

Psychiatrie pro praxi

2022



www.solen.cz | www.psychiatriepropraxi.cz | ISBN 978-80-7471-393-4 | Ročník 23 | 2022

SUPPLEMENTUM

ZAZNĚLO NA 18. KONFERENCI PSYCHIATRIE PRO PRAXI

25.–26. listopadu 2021

Clarion Congress Hotel Olomouc

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

INZERCE

18. ročník olomoucké konference Psychiatrie pro praxi se po covidem vynucené pauze uskutetnil opět v prezenční podobě a přes nezbytná omezení z důvodu protiepidemických opatření byla atmosféra adventně příjemná stejně jako v předchozích letech.

Odborný program účastníci opět hodnotili jako vynikající a zazněly přednášky jak z oblasti farmakoterapie, tak i psychoterapie.

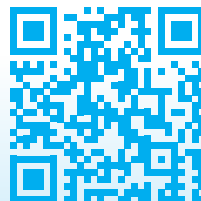
Čtenářům Psychiatrie pro praxi tradičně přinášíme shrnutí několika zajímavých sdělení.

Letošní novinkou je to, že na základě loňských velmi pozitivních ohlasů na 17. ročník konference, který se uskutečnil on-line, jsme 18. ročník převedli také do on-line podoby a přednášky máte možnost zhlédnout (a získat 12 kreditů) až do konce května.



SLEDUJTE NA

www.vysilame.tv/psychiatrie →



- 3 Slovo úvodem
- 5 Postavení brexpiprazolu v léčbě schizofrenie
- 11 Dopad pandemie covidu-19 na duševní zdraví

Zaznělo na 18. konferenci Psychiatrie pro praxi

Na základě sdělení na 18. konferenci PSYCHIATRIE PRO PRAXI
v Olomouci zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová

Vychází jako supplementum A časopisu Psychiatrie pro praxi

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Kateřina Dostálová

Obchodní oddělení: Ing. Lenka Mihulková

Grafická úprava a sazba: Michal Bajnok

Tisk: Trifox, s. r. o., Šumperk

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2022

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na **www.solen.cz**

ISBN 978-80-7471-393-4



Postavení brexpiprazolu v léčbě schizofrenie

Sympozium společnosti Lundbeck na 18. konferenci psychiatrie pro praxi, která proběhla v listopadu 2021, přineslo souhrn poznatků a zkušeností s nejnovějším parciálním agonistou dopaminových receptorů, brexpiprazolem. Jak uvedl prof. Masopust, toto antipsychotikum indikované v léčbě schizofrenie si zachovává dobrou účinnost a bezpečnost aripiprazolu, a současně překonává některé jeho nežádoucí účinky – nespavost, akatizii, aktivaci, nevolnost a zvracení. Díky specifickému profilu vazby na receptory lze brexpiprazol využít u pacientů s citlivostí k nežádoucím účinkům současné antipsychotické léčby, jako je sedace, akatizie, insomnie, kardiometabolické účinky, hyperprolaktinémie, ortostatická hypotenze, extrapyramidové příznaky a nauzea, dále u pacientů s kardiometabolickým onemocněním nebo s předchozí negativní zkušeností s dopaminergní bloádou. Jeho dávku je třeba postupně titrovat na 3–4 mg denně v rámci pomalé zkřížené titrace. MUDr. Hýža se pokusil upozornit na rozdíly mezi jednotlivými parciálními agonisty dopaminových receptorů prostřednictvím 2 kazuistik. V první z nich byla u mladého muže se schizofrenií převedena léčba kariprazinem na brexpiprazol z důvodu netolerovaného pocitu nabuzení. Brexpiprazol s přepokládaným větším anxiolytickým a sedativním působením přinesl pacientovi zklidnění a lepší soustředění, které dává šanci na návrat do zaměstnání. Pacientka se schizofrenií a depresí z druhé kazuistiky uváděla při léčbě aripiprazolem potíže se soustředěním. Po přidání risperidonu došlo k subjektivnímu zlepšení, ale objevovaly se okulogylní krize. Vzhledem ke zjevné potřebě větší antagonizace dopaminergních receptorů, než přináší aripiprazol, a léčby šetrné z hlediska extrapyramidových nežádoucích účinků byla převedena na brexpiprazol s titrací dávky na 3 mg denně. Na této medikaci je stabilizovaná, bez extrapyramidových příznaků a zvládá pracovní zátěž.

Jaké je místo brexpiprazolu v léčbě schizofrenie

prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Receptorový profil brexpiprazolu jako podklad dobré účinnosti a snášenlivosti

Cíle léčby schizofrenie se v průběhu času mění. Od snahy o zmírnění symptomů v 60. letech 20. století se vyvíjely přes pokusy o dosažení remise, prevenci relapsů a zlepšení fungování a posléze dosažení soběstačnosti, kognitivního fungování a dobré kvality života až po současnou snahu o zotavení a dosažení plné kompetence nemocného.¹ Se stále ambicióznějšími cíli léčby schizofrenie rostou i nároky na podávanou farmakoterapii – její účinnost a bezpečnost. V současné době umíme terapeuticky dobře

ovlivnit celkové a pozitivní příznaky schizofrenie, nenaplněné potřeby ale zůstávají v řešení negativních symptomů, deprese, sociálního fungování a kvality života.² Nově vyvíjené přípravky na léčbu schizofrenie směřují právě k těmto cílům.

