových látek, faktory psychosociální, faktory sociálně ekonomické, traumata. Větší riziko

bližně mezi 10–20 %, u žen s depresí před porodem až ve 25 % případů. Na vzniku prenatální deprese se podílí celá řada faktorů, jako věk, hormonální změny, genetika, osobní a rodinná anamnéza, abúzus návykových látek, faktory psychosociální, faktory sociálně ekonomické, traumata. Větší riziko

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Lenka Sušilová, lenka.susilova@seznam.cz
Ústav ochrany a podpory zdraví, LF MU Brno
Kamenice 753/5, 625 00 Brno – Bohunice

Převzato z: Prakt. lékař. 2017; 13(3): 103–105
Článek přijat redakcí: 7. 6. 2017
Článek přijat k publikaci: 5. 9. 2017



výskytu deprese je u matek samoživitelek, žen s více dětmi a žen bez partnera. Léčená i neléčená deprese znamená pro počaté a novorozené dítě určité riziko. Ženy s depresí mají často špatnou životosprávu a stravování, úzkostné stavy, trpí nespavostí, zneužívají návykové látky, mají častěji těhotenské komplikace (nauzea, zvracení, emoční labilita) a je u nich častěji vyšší výskyt předčasného porodu, ať již jsou léčeny nebo ne. U žen s neléčenou depresí jsou udávány častější poporodní deprese, suicidální sklony, riziko potratu, předčasného porodu, nižší váhy novorozence, zvracení (1, 2). Léčená deprese s sebou často přináší vedlejší efekty medikace, teratogenitu, případně neurobehaviorální syndrom (problémy ve vývoji dítěte vystaveného prenatálně psychofarmakům). Onemocnění může vést k narušení vztahu mezi matkou a dítětem, ale i v širší rodině, stejně jako ke kratšímu období laktace. Novorozenci mohou vlivem depresivního onemocnění matky trpět dýchacími potížemi, snížením aktivity a mimiky, narušením či opožděním kognitivního, emocionálního a jazykového vývoje (1). Je u nich rovněž větší pravděpodobnost pozdějších duševních problémů, emoční nestability, u chlapců jsou navíc v budoucnu možné sklony k agresivitě (3).

V léčbě se uplatňují nefarmakologické a farmakologické přístupy. Mezi nefarmakologické přístupy léčby patří psychoterapie, elektrokonvulzivní léčba, repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Vhodné jsou relaxační techniky, léčba světlem, úprava životosprávy – dostatek spánku, redukce stresu, pobyt v přírodě, přiměřený pohyb, eliminace alkoholu, kofeinu a nikotinu. Výhodou nefarmakologických přístupů je možnost vyhnout se farmakoterapii, a tím případným nežádoucím účinkům. Nefarmakologické přístupy jsou vhodné u žen s příznaky deprese dosud neléčených antidepresivy (AD) a jsou také alternativní léčbou u žen s lehkou nebo středně těžkou depresí, které chtějí z důvodu těhotenství vysadit medikaci.

Léčba farmakologická se uplatňuje u těžkých forem depresí, suicidálních sklonů, sebepoškozování, opakovaných relapsů onemocnění, tedy u stavů, kde nelze uplatnit nefarmakologické postupy. Při farmakologické léčbě je vždy nutné zvážit přínos léčby a rizika, možné dopady farmakoterapie na plod a novorozence vs. neléčené duševní onemocnění s nežádoucími důsledky pro ženu a dítě. U žen dlouhodobě léčených antidepresivy je ideálním řešením těhotenství naplánovat tak, aby byla možnost upravit farmakoterapii ještě před otěhotněním: snížit dávky, převést na léčbu antidepresivy s co nejbezpečnějším profilem, převést na monoterapii, eventuálně přerušit medikaci v 1. trimestru gravidity, které je nejkritičtější z hlediska teratogenity (orgánové malformace), případně je možné zvážit možnost vysazení medikace (pokud po dobu 6 týdnů před plánovaným otěhotněním nejsou žádné nebo jsou jen mírné příznaky deprese). U žen s těžkou depresí, s opakovanými depresemi, se suicidálními tendencemi a jiným psychiatrickým onemocněním (psychóza, bipolární porucha) není přerušování medikace doporučováno z důvodu rizika možného relapsu, zhoršení onemocnění a z toho plynoucích komplikací (4).

