



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

**Vliv genových polymorfismů na efektivitu
farmakologické léčby deprese**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program: **LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA**

Autor: Mgr. et Mgr. Dana Míčková

Vedoucí práce: Mgr. Dagmar Riegert Bystřická, Ph. D.

České Budějovice 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem „Vliv genových polymorfismů na efektivitu farmakologické léčby deprese“ jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 24. 4. 2024

Poděkování

Zde bych chtěla poděkovat své školitelce Mgr. Dagmar Riegert Bystřické, Ph. D. za odborné vedení mé práce, za její rady, připomínky a podněty a také veškerý věnovaný čas a pomoc při řešení problémů. Dále děkuji Mgr. Žanetě Švecové, která mě provázela činnostmi v laboratoři a pomáhala mi svými zkušenostmi. A nakonec děkuji své rodině, která respektovala mé studijní i pracovní úsilí.

Abstrakt

Vliv genových polymorfismů na efektivitu farmakologické léčby deprese

Bakalářská práce je věnována možnému vlivu genetických polymorfismů ve vybraných CYP (cytochrom P450) genech na léčbu deprese, případně dalších psychiatrických onemocnění. Léčba psychiatrických pacientů psychofarmaky se často ukazuje jako nevyhovující, ať už z důvodu nedostatečného efektu nebo pro vedlejší účinky psychofarmak. Tato skutečnost představuje zátěž jak pro pacienta, tak zátěž společenskou a ekonomickou. Jedním z mnoha vlivů, které se na ne zcela vyhovující léčbě podílejí, jsou polymorfismy v CYP genech, kódujících aktivitu stejnojmenných enzymů, jež se podílejí na metabolismu daného léku. Tzv. nefunkční alely, vznikající důsledkem mutací v těchto genech, ovlivňují rychlost metabolismu účinné látky a podílejí se tak na kumulaci nežádoucích účinků (NÚ) a/nebo na nedostatečné efektivitě léčby.

Cílem teoretické části práce bylo vypracování rešerše na téma depresivní onemocnění, jeho historie a způsob léčby. Dále zmapování situace ohledně předepisování antidepressiv (AD) v České republice (ČR) v posledních pěti letech. Dílčím cílem bylo také vypracování internetového dotazníku pro pacienty, kteří podstoupili genetické vyšetření polymorfismů v genech *CYP2C19* a *CYP2D6* metodou real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) s analýzou křivek tání. Získaná data (dotazníkové šetření a výsledky genetických testů) byla vzájemně porovnána s cílem zjistit, zda je patrná souvislost mezi rychlostí metabolismu a subjektivním vyhodnocením účinku léčby pacientem, případně zda je možné u testovaných pacientů podat doporučení ohledně léčby.

Klíčová slova

deprese; antidepressiva; psychofarmaka; geny cytochromu P450 (CYP geny); enzymy cytochromu P450 (CYP enzymy); genový polymorfismus; metabolizátor

Abstract

The gene polymorphisms influence on the effectiveness of the pharmacological treatment of depression

The bachelor thesis deals with the possible influence of genetic polymorphisms of selected cytochrome P450 (CYP) genes on the depression or other psychiatric diseases treatment. The treatment of psychiatric patients with psychotropic drugs often turns out to be unsatisfactory due to lack of effectivity or due to adverse drug reactions of psychiatric drugs. This means both a mental strain for the patient and social and economic impacts.

One of many influences, participating on the unsatisfactory treatment, are the CYP gene polymorphisms, that result in the same (CYP) named enzymes activity, responsible for the metabolism of the respective drug. Mutation in these genes can cause both gain-of-function and reduced or loss-of-function of the respective enzymes and thus participate on the adverse drug reactions and/or lack of effectivity.

The aim of the theoretical part of the thesis was to develop research on the topic of depressive disease, its history and methods of treatment. Moreover, to map the antidepressants prescribing practice in the Czech Republic during the last five years. Other aims were developing of an internet questionnaire for patients and test their genetic polymorphisms in the genes *CYP2C19* and *CYP2D6* (by the real-time PCR method with the melting curve analysis).

Finally, to compare these results (questionnaires and test results) with each other with the aim of finding out whether there is a clear link between the detected type of metabolism and the patient's evaluation of the treatment, an/or whether it is possible to give some recommendations regarding treatment for specific patients.

Key words

depression; antidepressants; psychiatric drugs; cytochrome P450 genes (CYP genes); cytochrome P450 enzymes (CYP enzymes); gene polymorphism; metabolizer

Seznam použitých zkratk

AD – antidepressivum

ADHD – porucha pozornosti a hyperaktivita

AS – Activity Score

BS – bukální stěr

CNV – Copy Number Variant

COMT - katechol-O-methyl transferáza

CPIC – Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium

CYP – cytochrom P450

ČR – Česká republika

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DDD – defined daily dose

ECT – elektrokonvulzivní terapie

EDTA – kyselina ethylendiamintetraoctová

EM – extenzivní/ normální metabolizátor

FRET – Fluorescenční rezonanční energetický transfer

hCR5 – lidský chemokinový receptoru typu 5

HT receptor – hydroxytryptaminový (serotoninový) receptor

IM – intermediární metabolizátor

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

MASSA – Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist

MDR – multidrug resistance protein

MMA – multimodální antidepressivum

MPR – multidrug-associated protein

MT – melatoninový receptor

NASSA – Noradrenergic And Specific Serotonergic Antidepressants

NDRI - Norepinephrine Dopamine Reuptake Inhibitors

NRI – Norepinephrine Reuptake Inhibitors

NÚ – nežádoucí účinky

PCR – Polymerase Chain Reaction

PharmGKB – The Pharmacogenomics Knowledge Base

PK – periferní krev

PM – pomalý metabolizátor

RIMA – Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase type A

rs – reference SNP

SARI – Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors

SERT – serotoninový transportér

SNP – single-nucleotide polymorphism

SNRI – Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitor

SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TCA – tricyklická antidepresiva

TeCA – tetracyklická antidepresiva

UM – ultrarychlý metabolizátor

wt – wild type (nemutovaná alela, genotyp)

Obsah

1	Úvod	10
1.1	Melancholie a deprese	10
1.2	Deprese – příznaky	11
1.3	Příčiny a souvislosti depresivního onemocnění	12
1.4	Léčba deprese	15
2	Farmakologická léčba deprese	17
2.1	Druhy AD podle mechanismu účinku	18
2.2	Další preparáty s antidepresivním účinkem	20
2.3	Užívání AD – situace v ČR	20
2.4	Skladba a množství předepisovaných antidepresivních přípravků v ČR	22
3	Farmakokinetika psychofarmak	25
3.1	Co ovlivňuje fungování a metabolismus psychofarmak?	25
3.2	Enzymy cytochromu P450	25
3.3	Genetický polymorfismus CYP genů a jeho vliv na účinnost a NÚ psychofarmak	27
3.4	Geny <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2D6</i>	29
3.4.1	<i>CYP2C19</i>	29
3.4.2	<i>CYP2D6</i>	30
3.5	Stávající poznatky a doporučení ve vztahu k užívání AD (psychofarmak)	31
4	Metodika, dotazníkové šetření	32
5	Metodika, laboratorní část	34
5.1	Odběr biologického materiálu	34
5.2	Žádanka a Informovaný souhlas – souhlas s genetickým vyšetřením	34
5.3	Izolace DNA a měření její koncentrace	34
5.4	Analýza genotypů <i>CYP2C19</i> a <i>CYP2D6</i> , přiřazení fenotypů	35
5.4.1	Analýza genotypů - princip	35
5.4.2	Použité chemikálie	36
5.4.3	Přístroje a vybavení	37
5.4.4	Pracovní postup	37
5.4.5	Přiřazení fenotypů <i>CYP2C19</i> a <i>CYP2D6</i>	39
6	Výsledky	41
6.1	Výsledky dotazníkového šetření	41
6.2	Výsledky genové analýzy	42

6.3	Variabilita zjištěná genetickými testy	43
6.4	Výsledky dotazníkového šetření a genetických analýz	45
7	Diskuze	47
7.1	Situace léčby AD v ČR	47
7.2	Variabilita zjištěná genetickými testy	48
7.3	Souvislost výsledků dotazníkového šetření a zjištěných genetických charakteristik	48
7.4	Jednotlivé kazuistiky	48
8	Závěr	60
9	Seznam použitých zdrojů	61
10	Seznam internetových zdrojů	65
11	Seznam tabulek	66

1 Úvod

Léčba psychiatrických pacientů psychofarmaky se často ukazuje jako nevyhovující, ať už z důvodu nedostatečného efektu nebo pro vedlejší účinky psychofarmak. Problém je o to závažnější, že léčba AD/psychofarmaky bývá dlouhodobá. Navíc je velmi často provázena pomalým nástupem účinku (v řádu týdnů), doprovázeným příznaky z nasazení. Teprve poté je možné terapii hodnotit. V případě změny léku pacient opět prochází obdobím vysazování, které je provázeno příznaky z vysazení spolu s nedostatečným účinkem a následným nasazováním nového léku. Změna psychofarmaka tedy představuje pro pacienty velkou zátěž. Jedním z důležitých faktorů, které se na ne zcela vyhovující léčbě podílejí, jsou genové polymorfismy v cytochromu P450 (CYP), které zásadně ovlivňují rychlost metabolismu léků. Varianty/polymorfismy v těchto genech zodpovídají za rychlý, pomalý nebo nefunkční metabolismus účinné látky léku příslušným enzymem a podílejí se v menší či větší míře na kumulaci nežádoucích účinků (NÚ) a/nebo na nedostatečné efektivitě léčby. Zkoumání souvislostí mezi genetickou informací a metabolismem léků patří do oboru farmakogenomiky.

1.1 *Melancholie a deprese*

Jak víme z historie, duševní poruchy a onemocnění provázejí lidstvo již odedávna. Fenomén, který dnes označujeme slovem „deprese“, byl dříve označován slovem „melancholie“. Jeho původ lze vysledovat do klasického Řecka v 5 stol. př. n. l. Antičtí filosofové takto označovali poruchy nálady.

Melancholie ale nebyla považována pouze za nemoc, neboť mezi melancholiky byly spatřovány výjimečné osobnosti, jak dokládá i Aristotelova věta v jeho spisu *Problemata physica*: „Proč jsou všichni, kdož vynikají ve filosofii nebo v politice, nebo v poezii nebo v uměních, melancholičtí?“ (Aristoteles, 4. st. př. n. l., podle Földényi, 2013). Za melancholické považoval například své současníky Hérakleita, Empedokla, Sokrata a Platóna (Földényi, 2013; Fisherová, 2019).

V Hippokratově spisu O přirozenosti člověka (*De natura hominis*) autor představuje humorální teorii. Lidské tělo je chápáno jako směs čtyř základních šťáv: krev (*sanguis*), žlutá žluč (*cholé*), sliz (*flegma*) a černá žluč (*melos*), jež jej ovládají a jsou zodpovědné za jeho zdraví. Tento systém čtyř šťáv bylo možné dobře propojit s tehdejšími představami o světě, se systémem čtyř elementů (oheň, voda, vzduch a země). Převaha

„černé žluči“ pak vytváří melancholika. Na půdorysu této teorie, připisované Hippokratovi, byla posléze vytvořena teorie čtyř temperamentů (sangvinik, choleric, flegmatik a melancholik), kterou známe a používáme dodnes (Fisherová, 2019).

V průběhu 19. a 20. století byl pojem melancholie vytlačen pojmem „deprese“. Oba pojmy přitom nejsou zcela totožné. Pojem „melancholie“ má velmi bohatou historii a její význam zasahuje do oblastí filosofie, medicíny, psychologie, teologie, mytologie a umění. Slovo „deprese“ pochází z latinského *dēpressiō* s významem stlačení, skleslost, sklíčená nálada (Kábrt a Valach, 1965).

1.2 Deprese – příznaky

Deprese představuje závažné onemocnění s rozsáhlými socioekonomickými důsledky. Projevuje se anhedonií – neschopností prožívat radost, pokleslou forií (náladou), sníženou energií a tempem. Člověk trpící depresí dlouhodobě pocítuje beznaděj, úzkost a osamění. Nálada je často smutná, až plačtivá (nebo naopak, ještě hůře, postižený není schopen plakat), může být ale také agresivní či podrážděná, může převládat apatie až strnulost. Pokles energie a vyčerpání někdy vede až ke stavům, kdy člověk „nevstane z postele“. Fungovat ve společnosti je vysilující, často se proto nemocný společnosti druhých straní a někdy až izoluje. Viní sám sebe ze všeho možného, jeho sebehodnocení je velice nízké. Trpí nechutenstvím s úbytkem na váze nebo naopak přibývá na váze. Pocítuje nejrůznější bolesti i v oblasti tělesné (typické bývají bolesti zad), špatně se soustředí, pozoruje sníženou výkonnost v oblasti duševní i fyzické. V sexuální oblasti pocítuje snížený zájem/uspokojení. Velmi často špatně spí, což souvisí s desynchronizací vnitřních rytmů, může trpět nespavostí, časným probouzením, nočními můrami. Špatně se soustředí, paměť je zhoršená, má značné potíže s rozhodováním. Obává se budoucnosti, cítí se beznadějně, postrádá smysl své existence. Opakovaně myslí na smrt. Stává se, že je pro něj duševní utrpení tak veliké, že si vezme život. Přibližně 10 % pacientů s depresivní poruchou spáchá sebevraždu. Mnohokrát je tato choroba, označovaná také jako „bolest duše“, popisována v odborné literatuře i v beletrii, často s dodatkem, že zkušenost deprese je nepřenositelná. Přirovnání k „blbě náladě“, již občas trpíme všichni, je naprosto nedostačující. Stejně tak známkou naprostého nepochopení tohoto stavu je přesvědčení (a to nejen okolí, ale někdy dokonce i dotyčného), že vše je jen otázkou silné vůle (Höschl, 1998; Raboch a Červený, 2018; Honzák *et al.*, 2022).

1.3 Příčiny a souvislosti depresivního onemocnění

Pátrání po příčinách deprese je proces sahající do dávné minulosti a i přes identifikaci mnoha příčin a souvislostí stále nekončí. Nepochybně to souvisí s komplexitou nervového systému člověka a jeho provázaností s jinými systémy např. hormonálním, imunitním, gastrointestinálním a také s povahou onemocnění. Tedy s tím, že deprese (stejně jako další psychická onemocnění) zasahuje do „fyzická“ i „psychická“ člověka a je tedy onemocněním typicky psychosomatickým. Téměř nikdy není možné určit jednu vyvolávající příčinu. Zrovna tak je těžké nalézt odpovídající léčbu. V následujícím textu se pokusím nastínit možné příčiny a vlivy, které jsou v současné době asociovány s depresivním onemocněním.

Jako nejčastější biologická příčina je uváděna nedostatečná aktivita některých systémů v oblasti tvorby a přenosu neurotransmiterů a některých hormonů (systém serotonergní, noradrenergní, dopaminergní, metabolismus acetylcholinu, histaminu, kyseliny gaba-aminomáselné, některých aminokyselin a peptidů). Serotonergnímu systému je přitom připisován největší význam, či spíše jakási nadřazenost nad systémy katecholaminovými (noradrenergním a dopaminergním). Funkce jakékoli složky ze všech těchto systémů může být postižena, ať už jde o produkci neurotransmiterů či jejich výskyt v presynaptické, synaptické či postsynaptické oblasti, mluvíme o „membránovém systému“. Problémy mohou nastat také v oblasti jejich receptorů. Činnost neuropřenašecových systémů je komplikovaně propojena nejen mezi sebou, ale také s dalšími systémy, např. s hormonálním. Deprese je potom výsledkem mnohorozměrné poruchy rovnováhy, již nelze jednoduše vyřešit např. prostým zvýšením množství serotoninu či blokadí některého typu receptoru. Přičemž AD tyto děje ovlivňují.

Další velkou oblastí, související s depresí, je nedostatečnost samotných neuronů a gliových buněk, které neuronům poskytují mechanickou, výživovou a ochrannou podporu. Jedná se zejména o astrocyty a mikroglie. Je prokázáno, že dlouhodobý stres poškozuje všechny tyto typy buněk a způsobuje jejich rychlejší umírání. Poškození buněk může být způsobeno i dalšími vlivy, např. jiným onemocněním či neurotoxickými vlivy. Ukazuje se, že AD mají i genomické účinky, působí na aktivaci genů, které kódují mozkové růstové faktory a zlepšují tak stav a přežívání neuronů v mozku. Růstové nervové faktory pak podporují růst nervových noradrenergních a serotonergních vláken a poskytují jim ochranu (Höschl, 1998; Fišar a Raboch, 2011; Fujáková a Kopeček, 2012; Höschl, 2015; Honzák *et al.*, 2022).

V depresi je narušena rovnováha v oblasti autonomního nervového systému, jehož hlavní funkcí je udržet vnitřní integritu organismu a řídit děje, jako je srdeční a dechová činnost, trávení, sexuální funkce, vylučování potu a další. Systém je v nerovnováze, výrazně převažují funkce sympatiku nad parasympatikem, což narušuje stresovou osu: hypothalamus – hypofýza – adrenální žlázy. Tělesné pochody (např. trávení) probíhají náročněji, což vyvolává únavu a vyčerpání. Vnitřní rytmy, cirkadiánní i další, upravující spánek, tzn. dobu odpočinku a homeostatických mechanismů, i bdění (tělo je ráno připravováno stresovými hormony na zátěž) jsou v depresi „rozsypané“, což jen umocňuje již uvedené obtíže).

Významnou roli u deprese zcela jistě hraje také genetická predispozice, Dosud není zcela jasné, které všechny geny se na patofyziologii psychiatrických onemocnění (včetně depresivního) podílejí. Mluví se o tzv. „depresivní vloze“. U potomků depresivních jedinců je vyšší pravděpodobnost, že touto depresí také onemocní. Není však možné jasně rozlišit, do jaké míry je příčinou genetický přenos a do jaké míry vliv rodinného prostředí a výchovy.

Odborná literatura uvádí souvislost mezi depresí a bolestí. U depresivních jedinců bylo detekováno zvýšené množství látky P (pain – substance; mediátor bolesti) v mozkomíšním moku. Bylo zjištěno, že antagonisté látky P vykazují antidepressivní účinky (Höschl, 1998; Honzák *et al.*, 2022).

V posledních desetiletích se vědci intenzivně zabývají vlivem střevního mikrobiomu na lidské zdraví, a to včetně souvislosti s depresí. Působky bakteriálních buněk, jichž žije ve střevě 10-krát více než je buněk našeho těla, předávají informace bohatým nervovým zakončením v oblasti střev a břicha, což je jen jeden z mnoha způsobů komunikace střevních mikroorganismů s naším organismem. Stav nerovnováhy (dysbióza) ve střevním mikrobiomu tak může mít vliv na různá onemocnění, např. psychiatrická, neurodegenerativní (Parkinsonova a Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza apod.), na depresi či poruchu autistického spektra. Pro takové mikroorganismy střevního mikrobiomu, které mají vliv na fungování mozku, se používá název „psychobiotika“.

Depresi může vyvolávat i nedostatek slunečního záření. Takové stavy se u citlivých jedinců objevují na podzim a v zimě jsou označovány jako sezónní afektivní porucha (Češková a Šilhán, 2020; Honzák *et al.*, 2020).

U vitamínu skupiny B, kyseliny listové, je prokázán vliv dostatku/nedostatku jeho biologicky aktivní formy v souvislosti s depresí. Pouze folát v této formě je schopen projít hematoencefalitickou bariérou do centrální nervové soustavy. Tato látka ovlivňuje regeneraci tetrahydrobiopterinu, který je kofaktorem syntézy monoaminů (serotoninu, noradrenalinu a dopaminu), snižuje zánět v oblasti nervové soustavy a přispívá k jejímu zdraví. Kyselina listová, přijatá v potravě, je na tuto aktivní formu přeměňována pomocí enzymů, jež jsou kódovány geny MTHFR (methylenetetrahydrofolát reduktáza), MTR (methionin syntáza) a MTRR (methionin syntáza reduktáza). Polymorfismy v těchto genech mohou být důvodem, proč tyto enzymy nefungují správně a organismu chybí bioaktivní forma folátu. Prospěšnost doplňkové léčby L-folátem u pacientů, nereagujících adekvátně na léčbu AD, byla ověřena řadou studií a doporučují ji například British Association for Psychopharmacology a American Psychiatric Association (v dávce 7,5 – 15 mg, což je dávka několikanásobně převyšující doporučenou denní dávku – pozn. aut.). Největší efekt byl pozorován u pacientů se zjištěným nedostatkem kyseliny listové, u pacientů s detekovaným polymorfismem výše uvedených genů, u pacientů se zjištěnými zvýšenými hodnotami markerů probíhajícího zánětu a u pacientů s vysokým BMI (obezitou) (Shelton *et al.*, 2013; Jain *et al.*, 2019; Kandler a Lam, 2019).

Potvrzena byla také souvislost depresivního onemocnění s chronickým zánětem, a to obousměrně. Zánět zintenzivňuje projevy deprese jako špatnou náladu, únavu, anhedonii, potíže se spánkem, snížení prahu bolesti a zhoršení kognitivních funkcí. Deprese může snižovat senzitivitu imunitního systému ke glukokortikoidům, jež působí protizánětlivě, a tak vlastně zánětlivý proces podporovat. Navíc, při depresivním onemocnění v důsledku porušené rovnováhy sympatiku/parasympatiku, zvýšené hladiny adrenalinu a noradrenalinu a snížené hladiny acetylcholinu dochází k vyplavování zánětlivých modulátorů z imunitních buněk (Jain *et al.*, 2019; Češková a Šilhán, 2020).

Kromě biologických faktorů se na vzniku deprese podílejí i faktory které bych nazvala jako osobnostní (temperament a charakter člověka), rodinné a společenské. Některé osobnostní a charakterové rysy, jako například perfekcionismus, rigidita, nízké sebehodnocení, sklon k závislostem, nízká tolerance stresu, vytvářejí predispozici k depresi či dalším psychiatrickým onemocněním (např. úzkostným poruchám) nebo poruchám osobnosti.