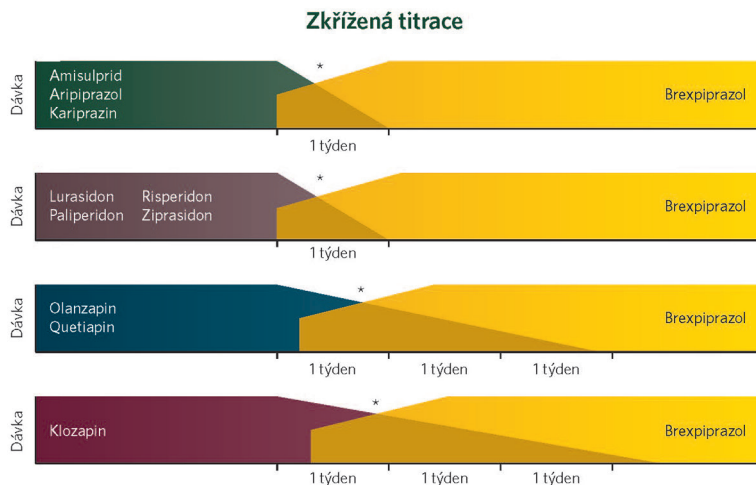
Nejnovějším antipsychotikem, které máme k dispozici, je brexpiprazol, parciální agonista D_2 a $5-HT_{1A}$ receptorů, antagonist $5-HT_{2A}$ receptorů a $\alpha_{1B/2C}$ receptorů. Doplnil ve skupině parciálních

Tab. 1. Ekvivalentní dávky brexpiprazolu odpovídající jiným antipsychotikům^{2,6}

	brexpiprazol
olanzapin 1 mg	0,22 mg
haloperidol 1 mg	0,53 mg
risperidon 1 mg	0,54 mg

brexpiprazol 2 mg	brexpiprazol 4 mg
olanzapin 10 mg	olanzapin 20 mg
haloperidol 4 mg	haloperidol 8 mg
risperidon 4 mg	risperidon 8 mg

Obr. 1. Převedení léčby z jiného antipsychotika na brexpiprazol – pomalá zkřížená titrace⁵



dopaminových agonistů aripiprazol a kariprazin. Při vývoji brexpiprazolu byla snaha zachovat výhody aripiprazolu, jako je účinnost srovnatelná s jinými antipsychotiky, dobrá bezpečnost a snášenlivost, a současně překonat některé nežádoucí účinky, např. nespavost, akatizii, aktivaci, nevolnost a zvracení. Toho se podařilo dosáhnout zvýšením antagonistického účinku na 5-HT_{2A} receptory a snížením vnitřní aktivity na D₂ receptoru.³ Vnitřní aktivita brexpiprazolu na D₂ receptorech se nachází mezi aripiprazolem a plnými antagonisty těchto receptorů, což má příznivý vliv na jeho snášenlivost.³ Podle nedávné metaanalýzy mají z antipsychotik nejméně vyjádřené sedativní a aktivující nežádoucí účinky brexpiprazol a paliperidon.⁴

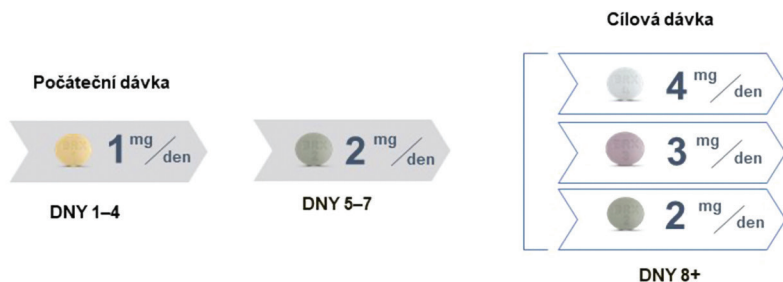
Nasazení a dávkování brexpiprazolu

Při převedení antipsychotické léčby na brexpiprazol je třeba zvolit pomalou zkříženou titraci, kdy je nejprve nasazen nový lék ve vzestupném dávkování a poté se začne postupně vysazovat

předchozí antipsychotikum. Někdy může být výhodnější i přechod pomalejší, než je znázorněno na obrázku 1,⁵ a zkřížená titrace může probíhat i několik měsíců. Pokud se během zkřížené titrace vyskytnou nežádoucí účinky nebo příznaky z rychlého vysazení předchozí léčby (např. insomnie, agitace, rebound psychóza), je možné k jejich zmírnění podat pacientovi benzodiazepiny nebo anticholinergika.⁵ Tabulka 1 ukazuje ekvivalentní dávky brexpiprazolu odpovídající jiným antipsychotikům.^{2,6}

Doporučená počáteční dávka brexpiprazolu je 1 mg/den. Od 5. dne se dávka titruje podle klinické odpovědi a snášenlivosti na 2 mg/den. Cílová dávka od 8. dne léčby činí 2, 3 nebo 4 mg / den (Obr. 2). Brexpiprazol se užívá nezávisle na jídle.^{2,6} ED95, tj. dávka při které je dosaženo 95% účinnosti zejm. na celkové a pozitivní příznaky, činí u brexpiprazolu 3,36 mg/den.^{2,6} Metaanalýza z roku 2021, která hodnotila účinky na negativní příznaky schizofrenie, ukázala, že ED95 pro potlačení negativních příznaků je u brexpiprazolu nižší (2–3 mg/den).⁷