K léčbě jsou používána antidepresiva zařazená do nízké kategorie rizika, s vyšší vazbou na proteiny (snížení přestupu přes placentu), s krátkým poločasem vylučování, s nízkým počtem metabolitů, s nízkým výskytem nežádoucích účinků, podávaná v monoterapii.

Podle FDA (Food and Drug Administration – Americký federální úřad pro kontrolu potravin a léčiv) kategorie teratogenity patří většina antidepresiv do skupiny C (C – střední riziko, riziko nelze vyloučit, lék lze podat pouze s rizikem). Co se týče teratogenity, relativně malá rizika jsou udávána u SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – fluoxetin, sertralin, citalopram, escitalopram, fluvoxamin) a u SNRI (inhibitory zpětného



vychytávání serotoninu a noradrenalinu – venlafaxin, duloxetin). Mnoho léčiv je však relativně nových a chybí dostatek údajů o jejich bezpečnosti. Vzhledem k tomu, že u těhotných žen nejsou z etických důvodů žádné studie prováděny, údaje vychází pouze ze studií animálních a observačních a z registrů, kde jsou hlášeny nežádoucí účinky léků. U observačních studií je velmi obtížné rozlišit, zda vývojová vada je v přímé souvislosti s podáváním antidepresivem.

Antidepresiva (AD)

TCA (tricyklická antidepresiva) (imipramin, nortriptylin, amitriptylin, desipramin, klomipramin) jsou nejdéle na trhu. Známé riziko je u nich nízké, podle FDA patří do skupiny C. Nevýhodou TCA jsou poměrně výrazné nežádoucí účinky a jejich úzký terapeutický index související s vysokou toxicitou při předávkování (nebezpečné při překračování dávek). Z hlediska teratogenity jsou TCA ekvivalentní SSRI nebo mírně rizikovější (5). Nicméně existují náznaky, že prenatální expozice klomipraminem může zvyšovat riziko kardiálních defektů (6). U některých novorozenců vystavených prenatálnímu podávání TCA je udávána rovněž souvislost abstinenčních příznaků a mírně zvýšeného rizika maladaptace (neklid, problémy s krmením, dechová tíseň – celkem nezávažné příznaky, které většinou odezní během 4 dní po porodu (7)). Z toho důvodu, pokud je to možné, se doporučuje, snížit před porodem dávku TCA (8). Výjimkou je klomipramin, který se zdá být spojený s vážnějšími a prodlouženými neonatálními příznaky (6).

SSRI (fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram) patří do III. generace antidepresiv. V těhotenství jsou nejčastěji používanou skupinou antidepresiv s největším počtem studií. Podle FDA klasifikace teratogenity patří do skupiny C, s výjimkou paroxetinu zařazeného do skupiny D