Na tyto dispozice mohou nasedat stresující a negativní životní události. Čím dříve ve vývoji jedince se tyto vlivy objeví, tím větší je jejich dopad, např. při ztrátě rodičů v raném dětství, zneužívání jak fyzickém, tak i psychickém. Pokud dítě nezažívá v dětství bezpodmínečné přijetí a lásku, je „zaděláno“ na problémy, a to nejen depresivního rázu. Stejně tak ke svému životu nutně potřebuje i hranice. V dospívání poté jedinec hledá svou identitu, vyrovnává se se svou sexualitou a hledá své místo ve společnosti, v profesi, což je pro mnoho dnešních teenagerů i adolescentů velmi nelehký úkol. Adolescence je životním obdobím s největším rizikem sebevražd. Vyrovnat se se stárnutím a vlastní smrtelností je další úkol, jenž člověka čeká v pozdějším věku a také v tomto životním období existuje zvýšené riziko deprese.

Bez ohledu na uvedená období života, která s sebou nesou zvýšené nároky na duševní odolnost jedince, mohou přicházet a nevyhnutelně přicházejí životní zkoušky, které mohou vyvolat tzv. exogenní depresi (deprese z vnějších příčin) i u jinak zdravého a vyrovnaného jedince. Jedná se např. o úmrtí blízkých, zvláště je-li tragické, ztráta zaměstnání, finanční nesnáze, rozpad vztahu apod. Jedinec může reagovat nejen depresí, může se spustit jiné psychické onemocnění či onemocnění somatické. A naopak, závažné somatické onemocnění může být opět spouštěčem deprese (Höschl, 1998; Raboch a Červený, 2018; Honzák *et al.*, 2022).

1.4 Léčba deprese

Kromě farmakologické léčby deprese, jíž se věnuji v následující kapitole, existují další léčebné možnosti.

Jako doplněk farmakologické léčby je doporučována psychoterapie. Uvádí se, že doplnění farmakologické léčby psychoterapií je účinnější než samotná farmakologická léčba (Raboch a Červený, 2018; Češková a Šilhán, 2020; Honzák *et al.*, 2022) .

Stále používanou alternativou k farmakologické léčbě je elektrokonvulzivní terapie (ECT), při které je pacient (premedikovaný myorelaxancii) vystaven účinkům stejnosměrného elektrického proudu. To způsobí přenastavení řídicích mechanismů v oblasti nervových spojení. ECT je veřejností stále považována za kontroverzní, i když v dnešní době je velmi bezpečná a její účinnost je vysoká. Obdobná je o něco méně razantní (a také o něco méně účinná) opakovaná magnetická stimulace mozku.

Snížená funkce štítné žlázy (hypotyreóza) může stát za depresí (častěji žen a seniorů) a stává se, že po substituční léčbě tito lidé ožijí a „rozkvetou“. Stejně tak (díky již zmíněné provázanosti nervového, hormonálního a dalších tělních systémů) může být depresivní nesoulad způsobený hormonální nerovnováhou, ať už jde o poporodní depresi – „baby blues“ či o (zdánlivě banální) těžký průběh premenstruačního syndromu.

Sezónní deprese (sezónní afektivní porucha), je jako jeden z mála typů deprese dobře ovlivnitelná fototerapií, při které se používají lampy vydávající světlo co nejpodobnější světlu slunečnímu. Existují i další, alternativní způsoby léčby deprese, které mohou pomoci, a to např. akupunktura, ergoterapie, arteterapie, muzikoterapie či balneoterapie (Höschl, 1998; Raboch a Červený, 2018; Češková a Šilhán, 2020; Honzák *et al.*, 2022).

Pro úplnost dodám několik způsobů – ne přímo léčby, ale vyzkoušených postupů, jak nemoc příznivě ovlivnit. Důležitá je vyvážená strava (pokud možno s převahou čerstvých či čerstvě připravovaných potravin), s dostatkem nejen hlavních živin, ale i mikronutrientů, esenciálních aminokyselin, minerálů, vitaminů, probiotik a prebiotik (viz vliv střevního mikrobiomu – viz kapitola 1.3). Toto pochopitelně platí nejen pro pacienty s depresí či jiným psychiatrickým onemocněním, ale pro všechny, kdo se potýkají s nějakou nemocí a z hlediska prevence samozřejmě i pro všechny ostatní. V souvislosti s depresí je známý například význam aminokyseliny tryptofanu, hořčičku, vitaminů skupiny B či omega-3 mastných kyselin (Raboch a Červený, 2018; Češková a Šilhán, 2020).

Samostatnou zmínku zaslouží i nezbytnost dostatečné hydratace organismu. Uvádí se, že u seniorů, kteří mívají snížený pocit žízně, mohou být stavy zmatenosti způsobeny pouhým nedostatkem tekutin (Dreher, 2017).

Nakonec bych chtěla zdůraznit i pozitivní vliv pohybových aktivit, cvičení a fyzické práce, jakkoli to zní jednoduše. Pro člověka trpícího depresí ovšem vůbec není jednoduché se k takové činnosti přimět. Některá léčebná zařízení dokonce nahrazují léčbu AD náročnou fyzickou aktivitou a uvádějí dobré výsledky (Raboch a Červený, 2018; Češková a Šilhán, 2020; Honzák *et al.*, 2022).

2 Farmakologická léčba deprese

Psychofarmaka jsou velmi často předepisovanými léčivými přípravky a v jejich rámci jsou nejvíce předepisována AD (Suchopár *et al.*, 2016), (další psychofarmaka jsou anxiolytika, sedativa, antipsychotika, antiepileptika, stabilizátory nálady, kognitiva a nootropika). Léčba deprese pomocí AD představuje nejúčinnější způsob léčby (s výjimkou závažných případů jako je např. těžká psychotická deprese, kdy je doporučována pro vyšší efektivitu ECT) (Dreher, 2017; Mohr *et al.*, 2017; Češková a Šilhán, 2020; Honzák *et al.*, 2022), který je současně nejčastěji indikovaný, intenzivně studovaný a v neposlední řadě i nejvíce ekonomicky náročný. Farmaceutický průmysl také díky psychofarmakům, potažmo AD patří mezi nejvíce se rozvíjející průmyslová odvětví. Ve vyspělých zemích spotřeba AD neustále roste, ČR nevyjímaje. AD předepisuje lékař na základě předchozí zkušenosti pacienta (pokud byl již dříve AD léčen), klinického obrazu pacienta, jeho dalších přidružených onemocnění a na základě svých vlastních zkušeností. Lékem první volby při léčbě deprese jsou SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Více než 30 % pacientů vykazuje nedostačující odpověď na léčbu při první indikaci AD. Pokud léčba do 2 – 3 týdnů nezabírá, je možné zvolit některý z přístupů: zvyšuje se dávka AD, AD se kombinují, nasazuje se jiné AD – často se volí multimodální AD (MMA) – tato ovšem může předepsat pouze psychiatr, neurolog nebo sexuolog, někdy je stávající AD doplněno antipsychotikem druhé generace (quetiapin, viz kapitola 2.2), antikonvulzivem či protizánětlivými léky (Dreher, 2017; Mohr *et al.*, 2017; Raboch a Červený, 2018; Češková a Šilhán, 2020).

AD jsou užívána k léčbě deprese od 50. let minulého století. Látky (primárně určené k léčbě jiných onemocnění a stavů) s antidepressivními účinky byly známy již dříve, stejně tak jsou AD užívána i pro jiné indikace než deprese. Jde o tzv. off label léčbu, příkladem může být léčba insomnie, úzkostných, bolestivých nebo agitovaných stavů, závislosti, sexuálních poruch, poruch osobnosti či poruch příjmu potravy (Fujáková a Kopeček, 2012; Dreher, 2017; Mohr *et al.*, 2017; Češková, 2019; Honzák *et al.*, 2022).

Nicméně léčba psychofarmaky s sebou nese i problematické jevy, jako je rostoucí počet osob, které nadužívají/zneužívají potenciálně návyková psychofarmaka. Nejčastěji se jedná o opioidní analgetika, benzodiazepiny a psychostimulancia. Někdy je společensky přijatelnější užívat léky předepsané lékařem (a odzkoušené

farmaceutickými firmami), než užívat návykové látky získané nelegálně. Byl nalezen vztah mezi užíváním stimulantů, AD a antipsychotik. V současnosti je sledován jev nazývaný „doctor shopping“ – získávání stejných či podobných preparátů od různých lékařů (Brožková, 2022).

2.1 Druhy AD podle mechanismu účinku

Pro popis jednotlivých skupin AD jsem čerpala z těchto zdrojů: Fišar a Raboch, 2011; Fujáková a Kopeček, 2012; Höschl, 2015; Dreher, 2017; Mohr *et al.*, 2017.

1. TCA – tricyklická a TeCA – tetracyklická AD

TCA/TeCA (název je odvozen z chemické struktury – tricyklická, tetracyklická) AD blokují zpětné vychytávání monoaminů (serotoninu, noradrenalinu, dopaminu) ze synaptické štěrbiny a tím udržují jejich vyšší koncentraci. Současně ovlivňují další receptorové systémy. V ČR jsou schváleny a předepisovány preparáty s následujícími účinnými látkami: amitryptilin, nortriptylin, imipramin, dosulepin, klomipramin – TCA a maprotilin – TeCA.

2. IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

Enzymy monoaminoxidázy A i B, přítomné na mitochondriálních membránách neuronů CNS, degradují monoaminy serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin a další. Léky z této skupiny monooxidázu blokují a zamezují tak degradaci uvedených monoaminů, zvyšují tedy jejich dostupnost v presynaptických zakončeních. Při dlouhodobém podávání IMAO se rovněž snižuje počet β -adrenergických receptorů (tyto receptory přednostně váží adrenalin). V ČR předepisovaný moklobemid inhibuje monoaminoxidázu A reverzibilně, takovéto látky jsou označovány RIMA (reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy typu A). Starší preparáty blokovaly enzym ireverzibilně, měly silnější antidepresivní účinek, ale také více nežádoucích účinků a potenciálních rizik jako např. hypertenzní krize, migrény v důsledku blokace inaktivace tyraminu (ten je odvozen z tyrosinu, přijímaného v potravě) a hepatotoxicita.

3. SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Tato velmi často předepisovaná AD působí několika cestami. Blokují serotoninový transportér (SERT), což znamená nejprve zvýšení aktivace postsynaptických 5-HT_{1A} (hydroxytryptaminových) receptorů. Tyto inhibiční serotoninové receptory působí snížení

uvolňování serotoninu do synaptické štěrbině. Při jejich déletrvající aktivaci dochází k jejich desenzibilizaci a naopak ke zvýšení uvolňování serotoninu do synaptické štěrbině. Zpětné vychytávání serotoninu je tedy inhibováno v důsledku jeho vyšší koncentrace v synaptické štěrbině. Jedná se o nejčastěji užívaná AD v ČR s následujícími účinnými látkami: citalopram, escitalopram, fluvoxamin, paroxetin a sertralin.

4. SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SNRI stejně jako předešlé SSRI blokuje zpětné vychytávání serotoninu a navíc i noradrenalinu současně s obdobným působením na receptory těchto neurotransmiterů jako SSRI. V ČR jsou schváleny a předepisovány tyto SNRI: venlafaxin a duloxetin.

5. NaSSA – noradrenergní a specifická serotoninergní AD

Tato AD působí na noradrenergní neurony, na kterých blokuje receptory pro noradrenalin (α_2 -adrenoreceptory) a navyšují tak jeho uvolňování a současně obdobným způsobem blokuje α_2 -adrenoreceptory na serotoninergních neuronech a navyšují tak uvolňování serotoninu. Dále blokuje i postsynaptické receptory (5-HT_{2A} a 5-HT₃). V ČR jsou k dispozici tato NaSSA: mirtazapin a mianserin.

6. SARI – serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání

Tento druh AD blokuje receptory, v největší míře serotoninové 5-HT_{2A/2C} a současně noradrenalinové α_1 - a α_2 -adrenoreceptory, slabě také inhibuje zpětné vychytávání serotoninu. Částečně inhibuje i zpětné vychytávání noradrenalinu. V ČR je k dispozici pouze jediný lék s tímto mechanismem účinku, a to trazodon, šesté nejčastěji předepisované AD (v ČR).

7. NDRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

Do této skupiny se řadí účinná látka bupropion, jež selektivně vychytává noradrenalin a dopamin. Má minimální vliv na transport serotoninu.

8. NRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu

Tyto látky inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu. Původně byly vyvinuty jako AD, dnes se atomoxetin užívá k léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).

9. MASSA – melatoninerní antagonisté

Účinná látka agomelatin je agonistou melatoninových receptorů MT₁ a MT₂, čímž podporuje spánek, synchronizuje cirkadiánní rytmy a působí antidepresivně. Je zároveň antagonistou receptoru 5-HT_{2C}, který inhibuje uvolňování noradrenalinu a dopaminu. Dále například propojuje serotoninerní a dopaminerní systém.

10. MMA – multimodální AD

Tento druh AD kombinuje více mechanismů účinku a působí na více farmakologických cílů. Jediným zástupcem MMA v ČR je vortioxetin. Je antagonistou serotoninových receptorů 5-HT_{3A}, 5-HT₇, 5-HT_{1D}, aktivuje 5-HT_{1B} receptory. Slabě blokuje SERT. Ovlivňuje i další neurotransmitery (noradrenalin, dopamin, glutamát a acetylcholin).

11. AD s jiným mechanismem účinku

Do této skupiny je možné zařadit tianeptin, jenž působí na glutamátergních neuronech, fytofarmakum třezalku (*Hypericum perforatum*), která slabě inhibuje zpětné vychytávání monoaminů, GABA a glutamátu a dále AD podávané v zvláštním režimu jako je esketamin (viz kapitola 3.2), antagonist glutamátergních receptorů.

2.2 Další preparáty s antidepresivním účinkem

Antidepresivní účinky vykazují i další léčiva, nezařazená jako AD. Pro účely této práce zmíním antipsychotikum quetiapin. Tato látka zvyšuje serotoninovou a noradrenalinovou transmissi a má antidepresivní účinky jak v monoterapii, tak v kombinaci s dalšími AD (potencuje jejich účinek) (Höschl, 2015; Dreher, 2017; Mohr *et al.*, 2017; Češková a Šilhán, 2020).

2.3 Užívání AD – situace v ČR

Účinné látky AD a názvy registrovaných přípravků v ČR jsou shrnuty v Tabulce č. 1.

Tabulka č. 1: Účinné látky AD, obchodní označení přípravků, registrovaných v ČR

účinná látka	firemní názvy přípravků na trhu v ČR
AGOMELATIN	AGOMELATINE GLENMARK, AGOMELATINE G.L.PHARMA, AGOMELATINE MYLAN, AGOMELATIN +PHARMA, AGOMELATIN ZENTIVA, VALDOXAN
AMITRIPTYLIN	AMITRYPTILIN SLOVAKOFARMA
BUPROPION	BUPROPION NEURAXPHARM, BUPROPION +PHARMA, ELONTRIL, MYSIMBA, WELARD
CITALOPRAM	CITALEC, CITALOPRAM AUROVITAS, CITALOPRAM ORION, CITALOPRAM +PHARMA, CITALOPRAM TEVA, CITALOPRAM VITABALANS, PRAM, SEROPRAM
DOSULEPIN	PROTHIADEN
DULOXETIN	CYMBALTA, DOLYXAN, DULASOLAN, DULOXETINE LILLY, DULOXETIN MYLAN, DULOXETIN +PHARMA, DULOXETINE ZENTIVA, DULSEVIA, ONELAN, YENTREVE
ESCITALOPRAM	CIPRALEX, DEPRESINAL, ELICEA, ELICEA ORO TAB, ESCIRDEC NEO, ESCITALOPRAM ACCORD, ESCITALOPRAM GRINDEKS, ESCITALOPRAM MEDREG, ESCITALOPRAM NEURAXPHARM, ESCITALOPRAM +PHARMA, ESCITALOPRAM TEVA, ESCITALOPRAM VIATRIS, ESCITIL, ESOPREX, ESTAN, ITAKEM, MIRAKLIDE
ESKETAMIN	SPRAVATO
FLUOXETIN	DEPREX, FLUOXETINE AUROVITAS, FLUOXETIN PHARMCONSUL, FLUOXETINE VITABALANS, FLUZAK, MAGRILAN
FLUVOXAMIN	FEVARIN
IMIPRAMIN	MELIPRAMIN
KLOMIPRAMIN	ANAFRANIL, ANAFRANIL SR
MAPROTILIN	LUDIOMIL (momentálně se na českém trhu nevyskytuje)
MIANSERIN	LERIVON
MIRTAZAPIN	ESPRITAL, MIRTAZAPIN AUROVITAS, MIRTAZAPIN MYLAN, MIRTAZAPIN +PHARMA, MIRTAZAPIN SANDOZ, MIRTOR, MIRZATEN, MIRZATEN ORO TAB
MOKLOBEMID	AURORIX
NORTRIPTYLIN	NORTRILEN
PAROXETIN	ARKETIS, PAROLEX, PAROXETIN AUROVITAS, PAROXETIN +PHARMA, PAROXINOR, REMOOD, SEROXAT
SERTRALIN	ADJUVIN, ASENTRA, SERTIVAN, SERTRALIN AKTAVIS, SERTRALINE ACCORD, SERTRALINE MEDREG, SERTRALIN AUROVITAS, SERTRALIN KRKA, SERTRALIN MYLAN, SERTRALIN VIPHARM, SERTRALIN ZENTIVA, SETALOFT, STIMULOTON, ZOLOFT
TIANEPTIN	COAXIL
TRAZODON	AZONEURAX, TRITTICO AC, TRITTICO PROLONG
TŘEZALKOVÁ NAŤ	SPECIES NERVINAE PLANTA, TŘEZALKOVÁ NAŤ, TŘEZALKA APOMEDICA
VENLAFAXIN	ARGOFAN, EFECTIN ER, ELIFY, OLWEXYA, VELAXIN, VENLAFAXIN MYLAN
VORTIOXETIN	BRINTELLIX

Zdroj: Mohr *et al.*, 2017; SÚKL: Přehled léčiv (, č. 5); vlastní zpracování

2.4 Skladba a množství předepisovaných antidepressivních přípravků v ČR

Z veřejně dostupných databází Státního úřadu pro kontrolu léčiv (SÚKL) jsem sestavila přehled předepsaných definovaných denních dávek (DDD) AD v ČR v posledních pěti letech (2019 – 2023) viz Přílohy č. 1 – 5.

Je třeba poznamenat, že uváděné množství AD v DDD není zcela totožné s množstvím, které pacienti skutečně užívali. Některé léky mohly zůstat nevyužity (například při přechodu na jiný lék a nedobráním původního, či při jeho vysazení, nebo mohla být důvodem expirace preparátu), pacienti mohli užívat i nižší či vyšší dávky než jsou DDD. Stávají se i případy, kdy si pacient nechá předepsat AD, aby „vyhověl“ lékaři a neuzívá je – třeba proto, že se cítí lépe, když se mu lékař věnuje (Honzák *et al.*, 2022). Nicméně pouze takto je možné hodnotit spektrum předepisovaných AD, najít nejvíce předepisované přípravky a poznat celkový nárůst užívaných AD. Celkové množství předepsaných DDD AD je uvedeno v Tabulce č. 2.

Tabulka č. 2: DDD AD v ČR 2019 - 2023, podíl obyvatel užívajících AD

	2019	2020	2021	2022	2023
DDD AD celkem*	249 895	256 236	271 027	287 869	299 731
počet obyvatel ČR*	10 690	10 700	10 520	10 800	10 880
počet dní v roce	365	366	365	365	365
podíl obyvatel**	0,0640	0,0654	0,0706	0,0730	0,0755
podíl obyvatel v %	6,40	6,54	7,06	7,30	7,55

Vysvětlivky: * počty v tisících; ** podíl obyvatel celoročně užívajících jedno AD
Zdroj: SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky (internetový zdroj č. 2); Obyvatelstvo (internetový zdroj č. 6); vlastní zpracování

Pro přesnější představu jsem počty DDD v jednotlivých letech dělila počtem dnů v příslušném roce a počtem obyvatel ČR v daném roce. Výsledkem je počet DDD předepsaných na jednoho obyvatele ČR během jednoho dne, neboli jak velká část obyvatel (včetně novorozenců a dětí) užívala po celý rok jedno AD v předepsané denní dávce. Tento výpočet pochopitelně nebere v úvahu, že někteří pacienti mohou souběžně užívat i více AD. Je zřejmé, že spotřeba AD v ČR v posledních pěti letech stoupala nejen v absolutních číslech, ale rostl i podíl osob užívajících AD.

Co se týče spektra předepisovaných AD, je SÚKlem reportováno 24 - 25 účinných látek v posledních pěti letech. V Tabulce č. 3 jsou účinné látky seřazeny sestupně dle celkového počtu předepsaných DDD za posledních 5 let.