Obr. 2. Dávkování brexpiprazolu⁶



Bezpečnost léčby brexpiprazolem

Jedním z omezení současných antipsychotik je jejich snášenlivost. Z hlediska tohoto parametru představují antipsychotika velmi heterogenní skupinu léčiv. Parciální dopaminoví agonisté patří mezi nejšetrnější podskupiny.⁸ Riziko kardiometabolických příznaků při léčbě antipsychotiky je zprostředkováno převážně receptory H_1 , M_3 a $5-HT_{2C}$. Porucha metabolismu glukózy, lipidů nebo nárůst hmotnosti hrozí zejména při léčbě chlorpromazinem, klozapinem a olanzapinem. Naopak nízké je riziko u parciálních agonistů dopaminových receptorů a lurasidonu.^{9,10}

Postup v případě navození nežádoucího účinku při léčbě antipsychotiky vychází z pravdivelně aktualizovaných doporučení. Podle posledních doporučení z roku 2021 je brexpiprazol doporučen jako antipsychotikum 1. volby v případě výskytu akutních extrapyramidových příznaků, hyperprolaktinemie, posturální hypotenze, prodloužení intervalu QTc, sedace, sexuální dysfunkce a nárůstu tělesné hmotnosti a jako 2. volba v případě výskytu akatie, dyslipidemie a poruchy glukózové tolerance.¹¹ Jde o posun oproti předchozím doporučením z roku 2018 na základě nových dat.

Rozdíly v profilu klinické účinnosti a bezpečnosti lze nalézt také mezi jednotlivými parciálními dopaminovými agonisty. Pokud se týká účinnosti léčby schizofrenie, je z hlediska NNT (počtu pacientů, které je nutné léčit, aby bylo u 1 dosaženo odpovědi na léčbu) nejvýhodnější brexpiprazol, u něhož je NNT = 7, v porovnání s NNT 8 u kariprazinu a NNT 10 u aripiprazolu.¹²

Přípravky se mírně liší ve schválených indikacích. Kromě akutní a udržovací léčby schizofrenie je aripiprazol indikován k léčbě a profylaxi mánie u bipolární poruchy a brexpiprazol v USA také jako adjuvantní léčba deprese. Probíhají rovněž studie s brexpiprazolem v léčbě poruch chování a u Alzheimerovy nemoci. Mezi parciálními dopaminovými agonisty lze také najít rozdíl z hlediska rizika navození akatie. Toto riziko je nejnižší u brexpiprazolu, kdy NNH (počet pacientů, které je nutné léčit, aby byl u 1 vyvolán daný nežádoucí účinek) je 112 v porovnání s NNH 25 u aripiprazolu a 15 u kariprazinu.^{4,12,13}

Pro které pacienty je brexpiprazol vhodný?

Brexpiprazol je vhodný pro akutní nebo udržovací fázi léčby schizofrenie, zejména u pacientů, u nichž jsou přítomny pozitivní příznaky, podrážděnost a úzkost a neprojevuje se agresivita. Lze ho využít u pacientů s citlivostí k nežádoucím účinkům současné antipsychotické léčby, jako je sedace, akatie, insomnie, kardiometabolické účinky, hyperprolaktinemie, ortostatická hypotenze, extrapyramidové příznaky a nauzea, dále u pacientů s kardiometabolickým onemocněním v anamnéze (včetně rodinné anamnézy), u nemocných kteří odmítají nebo u nichž nejsou indikovaná dlouhodobě působící injekční (LAI) antipsychotika, u pacientů s předchozí negativní zkušeností s dopaminergní bloádou a také v případech, kdy je potřeba zajistit adherenci k léčbě a zlepšit psychosociální fungování nemocného.

Zkušenosti s léčbou brexpiprazolem

MUDr. Martin Hýža, Ph.D.

Psychiatrické oddělení FN Ostrava, Katedra klinických neurověd LF OU

Kazuistika 1

Prvním pacientem je muž narozený v roce 1989, který byl ve svých 24 letech poprvé akutně vyšetřen na psychiatrii se závěrem „existenční krize u senzitivní osobnosti“. Krátce poté byl hospitalizován na psychiatrickém oddělení s podezřením na psychotickou poruchu. Uváděl potřebu zklidnění a lepšího spánku, nově zahájil studium buddhismu, začal meditovat, popisoval ztrátu kontroly nad vlastním tělem, strach ze smrti. Tyto změny trvaly zhruba rok. Objektivně byly přítomny derealizační a depersonalizační prožitky, tělové a zrakové halucinace, paralogie a pseudofilosofování. Stanovena byla diagnóza akutní polymorfní psychotické poruchy se symptomy schizofrenie (F23.1). Po 82 dnech hospitalizace, kterou pacient sám žádal, byl propuštěn do ambulantní péče s potentní antipsychotickou medikací: kvetiapin 700 mg večer, flupentixol 3x denně 2 mg a klonazepam 0,5 mg večer.

V literatuře je formou kazuistických sdělení popsána meditací navozená psychóza. Může jít ale pouze o časovou souvislost, směr kauzality je nejasný. Zatímco meditace a jóga mohou příznivě ovlivnit negativní příznaky schizofrenie, praktiky, kdy je cílem dojít do změněného stavu vědomí (transu), mohou naopak představovat riziko rozvoje duševní poruchy zejména u osob

s psychiatrickým onemocněním v anamnéze, se spánkovou deprivací, hladověním nebo fyzickým vyčerpáním.^{14,15} Psychotická reakce byla popsána také v souvislosti s čínským cvičením qi-gong (čchi-kung), nyní populárním v USA.

V anamnéze měl popisovaný pacient poruchu renálních funkcí po narození. Uváděl minimální konzumaci alkoholu, 1x vyzkoušel marihuanu. Rodinná anamnéza byla bez pozoruhodností. V době diagnózy studoval 3. ročník vysoké školy se zaměřením na finance, byl svobodný, po rozchodu s přítelkyní bydlel s kamarády v podnájmu.