(D – prokázané riziko, kdy je dokumentováno riziko pro plod a použití farmaka je možné pouze za určitých okolností). Výsledky celé řady studií uvádí u SSRI určitý, relativně malý, teratogenní potenciál v oblasti kardiovaskulárních defektů a defektů srdečního septa (sertralin, citalopram, escitalopram). Studie z poslední doby uvádí u SSRI zanedbatelné riziko kardiovaskulárních defektů (9) s vyšším rizikem atriálních vad udávaným u paroxetinu (10), zařazeného podle FDA do skupiny D. Zdroje uvádějí, že podání paroxetinu v 1. trimestru zvyšuje riziko všech vrozených vad v populaci ze 3 % na 4 % a srdečních malformací (defekty septa) z 1 % na 2 % (11). Některé studie dále uvádějí spojitost mezi užíváním SSRI a výskytem předčasného porodu (ve srovnání s TCA je toto riziko u SSRI nižší) (12) a spojitost s nižší porodní hmotností novorozence při podávání v pozdějším stadiu těhotenství. Existují však studie, podle nichž žádné statisticky významné rozdíly související s medikací AD ze skupiny SSRI a následnou nižší porodní hmotností nebyly prokázány. Mezi dalšími riziky souvisejícími s užíváním SSRI bývá uváděn spontánní potrat, prokázaný v prospektivních studiích při podávání paroxetinu (13). U některých novorozenců vystavených prenatálnímu působení SSRI je udávána rovněž souvislost abstinenčních příznaků a mírně zvýšeného rizika maladaptace (7) z toho důvodu, pokud je to možné, se doporučuje snížit před porodem dávku SSRI (8). K dalším možným rizikům patří relativně vyšší výskyt perzistentní plicní hypertenze při podávání fluoxetinu, sertralinu nebo paroxetinu ve druhé polovině těhotenství (14).

Duální antidepresiva (SNRI – venlafaxin, duloxetin, NaSSA – noradrenergická a specificky serotoninergní antidepresiva – mirtazapin, NDRI – inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu – bupropion). Podle FDA patří do třídy C. V porovnání s antidepresivy skupiny SSRI je k dispozici pouze omezené množství dat o rizicích spojených s použitím duálních AD v těhotenství, nejsou k dispozici data o farmakokinetice



a z toho důvodu ani jasná pravidla dávkování duálních AD v těhotenství. V současné době u mirtazapinu a venlafaxinu nebyla prokázána souvislost mezi jejich aplikací v těhotenství a výskytem velkých kongenitálních defektů (15). Mírné zvýšení kardiálních defektů bylo prokázáno při užívání bupropionu (16). Některé studie uvádějí spojitost s rizikem spontánního potratu v souvislosti s podáváním mirtazapinu (17) a venlafaxinu v 1. trimestru těhotenství (18) a spojitost s nižší porodní hmotností novorozence při podávání mirtazapinu v pozdějším stadiu těhotenství (17) a při podávání vyšších dávek bupropionu (19). Dále jsou uváděny poruchy maladaptace (neklid, problémy s krmením, dechová tíseň, třes, podrážděnost, poruchy spánku, slabý či chybějící pláč, hypoglykemie) při podávání ve 3. trimestru (20). Pokud je to možné, je doporučováno snížení dávky SNRI před porodem, podobně jako u SSRI a TCA (7, 8). U dětí matek užívajících v druhém trimestru bupropion byla pozorována vyšší četnost poruch pozornosti (ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (21). Duální AD přecházejí do mateřského mléka, vzhledem k nedostatečným informacím o jejich vlivu na kojence je nutné sledovat stav kojeného dítěte.

Nová AD

Agomelatin, syntetický analog melatoninu, agonista melatoninových MT_1 , MT_2 a antagonist 5-HT_{2C} receptorů, ovlivňuje pozitivně cirkadiánní rytmy (spánek, bdění, sekrece hormonů, tělesná teplota). Agomelatin je možné kombinovat (vzhledem k jeho odlišnému mechanismu účinku) s jinými antidepresivy (s výjimkou fluvoxaminu) bez rizika rozvoje serotoninového syndromu (22). Má významně nižší výskyt nežádoucích účinků než SSRI a SNRI a s tím i související lepší snášenlivost. Při léčbě je nutné sledování jaterních funkcí z důvodů rizika hepatotoxicity.

Klinické údaje o podávání agomelatinu v těhotenství nejsou v současné době zatím k dispozici, proto není možné poskytnout posouzení rizik založené na důkazech. V animálních studiích nebyly zjištěny teratogenní nebo přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, na vývoj embrya, plodu, porod nebo postnatální vývoj. Vzhledem k tomu, že agomelatin je centrálně působící léčivý přípravek, dlouhodobé užívání nebo užívání v pozdějším stadiu těhotenství může být spojeno s maladaptacním syndromem. Z preventivních důvodů není v těhotenství podávání agomelatinu doporučováno. Agomelatin nebo jeho metabolity se během laktace vylučují do mléka potkanů, zatím není známo, zda se agomelatin vylučuje do mateřského mléka u člověka (23).