Tabulka č. 3: Objemy AD dle účinných látek (v DDD) – souhrn ČR za roky 2019 –2023

DDD 2019-2023 (v tisících)	účinná látka	AD skupina
349 449	SERTRALIN	SSRI
334 286	ESCITALOPRAM	SSRI
167 083	CITALOPRAM	SSRI
157 066	VENLAFAXIN	SNRI
100 582	MIRTAZAPIN	NaSSA
80 227	TRAZODON	SARI
42 693	PAROXETIN	SSRI
37 707	VORTIOXETIN	MMA
22 775	FLUOXETIN	SSRI
16 362	AGOMELATIN	MASSA
8 295	AMITRIPTYLIN	TCA
7 333	TIANEPTIN	jiné AD
7 232	DOSULEPIN	TCA
6 467	BUPROPION	NDRI
5 576	DULOXETIN	SNRI
5 531	KLOMIPRAMIN	TCA
5 397	MOKLOBEMID	RIMA
4 105	FLUVOXAMIN	SSRI
936	MIANSERIN	NaSSA
627	NORTRIPTYLIN	TCA
556	IMIPRAMIN	TCA
73	MAPROTILIN	TeCA

Zdroj: SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na účinné látky (internetový zdroj č. 2); vlastní zpracování

V tabulce č.3 nejsou zahrnuty poslední dvě uváděné účinné látky **třezalková nat'** a **esketamin**, u kterých SÚKL neuvádí počty DDD, případně je uvádí jen v některých kvartálech a letech. Esketamin se začal v přehledech objevovat od r. 2021. Jedná se o registrované léčivo, jehož účinná látka působí jako antagonist N-methy-D-aspartát receptoru, který ovlivňuje mozkovou aktivitu. Látka působí multimodálně. V současné době je podávána i jako jednorázově užívané AD v rámci tzv. ketaminem asistované psychoterapie (Češková a Šilhán, 2020; Dragašek, 2021), viz také kapitola 3.2.

Pořadí 22 účinných látek s antidepresivním účinkem uvedených v Tabulce č. 3 se v průběhu let (ani v rámci čtvrtletí) téměř neměnilo. U prvních deseti uvedených látek je toto pořadí naprosto neměnné.

Je patrné, že co do předepisovaného množství stále vedou AD ze skupiny SSRI. Jsou

při léčbě deprese lékem první volby. Nicméně vyšší účinnost vykazují léky ze skupiny SNRI a NaSSA s duálním účinkem. TCA jsou v současnosti předepisována řádově méně. Jedná se o starší preparáty s častějšími NÚ, stále však mají své místo v léčbě určitých pacientů (Dreher, 2017).

Z údajů SÚKLu (viz Přílohy č. 1 - 5) je možné vysledovat několik málo trendů:

1. Bupropion: spotřeba neustále roste, postupně v letech 2019 – 2023 bylo předepsáno: 867 960 DDD, 1 017 555 DDD, 1 276 680 DDD, 1 538 850 DDD a 1 755 720 DDD. Toto AD bývá dobře tolerováno, navíc má také pozitivní efekt při léčbě obezity, při odvykání kouření a nevyvolává sexuální dysfunkce.
2. Spotřeba přípravků s účinnou látkou mianserin mírně roste.
3. Klesá spotřeba přípravků s účinnou látkou klomipramin. Důvodem může být to, že se jedná o tricyklické AD, tedy již překonané, nahrazované modernějšími preparáty.

3 Farmakokinetika psychofarmak

3.1 Co ovlivňuje fungování a metabolismus psychofarmak?

Fungování každého jednotlivého psychofarmaka závisí na mnoha faktorech. Na straně léku je tu samotná účinná látka v určité dávce a s určitým mechanismem působení (farmakodynamikou). Na straně pacienta ovlivňují fungování léku charakteristiky jako je např. věk, pohlaví a rasa. Dále také další užívané léky (ať už se jedná o psychofarmaka či léky z jiných lékových skupin), kondice organismu, stav eliminačních orgánů (jater a ledvin), stav imunitního systému a přítomnost komorbidit (další souběžná onemocnění). Vliv má i životní styl pacienta, zejména dieta.

Farmakokinetiku psychofarmak (jejich osud v organismu) pak určují následující proteiny: enzymy, které se podílejí na biotransformaci léčiv, kromě enzymů CYP – viz kapitola 3.2, např. katechol-O-methyl transferáza (COMT) nebo MTHFR. Dalšími proteiny, jejichž funkce má vliv na osud léku, jsou transportéři - přenašeči. Na nich se léčivo a jeho degradačními produkty přenášejí distribučními prostory, jsou to například multidrug resistance protein (MDR) a multidrug-associated protein (MPR), v případě AD/psychofarmak se jedná o SERT, transportéry dopaminu, adrenalinu a další. Cílovými strukturami jsou pro biotransformované léčivo receptory (HT, MT), přičemž záleží nejen na jejich struktuře, ale i množství (Barteček, 2012; Řežábková, 2020).

Farmakogenomika může pomoci optimalizovat farmakologickou léčbu deprese i dalších onemocnění. Znalost metabolického typu v souvislosti s daným lékem umožňuje lépe předvídat, jaký má daný jedinec potenciál ovlivňovat účinek léku a jeho NÚ.

3.2 Enzymy cytochromu P450

Jedná se o superrodinu enzymů CYP, vytvářených převážně v játrech (najdeme je ale také ve střevě, ledvinách, plicích a placentě), které se podílejí z více než 90 % na 1. fázi biotransformace nejen léčiv, ale i hormonů, vitamínů, toxických látek i látek přírodních. Chemicky jsou to proteiny obsahující hemové jádro, přičemž pracují jako monooxygenázy. Přibližně 75 % farmak (včetně psychofarmak) je v 1. fázi metabolizováno CYP enzymy. Dosud jich bylo objeveno 57, největší podíl na biotransformaci léků mají tyto: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a CYP3A5. Jmenované enzymy (kromě CYP2C8) se také nejvíce

účastní metabolismu v současnosti užívaných AD (Fujikura, 2015; Rendic a Guengerich, 2015; Lee *et al.*, 2024). Katalyzují reakce, které činí substrát/léčivo ve vodě rozpustnějším. Díky tomu, že nesou polární a tedy hydrofilní skupinu, usnadňují tak jeho eliminaci vylučovacím systémem nebo mohou katalyzovat přeměnu substrátu na aktivní formu, která vykazuje terapeutické účinky.

Činnost enzymů cytochromu P450 je ovlivňována, jak soutěžením různých substrátů o jejich vazebná místa, jejich inhibicí, nebo naopak indukci, zvýšením jejich syntézy. Takto působí velké množství nejrůznějších látek, od grapefruitové šťávy, kofeinu, zeleného čaje, nikotinu a alkoholu až po další užívaná léčiva. Například enzym CYP2D6 je inhibován substancemi sezamu, kurkumy, lotosu apod. (Rendic a Guengerich, 2015; Nofziger *et al.*, 2020; Gilani a Casagnol, 2024; Lee, 2024).

Tabulka č. 4 uvádí přehled enzymů CYP, určujících metabolismus AD užívaných v ČR.

Tabulka č. 4: Cesta eliminace enzymy cytochromu P450 u účinných látek AD

účinná látka	cesta eliminace enzymy cytochromu P450						
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5
AGOMELATIN	xxx		x	x			
AMITRIPTYLIN				x	x	x	
BUPROPION		x					
CITALOPRAM				x	x	x	
DOSULEPIN					x		
DULOXETIN	x				x		
ESCITALOPRAM				xx	x	xx	
FLUOXETIN					x		
FLUVOXAMIN					x		
IMIPRAMIN	x		x	x	x	x	
KLOMIPRAMIN	x			x	x	x	
MAPROTILIN	x				xx		
MIANSERIN					x		
MIRTAZAPIN	x				x	x	
MOKLOBEMID			x		x		
NORTRIPTYLIN					x		
PAROXETIN					x		
SERTRALIN		xx		x	x	x	
TIANEPTIN							
TRAZODON						x	
VENLAFAXIN					x	x	
VORTIOXETIN					xx	x	x

Pozn: xx (xxx): značí významnější cestu eliminace

Zdroj: Mohr, 2017; Pharmacogenomics Knowledgebase (internetový zdroj č. 4)

V tabulce nejsou uvedeny účinné látky AD tianeptin a esketamin. Tianeptin je odbouráván cestou β – oxidace a není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (Mohr, 2017). Esketamin nepatří mezi běžně užívaná AD. Je určen jako doplněk léčby pro farmakorezistentní formy deprese, je metabolizován enzymy CYP2B6 a CYP3A4 (Mohr, 2017; Češková a Šilhán, 2020; Dragašek, 2021).

3.3 Genetický polymorfismus CYP genů a jeho vliv na účinnost a NÚ psychofarmak

Enzymy superrodiny CYP jsou kódovány 57 geny CYP. Tento genový systém je vysoce polymorfní díky často se vyskytujícím variantám genů. Za změny v genetickém materiálu, polymorfismy/mutace, jsou zodpovědné u CYP genů převážně SNP (Single Nucleotide Polymorphism). O SNP mluvíme, pokud v sekvenci DNA došlo k záměně pouze jedné nukleotidové báze. Většina popsanych SNP (83,2 %) je velmi vzácná, s frekvencí výskytu < 0,1 %. Je nutné si uvědomit, že současné algoritmy testování genotypů CYP genů se zaměřují na nejčastěji se vyskytující alelické varianty přičemž není technicky možné detekovat všechny známé varianty (Fujikura, 2015). Dále mohou být alely genů CYP zmnoženy, vyskytují se ve větším počtu kopií označovaném CNV (Copy Number Variant) nebo naopak ztraceny, dojde-li k deleci nukleotidu.

Pro determinaci tak velkého počtu alelických variant na základě SNP je používána tzv. hvězdičková nomenklatura. Příslušná alela je označena hvězdičkou a číslem, např. *CYP2D6*1*, diplotyp jedince pak např. *CYP2D6*1/*4* (Ingelman – Sundberg *et al.*, 2000). Genotyp (diplotyp) se poté projevuje jako fenotyp a tedy schopnost enzymu metabolizovat substrát. U každé popsané alely je zároveň sledováno, jak její výskyt ovlivní funkčnost kódovaného CYP enzymu. U některých enzymů, jako je např. CYP2D6, je příslušné *CYP2D6* alele přiřazena hodnota aktivity tzv. Activity Score (AS). Nulová hodnota AS (AS= 0) znamená přítomnost nefunkční alely, např. *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4* nebo *CYP2D6*5*, hodnota 0,25 přítomnost alely např. *CYP2D6*10*, hodnota 0,5 je typická pro alelu *CYP2D6*41* a dále hodnota 1 (AS = 1) pro normální funkční alely *CYP2D6*1* a *CYP2D6*2*. V některých případech hodnoty AS dosahují až k násobkům 1 např. v případě duplikace nebo další amplifikace alel. Běžně je u diplotypu jedince možné dosáhnout hodnot AS od 0 do 3 a více, přičemž normální aktivitě enzymů odpovídá AS = 2 (znamená přítomnost dvou normálně fungujících alel). Na základě tohoto principu rozlišujeme 2 až 5 kategorií metabolizátorů. Hranice mezi kategoriemi není vždy zcela ostrá, protože ne všechny alely jsou dosud popsány. Kombinací alel s různými

fenotypovými projevy je obrovské množství a AS se ve skutečnosti pohybuje na kontinuální škále (od 0 do 3 a více). Moderní farmakogenomika se snaží o aktualizaci a standardizaci určování metabolických kategorií (Caudle *et al.*, 2020; Baldacci *et al.*, 2023).

Pro CYP2C19 (nečastější alelické varianty *CYP2C19* jsou uvedeny v kapitole 3.4.1) je v současnosti popsáno 5 kategorií metabolizátorů:

1. UM, Ultrarapid Metabolizers neboli ultrarychlí metabolizátoři. Diplotyp představují 2 alely se zvýšenou aktivitou, rychlost metabolizace léčiva je pak nadměrná, dávku užívaného preparátu je potřeba k dosažení léčebného efektu zvýšit,
2. RM, Rapid Metabolizer neboli rychlí metabolizátoři. Jedna alela je asociována s normální aktivitou, jedna se zvýšenou aktivitou, metabolismus příslušných léčiv může být rychlejší, se stejnými důsledky jako u UM,
3. EM, Extenzive Metabolizers/Normal Metabolizers neboli normální metabolizátoři. Tito jedinci jsou nositeli dvou alel s normální funkcí, metabolismus příslušného léku má předpoklady fungovat normálně,
4. IM, Intermediate Metabolizers, neboli střední metabolizátoři. Diplotyp těchto jedinců (heterozygotů) je složen typicky z jedné funkční a jedné nefunkční alely. Metabolismus příslušného léku je zpomalen, mohou být zintenzivněny NÚ léku,
5. PM, Poor Metabolizers, neboli pomalí metabolizátoři. Tito lidé jsou nositeli dvou nefunkčních alel, příslušný lék je metabolizován velmi pomalu, hromadí se v organismu a projevují se jeho NÚ (Zanger a Schwab, 2013, Baldacci *et al.*, 2023).

Pro CYP2D6 (nečastější alelické varianty *CYP2D6* jsou uvedeny v kapitole 3.4.2) jsou v současnosti rozeznávány 4 kategorie metabolizátorů:

1. UM, Ultrarapid Metabolizers neboli ultrarychlí metabolizátoři. U jedinců došlo k duplikaci či amplifikaci příslušných genů, rychlost metabolizace léčiva je pak nadměrná, dávku užívaného preparátu je nutné k dosažení léčebného efektu zvýšit,
2. EM, Extenzive Metabolizers/Normal Metabolizers neboli normální metabolizátoři. Tito jedinci jsou nositeli dvou funkčních alel, metabolismus příslušného léku má předpoklady fungovat normálně,

3. IM, Intermediate Metabolizers neboli střední metabolizátoři. Diplotyp těchto jedinců (heterozygotů) sestává typicky z jedné funkční a jedné nefunkční alely, metabolismus příslušného léku je zpomalen, mohou být zintenzivněny NÚ léků.
4. PM, Poor Metabolizers neboli pomalí metabolizátoři. Tito lidé jsou nositeli dvou nefunkčních alel, příslušný lék je metabolizován velmi pomalu, hromadí se v organismu a projevují se jeho NÚ (Zanger a Schwab, 2013; Baldacci *et al.*, 2023).

U CYP2D6 jednotlivým metabolickým kategoriím odpovídají následující hodnoty AS: **UM**: $AS > 2,25$; **EM**: $1,25 \leq AS \leq 2,25$; **IM**: $0 < AS < 1,25$; **PM**: $AS = 0$ (Caudle *et al.*, 2020; Baldacci *et al.*, 2023; Bousman *et al.*, 2023).

Samotná exprese CYP genů podléhá dalším vlivům, například pohlaví jedince nebo těhotenství. Genová exprese může být dále negativně ovlivňována infekcemi (příčemž zde hraje roli produkce cytokinů) nebo zánětlivými stavy organismu obecně (Zanger a Schwab, 2013; Nofziger *et al.*, 2020; Gilani a Cassagnol, 2024).

3.4 Geny CYP2C19, CYP2D6

V této bakalářské práci je sledován vliv genových polymorfismů v genech CYP2C19 a CYP2D6 na farmakologickou léčbu psychofarmaky (na její účinnost a NÚ). Enzymy kódované těmito geny jsou odpovědné za metabolismus velkého počtu léků, včetně psychofarmak a AD. Velká část pacientů, kteří užívají AD (metabolizovaných CYP2D6 a/nebo CYP2C19) a jsou zatíženi jejich NÚ, a/nebo léčba není dostatečně efektivní, nespádají do kategorie EM/NM (normálních metabolizátorů). Proto je znalost genotypu, nejen v případě těchto dvou genů, velmi přínosná pro pacienty, kteří užívají AD nebo i jiné léky (Kee, 2023; Lee, 2024).

3.4.1 CYP2C19

Gen je lokalizován na chromozomu 10q23.33, v seskupení spolu s geny CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Jeho délka je 92,867 bp, obsahuje 9 exonů. Enzym CYP2C19 se účastní metabolismu cca 10 % předepisovaných léčiv. U genu CYP2C19 již bylo popsáno více než 35 *alel (a jim odpovídající haplotypy).

V evropské populaci je distribuce nejčastěji se vyskytujících alel genu *CYP2C19* následující:

1. *CYP2C19*1* (62,5 %) wild type (wt, normální, nemutovaná) alela s normální aktivitou,
2. *CYP2C19*17* (21,5 %), alela se zvýšenou aktivitou,
3. *CYP2C19*2* (14,7 %), nefunkční alela.

Další alely *CYP2C19* se vyskytují pouze s nízkou frekvencí (méně než 1 %). Více než 90 % detekovaných alel představují tři výše uvedené spolu s alelou *CYP2C19*3* (nefunkční alela) a *CYP2C19*9* (alela se sníženou aktivitou) (Baldacci *et al.*, 2023; PharmGKB Gene-specific Information Tables for *CYP2C19*, internetový zdroj č. 7).

3.4.2 *CYP2D6*

Gen *CYP2D6* je lokalizován na chromozomu 22q13.1-q13.2. Jeho délka odpovídá 92,867 bp a obsahuje 9 exonů. Lokus na chromozomu 22 obsahuje dva další geny, a to *CYP2D7* (nefunkční gen) a *CYP2D8* (pseudogen). Vysoký polymorfismus v *CYP2D6* je důsledkem těsného sousedství vysoce sekvenčně podobných genů. Komplikovanost lokusu v němž jsou přítomny tři uvedené geny je nutno zohlednit i při diagnostice určující genotyp. *CYP2D6* s nejdříve objeveným polymorfismem patří mezi historicky nejdéle a nejvíce studované CYP geny. Enzym *CYP2D6* se účastní metabolismu cca 25 % léčiv. Jedná se o AD, antipsychotika, onkologické léky, analgetika a další. Dosud bylo popsáno přes 170 *alel.

V evropské populaci se nejčastěji vyskytují následující alely:

1. *CYP2D6*1* (28,5 %), normální, wt alela, s normální aktivitou (AS = 1),
2. *CYP2D6*2* (18,5 %), alela s normální aktivitou (AS = 1),
3. *CYP2D6*4* (18,5 %), nefunkční alela (AS = 0),
4. *CYP2CD6*41* (9,2 %), alela se sníženou aktivitou (AS = 0,25),
5. *CYP2D6*9* (9,2 %), alela se sníženou aktivitou (AS = 0,25),
6. *CYP2D6*35* (5,5 %), alela s normální aktivitou (AS = 1),
7. *CYP2D6*5* (2,9 %), nefunkční alela (AS = 0), zde došlo k deleci celého genu, jedinec je vlastně hemi-zygotem,
8. *CYP2D6*3* (1,6 %), nefunkční alela (AS = 0),
9. *CYP2D6*10* (1,6 %), se sníženou aktivitou (AS = 0,25),
10. *CYP2D6*39* (1,4 %), alela s normální aktivitou (AS = 1),

11. *CYP2D6*6* (1,1 %), nefunkční alela (AS = 0),
12. *CYP2D6*34* (1, %), alela s normální aktivitou (AS = 1).

Další alely se vyskytují s frekvencí menší než 1 % (Nofziger *et al.*, 2020; Baldacci *et al.*, 2023; Bousman *et al.*, 2023; PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2D6*, internetový zdroj č. 8).

3.5 Stávající poznatky a doporučení ve vztahu k užívání AD (psychofarmak)

Aktuální informace v oblasti farmakogenomiky poskytuje obsáhlá databáze PharmGKB (The Pharmacogenomics Knowledge Database), bezplatně dostupná na internetu na adrese: pharmgkb.org. V této obsáhlé databázi je možné vyhledávat, na základě znalosti účinné látky a/nebo genu a jeho varianty, detailní informace o typu metabolismu, účinnosti, toxicitě, doporučení pro preskripci apod. Lze v ní tedy nalézt také konkrétní doporučení pro léčbu psychofarmaky, která uvádím v Přílohách č. 7 a 8 (PharmGKB: Gene-specific information tables – internetové zdroje č. 7 a 8).

Pro kategorie metabolizátorů obou genů *CYP2C19* i *CYP2D6*, které budou v rámci této BP na základě výsledků genetické analýzy diplotypů stanoveny, již existují v případě některých účinných látek AD tzv. guidelines (doporučené postupy) pro předepisování a dávkování preparátů. Tyto guidelines jsou průběžně doplňovány a aktualizovány dle recentních poznatků. Jedná se zejména o Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC) – informačně jde o zdroj provázaný s již zmiňovanou PharmGKB – se kterým spolupracují následující organizace:

Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (DPWG),
Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS),
French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx)
a U.S. Food & Drug Administration (FDA).

Přehled doporučení, která jsou v současné době k dispozici pro užívání AD s účinnými látkami, jež jsou metabolizovány enzymy *CYP2C19* a *CYP2D6*, jsou uvedeny v Přílohách č. 6 a 7 (Hicks *et al.*, 2015; Hicks *et al.*, 2017; Bousman *et al.*, 2023).

4 Metodika, dotazníkové šetření

Pro účely posouzení toho, jak je nasazená léčba AD u pacientů účinná a jak je zatížena NÚ, jsem sestavila dotazník pomocí dotazníkového nástroje Survio o 62 otázkách, podrobně se dotazující na okolnosti onemocnění, užívaná psychofarmaka (i v minulosti), na jejich fungování a pozorované NÚ. Dotazník také zjišťoval další okolnosti, které by mohly mít vliv na léčbu např. nefarmakologické způsoby léčby, věk, tělesná kondice, komorbidity a další medikace (jiná než AD). Podmínkou pro zařazení pacienta do šetření byl věk nad 18 let včetně, užívání psychofarmak minimálně v délce 4 týdnů (proto, aby výskyt NÚ nezkreslovaly příznaky z nasazení). Dotazník obsahuje otázky, jež je možné zodpovědět pomocí výběru z možností a otázky otevřené, na které pacient odpovídá slovně. Otázky dotazníku jsou uvedeny v příloze č. 8 (Dotazník: psychofarmaka – fungování, nežádoucí účinky).

První část dotazníku identifikuje pacienta a zjišťuje základní údaje, jako je jméno, výška a váha. Pacienti s výraznou podváhou či nadváhou/obezitou mohou mít příznaky, jež mohou být chybně přičítány léčbě psychofarmaky. Na druhou stranu samotná ztráta či zvýšení hmotnosti může být nežádoucím účinkem psychofarmak a hmotnosti pacienta by mělo odpovídat i dávkování léků. Následují otázky na diagnózu, výskyt psychiatrických onemocnění v rodině, užívaná psychofarmaka v současné době i v minulosti – včetně důvodu jejich vysazení (pokud je znám), na eventuální další podstupovanou terapii kromě farmakologické. Pacient je dále dotazován, v kolika letech věku se psychiatrické onemocnění objevilo, zda dokáže určit spouštěč onemocnění, trpěli dalšími chronickými chorobami (jakými) a jaké další léky užívá. Dotazník je v této části záměrně podrobný, abych o pacientovi mohla uvažovat v souvislostech.