Během ambulantní léčby jeho stav kolísal, stále pseudofilosofoval o smyslu života a užívané léčby. Lékař měnil medikaci, zkoušel olanzapin, aripiprazol, amilsulprid, návrat k olanzapinu, klopazin, který pacient neužíval, a kvetiapin. Naposledy se pacient dostavil na vyšetření v květnu 2014 a následně přestal léčbu užívat.

Jeho stav vyústil v psychiatrickou hospitalizaci v roce 2015, kde byla stanovena diagnóza schizofrenie. Při přijetí byly zjevné zárazy, semimutismus až s katatonním obrazem, paranoidní nastražení, nepřiléhavé jednání. Z Prahy byl pacient záhy přeložen do Opavy. Léčba včetně série elektrokonvulzivní terapie vedla k pozvolné úpravě stavu s reziduálními obsahy. Pacient byl propuštěn po 88 dnech na vysoké dávce antipsychotik: flupentixol 4 mg/den, olanzapin 20 mg/den a klonazepam 2 mg/den.

U ambulantního psychiatra si pacient stěžoval na utlumení a velký počet užívaných léků.

Medikaci se podařilo do roku 2017 zredukovat na paliperidon 6 mg/den a olanzapin 5 mg /den, na kterých byl pacient dlouhodobě stabilizován. Ještě krátce studoval vysokou školu, poté ale začal pracovat jako ošetřovatel v domově důchodců a práce se mu líbila.

V roce 2019 si začal stěžovat, že při stresu v práci se u něj objevují zarázy. Neurologické vyšetření včetně EEG bylo bez patologického nálezu. Byla provedena změna medikace – olanzapin byl zaměněn za kветiapiн, paliperidon byl ponechán.

Po 2leté stabilizaci stavu došlo v březnu 2021 k relapsu poté, co pacient přestal užívat léky. Výrazně zhubl, začal se stravovat vegetariánsky a začal se zanedbávat. Objektivně bylo patrné vážnutí kontaktu, narušení koheze a koncentrace, obsahově chudý projev se zarázy a upřeným pohledem. Tuto epizodu se s pomocí rodiny podařilo zvládnout ambulantně, pacient opět začal užívat medikaci.

Negativní příznaky ale začaly být výraznější, pacient byl unavený, zpomalený, hodně spal. Provedena byla zkřížená změna medikace na kariprazin, který ale pacient odmítal pro pocit nabuzení podobný jako při předchozím užívání aripiprazolu. Uváděl potřebu zklidnit se a projasnit si mysl. Pro přepokládané větší anxiolytické a sedativní působení brexpiprazolu byl namísto kariprazinu nasazen tento parciální agonista dopaminu s postupnou titrací na denní dávku 3 mg. Na této medikaci v kombinaci s olanzapinem 5 mg/d je pacient spokojen. Popisuje otevřenou mysl, lepší soustředění, chce se vrátit k práci v sociálních službách.

Z hlediska bezpečnostního profilu můžeme rozdělit parciální agonisty dopaminových receptorů na skupinu zahrnující aripiprazol a kariprazin, které jsou více prolaktin šetřící, ale častěji vyvolávají akatizii, a na brexpiprazol, který je spojen s relativně vyšším rizikem nárůstu tělesné hmotnosti, ale vyvolává méně aktivizace, akatizie, nauzey i kompulzivních poruch, protože vykazuje nižší vnitřní aktivitu na D₂ receptorech. Brexpiprazol má navíc v porovnání s aripiprazolem 10x vyšší afinitu k 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorům, což je podkladem jeho anxiolytického působení. V USA byl schválen také k augmentaci antidepressivní léčby velké depresivní poruchy u pacientů, u nichž selhal alespoň 1 předchozí adekvátní terapeutický pokus. Zvláště účinný byl u pacientů se zvýšenou iritabilitou a anxiózním distresem a rovněž u nemocných s narušením spánku.^{16,17}

Kazuistika 2

Žena narozená v roce 1996 byla od svých 19 let léčena pro depresivní poruchu. V roce 2018 byla ale akutně hospitalizována na uzavřeném psychiatrickém oddělení, protože vyhledala návod na výrobu oprátky a odešla z domu. Před touto epizodou přestala užívat antidepressiva, popisovala dlouhodobý stres a vypětí, změny spánku, chuti k jídlu, myšlenky na sebevraždu.

Dle anamnézy je pacientka somaticky zdráva, v léčbě deprese užívá mirtazapin a citalopram. Studuje francouzštinu na vysoké škole, bydlí s rodiči, přítele nemá, příležitostně kouří, alkohol pije minimálně, 1x vyzkoušela marihuanu.

Při vyšetření byly reakce formálně přiléhavé, pacientka ale byla místy dráždivá, odtahitá, nálada rezonantní, dysforicko-subdepresivní s náznaky lakrimací, v myšlení se projevovaly volnější asociace, nejistota a úkorné reakce. Patrná byla oslabená kontrola reality, ovšem bez zjevných bludů a halucinací.