Vortioxetin (SNRI) působí jako antagonist receptorů 5-HT₃ a 5-HT₇, agonista receptorů 5-HT_{1A}, částečný agonista receptorů 5-HT_{1B} a inhibitor serotoninového transportéru s účinky i na další neurotransmitery, tj. noradrenalin, dopamin, glutamát, histamin a acetylcholin. Má relativně málo nežádoucích lékových interakcí, mírné nežádoucí účinky, je velmi dobře snášen staršími pacienty, tělesnou hmotnost neovlivňuje. Údaje o bezpečnosti podávání v těhotenství a laktaci jsou zatím omezené. V animálních studiích nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Vortioxetin byl zjištěn v mléce kojících krys. Podle FDA je v kategorii C, při podávání v těhotenství je předepisován tehdy, pokud přínos převáží riziko (24, 25).

Závěr

Jakákoli farmakoterapie v těhotenství s sebou vždy přináší jistá rizika pro plod. Ačkoli většina dostupných studií udává u antidepresiv relativně malý teratogenní potenciál a nízké absolutní riziko, medikace antidepresivy



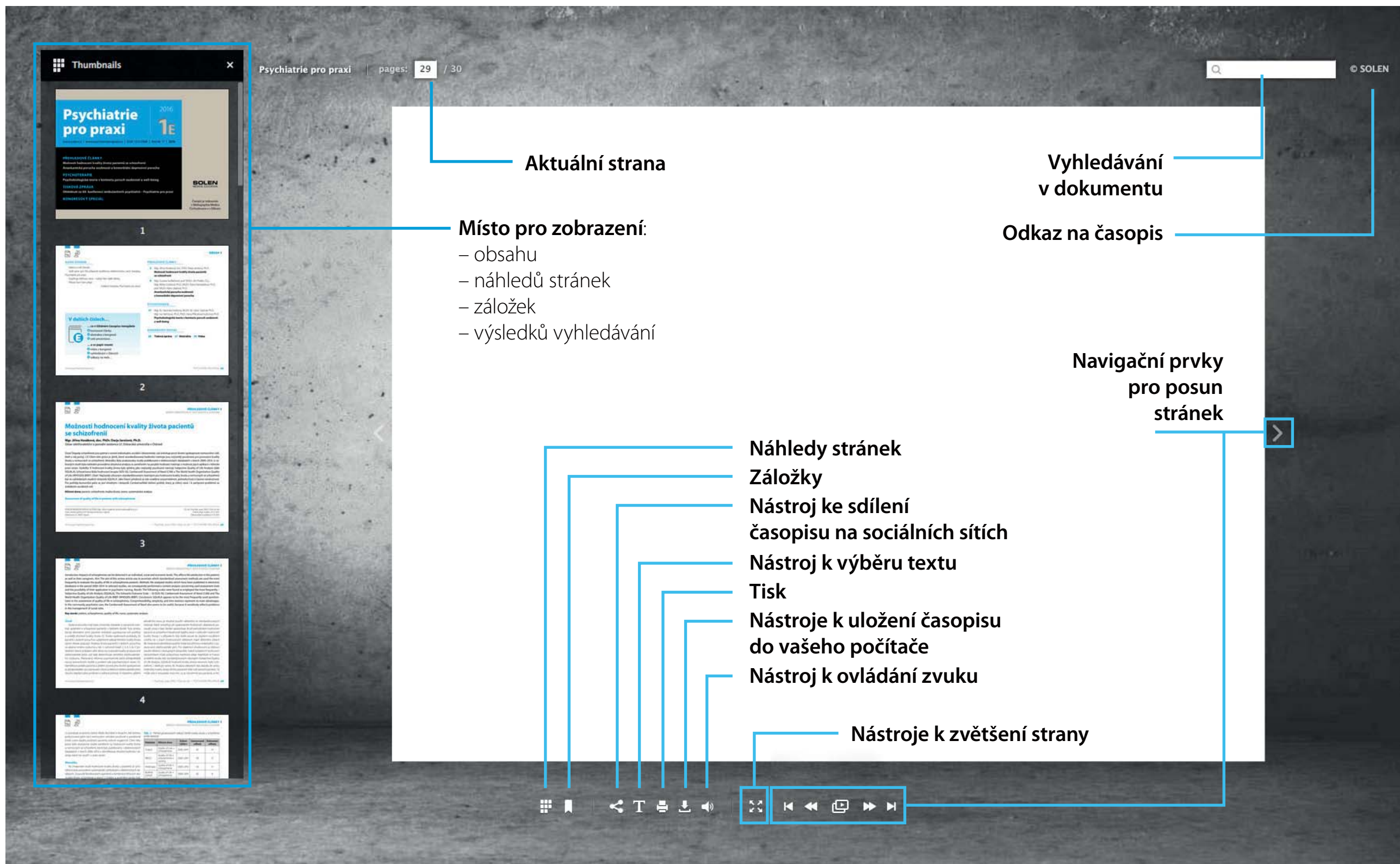
u těhotných by měla být velmi pečlivě zvažována. Studie z poslední doby udávají, i u antidepresiv dříve považovaných za bezpečná, mírné zvýšení rizika vrozených vad a mírně zvýšené riziko poruch autistického spektra.