Další sada otázek zjišťuje, do jaké míry psychofarmaka účinkují a zda je možné považovat léčbu za úspěšnou. Při sestavování otázek jsem se volně inspirovala stupnicemi a testy pro posuzování deprese (Beckova stupnice deprese, internetový zdroj č. 1; Test na depresi (PHQ-9), internetový zdroj č. 9); a dalšími zdroji (Raboch a Červený, 2018; Vitek, 2020; Honzák *et al.*, 2022). Zde jsou otázky kladeny dvěma způsoby. V prvním případě kladná odpověď na otázku svědčí o dobrém psychickém stavu pacienta („Je něco, na co se v budoucnu těším.“). U druhého typu otázek kladná odpověď znamená, že pacient pocítuje příznaky onemocnění („Každodenní úkoly a povinnosti mne vyčerpávají.“). V obou těchto skupinách jsem otázky vyhodnotila pomocí procent,

nakolik bylo odpovídáno ve shodě s položenou otázkou. Nejprve jsem odpovědi obodovala (odpověď „ano“: 2 body, „spíše ano“: 1 bod, „spíše ne“: -1 bod, „ne“: -2 body, „nedokážu určit/nehodí se“ – přiřazeno 0 bodů), viz Příloha č. 9. Nejmenší možný počet získaných bodů byl -34, nejvyšší pak 34 bodů. Tomuto intervalu jsem přiřadila procenta, přičemž 1 bod odpovídá 1,47 %, hodnotě -34 bodů odpovídá 0 %, -24 bodů odpovídá hodnotě 14,7 % atd.

Poslední část dotazníku byla zaměřena na identifikaci NÚ psychofarmak/AD. Při jejich sestavování jsem čerpala z těchto publikací: Češková a Horská, 2019; Janů a Racková, 2006; Vitek, 2020; Strawn *et al.*, 2023; z příbalových letáků AD a v neposlední řadě ze své osobní zkušenosti. Hodnocení bylo podobné jako u hodnocení účinnosti léčby, přiřazovala jsem body za odpovědi – za odpověď „ano“ to byl 1 bod, odpovědi „ne“ či „nevím, netýká se“ byly bez bodu. V případě otázek týkajících se problémů se spánkem (otázka dotazníku č. 57; 6 rozepsaných položek) a otázek na pozorované extrapyramidové syndromy (otázka 58; 6 rozepsaných položek) jsem z důvodu podrobnosti těchto otázek přiřazovala 0,5 bodu. Důvodem je snaha poněkud vyrovnat poměry závažnosti jednotlivých příznaků mezi otázkami velmi podrobnými a obecnějšími (zvýšení hmotnosti: 1 bod, křeče a křečové stavy, záchvaty s poruchou vědomí a křečemi: 1 bod). Maximum (potvrzení všech 38 dotazovaných NÚ) je hodnoceno jako 100 %.

Dotazník byl pacientům odeslán elektronicky v podobě internetového odkazu.

5 Metodika, laboratorní část

5.1 Odběr biologického materiálu

Biologický materiál byl odebrán buď formou bukálního stěru (BS) nebo odběru periferní krve (PK). BS si odebírali po náležitém poučení sami pacienti za použití odběrové soupravy Isohelix SK-2 (1 swab, 1 x 2 ml tube and cap). PK byla pacientům odebírána profesionálním zdravotníkem v síti odběrových míst EUC do zkumavky s protisrážlivým činidlem kyselinou ethylendiamintetraoctovou (EDTA K3).

5.2 Žádanka a Informovaný souhlas – souhlas s genetickým vyšetřením

Současně s odběrem materiálu pacienti vyplnili formuláře „Žádanka pro genetické laboratorní vyšetření“ a „Souhlas s genetickým laboratorním vyšetřením“, ve kterém zároveň rozhodli, zda bude nebo nebude vzorek jejich DNA nadále uchovávan laboratoří GENLABS s.r.o. Oba dokumenty jsou archivovány v laboratoři GENLABS s.r.o.

5.3 Izolace DNA a měření její koncentrace

Izolace DNA z BS i PK byla provedena za použití komerční soupravy GeneAll Exgene™ Clinic SV Mini.

DNA byla z odebraného vzorku izolována dle protokolu doporučeného výrobcem za použití reagensů uvedených v Tabulce č. 5:

Tabulka č. 5: Reagencie použité k izolaci jednoho vzorku DNA

	Objem v µl (izolace z BS)	Objem v µl (izolace z PK)
Proteináza K	25	20
BL pufr	300	200
Ethanol (96 %)	300	200
BW pufr	600	600
TW pufr	700	700
AE pufr	50	50

Při izolaci bylo použito následující vybavení: laminární box (MERCİ), termostat Dry Block Thermostat Biosan, minutka, centrifuga Microspin 12 Biosan, MICROSPIN FV-2400 Biosan a Centrifuge 5415 R Eppendorf. Použitý spotřební materiál: mikrozkušavky o objemu 1,5 ml, kolonky GeneAll type G, sběrné zkumavky Collection Tubes 2 ml, pipety Finnipipette Thermo Scientific s rozsahem 20 – 200 µl a 100 – 1000 µl, stojánky, permanentní fix k popisu zkumavek, buničitá vata.

Po izolaci následovalo měření koncentrace DNA pomocí přístroje Quibit 2.0 Fluorometr. Do mikrozkušavky (Quibit Assay Tubes, Invitrogen) bylo napipetováno 198 µl roztoku AccuGreen™ Broad Range ds DNA (BIOTIUM), vytemperovaného na pokojovou teplotu. Tento roztok byl smíchán s 2 µl izolované DNA. Po zvortexování a stočení následovalo měření a zapsání koncentrace získané DNA. Vzorky DNA byly uloženy do mrazáku a uchovány při teplotě - 20 °C.

5.4 Analýza genotypů *CYP2C19* a *CYP2D6*, přiřazení fenotypů

5.4.1 Analýza genotypů - princip

Pro analýzu příslušných genotypů byla použita real-time PCR se systémem FRET (Fluorescenční rezonanční energetický transfer). Principem systému FRET je interakce mezi dvěma molekulami barviva s elektronově excitovanými stavy. Excitace je přenesena z jedné (donorové) molekuly barviva na druhou akceptorovou molekulu barviva, a to bez emise fotonu. Molekuly akceptoru a donoru musí být v blízké vzdálenosti.

Systém FRET tedy využívá pár fluorescenčních sond specificky se vážících na sousedící cílové sekvence. Každá sonda je značena jiným fluochromem (donorová sonda je značena fluochromem na 3' konci, akceptorová sonda na 5' konci). V průběhu PCR sondy hybridizují k cílovým sekvencím. Donorový fluochrom, jenž je excitován externím zdrojem světla, přeneší část své excitační energie na akceptorový fluochrom. Excitovaný akceptorový fluochrom emituje světlo o jiné vlnové délce, které je následně detekováno. Fluochromy jsou vybrány tak, aby se emisní spektrum jednoho překrývalo s excitačním spektrem druhého (FRET sondy, internetový zdroj č. 3).

LightMix Kit pro detekci *CYP 2C192 a *CYP 2C19**3**

Metoda real-time PCR umožňuje detekovat nefunkční alely genu *CYP2C19* *2 a *3 pomocí specifických primerů a oligomerových prób. Výsledkem amplifikační reakce jsou

dva fragmenty o velikosti 133 a 164 bp. Alela *2 je detekována v kanálu 530 a alela *3 v kanálu 640. Příslušné T_m jsou uvedeny v Tabulce č. 9, kapitola 5.4.5.

LightMix Kit pro detekci *CYP 2D6* alely *3, *4 a *5/*5.

Metoda real-time PCR umožňuje přesnou identifikaci nefunkčních alel *3, *4 a stejně tak i homozygotní delecí *5/*5 v genu *CYP2D6*. Principem je amplifikace příslušné části genu v přítomnosti specifických primerů a následná identifikace T_m (tzv. melting points) během analýzy křivky tání. Pro identifikaci alely *3 byl amplifikován fragment o velikosti 317 bp exonu 5 genu *CYP2D6* a použita próba (SingleProbe oligomer) detekovaná v kanále 530 s T_m 60,2 °C v případě přítomnosti wild type (wt) alely a T_m 55 °C v případě delecce 2637delA alely (*3). Pro identifikaci alely *4 byl amplifikován PCR produkt o velikosti 336 bp, který se nachází v oblasti přechodu intron 3 – exon 4, detekován v kanále 640. Pro analýzu křivky tání byla použita hybridizační próba s T_m 56,3 °C pro wt alelu a 64,5°C pro variantní alelu 1934A (*4). V případě delecce celého genu *CYP2D6* (*CYP 2D6* *5/*5) nebyl detekován žádný signál ani v kanále 530 ani 640. Pro potvrzení správného průběhu real-time PCR a přítomnosti DNA v reakci byl současně, pomocí specifických primerů, amplifikován fragment o velikosti 234 bp odpovídající lidskému chemokinovému receptoru typu 5 (hCR5), který byl detekován v kanále 705, jeho T_m byla 48 °C viz Tabulka č. 10, kapitola 5.4.5.

5.4.2 Použité chemikálie

Pro analýzu genotypů *CYP2C19* byl použit LightMix© Kit *CYP 2C19**2 and *CYP 2C19**3 (TIB Molbiol) spolu s LightCycler© FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics).

Složení master mixu pro detekci *CYP2C19**2 a *CYP2C19**3 je uvedeno v Tabulce č. 6.

Tabulka č. 6: Složení master mixu potřebné pro jednu reakci (*CYP2C19*)

Složka master mixu	Objem v μ l
PCR voda	9,4
25 mM roztok Mg^{++}	1,6
LightMix© Kit <i>CYP2C19</i> *2 and <i>CYP 2C19</i> *3	2,0
Roche Master Mix (LightCycler© FastStart DNA Master HybProbe)	2,0
Celkový objem	15,0

Pro analýzu genotypů *CYP2D6* byl použit LightMix[®] Kit for the detection of *CYP2D6* alleles *3, *4 and *5/*5 (TIB Molbiol) spolu s LightCycler[®] FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics).

Složení master mixu pro detekci *CYP2D6**3, *4 a *5/*5 je uvedeno v Tabulce č. 7:

Tabulka č. 7: Složky master mixu potřebné pro jednu reakci (*CYP2D6*)

Složka master mixu	Objem v μ l
PCR voda	9,0
25 mM roztok Mg ⁺⁺	1,6
LightMix [®] Kit for the detection of <i>CYP2D6</i> alleles *3, *4 and *5/*5	2,0
DMSO (dimethylsulfoxid) 100 %	0,4
Roche Master Mix (LightCycler [®] FastStart DNA Master HybProbe)	2,0
Celkový objem	15,0

5.4.3 Přístroje a vybavení

Příprava Master mixu i jeho rozpipetování probíhala v PCR Cabinet (ESCO).

Pro real-time PCR bylo použito následující vybavení, přístroje a pomůcky: stojánek, mikrozkuhavky (1,5 ml), permanentní fix, pipety Finnpiquette s rozsahy: 0,2 – 2 μ l, 2 – 20 μ l a 20 – 200 μ l, centrifugy (Microspin 12 Biosan, MICROSPIN FV-2400 Biosan a Centrifuge 5415 R Eppendorf), LightCycler[®] skleněné kapiláry (20 μ l), speciální kovový chladicí stojánek na kapiláry s adaptéry, karusel pro vložení vzorků do Light Cycleru, LightCycler[®] 2.0 (Roche) a PC s LightCycler[®] Software.

5.4.4 Pracovní postup

Pořadí vzorků a kontrol bylo zaznamenáno, aby je bylo možné později identifikovat. Používané kapiláry jsou očíslovány výrobcem a nedají se jinak označit.

Nejprve byly z mrazícího boxu vyjmuty vzorky s izolovanou DNA a reagenty:

LightMix[®] Kit *CYP 2C19**2 and *CYP 2C19**3,

LightMix[®] Kit for the detection of *CYP2D6* alleles *3, *4 and *5/*5,

LightCycler[®] FastStart DNA Master HybProbe.

Příprava lyofilizovaných sond a primerů pro první použití byla provedena dle pokynů výrobce, sondy a primery byly rozpuštěny vždy v 66 µl PCR vody. Následovala příprava master mixů (viz Tabulky č. 6 a 7) v PCR Cabinetu (ESCO) a zde byly master mixy také rozpipetovány (po 15 µl) do označených kapilár.

Pro jeden běh real time PCR s detekcí polymorfismu v *CYP2C19* bylo použito tolik kapilár, kolik bylo testovaných vzorků plus jedna kapilára pro negativní kontrolu a šest kapilár pro pozitivní kontroly (3 pro detekci *CYP2C19**2, a to diplotypy: *1/*1 wild type, *2/*2 mutovaný homozygot a *1/*2 heterozygot; další 3 pro detekci *CYP2C19**3, a to diplotypy: *1/*1 wild type, *3/*3 mutovaný homozygot a *1/*3 heterozygot). Již mimo PCR Cabinet (ESCO) bylo do každé kapiláry (kromě negativní kontroly, kam bylo již dříve přidáno 5 µl PCR vody) napipetováno 5 µl vzorku nebo pozitivní kontroly.

Pro jeden běh real time PCR s detekcí polymorfismu v *CYP2D6* bylo použito tolik kapilár, kolik bylo testovaných vzorků plus jedna negativní a tři pozitivní kontroly (*1/*1) wt; smíšená kontrola DNA pro *1/*3 a *1/*4; variantní kontrolní DNA pro *3 a *4). Již mimo PCR Cabinet (ESCO) bylo do každé kapiláry (kromě negativní kontroly, kam bylo již dříve přidáno 5 µl PCR vody) napipetováno 5 µl vzorku/pozitivní kontroly.

Vzorky/kontroly v uzavřených kapilárách byly poté stočeny na centrifuze při 1000 rpm a přeneseny do karuselu.

Na přístroji LightCycler[®]2.0 (Roche) byl nejdříve spuštěn program self-test pro kalibraci přístroje. Na PC připojeném k LightCycler[®]2.0 (Roche) byl zadán reakční profil dle pokynů výrobce.

Reakční profil pro real-time PCR *CYP2C19* i *CYP2D6* byl shodný a je uveden v Tabulce č. 8.

Tabulka č. 8: Reakční profil real-time PCR pro detekci SNP *CYP 2C19* a *CYP2D6*

Krok programu	Denaturace	Amplifikace			Melting			Chlazení
Mód analýzy	žádný	kvantifikační			křivka tání			žádný
Počet cyklů	1	45			1			1
Cílová teplota (°C)	95	95	60	72	95	40	85	40
Doba trvání (hh:mm:ss)	00:10:00	00:00:05	00:00:10	00:00:15	00:00:20	00:00:20	00:00:00	00:00:30
Rychlost změny teploty (°C/s)	20	20	20	20	20	20	0,2	20
Akviziční mód	žádný	žádný	jednotlivý	žádný	žádný	žádný	kontinuální	žádný

5.4.5 Přřazení fenotypů *CYP2C19* a *CYP2D6*

Funkční fenotypy byly určeny na základě analýzy křivek tání a odečtení genotypů dle doporučení výrobce, které je uvedeno v Tabulce č. 9 pro *CYP2C19* a v Tabulce č. 10 pro *CYP2D6*.

Test prováděný pomocí **LightMix© Kit *CYP 2C19**2 and *CYP 2C19**3** (TIB Molbiol) detekčního kitu je schopen detekovat alely *1, *2 a *3 genu *CYP2C19*. Tyto alely se v evropské populaci vyskytují nejčastěji (viz kapitola 3.4.1). Alelu *17 se zvýšenou aktivitou, která se vyskytuje v evropské populaci s frekvencí 21,5 %, test nezachytí. Tímto testem tedy není možné určit fenotyp UM, probandovi je v takovém případě přiřazen fenotyp EM. Odvození funkčních fenotypů uvádí Tabulka č. 9.

Tabulka č. 9: Interpretace křivek tání dle zjištěných T_m v kanálech 530 a 640 nm (tučně zvýrazněné T_m značí přítomnost mutovaných alel)

T_m - kanál 530 nm	T_m - kanál 530 nm	T_m - kanál 640 nm	T_m - kanál 640 nm	Genotyp <i>CYP2C19</i>	Typ metabolismu
-	54,4 °C	55,8 °C	-	*1/*1	EM
48,6 °C	54,4 °C	55,8 °C	-	*1*2	IM
-	54,4 °C	55,8 °C	64,0 °C	*1/*3	IM
48,6 °C	-	55,8 °C	-	*2/*2	PM
-	54,4 °C	-	64,0 °C	*3/*3	PM
48,6 °C	54,4 °C	55,8 °C	64,0 °C	*2/*3	PM
-	-	-	-	-	selhání PCR

Zdroj: Light Mix Kit *CYP2C19**2 and *CYP2C19**3, 2020. Cat.-No. 40-0304-32. TIB Molbiol.

Gen *CYP2D6* vykazuje složitý polymorfismus (viz kapitola 3.4). Genetický test prováděný za použití detekčního kitu **LightMix© Kit for the detection of *CYP2D6* alleles *3, *4 and *5/*5** (TIB Molbiol) je schopen detekovat alely: *1,*3,*4 a *5/*5. Alely *3, *4 a *5 představují 90 % nefunkčních alel. Populačně méně zastoupené alely, které neodpovídají těmto mutovaným alelám, nemohly být detekovány a jsou v testu vyhodnoceny jako *1 (wt). Odvození funkčních fenotypů na základě analýzy křivek tání a odečtených hodnot T_m uvádí Tabulka č. 10.

Poznámky ke stanovení genotypů: V případě detekce těchto genotypů: *1/*1, *3/*4, *4/*4 nelze rozlišit, zda se nejedná o tyto genotypy: *1/*5, *3/*5, *4/*5, tedy výskyt pouze jedné alely, kdy druhá chybí (delece *5). Kanál 710 nm a T_m 48 °C slouží jako

kontrola přítomnosti DNA; pokud je pozitivní a zároveň se neobjevil žádný signál v kanálech 530 nm a 640 nm, znamená to delecii obou alel (genotyp *5/*5).

Tabulka č. 10: Interpretace křivek tání dle zjištěných T_m v kanálech 530, 640 a 705 nm (tučně zvýrazněné T_m značí přítomnost mutovaných alel)

T_m - kanál 530 nm	T_m - kanál 530 nm	T_m - kanál 640 nm	T_m - kanál 640 nm	T_m - kanál 710 nm	Genotyp <i>CYP2D6</i>	Typ metabolismu
-	60,2 °C	56,3 °C	-	48 °C	*1/*1 nebo *1/*5	EM (IM)
55 °C	60,2 °C	56,3 °C	-	48 °C	*1*3	IM
-	60,2 °C	56,3 °C	64,5 °C	48 °C	*1/*4	IM
55 °C	-	56,3 °C	-	48 °C	*3/*3 nebo *3/*5	PM
-	60,2 °C	-	64,5 °C	48 °C	*4/*4 nebo *4/*5	PM
55 °C	60,2 °C	56,3 °C	64,5 °C	48 °C	*3/*4	PM
-	-	-	-	48 °C	*5/*5	PM
-	-	-	-	-	-	selhání PCR

Zdroj: Light Mix Kit *CYP2D6* *3, *4 and *5/*5, 2015. Cat.-No. 40-0305-32 TIB Molbiol.

6 Výsledky

Pro účely této BP bylo získáno 20 respondentů. U jednoho nevyšel žádný z genetických testů (*CYP2C19*, *CYP2D6*), a to ani při jejich opakování. U dalšího z respondentů jsem až po prostudování vyplněného dotazníku zjistila, že neužívá ani v minulosti neužíval žádná psychofarmaka (přestože užívá řadu jiných farmak) a byl tedy ze studie vyřazen.

6.1 Výsledky dotazníkového šetření

Internetový dotazník vyplnilo celkem 18 pacientů.

Věková skladba probandů vypadala následovně: nejstaršímu účastníkovi výzkumu bylo 77 let, nejmladšímu 22 let, věkový průměr byl 47 let. Výzkumu se účastnilo 15 žen a 3 muži. 12 respondentů uvádí jako svou diagnózu depresivní poruchu, další 3 bipolární afektivní poruchu. Spektrum uváděných psychiatrických onemocnění doplňují úzkostné poruchy, hyperkinetické poruchy, únavový syndrom, mentální bulimie, schizoafektivní psychóza, migréna, porucha způsobená užíváním opioidů. Všechny 18 respondentů užívá psychofarmaka a v současné době 15 z nich AD. Nejčastěji předepisovaným AD v testované skupině je trazodon (4 případy), následovaný escitalopramem a citalopramem (3 + 1 případ). Jinou než farmakologickou terapii uvádí 10 respondentů, 5 z nich psychoterapii, další vybrali možnost z dotazníku „jóga/tai-chi/chi-kung/rehabilitace/masáže“. Výskyt podobného onemocnění v příbuzenstvu udává 10 respondentů.

Podkladem pro hodnocení účinnosti léčby a NÚ byly vyplněné dotazníky, a to části zaměřené na zjišťování současného stavu onemocnění, hodnocení pocíťovaných účinků léčby a NÚ (jedná se o otázky č. 41 – 62 dotazníku, viz Příloha č. 8 a odpovědi na ně, viz Příloha č. 9 a Příloha č. 10).