Pacientka byla hospitalizována 71 dní s diagnózou schizofrenie. Po propuštění užívala paliperidon v injekční formě a olanzapin. Po 3 týdenní ambulantní léčbě proběhla kontrolní 9denní hospitalizace. Byla popsána negativní symptomatika a schizofrenní proces bez psychotických iritací. Pacientka se dožadovala propuštění, neakceptovala doporučení delšího pobytu. Byl jí proto doporučen denní stacionář, kam docházela jen 1 týden. Protože odmítala injekční terapii, byla převedena na p. o. paliperidon, olanzapin byl postupně vysazen pro útlum. Pacientka pracovala jako prodavačka v obchodě se sportovními potřebami, ale plánovala pokračování studia na vysoké škole. Při uvedené léčbě se brzy objevila amenorea a přetrvával polékový útlum se spánkem 12 hodin denně, pacientka žádala změnu terapie. Medikace byla převedena na aripiprazol. Hypersomnie ustoupila, normalizovala se menstruace, ale objevily se potíže se soustředěním. Po

přidání risperidonu došlo k subjektivnímu zlepšení soustředění. Nově se ale objevilo stáčení očí (okulogyrní krize), což pacientce ztěžovalo učení, autoškolou i plánovaný studijní pobyt v zahraničí. Zdálo se, že potřebuje o něco větší antagonizaci dopaminergních receptorů, než přináší aripiprazol, a lék šetrný z hlediska extrapyramidových nežádoucích účinků. Od ledna 2021 byla proto postupně nasazena léčba brexpiprazolem s titrací dávky na 3 mg denně. Pacientka je na této medikaci bez extrapyramidových příznaků, je klidná, normoformická, zvládá pracovní zátěž ve francouzské firmě, kde pracuje jako překladatelka. Plánuje cestovat a zdokonalit se ve francouzštině.

Závěr

V léčbě schizofrenie jsme dlouhodobě svědky postupné změny terapeutických cílů. Přesto zůstávají při stávajících možnostech léčby v této indikaci nenaplněné potřeby. Kromě optimálního využití stávajících antipsychotik je upřena pozornost na vývoj nových přípravků. Nejnovějším antipsychotikem, které vyniká dobrou snášenlivostí, je v současné době brexpiprazol s prokázanou účinností v akutní i udržovací léčbě schizofrenie.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Kariprazin. Antipsychotikum (nejen) pro léčbu negativních příznaků schizofrenie. Praha: Galén 2021.
2. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017 Oct 1;174(10):927-942.
3. Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, Amada N, McQuade RD, Stensbøl TB, Bundgaard C, Arnt J, Kikuchi T. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*.

2014 Sep;350(3):605-14.

4. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol.* 2017 Apr;37(2):138-147. doi: 10.1097/JCP.0000000000000665. PMID: 28141623.
5. Stahl SM. *Prescriber's Guide*, sixth edition, Cambridge University Press 2017.
6. SPC Rxulti. www.sukl.cz (Datum první registrace 26. 7. 2018).
7. Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. *NPJ Schizophr.* 2021 Sep 13;7(1):43.
8. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2020. Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.
9. Stahl SM, Morrisette D, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, O'Day JA, Dardashti LJ, Warburton KD. Meta-guidelines for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectrum* 2013, Available on CJO 2013 doi:10.1017/S109285291300014
10. Liao X, Ye H, Si T. A review of Switching Strategies for Patients with Schizophrenia Comorbid with Metabolic Syndrome or Metabolic Abnormalities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2021;17:453-469.
11. Taylor DM, Barners Thomas RE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 14th edition, Wiley Blackwell 2021.
12. Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Parciální dopaminoví agonisté: stejní, nebo odlišní? *Psychiatrie.* 2021;25(1):38-48.
13. Keks N, Hope J, Schwartz D, et al. Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2020 May;34(5):473-507.
14. Sharma P, Mahapatra A, Gupta R. Meditation-induced psychosis: a narrative review and individual patient data analysis. *Ir J Psychol Med.* 2019 Oct 31;1-7.
15. Kuijpers HJ, van der Heijden FM, Tuinier S, Verhoeven WM. Meditation-induced psychosis. *Psychopathology.* 2007;40(6):461-4.
16. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019 Sep;29(9):971-985.
17. Citrome L, Volavka J. Review: 15 antipsychotic drugs are more effective than placebo for the treatment of schizophrenia, but vary in their tolerability. *Evid Based Ment Health.* 2014 Feb;17(1):9.

Dopad pandemie covidu-19 na duševní zdraví

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych

Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK Praha a NÚDZ Klecany

Na konferenci Psychiatrie pro praxi, která proběhla v listopadu 2021, zazněla hojně navštívená přednáška věnovaná souvislostem mezi pandemií covidu-19 a duševním zdravím v České republice. Prof. Höschl se pokusil zodpovědět otázky o vlivu pandemie covidu-19 na prevalenci duševních onemocnění a případné převažující zasažení některých skupin populace a také o tom, zda infekce covid-19 zvyšuje riziko rozvoje duševních poruch či zda naopak přítomnost psychického onemocnění zvyšuje náchylnost k této nové infekci. Zaměřil se také na opatření duševní hygieny, která mohou pomoci předcházet rozvoji deprese v době pandemie, i na volbu antidepresiv v terapii deprese spojené s infekcí covid-19. Vyzdvihl výhodné vlastnosti trazodonu s postupným uvolňováním, který díky svému mechanismu působení zajišťuje silnou antidepresivní účinnost s příznivým vlivem na úzkost a spánek a při rychlém nástupu účinku není spojen s ospalostí během dne, emočním oploštěním a sexuálními dysfunkcemi.

Zvýšila se prevalence duševních onemocnění v obecné populaci?