LITERATURA

1. Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatr* 2004; 49: 726–735.
2. Wiesner K, Sit D, Hanusa B, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 557–566.
3. Mohr P, Praško J, Bareš M, et al. Psychické poruchy v graviditě a laktaci. In: Seifertová D, et al. Postupy v léčbě psychických poruch. Praha: Academia Medica Pragensis 2008: 484–497.
4. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18(3): 32.
5. Pariante C, Seneviratne G, Howard L. Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? *Psychol Med* 2011; 41: 15–17.
6. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(2): 207–225.
7. Gentile S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectr* 2010; 15: 167–185.
8. Hale T, Kendall-Tackett K, Cong Z, et al. Discontinuation syndrome in newborns whose mothers took antidepressants while pregnant or breastfeeding. *Breastfeed Med* 2010; 5: 283–288.
9. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open* 2017; 7(1): e013372.
10. Bérard A, Lessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(4): 589–604.
11. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Bérard A, Koren G. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29: 918–926.
12. El Marroun H, Jaddoe V, Hudziak J, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 706–714.
13. Broy P, Bérard A. Gestational exposure to antidepressants and the risk of spontaneous

Vzhledem k nedostatku údajů o vlivu antidepresiv na další psychický a motorický vývoj prenatálně exponovaných dětí jsou důležité další studie, které by sledovaly tyto děti v delším časovém horizontu.

- abortion: a review. *Curr Drug Deliv* 2010; 7: 76–92.
14. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet É, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(5): 1126–1133.
 15. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(6): F472–476.
 16. Louik C, Kerr S, Mitchell AA. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(10): 1066–1075.
 17. Djulus J, Koren G, Einarson TR, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(8): 1280–1284.
 18. Nakhai-Pour Hr, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; 182: 1031–1037.
 19. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 932–936.
 20. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127(2): 94–114.
 21. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr* 2016; 170(2): 117–124.
 22. Švestka J, Mohr P. Agomelatin, melatoninové a noradrenalinové/dopaminové antidepresivum mechanismus účinku a klinické důsledky. *Farmakoterapie* 2012; 8(3): 256–263.
 23. Valdoxan. Souhrn údajů o přípravku 03/2012; dostupné na <http://www.ema.europa.eu>.
 24. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 2016; 85(5): 270–288.
 25. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014; 68(1): 60–82.





www.psychiatriepropraxi.cz