O efektivitě současné farmakologické léčby psychofarmakem/AD vypovídají dvě hodnoty, a to podíl otázek, u kterých kladná odpověď znamená, že se pacient cítí psychicky dobře (0 %: cítí se velice špatně, na všechny otázky odpovídá negativně; 100 %: cítí se velmi dobře, všechny odpovědi potvrzující dobrou psychickou kondici). U druhé hodnoty je tomu naopak, kladné odpovědi znamenají, že jeho psychický stav není dobrý, projevuje se u něj depresivita či další potíže. Zde tedy vysoké procento kladných odpovědí svědčí o nekompenzovaném onemocnění. Teoreticky by se dalo očekávat, že součet obou procentních hodnot bude 100 % (čím vyšší první hodnota – dobrý stav, tím nižší druhá hodnota – nepotvrzuje se špatný stav, tedy potvrzuje se dobrý

stav). Tak tomu ale v dotazníku není; takové výsledky by bylo totiž možné očekávat, kdyby každá „pozitivní“ otázka v první části měla svou „negativní variantu“ v druhé části, vyjadřující pravý opak, pak by se objevovaly dvojice odpovědí (např. v první části „spíše ano“, ve druhé by měla odpovídající odpověď „spíše ne“). Dalším důvodem může být náročnější odpovídání na „negativní otázky“, přestože tyto byly uvedeny (stejně jako předešlé) žádostí „vyjádřete prosím míru souhlasu s následujícími výroky“. Proto budu uvádět obě hodnoty (nakolik se dá říci, že léčba funguje a nakolik se dá říci, že nefunguje) samostatně. Průměrné hodnoty v rámci souboru byly 63,5 % a 47,2 %.

V případě hodnocení NÚ léků je u každého pacienta vyjádřeno opět procenty, nakolik pociťuje NÚ, které připisuje psychofarmakům/AD. 0 % znamená, že nepociťuje žádný NÚ, na který se dotazník ptal, 100 % znamená, že trpí všemi uvedenými NÚ. Průměrná hodnota NÚ, potvrzených pacienty, je 24,8 %.

6.2 Výsledky genové analýzy

Bylo analyzováno 18 jedinců a získáno 17 genotypů *CYP2C19* (u probanda č. 13 test nevyšel) a 18 genotypů *CYP2D6*. Celkem se bylo detekováno 7 genotypů zodpovídajících za střední (IM) a 3 genotypy zodpovědné za pomalý (PM) metabolismus léků. V jednom případě byl detekován jedinec IM současně pro *CYP2D6* i *CYP2C19*.

V případě genu *CYP2C19* byly detekovány 4 genotypy *1/*4 (IM) a jeden genotyp *2/*2 (PM).

V případě genu *CYP2D6* byly detekovány 3 genotypy *1/*4 (IM), jeden genotyp *3/*4 (PM) a jeden genotyp *4/*4 (nebo *4/*5) (PM), viz kapitola 5.4.5, Tabulka č. 10.

Výsledky (zjištěné genotypy i fenotypy) jsou shrnuty v Tabulce č. 11.

Tabulka č. 11: Výsledky testování genotypů *CYP2C19* a *CYP2D6*

číslo probanda	genotyp <i>CYP2C19</i>	metabolizátor <i>CYP2C19</i>	genotyp <i>CYP2D6</i>	metabolizátor <i>CYP2D6</i>
1	*1/*1	EM	*1/*1	EM
2	*1/*1	EM	*1/*1	EM
3	*1/*2	IM	*1/*1	EM
4	*1/*1	EM	*1/*4	IM
5	*1/*1	EM	*1/*1	EM
6	*1/*2	IM	*1/*4	IM
7	*1/*1	EM	*1/*4	IM
8	*1/*1	EM	*1/*1	EM
9	*1/*1	EM	*1/*1	EM
10	*1/*1	EM	*3/*4	PM
11	*1/*1	EM	*1/*1	EM
12	*1/*1	EM	*1/*1	EM
13	neurčeno	neurčeno	*1/*1	EM
14	*2/*2	PM	*1/*1	EM
15	*1/*1	EM	*4/*4	PM
16	*1/*2	IM	*1/*1	EM
17	*1/*2	IM	*1/*1	EM
18	*1/*1	EM	*1/*1	EM

Pozn: genotyp *CYP2D6* *1/*1 je použitým testem nerozlišitelný od *1/*5, genotyp *CYP2D6* *4/*4 je nerozlišitelný od *4/*5 (viz 5.4.5, Tabulka č. 10); tučně jsou zvýrazněny výsledky, které odhalily mutovanou alelu (jiný fenotyp než EM)

Všichni pacienti obdrželi od laboratoře GENLABS s.r.o. výsledky genetických testů včetně vysvětlujícího komentáře.

6.3 Variabilita zjištěná genetickými testy

CYP2C19: Přesto že je vyšetřovaný soubor je poměrně malý, uvádím v Tabulce č. 12 srovnání výskytu genotypů v evropské populaci, svých výsledků a výsledků zjištěných v závěrečných pracích na obdobné téma (Řežábková, 2020; Koutská, 2021).

Tabulka č. 12: Výskyt genotypů *CYP2C19* v % – srovnání

Frekvence genotyp <i>CYP2C19</i>	Evropská populace	Vlastní data (n = 17)	DP Řežábková, 2020 (n = 10)	DP Koutská, 2021 (n = 44)
*1/*1	39,1 - 40,5	70,6	80,0	84,5
*1/*2	18,4 - 18,6	23,5	20,0	13,3
*2/*2	2,2	5,9	0,0	0,0
*2/*3	0,0 - 0,1	0	0	2,2

Zdroj: PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2C19* (internetový zdroj č. 7); Ionova *et al.*, 2020; Řežábková, 2020; Koutská, 2021

Frekvence genotypů zjištěné v této práci jsou podobné těm, které zjistily ve svých pracích mé kolegyně, odlišnosti je možné připsat malé velikosti testovaných souborů. V rámci „svého“ souboru jsem našla nadprůměrné množství mutovaných genotypů.

Zřejmá diskrepance mezi udávanou frekvencí wt genotypu *1/*1 v evropské populaci (PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2C19* (internetový zdroj č. 7); Ionova *et al.*, 2020) a výsledky tří uvedených prací je možné vysvětlit skutečností, že použitý detekční kit LightMix Kit pro detekci *CYP 2C19**2 a *CYP 2C19**3 je zaměřen na nejčastěji se vyskytující nefunkční alely a je schopen rozlišit následujících šest genotypů: *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *3/*3 a *2/*3. Zastoupení genotypu *1/*1 zjištěné v kvalifikačních pracích (70,6 %, 80 % a 84,5 %) v sobě ve skutečnosti zahrnuje i další genotypové varianty (zejména kombinace s často se vyskytující alelou *17, se zvýšenou aktivitou). Přičteme-li k hodnotě 40,5 %, uváděné frekvenci *1/*1 genotypu v evropské populaci (Ionova *et al.*, 2020), ještě hodnoty často se vyskytujících genotypů 27,6 % (pro *1/*17), 6,4 % (pro *2/*17) a 4,8 % (pro *17/*17), dostaneme hodnotu 79,3 %, která již koresponduje s výsledky všech třech kvalifikačních prací.

CYP2D6: V Tabulce č. 13 uvádím opět srovnání výskytu zjištěných genotypů uváděných v evropské populaci (PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2D6* (internetový zdroj č. 8)) se svými výsledky a výsledky zjištěnými Řežábkovou a Koutskou (Řežábková, 2020; Koutská, 2021).

Tabulka č. 13: Výskyt genotypů *CYP2D6* v % – srovnání

genotyp <i>CYPD6</i>	frekvence: evropská populace	frekvence: tato BP (n = 18)	frekvence: DP (Řežábková, 2020) (n = 10)	frekvence: DP (Koutská, 2021) (n = 44)
*1/*1 (nebo *1/*2 nebo *2/*2)	22,1	72,2	60,0	68,2
*1/*3	0,9	0,0	0,0	2,3
*1/*4	17,4	16,7	20,0	22,7
*3/*4	0,6	5,6	0,0	2,3
*4/*5 nebo *4/*5	4,5	5,6	20	4,6

Zdroj: PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2D6* (internetový zdroj č. 8); Řežábková, 2020; Koutská, 2021

Zjištěné frekvence jsou podobné těm, které zjistily ve svých pracích mé kolegyně. Odlišnosti je možné připsat malé velikosti testovaných souborů. V rámci testovaného souboru jsem našla vzácný genotyp *CYP2D6* *3/*4.

Zřejmá je diskrepance mezi frekvencí genotypu *1/*1 (nebo *1/*5). Použitý diagnostický kit (LightMix© Kit for the detection of *CYP2D6* alleles *3, *4 and *5/*5) mezi těmito genotypy nerozlišuje. Rozdíl ve frekvenci genotypu *1/*1 mezi výsledky z kvalifikačních prací (72,2 %, 60 % a 68,2 %) a údaji databáze PharmGKB (22,1 %) lze vysvětlit. Je nutné si uvědomit, že pomocí detekčního kitu lze identifikovat následujících 8 genotypů: *1/*3; *1/*4; *3/*3 nebo *3/*5, *4/*4 nebo *4/*5; *3/*4 a *5/*5, přičemž všechny ostatní validní výsledky jsou přiřazeny wt genotypu *1/*1 (nebo *1/*5). Musíme tedy pro účely porovnání s údaji pro evropskou populaci sečíst frekvence uvedených 8 genotypů a tento údaj odečíst od 100 %. Ostatní vzácné fenotypy přitom zanedbávám. V takovém případě vyjde hodnota 83,4 %. Tato hodnota je již srovnatelná se zjištěnými hodnotami. Navíc gen *CYP2D6* vykazuje velmi vysoký polymorfismus, což znamená extrémně vysoký počet možných genotypových kombinací (jen v databázi PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2D6*: internetový zdroj č. 8 – jsou genotypy uvedeny na 14806 řádcích).

6.4 Výsledky dotazníkového šetření a genetických analýz

Výsledky dotazníkového šetření jsou popsány v kapitole 6.1. Shrnutí výsledků dotazníkového šetření a výsledků genetických testů je uvedeno v Tabulce č. 14.

Tabulka č. 14: Souhrn výsledků z dotazníkového šetření a z genetických analýz

číslo probanda	hodnocení léčby - je pravda, že léčba funguje? v %	hodnocení léčby - je pravda, že léčba nefunguje? v %	pocítované NÚ v %	metabolizátor CYP2C19	metabolizátor CYP2D6
1	20,6	92,6	48,7	EM	EM
2	54,4	35,3	17,1	EM	EM
3	47,0	52,9	11,8	IM	EM
4	89,7	33,8	9,2	EM	IM
5	70,6	33,8	35,5	EM	EM
6	30,9	82,3	27,6	IM	IM
7	70,6	44,1	32,9	EM	IM
8	85,3	17,6	23,7	EM	EM
9	63,2	67,6	17,1	EM	EM
10	90,0	8,8	7,9	EM	PM
11	45,6	66,2	39,5	EM	EM
12	60,3	54,4	15,8	EM	EM
13	41,3	100,0	42,1	-	EM
14	88,2	16,2	15,8	PM	EM
15	75,0	27,9	10,5	EM	PM
16	51,5	60,3	23,7	IM	EM
17	95,0	0,0	30,3	IM	EM
18	63,8	55,9	36,8	EM	EM
průměr	63,5	47,2	24,8	-	-

Zvýrazněna jsou políčka, kde se zjištěný typ metabolismu (IM nebo PM) týká aktuálního fungování recentně užívaného psychofarmaka a jeho možných NÚ.

7 Diskuze

7.1 Situace léčby AD v ČR

Z údajů SÚKLu jsem zpracovala přehled o předepisovaných AD v ČR v posledních pěti letech. Data o celkovém množství DDD AD za rok jsem pro každý rok převedla na podíl obyvatel, užívajících AD. Je zřejmé, že podíl obyvatel užívajících AD roste od roku 2019, kdy činil 6,40 % populace, až po rok 2023, kdy představoval 7,55 % populace. Zjištěný fakt vypovídá o nárůstu užívání AD v ČR, přičemž tento trend trvá již dlouhou dobu, například mezi lety 2003 a 2008 stoupla preskripce AD o téměř 100 % (Fujáková a Kopeček, 2012). Můj závěr potvrzuje nárůst spotřeby AD, předpokládaný již v roce 2016 (Suchopár *et al.*, 2016). Předpoklad pro rok 2019 byl následující: preskripce cca 62 DDD na 1000 obyvatel, což odpovídá 6,2 % (mnou vypočítaná hodnota je 6,4 %); předpoklad pro rok 2020: preskripce cca 64 DDD na 1000 obyvatel, což odpovídá 6,4 % (mnou vypočítaná hodnota je 6,54 %). Důvodů zvýšení spotřeby AD v ČR je jistě hodně. Jedním z nich je vliv uvolnění preskripce AD pro jiné specialisty než psychiatry. To znamená, že dnes může předepsat AD praktický lékař, pediatr, sexuolog, neurolog, gerontolog nebo internista. Nicméně stále existují omezení v tom, který lék může „ne psychiatr“ předepsat. Spotřeba AD se zvyšuje na úkor spotřeby anxiolytik. AD jsou stále častěji předepisována off label (Fujáková a Kopeček, 2012; Suchopár *et al.*, 2016; Češková, 2019). Vliv v posledních letech pravděpodobně mají i historické události jako koronavirová pandemie, válečné konflikty v geograficky ne příliš vzdálených zemích a celospolečenské klima.

Dále jsem identifikovala nejčastěji předepisovaná AD v posledních pěti letech. Dá se říci, že pořadí účinných látek v předepisovaných AD se ve sledovaném období prakticky nezměnilo. Pokud srovnáme s data z více vzdálené minulosti, oproti roku 2016, tak se pořadí v nejvíce předepisované skupině AD (SSRI: sertralin, escitalopram, citalopram, paroxetin, fluoxetin a fluvoxamin) nezměnilo vůbec. Nadále trvá trend upouštění od starších preparátů typu TCA, zejména pro NÚ, ve prospěch SSRI, SNRI a dalších (Fujáková a Kopeček, 2012; Suchopár, 2016; Dreher, 2017). Skladba všech předepisovaných AD je také stejná, nové antidepresivní látky se neobjevují (ústní sdělení).

7.2 Variabilita zjištěná genetickými testy

Výsledky testování genotypů a fenotypů *CYP2C19* a *CYP2D6* jsou shrnuty v Tabulce č. 11, kapitola 6.2.

Frekvence genotypů, které jsem zjistila, jsou podobné těm, které zjistily mé kolegyně a jsou srovnatelné s údaji uváděnými pro evropskou populaci (viz kapitola 6.3, Tabulky č. 12 a 13).

7.3 Souvislost výsledků dotazníkového šetření a zjištěných genetických charakteristik

Hodnocení úspěšnosti léčby a NÚ sem provedla pomocí dotazníku, jehož sestavení a vyhodnocení bylo jedním z cílů této práce. Dalším cílem byla analýza genotypů *CYP2C19* a *CYP2D6* molekulárně genetickými metodami. Výsledky zjištěné dotazníkovým šetřením ohledně účinnosti léčby, NÚ a metabolických typů (v souvislosti s enzymy *CYP2C19* a *CYP2D6*) jsou shrnuty v Tabulce č. 14, kapitola 6.4.

Již z pohledu na tabulku je patrné, že nelze statisticky prokázat jednoznačnou souvislost mezi účinností léčby, NÚ na straně jedné a polymorfismy v genech *CYP2C19* a *CYP2D6* (a jimi určovanými metabolickými typy), na straně druhé. V některých případech bylo možné usuzovat u pacientů se změněným metabolismem na nespokojenost s léčbou v minulosti, toto uvádím v komentářích k jednotlivým testovaným jedincům (viz kapitola 7.4). Důvodem neprůkazného vlivu typu metabolismu na léčbu psychofarmaky může být skutečnost, že ne všichni pacienti aktuálně užívají farmaka, jejichž metabolismus je určován geny *CYP2D6* nebo *CYP2C19*. Navíc polymorfismy v CYP genech jsou jen jedním z celé škály faktorů ovlivňujících fungování psychofarmak.

Zajímavé je, že všichni tři zjištění PM sice užívají léky, u kterých některá z cest metabolismu nefunguje, přesto jsou s léčbou spokojeni. Vždy však užívají nižší než doporučenou dávku. Třem pacientům bych doporučila změnit medikaci, a to respondentům/kám č. 7 (IM pro *CYP2D6* a užívá nortryptilin s vysokým počtem NÚ), č. 14 (PM pro *CYP2C19* a užívá sertralin) a č. 15 (PM pro *CYP2D6* a užívá darifenacin), viz kapitola 7.4.

7.4 Jednotlivé kazuistiky

Vzhledem k poměrně malému souboru vyšetřovaných osob uvádím hodnocení každého respondenta zvlášť.

Respondent/ka č. 1

Věk: 63 let, potíženími trpí od 23 let, uvádí psychiatrická onemocnění: těžká depresivní fáze a dystymie; aktuálně užívá tato AD: escitalopram, vortioxetin a trazodon; v minulosti klomipramin, sertralin, tianeptin, venlafaxin, mirtazapin a bupropion. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 20,6 %, respektive 92,6 %, což svědčí o velmi špatném psychickém stavu, jedná se o nejhorší hodnoty v celém souboru. S tím koresponduje i výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Pociťuji beznaděj z toho, jak žiju.“). NÚ vykazují hodnotu 48,7 % (opět nejhorší hodnota v rámci souboru).

Genetické testy určily metabolický typ daný genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* v obou případech *1/*1 a tedy EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost NÚ s typem metabolismu daným *CYP2C19* či *CYP2D6* systémem.

Ke špatnému psychickému stavu pravděpodobně přispívá závažné somatické onemocnění a žádný jiný nepodstupovaný (nefarmakologický) typ léčby. Domnívám se, že to lze přičítat těžké depresi a nedostatku energie cokoli podnikat.

Respondent/ka č. 2

Věk: 63 let, potíženími trpí od 54 let, uvádí: depresivní poruchu, poruchy spánku a syndrom vyhoření; aktuálně užívá AD trazodon, v minulosti venlafaxin. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 54,4 %, respektive 35,3 %, což svědčí o spíše dobrém psychickém stavu. S tím koresponduje i výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Ujde to, mohlo by to být horší.“). NÚ vykazují hodnotu 17,1 %, což se dá hodnotit jako příliš nezatěžující.

Genetické testy určily metabolický typ daný genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* shodně *1/*1 a tedy v obou případech jako EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost NÚ s typem metabolismu *CYP2C19* či *CYP2D6*.

V relativně dobrém psychickém stavu je respondent/ka i přesto, že jsou přítomny další komorbidity (astma, tinnitus, chronická pankreatitida, steatóza jater, porucha glukózové tolerance, spánková apnoe a artróza).

Respondent/ka č. 3

Věk: 24 let, potížemi trpí od 11 let, uvádí: depresivní poruchu, hyperkinetické poruchy a úzkostnou poruchu; aktuálně užívá AD venlafaxin a atomoxetin (psychofarmakum k léčbě poruch pozornosti). V minulosti léčen/a citalopramem, escitalopramem, trazodonem, sertralinem, methylfenidátem, lamotriginem a risperidonem. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 47,0 %, respektive 52,9 % (zde se hodnoty doplňují do 100 %), což svědčí o spíše horším psychickém stavu. Výrok, vybraný respondentem/kou vyjadřuje ještě v poněkud větší míře současný negativní životní postoj („V podstatě jen přežívám.“). NÚ vykazují hodnotu 11,8 %, a dají se tedy hodnotit jako nepříliš zatěžující.

Genetické testy určily metabolický typ v případě *CYP2C19* jako IM (genotyp *1/*2). Aktuálně užívaný venlafaxin je metabolizován enzymy CYP2D6 a CYP3A4. Polymorfismus v *CYP2C19* jej proto neovlivňuje. Oficiální doporučení uvádějí pro dříve užívaná farmaka (citalopram, escitalopram a sertralin, u kterých proband/ka uvádí jako důvod vyřazení NÚ) toto: zahájit terapii s doporučovanou dávkou, pomaleji navyšovat a zvážit nižší udržovací dávku (Bousman *et al.*, 2023; Příloha č. 6). Můžeme se domnívat, že vyřazení těchto AD mohlo být ovlivněno zjištěným typem metabolismu CYP2C19.

V případě *CYP2D6* byl zjištěn genotyp *1/*1, jedná se tedy o EM, což by nemělo jakkoli ovlivnit metabolismus v současnosti užívaného atomoxetinu (metabolizovaný enzymem CYP2D6).

Respondent/ka č. 4

Věk: 48 let, potížemi trpí od 5 let, uvádí: klasickou migrénu, migrénu s aurou a léčbu bolesti; aktuálně užívá AD trazodon a pregabalin (antiepileptikum s analgetickými a anxiolytickými účinky). V minulosti užíval/a AD moklobemid, escitalopram, bupropion, sertralin, dále topiramát, vinpocetin a gabapentin. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 89,7 %, respektive 33,8 %, což svědčí o velice dobrém psychickém stavu. Výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Ujde to, mohlo by to být horší.“) by se dal chápat jako průměrný. Nicméně sám/a respondent/ka v komentáři k léčbě uvádí, že současná medikace je ta nejlepší, kterou kdy měl/a. NÚ

potvrzuje v 9,2 %, což se dá hodnotit jako výborný výsledek (druhý nejlepší v celém souboru).

Byly zjištěny následující genotypy: *CYP2C19*: *1/*1 (EM) a *CYP2D6* *1/*4 (IM). Aktuálně užívaná psychofarmaka nejsou metabolizována přes *CYP2D6* (trazodon přes *CYP3A4*, pregabalin se v těle téměř nemetabolizuje), nemohou být tedy ovlivněna typem metabolismu *CYP2D6*. Z psychofarmak užívaných v minulosti je *CYP2D6* jedním z několika enzymů, podílejících se na metabolismu moklobemidu, escitalopramu a sertralinu, což mohlo přispět k výskytu NÚ při jejich užívání (uvedeno u moklobemidu a sertralinu) či nedostatečnému účinku (uvedeno u escitalopramu).