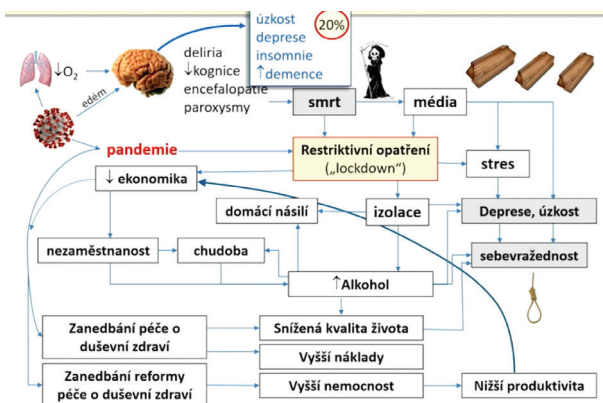
Autoři z Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ) zahájili v roce 2017 studii CZEch Mental health Study, CZEMS),¹⁻⁴ jejímž cílem je zmapovat prevalenci duševních chorob v ČR na základě screeningu provedeného v terénu. Využili screeningový nástroj MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). Údaje získané touto metodou se značně liší od dat ukazovaných ve statistikách ÚZIS nebo zdravotních pojišťoven, která vycházejí z jiných zdrojů. První sběr dat proběhl v listopadu 2017 u 3 306 neinstitutionalizovaných osob ve věku

18–64 let. Druhý sběr dat ve studii byl naplánován na květen 2020, což bylo shodou okolností období vrcholící první vlny pandemie covidu-19 a restriktivních opatření. Čeští autoři tak jako první na světě získali údaje o reálném dopadu pandemie covidu-19 a restriktivních opatření na duševní zdraví populace. V roce 2020 proběhl screening u 3021 osob (52 % žen). Výsledky ukázaly nárůst prevalence příznaků jakékoliv duševní nemoci během první vlny pandemie covidu-19 oproti roku 2017 z 20,2 na 29,63 %. Prevalence velké deprese vzrostla 3x (z 3,96 na 11,77 %), stejně jako suicidalita (z 3,88 na 11,88 %) a prevalence úzkostných poruch se

Mechanismy dopadu pandemie covidu-19 na duševní zdraví

navíc nepříznivý dopad na ekonomiku a vyplývající nezaměstnanost a chudobu, což může dále zvyšovat spotřebu alkoholu, riziko rozvoje deprese a úzkosti a sebevražednost. Pandemie covidu-19 je také provázána zanedbáváním péče o duševní zdraví, což ústí ve snížení kvality života, zvýšení nemocnosti a zvýšení nákladů na léčbu. Důsledkem je nižší produktivita práce, která dále nepříznivě ovlivní ekonomiku. Bludný kruh se uzavírá (Obr. 1). Dnes je již známo, že po prodělání covidu-19 se u 20 % osob rozvine úzkost, deprese, insomnie nebo demence. Psychiatři předpovídají ve rámci postkovidového syndromu také budoucí zjištění úbytku kognitivních funkcí.

Podobné pandemie covidu-19 roztáčí bludný kruh vycházející z poklesu ekonomiky a zahrnující omezení zdravotní péče. Pokles ekonomiky vede ke snížení HDP a vyplývajícimu snížení vybraných daní. To je spojeno s poklesem příjmů zdravotních pojišťoven a následným omezením jejich výdajů na zdravotní péči. Omezení zdravotní péče má za následek snížení pracovní produktivity, které nás dostává zpět na začátek tohoto bludného kruhu.



Obr. 1. Mechanismy vlivu pandemie covidu-19 na duševní zdraví populace (Höschl, 2020)

k poklesu ekonomiky. Dopad sníženého výběru zdravotního pojištění lze očekávat se zpožděním v r. 2023.

Rozvoj deprese v souvislosti s pandemií covidu-19

Nejčastější duševní poruchou v důsledku pandemie covidu-19 je deprese. Klasicky se rozvoj deprese vysvětluje ve 4 doménách kauzality. Jednou z nich je aktivace stresové osy (hypothalamus-hypofýza-nadledviny), druhou je deplece monoaminů (serotonin, noradrenalin, dopamin), třetí doménou jsou depresogenní kognitivní schémata a čtvrtou chronobiologie (cirkadiánní rytmy – střídání spánku a bdění, kolísání hladin hormonů). Během pandemie covidu-19 je aktivace stresové osy podporována strachem z medializované smrti, z ekonomické nejistoty, odloučením od blízkých, izolací, frustrací, domácím násilím a zvýšenou konzumací alkoholu. Pandemie podporuje i depresogenní kognitivní schémata prostřednictvím mediální masáže, informací o počtech mrtvých a šíření infekce a také vlivem prožitku ztráty blízkého člověka. Stres a konzumace alkoholu navozuje depleci monoaminů. Kromě toho mají restriktivní opatření nepříznivý dopad na chronobiologii z důvodu narušeného denního režimu a nedostatku či inverze spánku při práci z domova, ošetřování blízkých nebo péče o děti při zavření škol.⁵ Všechny tyto depresogenní faktory vyplývající z pandemie mohou u geneticky vulnerabilních jedinců vyústit v rozvoj deprese.

Nepříznivý vliv pandemie covidu-19 a restriktivních opatření se mimo jiné projevuje i tím, že

na různé linky pomoci či Lékař na telefonu volá asi 5x více lidí. Vytíženost krizových linek vzrostla v době pandemie o stovky procent. Lidé řeší strach z nemoci, samotu a existenční obavy. K nejvíce zatíženým patří rodiny pečující o nemocné příbuzné a zhoršuje se také psychika seniorů z důvodu izolace od nejbližších.

Jsou disproporčně zasaženy některé podskupiny?