Respondent/ka č. 5

Věk: 49 let, potížemi začal/a trpět po 30 roce života, uvádí: bipolární poruchu a chronický únavový syndrom; aktuálně užívá quetiapin. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 70,6 %, respektive 33,8 %, což vypovídá o dobrém psychickém stavu. Co se týče vyjádření současného životního pocitu, byly vybrány dvě věty, a to: „Jsem spokojen/a se svým životem.“ a „V podstatě jen přežívám“. Zároveň ale respondent/ka dodává, že druhá věta je vybrána kvůli permanentní únavě (dává ji do souvislosti s únavovým syndromem a spánkovou apnoí) a vyjadřuje spíše praktické „fungování“, nikoli psychické strádání. NÚ vykazují hodnotu 35,5 %, ale opět sám/a respondent/ka komentuje, že (kromě pocení a přibývání na váze) spíše souvisejí s přidruženými zdravotními potížemi než s užíváním quetiapinu.

Genetické testy určily metabolický typ daný genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* shodně *1/*1 a v obou případech znamenají EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost nežádoucích účinků s typem metabolismu *CYP2C19* či *CYP2D6*.

Respondent/ka č. 6

Věk: 51 let, potížemi trpí od 29 let, uvádí depresivní poruchu a únavový syndrom; aktuálně užívá AD trazodon a agomelatin. V minulosti užíval/a následující AD: escitalopram, bupropion, fluvoxamin, venlafaxin, vortioxetin a quetiapin. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 30,9 %, respektive 82,3 %, což jsou druhé nejhorší výsledky v souboru a vypovídají o dosti špatném psychickém stavu. Výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Nezvládám.“) toto potvrzuje. NÚ potvrzuje v 27,6 %, tato hodnota se blíží průměru skupiny.

Byl zjištěny následující genotypy: *CYP2C19*: *1/*2 (IM) a *CYP2D6* *1/*4 (IM). Aktuálně užívaný trazodon je metabolizován enzymem CYP3A4, agomelatin zejména enzymem CYP1A2 a částečně enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Ovlivnění IM typem metabolismu tedy přichází v úvahu jen v malé míře u agomelatinu. Z psychofarmak užívaných v minulosti jsou studovanými enzymy metabolizovány: escitalopram (částečně přes CYP2C19 i CYP2D6, vyřazen pro NÚ), fluvoxamin (výhradně přes CYP2D6, vyřazen pro nevyhovující účinek), venlafaxin (částečně přes CYP2D6, vyřazen pro NÚ), vortioxetin (převážně přes CYP2D6, vyřazen pro NÚ) a nortryptilin (výhradně přes CYP2D6, vyřazen pro NÚ). Oficiální doporučení uvádějí v souvislosti s dříve užívanými farmaky pro IM zahájení terapie s doporučenými dávkami, pomalejším navyšováním a nižší udržovací dávkou (escitalopram), zvážení zahájení terapie se 75 % doporučené dávky (nortryptilin), pro ostatní účinné látky doporučení nejsou k dispozici (venlafaxin) či je doporučena standartní dávka (fluvoxamin, vortioxetin). (Bousman *et al.*, 2023; Hicks *et al.*, 2015; viz také Příloha č. 6 a Příloha č. 7).

Respondent/ka č. 7

Věk: 77 let, potížemi trpí od 48 let, psychofarmaky léčena pro bipolární poruchu, s dlouhodobě převažující depresivní fází; aktuálně užívá AD nortryptilin a stabilizátor nálady lamotrigin. V minulosti užíval/a AD mirtazapin, paroxetin, tianeptin, citalopram, sertralin, dále quetiapin, lithium, piracetam, amisulprid. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 70,6 %, respektive 44,1 %, což svědčí o vcelku dobrém psychickém stavu. To odráží výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu: „Jsem spokojen/a se svým životem“. NÚ potvrzuje v 32,9 %, tuto vyšší hodnotu by mohly způsobovat i další užívané léky a přidružená onemocnění (obezita, hypertenze, lupenka, těžká artróza, onemocnění srdce a cév, hypothyreóza, steatóza).

Byly zjištěny následující genotypy: *CYP2C19*: *1/*1 (EM) a *CYP2D6* *1/*4 (IM). Aktuálně užívaný nortriptylin je metabolizován enzymem CYP2D6. Oficiální doporučení uvádějí pro IM CYP2D6 a nortryptilin zvážení terapie se 75 % doporučené dávky. (Hicks *et al.*, 2017; Příloha č. 7) Již komentovaná vyšší míra NÚ může mít souvislost se sníženou rychlostí metabolismu nortryptilinu. Lamotrigin nepodléhá významné metabolizaci v játrech.

Z psychofarmak užívaných v minulosti je CYP2D6 jedním z několika enzymů podílejících se na metabolismu mirtazapinu (vysazen pro NÚ), dále citalopramu,

sertralínu a v případě paroxetinu představuje CYP2D6 jedinou cestu metabolismu. U posledních tří uvedených AD si respondent/ka již nepamatuje, proč byly vysazeny. Status IM v CYP2D6 se mohl v těchto případech na rozhodnutí o vysazení podílet.

Respondent/ka č. 8

Věk: 24 let, potížemi trpí od 21 let, uvádí psychiatrická onemocnění: depresivní poruchu a úzkostné stavy. V současné době užívá vortioxetin, v minulosti zkoušel/a sertralin a escitalopram. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 85,3 % a 17,6 %, (zde se hodnoty přibližně doplňují do 100 %). Psychický stav lze tedy považovat za velmi dobrý. Věta, zvolená k vyjádření současného životního pocitu („Cítím odhodlání řešit své současné problémy.“) je doplněna ještě vlastní odpovědí „Trochu úzkost, ale nic mimo moji normu. Je mi fajn.“, což psychický stav odpovídajícím způsobem ilustruje. NÚ vykazují hodnotu 23,7 %, průměrnou hodnotu v rámci souboru.

Genetické testy určily genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* v obou případech *1/*1, v obou případech tedy jde o EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost NÚ s typem metabolismu *CYP2C19* či *CYP2D6*.

Respondent/ka č. 9

Věk: 27 let, potížemi trpí od 19 let, uvádí psychiatrické onemocnění generalizovanou úzkostnou poruchu. V současné době užívá sertralin. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 63,2 %, respektive 67,6 %, zatímco procento odpovědí na „kladné otázky“ odpovídá průměrné hodnotě v rámci souboru, hodnota u „negativních otázek“ je výrazně horší. Ke které hodnotě se přiklonit, napovídá vybraná odpověď na otázku po současném životním pocitu („V podstatě jen přežívám“). Psychický stav tedy hodnotím jako poměrně špatný. NÚ jsou potvrzeny v 17,1 %, je možné konstatovat, že nepředstavují velký problém.

Genetické testy určily genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* v obou případech *1/*1, v obou případech tedy jde o EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost NÚ s typem metabolismu *CYP2C19* či *CYP2D6*.

Respondent/ka č. 10

Věk: 41 let, potížemi trpí od 16 let, uvádí periodickou depresivní poruchu a úzkostné stavy; aktuálně užívá AD sertralin. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit

hodnotami 90,0 %, respektive 8,8 %, doplňují se do 100 %. Psychický stav lze hodnotit jako výborný, jde o druhý nejlepší výsledek. Výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Jsem spokojen/a se svým životem.“) plně odpovídá. NÚ potvrzuje v 7,9 %, což představuje druhou nejmenší míru pocíťovaných NÚ v rámci souboru.

Byl zjištěny následující genotypy: *CYP2C19*: *1/*1 (EM) a *CYP2D6*: *3/*4 (PM). V *CYP2D6* jde o poměrně vzácný genotyp, v evropské populaci se vykytuje s frekvencí 0,59 % (PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2D6*, internetový zdroj č. 8).

Aktuálně užívaný sertralin je metabolizován enzymy *CYP2B6* (přednostně) a dále *CYP2C19*, *CYP2D6* a *CYP3A4*. Vzhledem ke zjištěnému statusu PM v případě *CYP2D6* se dá považovat za štěstí, že léčba dobře funguje a nepůsobí potíže, i když se jedná jen o jednu z cest metabolismu léku. Oficiální doporučení pro PM a léčbu sertralinem v současné době nejsou k dispozici. Pacientka kromě sertralinu užívá pouze Maltofer (substituci železa), což je dobře. Léčba psychofarmaky v minulosti není uvedena. PM v *CYP2D6* je vzhledem k velkému podílu xenobiotik, která jsou enzymem *CYP2D6* odbourávána, je do budoucna bohužel rizikem při užívání jakýchkoli farmak.

Respondent/ka č. 11

Věk: 24 let, potížemi trpí od 7 let – úzkostí a od 17 let poruchou příjmu potravy. Aktuálně užívá AD fluoxetin, medikace v minulosti není uvedena. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 45,6 %, respektive 66,2 %, což svědčí o špatném psychickém stavu. Ve shodě s tím je i výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Obávám se toho, co ještě přijde“). NÚ vykazují hodnotu 39,5 %, v rámci souboru se jedná o hodnotu poměrně vysokou.

Genetické testy určily metabolický typ daný genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* – v obou případech (*1/*1) – jako EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost nežádoucích účinků s typem metabolismu *CYP2C19* či *CYP2D6*.

Ke špatnému psychickému stavu v tomto případě pravděpodobně přispívá velká psychická zátěž, které byl respondent/ka od dětství vystaven/a i nedávné úmrtí v rodině. K dokreslení psychického, ale i fyzického stavu zde uvádím hodnotu BMI indexu: 18,9; tato hodnota sice znamená stále ještě optimální váhu, nicméně téměř hraniční (hranicí

pro podvýživu je hodnota 18,5) a dále skutečnost, že pacient/ka mezi NÚ farmak uvádí nárůst hmotnosti. Nabízí se souvislost s diagnostikovanou poruchou příjmu potravy.

Respondent/ka č. 12

Věk: 53 let, potížemi trpí od 40 let, uvádí smíšenou úzkostnou a depresivní poruchu; aktuálně užívá AD trazodon a paroxetin, předchozí léčba není uvedena. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 60,3 %, respektive 54,4 %, což svědčí o spíše dobrém psychickém stavu. S tím koresponduje i výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Ujde to, mohlo by to být horší.“). NÚ vykazují hodnotu 15,8 % a nepředstavují tedy příliš velkou zátěž.

Genetické testy určily metabolický typ daný genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* shodně *1/*1 v obou případech jako EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost nežádoucích účinků s typem metabolismu *CYP2C19* či *CYP2D6*.

Respondent/ka č. 13

Věk: 51 let, potížemi trpí od 36 let, uvádí četná psychiatrická onemocnění: depresivní porucha a úzkostné stavy, poruchy způsobené užíváním opioidů, léčba bolesti, ADHD, syndrom vyhoření a chronický únavový syndrom. Aktuálně užívá AD escitalopram, dle potřeby anxiolytika pregabalin a klonazepam. V minulosti užíván buspiron (anxiolytikum), který neúčinkoval. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 41,3 %, respektive 100 %, což svědčí o velmi špatném psychickém stavu, pokud jde souhlas s „negativními“ otázkami, jedná se o nejhorší hodnotu v celém souboru a zároveň nejhorší možnou hodnotu. Výroků, ilustrujících současný psychický stav, respondent/ka vybral/a více: za nejpozitivnější lze považovat „Ujde to, mohlo by to být horší.“, dále následují: „Obávám se toho, co ještě přijde.“, „V podstatě jen přežívám.“, „Nezvládám“ až po „Pocit'uji beznaděj z toho, jak žiju.“. NÚ vykazují hodnotu 42,1 %, což je druhá nejvyšší hodnota.

Genetickým testem byl určen pouze genotyp *CYP2D6* (*1/*1), jedná se o fenotyp EM. Užívaný escitalopram je metabolizován převážně přes *CYP2B6*, dále pak přes *CYP2C19* (zde bohužel nebylo možné stanovit genotyp a typ metabolismu – viz dále), *CYP2D6* (zde metabolismus funguje normálně) a *CYP3A4*. Genotyp pro *CYP2C19* se nepodařilo určit, nebylo možné detekovat peak T_m ani v jednom kanále (viz Tabulka č. 9, kapitola 5.4.5).

Je možné, že ke špatnému psychickému stavu přispívá silně pocíťovaný nedostatek energie a další zdravotní potíže, které respondent/ka uvádí v komentáři: onemocnění pohybového aparátu, infekce, obezita (hodnota BMI 36,1 se klasifikuje jako obezita II. stupně, pozn. aut.).

Respondent/ka č. 14

Věk: 22 let, potížemi trpí od 16 let, jako diagnózu uvádí úzkostné stavy; aktuálně užívá AD escitalopram. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 88,2 %, respektive 16,2 %. Psychický stav lze hodnotit jako velice dobrý, s čímž koresponduje i výrok „Cítím odhodlání řešit své současné životní problémy“. NÚ potvrzuje v 15,8 %, což se dá považovat za nepřilíš omezující.

Byl zjištěny následující genotypy: *CYP2C19*: *2/*2 (PM) a *CYP2D6* *1/*1 (EM). Alela *2 je nejčastěji se vyskytující nefunkční alelou detekovanou v genotypu *CYP2C19* (viz kapitola 3.4.1). Genotyp *2/*2 se v evropské populaci vykytuje s frekvencí 2,2 % (PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2C19*, internetový zdroj č. 7).

V současnosti užívaný escitalopram je metabolizován přednostně enzymy *CYP2C19* a *CYP3A4*, v menší míře enzymem *CYP2D6*. Vzhledem ke zjištěnému statusu PM v případě *CYP2DC19* se jeví léčba tímto AD jako problematická. Oficiálním doporučením pro PM v tomto případě je zvážít alternativní AD, nemetabolizované přednostně přes *CYP2C19*, a v případě terapie escitalopramem, redukovat standartní dávku na 50 %. Je zdůrazněna maximální dávka pro PM: 20 mg escitalopramu denně. (Bousman *et al.*, 2023; viz také Příloha č. 6). Doporučení týkající se maximální dávky je dodrženo, pacient/ka užívá 10 mg escitalopramu denně. Pacient/ka zvažuje změnu medikace.

Respondent/ka č. 15

Věk: 76 let, potížemi trpí od 57 let, uvádí diagnózy depresivní poruchu a úzkostné stavy; aktuálně užívá AD citalopram. Účinnost/neúčinnost léčby vyjadřují hodnoty 75,0 %, respektive 27,9 %, jejich součet je něco málo přes 100 %. Psychický stav lze hodnotit jako velmi dobrý. Svůj současný životní pocit vyjadřuje proband/ka těmito slovy: „Jsem odhodlán/a současné problémy minimalizovat, ale zároveň mám obavy, zda něco ještě nepřijde vypovídá o spíše pozitivním, aktivním naladění a současně potvrzuje diagnózu

úzkostných stavů. NÚ potvrzuje v 10,5 %, což je jeden z nejlepších výsledků v rámci souboru.

Byly zjištěny následující genotypy: *CYP2C19*: *1/*1 (EM) a *CYP2D6*: *4/*4 nebo *4/*5 (tyto dva genotypy nelze testem odlišit viz kapitola 5.4.5, Tabulka č. 10). V obou případech se jedná o PM.

V současnosti užívaný citalopram je metabolizován přednostně enzymy *CYP2C19* a *CYP3A4*, v menší míře enzymem *CYP2D6*. Vzhledem ke zjištěnému statusu PM v případě *CYP2D6* se jeví léčba tímto AD jako problematická. Oficiální doporučení pro *CYP2D6* PM a citalopram není k dispozici. Pacient/ka nicméně užívá citalopram (Seropram) v dávce 2 kapky denně, což představuje čtvrtinu obvykle předepisované dávky. Možná díky tomu pociťuje jen málo NÚ. Dříve užíval/a citalopram v dávce 10 mg za den, jako důvod vysezení uvádí NÚ a důvod, že již nebyl potřebný. Kvůli současným i prodělaným onemocněním (porucha funkce štítné žlázy, onkologické onemocnění, stav po resekci části tenkého střeva) užívá velké množství léků a doplňků stravy. Mezi nimi i Emselex (darifenacin), který je přednostně metabolizován enzymy *CYP2D6* a *CYP3A4*. Vzhledem k nefunkčnosti enzymu *CYP2D6* by bylo vhodné přehodnotit užívání tohoto preparátu. I přes poměrně vážný zdravotní stav a nedostatečnost v metabolismu většiny xenobiotik je psychický stav pacienta/ky obdivuhodný. Svědčí o něm i léčba nefarmakologickými prostředky a aktivní odpočinek.

Respondent/ka č. 16

Věk: 27 let, uvádí: úzkostně depresivní poruchu (potížemi trpí od 12 – 13 let) a poruchu aktivity a pozornosti (ADHD), potížemi trpí od dětství; aktuálně užívá AD venlafaxin, piracetam (nootropikum zlepšující mozkové funkce) a tryptofan (volně prodejný preparát vylepšující psychický stav). V minulosti léčen/a citalopramem, sertralinem, bupropionem a atomoxetinem. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 51,5 %, respektive 60,3 %, což svědčí o spíše horším než lepším psychickém stavu, ne však přímo špatném. Respondent/ka vybrala následující věty ohledně svého současného životního pocitu „Ujde to, mohlo by to být horší.“ a „Obávám se toho, co ještě přijde“. NÚ vykazují hodnotu 23,7 %, jde o průměrnou hodnotu v rámci souboru.

Genetické testy určily metabolický typ v případě *CYP2C19* jako IM (genotyp *1/*2). Aktuálně užívaný venlafaxin je metabolizován enzymy *CYP2D6* a *CYP3A4*, tedy není

ovlivněn aktivitou enzymu CYP2C19. V minulosti užívaný citalopram i sertralin jsou částečně metabolizovány cestou enzymu CYP2C19, mohly být vysazeny z důvodu fenotypu IM. Pacient/ka sama uvádí jako důvod jejich vysazení NÚ.

V případě *CYP2D6* byl zjištěn genotyp *1/*1, jedná se tedy o EM, což by nemělo jakkoli ovlivnit metabolismus venlafaxinu.

Respondent/ka č. 17

Věk: 50 let, uvádí pouze poruchy spánku, potížemi trpí od 47 let a připisuje je reakci po očkování proti onemocnění covid-19. Užívá pravidelně pouze klonazepam (antiepileptikum a anxiolytikum), v dotazech na NÚ uvádí „křeče a křečové stavy, záchvaty s poruchou vědomí a křečemi“ – viz otázka 60 dotazníku (Příloha č. 8). Domnívám se, že se zde nejedná o následek medikace klonazepamem, ale o zdravotní problém, pro který je toto farmakum užíváno. V minulosti léčbu psychofarmaky nepotvrzuje. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 95,0 %, respektive 0,0 %, jedná se jednoznačně o nejlepší výsledek (nejlepší psychický stav). Respondent/ka vybral/a následující větu ohledně svého současného životního pocitu: „Jsem spokojen/a se svým životem.“, jež je v naprosté shodě se zjištěnými hodnotami. NÚ vykazují hodnotu 30,3 %. Jde o poněkud vyšší hodnotu v rámci souboru.

Genetické testy určily metabolický typ v případě *CYP2C19* jako IM (genotyp *1/*2). Aktuálně užívaný klonazepam je metabolizován enzymem CYP3A4, proto zjištěný genotyp nemá vliv na metabolismus tohoto léku.

V případě *CYP2D6* byl zjištěn genotyp *1/*1, jedná se tedy o EM.

Respondent/ka č. 18

Věk: 70 let, potížemi trpí od 20 let, psychiatrické onemocnění: bipolární porucha; aktuálně užívá olanzapin, haloperidol (antipsychotika) a valproát (antiepileptikum s profylaktickými účinky u bipolární afektivní poruchy). Historie léčby psychofarmaky v minulosti respondent/ka neuvádí. Účinnost/neúčinnost léčby je možné vyjádřit hodnotami 63,8 % (v rámci souboru jde o průměrnou hodnotu), respektive 55,9 %, což svědčí o poměrně dobrém psychickém stavu. To potvrzuje i výrok, vybraný k vyjádření současného životního pocitu („Jsem spokojen/a se svým životem“). NÚ vykazují hodnotu 36,8 %, což může mít souvislost s dalšími onemocněními (onemocnění

pohybového aparátu, diabetes mellitus, zvýšená hladina krevních tuků, obezita a onemocnění štítné žlázy).

Genetické testy určily metabolický typ daný genotypy *CYP2C19* a *CYP2D6* v obou případech *1/*1, jako EM. Není tedy možné asociovat účinnost farmakoterapie ani přítomnost nežádoucích účinků s typem metabolismu daným *CYP2C19* či *CYP2D6* systémem.

8 Závěr

V bakalářské práci jsem se zabývala vlivem genetických predispozic na úspěšnost léčby AD/psychofarmaky. Současná praxe je taková, že způsob léčby těmito farmaky je nastavován dle klinického obrazu pacienta a dle zkušeností lékaře. Vzhledem k tomu, že spotřeba psychofarmak neustále stoupá (nejen v ČR) a že velké části pacientů neulevuje tak, jak očekávají, uvítala jsem možnost zkoumat faktory, které úspěšnost léčby ovlivňují. V rámci teoretické části jsem splnila cíle vypracování rešerše na téma deprese a zmapování situace v oblasti užívání AD v ČR v posledních pěti letech.

Praktická část zahrnovala dva dílčí cíle a to vypracování internetového dotazníku, prostřednictvím kterého se pacienti vyjadřovali ke svému stavu a své léčbě a získání odpovědí respondentů na konkrétní otázky. Druhým cílem bylo molekulárně genetické vyšetření genů zodpovídajících za metabolismus léků. Jednalo se o geny *CYP2C19* a *CYP2D6*. Celkem bylo otestováno 18 pacientů, byly stanoveny jejich genotypy pro *CYP2C19* a *CYP2D6* a následně i příslušné fenotypy ovlivňující metabolismus léčiv.

Nepodařilo se prokázat souvislost mezi dotazníkovým hodnocením účinnosti léčby a jejími NÚ na jedné straně a rychlostí metabolismu na straně druhé. Přínos výsledků své práce vidím nicméně v tom, že byl potvrzen častý výskyt genových polymorfismů v důležitých genech zodpovídajících za metabolismus léků. Jsem přesvědčena o tom, že pro pacienty (zejména PM) představuje výsledek testu do budoucna informaci významnou a užitečnou vzhledem k optimalizaci jejich farmakoterapie.

9 Seznam použitých zdrojů

1. BALDACCI, A., SAGUIN, E., BALCERAC, A., MOUCHABAC, S., FERRERI, F., GAILLARD, R., COLAS, M.-D., DELACOUR, H., BOURLA, A., 2023. Pharmacogenetic Guidelines for Psychotropic Drugs: Optimizing Prescriptions in Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2540 (15), 1-19.
2. BARTEČEK, R. 2012. Vliv farmakogenetických a farmakokinetických faktorů na průběh a léčbu prvních epizod schizofrenie. Disertační práce. *Brno, Lékařská fakulta MU*. 120 s.
3. BOUSMAN, CH.A., STEVENSON, J. M., RAMSEY, L.B., SANGKUHL, K., HICKS, J.K., STRAWN, J. R., SINGH, A.B., RUAÑO, G., MUELLER, D.J., TSERMPINI E. E., BROWN, J. T., BELL G.C., LEEDER, J.S., GAEDIGK, A., SCOTT, S.A., KLEIN, T.E., CAUDLE, K.E., BISHOP, J.R., 2023. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6*, *SLC6A4*, and *HTR2A* Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 114(1), 51-68.
4. BROŽKOVÁ, L., 2022. Užívání léků s návykovým potenciálem v České republice. *Praha, I. LF UK*. 85 s.
5. CAUDLE, K.E., SANGKUHL, K., WHIRL-CARILLO, M., SWEN, J.J., HAIDAR, C.E., 2020. Standardizing *CYP2D6* Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 13(1), 116-124.
6. ČEŠKOVÁ, 2019. Off label léčba antidepresivy a antipsychotiky. *Psychiatr. praxi*. 20(1), 7-10.
7. ČEŠKOVÁ, E., HORSKÁ, K., 2019. Sledování nežádoucích účinků a bezpečnosti antidepresiv. *Psychiatr. praxi*. 20(2), 77-81.
8. ČEŠKOVÁ, E., ŠILHÁN, P., 2020. Možnosti léčby farmakorezistentní deprese v běžné klinické praxi. *Psychiatr. praxi*. 21(3), 124-127.
9. DRAGAŠEK, J., 2021. Intranazální esketamín – nová perspektiva v léčbě deprese rezistentnej na léčbu. *Psychiatr. praxi*. 22(2), 51-56.
10. DREHER, J., 2017. *Psychofarmakoterapie stručně, jasně, přehledně*. Praha: Grada. 216 s. ISBN 978-80-271-0133-7

11. FISCHEROVÁ, S. 2019. *Hippokratovský spis o přirozenosti člověka*. Praha. Habilitační práce. FF UK. 179 s.
12. FIŠAR, Z., RABOCH, J., 2011. Serotonergní účinky antidepresiv. *Čes a slov. Psychiatr.* 107(2), 115-120.
13. FÖLDÉNYI, L., 2013. Melancholie – její formy a proměny od starověku po současnost. Praha, Malvern. 314 s.
14. FUJÁKOVÁ, M., KOPEČEK, M., 2012. Antidepresiva – od teorie ke klinické praxi. *Klinická farmakologie a farmac.* 26 (1), 29-37.
15. FUJIKURA, K., INGELMAN-SUNDBERG, M., LAUSCHKE, V.M., 2015. Genetic variation in the human cytochrome P450 supergene family. *Pharmacogenetics and genomics.* 25(12), 584-594.
16. GILANI, B., CASAGNOL M., 2024. *Biochemistry, Cytochrome P450*. StatPearls Publishing LLC.[online] [cit. 2024-02-21] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557698/>
17. HICKS, J.K., BISHOP, J.R., SANGKUHL, K., MÜLLER, D.J., JI, Y., LECKBAND, S.G, LEEDER, J.S., GRAHAM, R.L., CHIULLI, D.R., LLERENA, A., SKAAR, T.C., SCOTT, S.A., STINGL, J.C., KLEIN, T.E., CAUDLE, K.E., GAEDIGK, A., 2015. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for *CYP2D6* and *CYP2C19* Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 98(2), 127-134.
18. HICKS, J.K., SANGKUHL, K., SWEN, J.J., ELLINGROD, V.L., MÜLLER, D.J., SHIMODA, K., BISHOP, J.R., KHARASH, E.D., SKAAR, T.C., GAEDIGK, A., DUNNENBERGER, H.M., KLEIN, T.E., CAUDLE, K.E., STINGL, J.C., 2017. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for *CYP2D6* and *CYP2C19* Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants: 2016 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 102(1), 37-44.
19. HONZÁK, R., PILÁTOVÁ, A., CIBULKA, A., 2022. *Deprese není depka*. Praha: Vyšehrad. 217 s. ISBN 978-80-7601-616-3.
20. HÖSCHL, C., 1998. Teorie deprese. *Psychiatrie* 1998(2), 78-85.
21. HÖSCHL, C., 2015. Serotonergní mechanismy účinku multifunkčních antidepresiv a některých antipsychotik. *Psychiatrie* 19(1), 44-48.

22. INGELMAN-SUNDBERG, M., DALY, A.K., OSCARSON, M., NEBERT, D.W., 2000. Human cytochrome P450 (CYP) genes: recommendations for the nomenclature of alleles. *Pharmacogenetic*. 10(1), 91-93.
23. IONOVA, Y., ASTEHURST, J., ZHAN, J., NHAN, H., KOSINSKI, C., TAMRAZ, B., CHUBB, A., 2020. CYP2C19 Allele Frequencies in Over 2.2 Million Direct-to-Consumer Genetic Research Participants and the Potential Implication for Prescriptors in a Large Health System. *Clin Transl Sci* 2020(13), 1298-1306.
24. JAIN, R., MANNING, S., CUTLER, A.J., 2019. Good, better, best: clinical scenarios for the use of L-methylfolate in patients with MDD. *CNS Spectrums*. 25(6), 750-764.
25. JANŮ, L., RACKOVÁ, S., 2006. Nežádoucí a vedlejší účinky psychofarmak. *Psychiatr. praxi* 2006(2), 64-65.
26. KÁBRT, J., VALACH, V., 1965. *Stručný lékařský slovník*. Praha, SPN. 368 s.
27. KANDLER, C. E., LAM, S. T., 2019. Metylenetetrahydrofolate Reductase Screening in Treatment-Resistant Depression. *Fed Pract*. 36(5), 207-208.
28. KEE, P. S., MAGGO, S.D.S., KENNEDY, M.A., CHIN, P.K.L., 2023. The pharmacogenetics of *CYP2D6* and *CYP2C19* in a case series of antidepressant responses. *Frontiers in Pharmacology*, 1-14.
29. KOUTSKÁ, K., 2021. *Možnosti individualizované farmakoterapie u psychiatrických pacientů na základě polymorfismů vybraných genů zodpovědných za metabolismus léčiv*. České Budějovice. Diplomová práce. ZSF JČU. 67 s.
30. LEE, J., BEERS, J., GEFFERT, R.M., JACKSON, K.D., 2024. A Review of CYP-Mediated Drug Interactions: Mechanisms and In Vitro Drug-Drug Interaction Assessment. *Biomolecules*. 14 (1), 1-26.
31. MOHR, P., KOPEČEK, M., BRUNOVSKÝ, M., PÁLENÍČEK, T., 2017. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Maxdorf, 568 s.

32. NOFZIGER, CH., TURNER, A.J., SANGKUHL, K., WHIRL-CARRILLO, M., AGÚNDEZ, J.A. G., BLACK, J.L., DUNNENBERGER, H.M., RUANO, G., KENNEDY, M.A., PHILIPS, M.S., HACHAD, H., KLEIN, T.E., GAEDIGK, A., 2020. PharmVar GeneReview: *CYP2D6*. *Clin Pharmacol Ther.* 107(1), 154-170.
33. RABOCH, J., ČERVENÝ, R., 2018. *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Deprese*. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha. 1-17.
34. RENDIC, S., GUENGERICH, F.P., 2015. Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals. *Chemical Research in Toxicology.* 28(1), 38-42.
35. ŘEŽÁBKOVÁ, K. 2020. *Analýza vybraných genových polymorfismů a její význam pro individualizovanou farmakoterapii*. České Budějovice. Diplomová práce. ZSF JČU. 97 s.
36. SHELTON, R.C., MANNING J.S., BARRENTINE, L.W., TIPA, E.V., 2013. Assessing Effects of L-Methylfolate in Depression Management: Results of a Real-World Patient Experience Trial. *Prim Care Companion CNS Disord.* 15(4), doi: 10.4088/PCC.13m01520
37. STRAWN, J.R., MILLS, J.A., POWELEIT, E.A., RAMSEY, L. ., CROARKIN, P.E., 2023. Adverse Effects of Antidepressant Medications and their Management in Children and Adolescents. *Pharmacotherapy*, 2023(43), 675-690.
38. SUCHOPÁR, O., PROKEŠ, M., SUCHOPÁR, J., 2016. Spotřeba antidepresiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia 2016*(27), 1-13.
39. VÍTEK, D., 2020. Odras účinku antidepresiv na kvalitu života. Bakalářská práce. *Filozofická fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci*. 97 s.
40. ZANGER, U.M., SCHWAB,M., 2013. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics.* 138(1), 103-141.

10 Seznam internetových zdrojů

1. Beckova stupnice deprese. [online] [cit. 2024-02-10] Dostupné z: <https://www.cmhcd.cz/stopstigma/beckova-stupnice/>
2. SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky. [online] [cit. 2024-02-20] Dostupné z: <https://www.sukl.cz/dodavky-leciv-se-zamerenim-na-lecive-latky>
3. FRET sondy. [online] [cit. 2024-04-18] Dostupné z: <https://labguide.cz/metody/real-time-pcr/fret-sondy/>
4. Pharmacogenomics Knowledgebase. [online] [cit. 2024-04-01]. Dostupné z: <https://www.pharmgkb.org/>
5. Přehled léčiv. [online] [cit. 2024-02-20] [online]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
6. Obyvatelstvo. [online] [cit. 2024-02-20] [online]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide
7. PharmGKB: Gene-specific Information Tables for *CYP2C19* [online] [cit. 2024-02-13] Dostupné z: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>
8. PharmGKB : Gene-specific Information Tables for *CYP2D6* [online] [cit. 2024-02-13] Dostupné z: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>
9. Test na depresi (PHQ-9) [online] [cit. 2024-02-29] Dostupné z: <https://www.opatruj.se/testy/test-na-depresi-phq-9>

11 Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Účinné látky AD, obchodní označení přípravků, registrovaných v ČR	21
Tabulka č. 2: DDD AD v ČR 2019 - 2023, podíl obyvatel užívajících AD	22
Tabulka č. 3: Objemy AD dle účinných látek (v DDD) – souhrn ČR (2019 –2023)	23
Tabulka č. 4: Cesta eliminace enzymy cytochromu P450 u účinných látek AD	26
Tabulka č. 5: Reagencie použité k izolaci jednoho vzorku DNA	34
Tabulka č. 6: Složení master mixu potřebné pro jednu reakci (<i>CYP2C19</i>)	36
Tabulka č. 7: Složení master mixu potřebné pro jednu reakci (<i>CYP2D6</i>)	37
Tabulka č. 8: Parametry real-time PCR pro detekci SNP <i>CYP 2C19</i> a <i>CYP2D6</i>	39
Tabulka č. 9: Interpretace křivek tání dle zjištěných T_m v kanálech 530 a 640 nm	39
Tabulka č. 10: Interpretace křivek tání dle zjištěných T_m v kanálech 530, 640 a 705 nm	39
Tabulka č. 11: Výsledky testování genotypů <i>CYP2C19</i> a <i>CYP2D6</i>	42
Tabulka č. 12: Výskyt genotypů <i>CYP2C19</i> v % – srovnání	43
Tabulka č. 13: Výskyt genotypů <i>CYP2D6</i> v % – srovnání	44
Tabulka č. 14: Souhrn výsledků z dotazníkového šetření a z genetických analýz	46

Přílohy

Seznam příloh:

Příloha č. 1: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2019, 1 str.

Příloha č. 2: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2020, 1 str.

Příloha č. 3: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2021, 1 str.

Příloha č. 4: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2022, 1 str.

Příloha č. 5: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2023, 1 str.

Příloha č. 6: Doporučení pro užívání AD (účinných látek) v závislosti na fenotypu CYP2C19, 1 str.

Příloha č. 7: Doporučení pro užívání AD (účinných látek) v závislosti na fenotypu CYP2D6, 1 str.

Příloha č. 8: Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky, 10 str.

Příloha č. 9: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se účinnosti léčby, 3 str.

Příloha č. 10: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se NÚ, 4 str.

Příloha č. 1: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2019

pořadí	1. kvartál 2019		2. kvartál 2019		3. kvartál 2019		4. kvartál 2019	
	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD
1.	SERTRALIN	15 617 234	SERTRALIN	16 433 726	SERTRALIN	14 761 716	ESCITALOPRAM	16 483 314
2.	ESCITALOPRAM	14 916 520	ESCITALOPRAM	15 616 152	ESCITALOPRAM	13 644 686	SERTRALIN	16 002 710
3.	CITALOPRAM	8 426 532	CITALOPRAM	9 074 152	CITALOPRAM	7 952 217	CITALOPRAM	9 472 275
4.	VENLAFAXIN	7 245 861	VENLAFAXIN	7 361 313	VENLAFAXIN	6 572 057	VENLAFAXIN	6 843 156
5.	MIRTAZAPIN	4 772 055	MIRTAZAPIN	4 873 620	MIRTAZAPIN	4 750 740	MIRTAZAPIN	4 889 550
6.	TRAZODON	3 275 323	TRAZODON	3 378 623	TRAZODON	3 018 159	TRAZODON	3 478 140
7.	PAROXETIN	2 089 995	PAROXETIN	2 218 260	PAROXETIN	1 905 885	PAROXETIN	2 043 760
8.	VORTIOXETIN	1 060 276	VORTIOXETIN	1 229 368	VORTIOXETIN	1 141 658	VORTIOXETIN	1 269 408
9.	FLUOXETIN	1 037 660	FLUOXETIN	1 194 890	FLUOXETIN	1 030 210	FLUOXETIN	1 089 720
10.	AGOMELATIN	833 980	AGOMELATIN	901 012	AGOMELATIN	759 094	AGOMELATIN	878 346
11.	AMITRIPTYLIN	451 817	TIANEPTIN	396 870	DOSULEPIN	472 120	TIANEPTIN	445 350
12.	DOSULEPIN	435 810	AMITRIPTYLIN	376 634	AMITRIPTYLIN	375 917	AMITRIPTYLIN	421 348
13.	TIANEPTIN	381 030	MOKLOBEMID	329 040	KLOMIPRAMIN	321 450	KLOMIPRAMIN	351 285
14.	MOKLOBEMID	315 000	KLOMIPRAMIN	326 588	TIANEPTIN	310 200	DOSULEPIN	350 225
15.	KLOMIPRAMIN	265 365	DULOXETIN	272 134	DULOXETIN	242 695	MOKLOBEMID	276 690
16.	DULOXETIN	262 052	DOSULEPIN	264 895	MOKLOBEMID	237 165	DULOXETIN	263 534
17.	FLUVOXAMIN	191 805	FLUVOXAMIN	235 155	BUPROPION	230 055	BUPROPION	253 425
18.	BUPROPION	155 715	BUPROPION	228 765	FLUVOXAMIN	169 425	FLUVOXAMIN	219 045
19.	MIANSERIN	55 710	MIANSERIN	59 100	MIANSERIN	55 975	MIANSERIN	67 725
20.	IMIPRAMIN	32 700	NORTRIPTYLIN	36 300	IMIPRAMIN	30 300	NORTRIPTYLIN	30 567
21.	NORTRIPTYLIN	30 717	IMIPRAMIN	32 475	NORTRIPTYLIN	29 517	IMIPRAMIN	29 750
22.	MAPROTILIN	5 123	MAPROTILIN	5 573	MAPROTILIN	5 528	MAPROTILIN	6 315
23.	CITALOPRAM	2 900	CITALOPRAM	2 220	CITALOPRAM	2 305	CITALOPRAM	2 995
24.	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0
	CELKEM	61 861 179		64 846 864		58 019 074		65 168 632

Zdroj: SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky, internetový zdroj č. 2; vlastní zpracování

Příloha č. 2: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2020

pořadí	1. kvartál 2020		2. kvartál 2020		3. kvartál 2020		4. kvartál 2020	
	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD
1.	SERTRALIN	16 880 288	SERTRALIN	15 740 582	SERTRALIN	15 851 694	SERTRALIN	15 851 694
2.	ESCITALOPRAM	16 192 208	ESCITALOPRAM	14 852 396	ESCITALOPRAM	15 812 920	ESCITALOPRAM	15 812 920
3.	CITALOPRAM	8 414 097	CITALOPRAM	7 981 935	CITALOPRAM	7 998 445	CITALOPRAM	7 998 445
4.	VENLAFAXIN	7 741 380	VENLAFAXIN	7 182 149	VENLAFAXIN	7 244 736	VENLAFAXIN	7 244 736
5.	MIRTAZAPIN	5 225 805	MIRTAZAPIN	4 616 400	MIRTAZAPIN	4 455 825	MIRTAZAPIN	4 455 825
6.	TRAZODON	3 624 092	TRAZODON	3 444 839	TRAZODON	3 420 528	TRAZODON	3 420 528
7.	PAROXETIN	2 244 095	PAROXETIN	2 171 595	PAROXETIN	1 767 730	PAROXETIN	1 767 730
8.	VORTIOXETIN	1 508 696	VORTIOXETIN	1 434 412	VORTIOXETIN	1 485 386	VORTIOXETIN	1 485 386
9.	FLUOXETIN	1 155 040	FLUOXETIN	1 050 860	FLUOXETIN	1 048 270	FLUOXETIN	1 048 270
10.	AGOMELATIN	905 352	AGOMELATIN	813 680	AGOMELATIN	791 812	AGOMELATIN	791 812
11.	AMITRIPTYLIN	422 272	AMITRIPTYLIN	400 859	AMITRIPTYLIN	403 821	AMITRIPTYLIN	403 821
12.	TIANEPTIN	383 640	DOSULEPIN	359 545	DOSULEPIN	359 530	DOSULEPIN	359 530
13.	DOSULEPIN	381 940	METHYLFENIDÁT	341 422	TIANEPTIN	341 670	TIANEPTIN	341 670
14.	KLOMIPRAMIN	331 193	TIANEPTIN	337 290	KLOMIPRAMIN	300 270	KLOMIPRAMIN	300 270
15.	MOKLOBEMID	282 225	MOKLOBEMID	257 970	MOKLOBEMID	268 755	MOKLOBEMID	268 755
16.	DULOXETIN	268 955	KLOMIPRAMIN	249 975	BUPROPION	266 835	BUPROPION	266 835
17.	BUPROPION	258 510	DULOXETIN	248 116	DULOXETIN	261 505	DULOXETIN	261 505
18.	FLUVOXAMIN	207 825	BUPROPION	212 895	FLUVOXAMIN	205 440	FLUVOXAMIN	205 440
19.	MIANSERIN	60 010	FLUVOXAMIN	174 855	IMIPRAMIN	29 388	IMIPRAMIN	29 388
20.	IMIPRAMIN	31 988	IMIPRAMIN	28 600	NORTRIPTYLIN	27 933	NORTRIPTYLIN	27 933
21.	NORTRIPTYLIN	28 850	NORTRIPTYLIN	27 783	MAPROTILIN	5 445	MAPROTILIN	5 445
22.	MAPROTILIN	7 785	MIANSERIN	12 835	CITALOPRAM	2 495	CITALOPRAM	2 495
23.	CITALOPRAM	2 820	CITALOPRAM	2 380	MIANSERIN	5	MIANSERIN	5
24.	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	MAPROTILIN	1 875	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0
25.			TŘEZALKOVÁ NAŤ	0				
	CELKEM	66 559 065		61 945 311		62 350 437		62 350 437

Zdroj: SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky, internetový zdroj č. 2; vlastní zpracování