Spolu s kladnou odpovědí na první otázku lze kladně odpovědět i na tuto. Metaanalýza prací publikovaných do roku 2021 ukázala, že nejzatíženější skupinou z hlediska problémů s duševním zdravím v důsledku pandemie covidu-19 jsou zdravotníci.⁶ Podle třetí analýzy v rámci české epidemiologické studie, která proběhla v listopadu 2020, jsou více zasaženi také mladí dospělí, studenti a lidé, kteří v souvislosti s pandemií ztratili zaměstnání/živnost nebo byli nuceni vzít si dovolenou, dále nezaměstnaní a lidé pouze se základním vzděláním. Ve všech těchto populačních skupinách je prevalence duševního onemocnění > 50 %.⁷

Je u lidí po covidu-19 vyšší riziko duševní poruchy? Je u duševně nemocných vyšší riziko nákazy covidem-19?

I na tyto otázky je odpověď kladná. Práce publikovaná na podzim 2020, která zahrnovala 69 milionů jedinců, ukázala, že prodělání infekce covid-19 je spojeno s vyšším výskytem psychiatrické diagnózy během 14–90 dnů po zjištění infekce. Kromě toho psychiatrická dia-

gnóza v předchozím roce byla spojena se zvýšeným rizikem onemocnění covidem-19 (1,65x).⁸

Preventivní opatření v rámci duševní hygieny, která mohou zmírnit tento dopad pandemie, popsala již v roce 2020 WHO. Jedná se o několik jednoduchých, ale velmi důležitých rad. V první řadě je třeba si uvědomit, že v krizi je úzkost normální, že se tedy nejedná o celoživotní úzkostnou poruchu. V prevenci je dále třeba udržovat co nejčastější kontakty s přáteli a rodinou – komunikovat alespoň přes plot, telefonicky nebo přes internet. I v izolaci je třeba dodržovat zdravý životní styl zahrnující pravidelný spánek, aerobní pohybovou aktivitu, zdravou stravu. Emoce není vhodné léčit kouřením, alkoholem či drogami. V krizi je mnohem efektivnější vyhledat odbornou pomoc. Při sledování zpráv a informací je na místě věnovat pozornost pouze důvěryhodným zdrojům. Rovněž pomáhá, pokud lidé omezí svůj čas u televize a internetu a nesledují každodenní příval zpráv o počtu nakažených a mrtvých. WHO také doporučuje, aby se lidé co nejvíce věnovali svým koníčkům, jako je např. kreslení nebo hudba.

Deprese, úzkost a nespavost jsou psychiatrické symptomy, které patří do obrazu postkovidového syndromu. Jedná se o příznaky trvající déle než 12 týdnů po prodělání této infekce, které postihují asi 10 % nakažených. Zahrnují také únavu, zadýchávání, bolest na hrudi, problémy s pamětí / soustředěním, palpitace, závratě, mravenčení, bolest kloubů, tinnitus, průjem, kašel, bolest hlavy, změny čichu a chuti a vyrážku.

Léčba deprese vzniklé v souvislosti s covidem-19

U pacientů s depresí, která se objevila v souvislosti s covidem-19, je indikována psychoterapie. Protože se ale jedná nejčastěji o pracující pacienty, rodiče dětí, uplatňují se v praxi z časových důvodů jako první terapeutická možnost antidepresiva. Použít lze kteroukoliv třídu léků – tricyklická antidepresiva (TCA), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, antagonisty serotoninových receptorů a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy, zesilovače zpětného vychytávání serotoninu, agonistu melatoninových receptorů nebo antagonistu, agonistu a parciálního agonistu serotoninových receptorů a inhibitor transportéru serotoninu. Jednotlivé přípravky se liší profilem nežádoucích účinků a jejich znalost umožňuje individuálně vybrat pro daného pacienta nejvhodnější antidepresivum. Příkladem může být mirtazapin, jehož nežádoucím účinkem je nárůst tělesné hmotnosti, a který proto není vhodný pro pacienty s obezitou a rizikem rozvoje diabetu. Zohlednit je třeba i riziko sexuálních dysfunkcí, narušení systému odměny nebo emoční oploštění při léčbě SSRI, nebo ortostatické kolapsy a pády či anticholinergní symptomy při užívání TCA. Při výběru antidepresiva je třeba se řídit nejen podle jeho účinnosti a snášenlivosti, ale i rychlosti nástupu účinku, vlivu na spánek, vlivu na úzkost a také možnosti kombinace s další medikací u daného nemocného.

Trazodon v 1. linii léčby deprese spojené s infekcí covid-19

Trazodon je antidepresivum s více mechanizmy účinku. Jedním z nich je inhibice zpětného vychytávání serotoninu do presynaptického zakončení. Trazodon takto aktivuje 5HT_{1A} receptory, čímž dosahuje antidepresivního účinku, ale na rozdíl od SSRI současně blokuje 5HT_{2A}, 2C receptory, díky čemuž není spojen se sexuálními dysfunkcemi, zlepšuje spánek a tlumí úzkost. Tento mechanismus působení vysvětluje jeho odlišný klinický profil. Trazodon vykazuje afinitu k následujícím receptorům v sestupném pořadí: serotoninové 5HT_{2A}, adrenergní α_1 , histaminové H₁, α_2 , serotoninový transportér a 5HT_{2C}, dále dopaminové D₂, dopaminový transportér, muskarinové M₁ a noradrenalinový transportér (NET). Při podání 1 mg trazodonu je dosaženo nanejvýš slabých hypnotických účinků, protože většina receptorů zůstává neobsazena. Při dávce 50 mg je již dosaženo hypnotických, zklidňujících a anxiolytických účinků a teprve při dávce 300 mg dochází k dostatečnému obsazení α_2 receptorů, serotoninového transportéru a 5HT_{2C} receptorů, jež se podílí na antidepresivním působení tra-

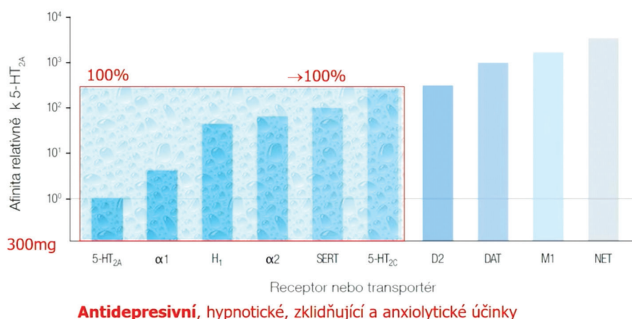
zodonu. Při této dávce je tedy dosaženo plného spektra účinnosti tohoto antidepresiva (Obr. 2).⁹⁻¹¹

V nedávno publikované studii byl porovnáván nástup účinku trazodonu s venlafaxinem. Osmý den od zahájení terapie byl pokles celkového skóre HAMD-17 u trazodonu významně větší než u venlafaxinu, což dokládá jeho rychlý nástup účinku.¹²

Pokud je navíc zkombinována forma trazodonu s postupným uvolňováním s dávkou 300 mg, je umenšen hypnotický účinek a zesílen jeho účinek antidepresivní. Příznivé působení trazodonu na spánek není provázáno denní ospalostí, protože při postupném uvolňování nepřekračují vrcholy plazmatické hladiny léčiva („peaky“) přes den kritickou mez, nad kterou se rozvíjí hypnotické působení. Vyšší dávky vedou k větší obsazenosti receptorů α_2 , SERT a 5HT_{2C}, a dosahují tak vysoké antidepresivní účinnosti. Trazodon navíc nepotlačuje pálení dopaminergních neuronů ve ventrální tegmentální oblasti, a nevede tudíž k emočnímu oploštění a snížení odpovědi organismu na odměnu.

Trazodon s postupným uvolňováním představuje tedy antidepresivum 1. volby u pacientů s depresí v důsledku covidu-19, protože kombinuje všechny žádoucí účinky – antidepresivní, anxioly-

Obr. 2. Relativní afinita trazodonu k různým receptorům (afinita k 5HT_{2A} receptorům je referenční = 1).⁹⁻¹¹
Upraveno podle¹³



tický a úpravu nočního spánku bez nepříznivého vlivu spojeného s podáváním SSRI.

Závěr

Covid-19 vede prokazatelně k nárůstu výskytu úzkosti, deprese a insomnie a spouští bludný kruh s dopadem na ekonomiku a zdravotní péči celé společnosti. Byla popsána jednoduchá opatření duševní hygieny pro prevenci rozvoje deprese v důsledku pandemie covidu-19. U pacientů s depresí v důsledku covidu-19 je vhodné využít antidepresiva, která vykazují dobrou účinnost, minimum nežádoucích účinků, rychlý nástup efektu,

příznivý vliv na úzkost a spánek a která je možné kombinovat s dalšími léky včetně medikace u somatických chorob. Volba antidepresiva by měla být individuální podle profilu daného pacienta, k čemuž je potřebná znalost mechanismu účinku a bezpečnostního profilu jednotlivých přípravků. Antidepressivem 1. volby může být trazodon s postupným uvolňováním, který dosahuje rychlého nástupu účinku, podporuje noční spánek bez denní ospalosti a nevede k sexuální dysfunkci, emočnímu oploštění a snížení odpovědi na odměnu, jako tomu může být u SSRI.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Winkler P, Formánek T, Mladá K, Cermakova P. The CZEch Mental health Study (CZEMS): Study rationale, design, and methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018 Sep; 27(3): e1728.
2. Formánek T, Kagström A, Cermakova P, et al. Prevalence of mental disorders and associated disability: Results from the cross-sectional CZEch mental health Study (CZEMS). *Eur Psychiatry.* 2019 Aug;60:1-6.
3. Kagstrom A, Alexova A, Tuskova E, et al. The treatment gap for mental disorders and associated factors in the Czech Republic. *Eur Psychiatry.* 2019 Jun;59:37-43.
4. Winkler P, Formanek T, Mlada K, et al. Increase in prevalence of current mental disorders in the context of COVID-19: analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020 Sep 29;29:e173.
5. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003 Jul 18;301(5631):386-389.
6. da Silva Neto RM, Benjamim CJR, de Medeiros Carvalho PM, Neto MLR. Psychological effects caused by the COVID-19 pandemic in health professionals: A systematic review with meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Jan 10; 104: 110062.
7. Winkler P, Mohrova Z, Mlada K, Kuklova M, Kagstrom A, Mohr P, Formanek T. Prevalence of current mental disorders before and during the second wave of COVID-19 pandemic: An analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *J Psychiatr Res.* 2021 Jul;139:167-171. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.05.032. Epub 2021 May 26. PMID: 34062293; PMCID: PMC8769682.
8. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021 Feb;8(2):130-140.
9. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Oso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012 Dec;26(12):1033-1049.
10. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009 Oct;14(10):536-546.
11. Höschl C. Serotoninerger Mechanismus účinku multifunkčních antidepresiv a některých antipsychotik. *Psychiatrie.* 2015;19(1):44-48.
12. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020 May;35(3):137-146.
13. Albert U, Lamba P, Stahl SM (2021). Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectrums* <https://doi.org/10.1017/S1092852921000304>

INZERCE

INZERCE