Příloha č. 3: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2021

	1. kvartál 2021		2. kvartál 2021		3. kvartál 2021		4. kvartál 2021	
pořadí	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD
1.	SERTRALIN	16 891 624	SERTRALIN	16 891 624	SERTRALIN	16 499 696	SERTRALIN	18 557 224
2.	ESCITALOPRAM	16 330 001	ESCITALOPRAM	16 330 001	ESCITALOPRAM	15 805 873	ESCITALOPRAM	17 448 179
3.	CITALOPRAM	8 052 617	CITALOPRAM	8 052 617	CITALOPRAM	8 059 750	CITALOPRAM	8 228 786
4.	VENLAFAXIN	7 467 042	VENLAFAXIN	7 467 042	VENLAFAXIN	7 356 143	VENLAFAXIN	7 696 290
5.	MIRTAZAPIN	5 053 470	MIRTAZAPIN	5 053 470	MIRTAZAPIN	4 448 850	MIRTAZAPIN	4 953 345
6.	TRAZODON	3 809 836	TRAZODON	3 809 836	TRAZODON	3 844 551	TRAZODON	4 227 923
7.	PAROXETIN	2 266 030	PAROXETIN	2 266 030	PAROXETIN	2 171 735	PAROXETIN	2 297 485
8.	VORTIOXETIN	1 650 439	VORTIOXETIN	1 650 439	VORTIOXETIN	1 757 896	VORTIOXETIN	1 975 722
9.	FLUOXETIN	1 182 320	FLUOXETIN	1 182 320	FLUOXETIN	913 860	FLUOXETIN	1 152 480
10.	AGOMELATIN	877 940	AGOMELATIN	877 940	AGOMELATIN	786 086	AGOMELATIN	807 800
11.	AMITRIPTYLIN	409 424	AMITRIPTYLIN	409 424	AMITRIPTYLIN	397 519	AMITRIPTYLIN	424 876
12.	DOSULEPIN	370 635	DOSULEPIN	370 635	TIANEPTIN	369 510	DOSULEPIN	367 435
13.	TIANEPTIN	368 340	TIANEPTIN	368 340	DOSULEPIN	337 675	TIANEPTIN	358 440
14.	KLOMIPRAMIN	290 678	KLOMIPRAMIN	290 678	BUPROPION	309 930	BUPROPION	353 040
15.	BUPROPION	288 690	BUPROPION	288 690	MOKLOBEMID	254 070	KLOMIPRAMIN	285 923
16.	MOKLOBEMID	271 080	MOKLOBEMID	271 080	DULOXETIN	252 213	MOKLOBEMID	280 230
17.	DULOXETIN	262 922	DULOXETIN	262 922	KLOMIPRAMIN	242 115	DULOXETIN	274 128
18.	FLUVOXAMIN	209 655	FLUVOXAMIN	209 655	FLUVOXAMIN	187 395	FLUVOXAMIN	224 640
19.	MIANSERIN	57 915	MIANSERIN	57 915	MIANSERIN	39 535	MIANSERIN	47 015
20.	NORTRIPTYLIN	28 733	NORTRIPTYLIN	28 733	NORTRIPTYLIN	28 200	NORTRIPTYLIN	30 650
21.	IMIPRAMIN	28 488	IMIPRAMIN	28 488	IMIPRAMIN	25 813	IMIPRAMIN	28 463
22.	MAPROTILIN	3 870	MAPROTILIN	3 870	MAPROTILIN	4 710	MAPROTILIN	3 810
23.	CITALOPRAM	3 055	CITALOPRAM	3 055	CITALOPRAM	2 165	CITALOPRAM	3 615
24.	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	ESKETAMIN	74
25.	ESKETAMIN	0	ESKETAMIN	0	ESKETAMIN		TŘEZALKOVÁ NAŤ	0
	CELKEM	66 174 804		70 728 783		64 095 289		70 027 572

Zdroj: SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky, internetový zdroj č. 2; vlastní zpracování

Příloha č. 4: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2022

pořadí	1. kvartál 2022		2. kvartál 2022		3. kvartál 2022		4. kvartál 2022	
	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD
1.	SERTRALIN	19 226 434	SERTRALIN	19 384 604	SERTRALIN	17 432 450	SERTRALIN	19 591 130
2.	ESCITALOPRAM	17 248 968	ESCITALOPRAM	18 218 565	ESCITALOPRAM	16 884 884	ESCITALOPRAM	18 754 122
3.	VENLAFAXIN	8 704 911	VENLAFAXIN	8 781 975	CITALOPRAM	7 807 485	VENLAFAXIN	8 469 197
4.	CITALOPRAM	8 342 052	CITALOPRAM	8 368 321	VENLAFAXIN	7 789 809	CITALOPRAM	8 197 429
5.	MIRTAZAPIN	5 434 005	MIRTAZAPIN	5 554 815	MIRTAZAPIN	4 965 345	MIRTAZAPIN	4 881 135
6.	TRAZODON	4 317 177	TRAZODON	4 521 399	TRAZODON	4 011 124	TRAZODON	4 528 361
7.	PAROXETIN	2 239 035	VORTIOXETIN	2 380 680	PAROXETIN	2 133 315	VORTIOXETIN	2 419 996
8.	VORTIOXETIN	2 003 805	PAROXETIN	2 329 030	VORTIOXETIN	2 128 519	PAROXETIN	2 164 460
9.	FLUOXETIN	1 345 390	FLUOXETIN	1 175 210	FLUOXETIN	1 091 880	FLUOXETIN	1 186 600
10.	AGOMELATIN	851 058	AGOMELATIN	836 700	AGOMELATIN	713 800	AGOMELATIN	746 764
11.	AMITRIPTYLIN	413 179	AMITRIPTYLIN	441 177	AMITRIPTYLIN	414 084	TIANEPTIN	412 250
12.	TIANEPTIN	383 370	BUPROPION	407 805	DOSULEPIN	378 870	BUPROPION	411 750
13.	BUPROPION	360 135	TIANEPTIN	387 660	BUPROPION	359 160	AMITRIPTYLIN	403 708
14.	DOSULEPIN	355 525	DOSULEPIN	361 085	TIANEPTIN	306 910	DOSULEPIN	328 815
15.	DULOXETIN	285 540	DULOXETIN	302 394	DULOXETIN	267 500	DULOXETIN	302 666
16.	MOKLOBEMID	280 755	MOKLOBEMID	273 180	MOKLOBEMID	249 615	MOKLOBEMID	264 015
17.	KLOMIPRAMIN	241 875	KLOMIPRAMIN	253 973	KLOMIPRAMIN	225 135	KLOMIPRAMIN	246 540
18.	FLUVOXAMIN	230 040	FLUVOXAMIN	249 855	FLUVOXAMIN	223 770	FLUVOXAMIN	225 615
19.	MIANSERIN	42 250	MIANSERIN	52 645	MIANSERIN	51 700	MIANSERIN	52 040
20.	NORTRIPTYLIN	32 483	NORTRIPTYLIN	36 567	NORTRIPTYLIN	30 300	NORTRIPTYLIN	34 200
21.	IMIPRAMIN	26 350	IMIPRAMIN	25 263	IMIPRAMIN	24 100	IMIPRAMIN	25 788
22.	MAPROTILIN	3 990	MAPROTILIN	4 125	MAPROTILIN	3 780	CITALOPRAM	2 365
23.	CITALOPRAM	2 260	CITALOPRAM	2 420	CITALOPRAM	2 275	MAPROTILIN	2 190
24.	ESKETAMIN	263	ESKETAMIN	375	ESKETAMIN	256	ESKETAMIN	658
25.	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0
		72 370 850		74 349 821		67 496 066		73 651 793

Zdroj: SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky, internetový zdroj č. 2; vlastní zpracování

Příloha č. 5: Přehled spotřeby AD v ČR: rok 2023

pořadí	1. kvartál 2023		2. kvartál 2023		3. kvartál 2023		4. kvartál 2023	
	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD	účinná látka	počet DDD
1.	SERTRALIN	17 301 866	SERTRALIN	21 501 370	SERTRALIN	19 685 112	SERTRALIN	20 640 412
2.	ESCITALOPRAM	16 537 238	ESCITALOPRAM	19 958 389	ESCITALOPRAM	16 859 743	ESCITALOPRAM	19 899 263
3.	VENLAFAXIN	8 651 327	CITALOPRAM	9 271 218	VENLAFAXIN	8 364 368	CITALOPRAM	8 930 957
4.	CITALOPRAM	7 801 325	VENLAFAXIN	9 244 172	CITALOPRAM	7 480 185	VENLAFAXIN	8 892 438
5.	MIRTAZAPIN	5 479 185	MIRTAZAPIN	5 767 980	MIRTAZAPIN	4 852 560	MIRTAZAPIN	5 488 920
6.	TRAZODON	4 334 444	TRAZODON	5 242 898	TRAZODON	4 472 682	TRAZODON	5 052 269
7.	VORTIOXETIN	2 562 702	VORTIOXETIN	2 880 382	VORTIOXETIN	2 531 254	PAROXETIN	2 846 679
8.	PAROXETIN	1 761 845	PAROXETIN	2 698 486	PAROXETIN	1 218 948	VORTIOXETIN	2 795 978
9.	FLUOXETIN	999 410	FLUOXETIN	1 331 000	FLUOXETIN	1 127 090	FLUOXETIN	1 491 990
10.	AGOMELATIN	754 240	AGOMELATIN	878 334	AGOMELATIN	744 012	AGOMELATIN	730 342
11.	AMITRIPTYLIN	427 838	BUPROPION	469 815	BUPROPION	398 475	BUPROPION	472 905
12.	BUPROPION	423 525	AMITRIPTYLIN	432 536	AMITRIPTYLIN	388 709	AMITRIPTYLIN	436 875
13.	DOSULEPIN	349 735	DOSULEPIN	360 730	TIANEPTIN	353 300	TIANEPTIN	370 170
14.	TIANEPTIN	315 750	TIANEPTIN	353 270	DOSULEPIN	315 735	DULOXETIN	342 798
15.	DULOXETIN	308 038	DULOXETIN	333 042	DULOXETIN	308 873	DOSULEPIN	335 110
16.	MOKLOBEMID	265 635	MOKLOBEMID	269 790	KLOMIPRAMIN	223 943	MOKLOBEMID	257 475
17.	KLOMIPRAMIN	253 065	KLOMIPRAMIN	251 723	MOKLOBEMID	219 330	KLOMIPRAMIN	240 960
18.	FLUVOXAMIN	229 710	FLUVOXAMIN	232 935	FLUVOXAMIN	106 425	FLUVOXAMIN	123 195
19.	MIANSERIN	59 485	MIANSERIN	60 270	MIANSERIN	57 150	MIANSERIN	60 075
20.	NORTRIPTYLIN	32 850	NORTRIPTYLIN	36 117	NORTRIPTYLIN	31 950	NORTRIPTYLIN	34 200
21.	IMIPRAMIN	26 738	IMIPRAMIN	27 238	IMIPRAMIN	23 350	IMIPRAMIN	25 525
22.	CITALOPRAM	2 870	CITALOPRAM	2 675	ESKETAMIN	2 576	ESKETAMIN	3 427
23.	ESKETAMIN	1 964	ESKETAMIN	2 415	CITALOPRAM	2 165	CITALOPRAM	2 695
24.	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0	TŘEZALKOVÁ NAŤ	0
		68 880 783		81 606 782		69 767 933		79 474 657

Zdroj: SÚKL: Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky, internetový zdroj č. 2; vlastní zpracování

Příloha č. 6: Doporučení pro užívání AD (účinných látek) v závislosti na fenotypu CYP2C19

účinná látka	CYP2C19 guidelines pro:				
	UM	RM	EM	IM	PM
AMITRIPTYLIN*	zvážit alternativní AD	zvážit alternativní AD	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zvážit alternativní AD, případně terapii s 50 % doporučené dávky
CITALOPRAM** ESCITALOPRAM**	zvážit alternativní AD, nemetabolizované převážně CYP2C19, případně zvážit vyšší než doporučenou	zahájit terapii s doporučenou dávkou, je možné uvažovat o vyšších dávkách než je doporučená, případně	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou, je možné uvažovat o nižších dávkách než je doporučená	zvážit alternativní AD, případně zahájit terapii s nižší dávkou a zvyšovat ji pomaleji, redukovat standartní
IMIPRAMIN*	zvážit alternativní AD	zvážit alternativní AD	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zvážit alternativní AD, případně terapii s 50 % doporučené dávky
KLOMIPRAMIN*	zvážit alternativní AD	zvážit alternativní AD	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zvážit alternativní AD, případně terapii s 50 % doporučené dávky
SERTRALIN**	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou, zvážit pomalejší navyšování dáky a udržovaciterapii s nižší než doporučenou dávkou	zvážit zahájení terapie s nižší doporučenou dávkou a snížení udržovací dávky o 50 %, zvážit alternativní AD

* Zdroj: CPIC guidelines (Hicks et al., 2017)

** Zdroj: CPIC guidelines (Bousman et al., 2023)

tučně jsou uvedena doporučení s velkou vahou ("strong recommendation")

alternativní AD znamená AD nemetabolizované převážně CYP2C19

Příloha č. 7: Doporučení pro užívání AD (účinných látek) v závislosti na fenotypu CYP2D6

účinná látka	CYP2D6 guidelines pro:			
	UM	EM	IM	PM
AMITRIPTYLIN IMIPRAMIN KLOMIPRAMIN NORTRYPTILIN*	zvážit alternativní AD, případně terapii s vyšší než doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zvážit zahájení terapie s 75 % doporučené dávky,	zvážit alternativní AD, případně terapii s nižší než doporučenou dávkou
FLUVOXAMIN**	bez doporučení	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zvážit zahájení terapie s 50 - 75 % doporučené dávky, případně alternativní AD
PAROXETIN**	vybrat alternativní AD	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zvážit terapii s nižší dávkou než je doporučená	zvážit terapii s 50 % doporučené dávky
VENLAFAXIN**	pro doporučení chybí dostatek poznatků	zahájit terapii s doporučenou dávkou	není doporučení, chybí důkazy o vlivu na účinnost nebo nežádoucí účinky	zvážit alternativní AD
VORTIOXETIN**	zvážit alternativní AD, pokud přesto předepisován vortioxetin, zahájit s doporučenou dávkou a počítat s možností zvýšení udržovací dávky o 50 % i vice	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s doporučenou dávkou	zahájit terapii s 50 % doporučené dávky, možno postupně navyšovat - max. na doporučenou dávku, zvážit alternativní AD

* Zdroj: CPIC guidelines (Hicks et al., 2017)

** Zdroj: CPIC guidelines (Bousman et al., 2023)

tučně jsou uvedena doporučení s velkou vahou ("strong recommendation")

alternivní AD znamená AD nemetabolizované převážně CYP2D6

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky (vytištěno z dotazníkového nástroje Survio)

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dobrý den,

byli jste požádáni o vyplnění tohoto dotazníku. Dotazník je součástí výzkumu zabývajícího se farmakogenomikou psychofarmak. Mezi psychofarmaka patří léky ovlivňující mozkové funkce (antipsychotika, anxiolytika, antidepressiva, hypnotika, stabilizátory nálady, halucinogeny...).

Vzhledem k velkému množství otázek týkajících se Vaší současné i minulé léčby psychofarmaky je první část dotazníku obsáhlá, děkuji za pochopení.

Dotazník je anonymní, nikde nebude zveřejněno, jak jste odpovídali.

Dotazník sestává ze 3 stránek. Stránka první (otázky 1. - 40.) je zaměřena na zjištění základních faktů ohledně Vaší léčby. Druhá stránka (otázky 41. - 44.) zjišťuje, jak se projevuje léčba psychofarmaky na Vašem běžném fungování, Vaší náladě a pocitech. Poslední (třetí) stránka (otázky 45. - 62.) se zaměřuje na to, jakým způsobem ovlivňují Vámi užívaná léčiva Váš organismus. Typy otázek jsou různé, některé otázky obsahují podotázky.

1 Vaše jméno a příjmení (titul)

2 Vaše tělesná výška v cm

3 Vaše hmotnost (v kg)

4 Diagnóza Vašeho onemocnění/poruchy, na které jsou Vám předepisována psychofarmaka. Uveďte prosím kód dle MKN (pokud jej znáte), např. F32. 0.

Nápověda k otázce: MKN - Mezinárodní klasifikace nemocí, kód onemocnění můžete najít ve zprávách od Vašeho lékaře, a to i praktického; kódy budou začínat písmenem F (Nemoci duševní a poruchy chování), případně G (Nemoci nervové soustavy) či Z (Faktory ovlivňující zdravotní stav). V případě souběhu onemocnění uveďte všechny tyto kódy. Otázka je nepovinná.

5 Vaše onemocnění/porucha, na které jsou Vám předepisována psychofarmaka. Prosím vyberte onemocnění/poruchy, případně jejich skupiny, které jsou pro Vás relevantní.

Nápověda k otázce: Vyberte jednu nebo více odpovědí

- | | | | |
|--|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> schizofrenie | <input type="checkbox"/> depresivní porucha | <input type="checkbox"/> bipolární porucha | <input type="checkbox"/> stavy související s porodem - poporodní deprese/laktační psychóza |
| <input type="checkbox"/> úzkostné stavy - panické porucha a agorafobie/generalizovaná úzkostná porucha/sociální a další fobie/obsedantně- konvulzivní porucha/posttraumatická stresová porucha | <input type="checkbox"/> poruchy spánku - nadměrná denní spavost/nespavost/syndrom neklidných nohou | <input type="checkbox"/> hraniční porucha osobnosti | <input type="checkbox"/> závislost (např. na alkoholu, nikotinu, benzodiazepinech ...) |
| <input type="checkbox"/> demence (jakéhokoli původu - Alzheimerova, vaskulární, demence spojená s Parkinsonovou poruchou) | <input type="checkbox"/> sexuální dysfunkce (např. snížená sexuální touha, erektilní dysfunkce, předčasná ejakulace ...) | <input type="checkbox"/> parafílie (porucha sexuální preference, např. exhibicionismus, voyeurství, sadismus ...) | <input type="checkbox"/> ADHD (porucha pozornosti, hyperaktivita) |
| <input type="checkbox"/> porucha příjmu potravy - mentální anorexie, mentální bulimie, psychogenní přejídání | <input type="checkbox"/> chronický únavový syndrom | <input type="checkbox"/> syndrom vyhoření | <input type="checkbox"/> léčba bolesti |
| <input type="checkbox"/> jiná <input type="text"/> | | | |

6 Objevilo se stejné onemocnění/porucha, na které užíváte psychofarmaka, u vašich pokrevních příbuzných?

Nápověda k otázce: Pokrevní příbuzní - tati, teti s Vámi sdílejí genetickou informaci, i když třeba málo část - např. i bratr Vašeho dědečka. Vyberte jednu odpověď

- ANO POKUD JE MI ZNÁMO, TAK NE NENÍ MI ZNÁMO

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Pokud se Vás tyto otázky netýkají, jsou v dotazníku nepovinné.

14 Psychofarmakum 1, které již neužívám

Nápověda k otázce: *vypíšte název léku nebo účinnou látku*

15 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 1 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16 Psychofarmakum 2, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uvedte prosím název léku nebo účinnou látku*

17 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 2 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18 Psychofarmakum 3, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uvedte prosím název léku nebo účinnou látku*

19 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 3 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20 Psychofarmakum 4, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uvedte prosím název léku nebo účinnou látku*

21 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 4 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22 Psychofarmakum 5, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uveďte prosím název léku nebo účinnou látku*

23 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 5 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24 Psychofarmakum 6, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uveďte prosím název léku nebo účinnou látku*

25 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 6 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26 Psychofarmakum 7, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uveďte prosím název léku nebo účinnou látku*

27 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 7 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

28 Psychofarmakum 8, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uveďte prosím název nebo účinnou látku*

29 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 8 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

30 Psychofarmakum 9, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uveďte prosím název nebo účinnou látku*

31 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 9 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32 Psychofarmakum 10, které již neužívám

Nápověda k otázce: *uveďte název léku nebo účinnou látku*

33 Upřesněte prosím, proč jste Psychofarmakum 10 přestal/a užívat

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí v každém řádku*

	ANO	NE	nepamatuji si/nevím
nefungovalo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kvůli vedlejším účinkům	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
již nebylo třeba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jiný důvod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

34 Podstupujete z důvodu psychiatrického/neurologického onemocnění pravidelně (myšleno alespoň 1 x za 3 týdny) nějakou další terapii kromě farmakologické/doplňků stravy?

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu nebo více odpovědí*

psychoterapie (individuální, skupinová)
 arteterapie/muzikoterapie/ergoterapie/canisterapie/hipoterapie ...
 jóga/tai-chi/chi-kung/rehabilitace/masáže ...
 relaxace, používání AVS, přístroje (audiovizuální stimulace - "psychowalkman")

Jiná

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

35 Uveďte prosím, kdy (v kolika letech) se Vaše onemocnění objevilo.

Nápověda k otázce: *Odpověď nemusí být přesná*

36 Vybavujete si, co bylo spouštěčem Vašeho onemocnění?

ANO NE, nevybavuji si žádnou příčinu

37 Pokud jste na předchozí otázku odpověděli "ANO", zkuste prosím uvést skutečnost, kterou považujete za spouštěč/důvod Vašeho onemocnění/poruchy.

Nápověda k otázce: *Otázka je nepovinná. Mohlo se jednat o úmrtí v rodině, infekční onemocnění, ohrožení života, stres v zaměstnání, rozpad vztahu, zjištěné somatické onemocnění, extrémní zážitek (zkušenost s drogou, holotropní dýchání ...)*

38 Trpíte nějakým chronickým onemocněním/stavem kromě toho onemocnění, na které užíváte psychofarmaka?

Nápověda k otázce: *Můžete vybrat více odpovědí*

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> hypertenze | <input type="checkbox"/> zvýšená hladina cukru v krvi/diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> zvýšená hladina krevních tuků (cholesterolu/triacylglycerolů) | <input type="checkbox"/> obezita |
| <input type="checkbox"/> alergie | <input type="checkbox"/> migréna | <input type="checkbox"/> onemocnění štítné žlázy | <input type="checkbox"/> onkologické onemocnění |
| <input type="checkbox"/> autoimunitní onemocnění (roztroušená skleróza, celiakie, Crohnova choroba, lupénka ...) | <input type="checkbox"/> onemocnění pohybového aparátu (bolesti zad, artróza ...) | <input type="checkbox"/> onemocnění oběhové soustavy včetně onemocnění srdce | |
| <input type="checkbox"/> jiné <input type="text"/> | | | |

39 Další pravidelně užívané léky/doplňky stravy kromě psychofarmak, uveďte název, dávku a způsob užití, všechny položky uveďte najednou v rámci této otázky

Nápověda k otázce: *V případě, že kromě psychofarmak nic pravidelně neužíváte, uveďte tuto skutečnost v odpovědi*

40 Prosím pokuste se vybrat výrok, který by shmoval váš převládající současný životní pocit.

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď*

- | | | | |
|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Isem spokojen/a se svým životem. | <input type="checkbox"/> Cítím odhodlání řešit své současné životní problémy. | <input type="checkbox"/> Cítím se nejlépe v životě. | <input type="checkbox"/> Ujde to, mohlo by to být horší. |
| <input type="checkbox"/> Obávám se toho, co ještě přijde. | <input type="checkbox"/> V podstatě jen přežívám. | <input type="checkbox"/> Nezávídám. | <input type="checkbox"/> Pociťuji bezradě z toho, jak žiju. |
| <input type="checkbox"/> Jiná <input type="text"/> | | | |

41 Vyberte prosím míru souhlasu s následujícími výroky, týkajícími se vaší současně nastavené léčby psychofarmaky. Berte v úvahu poslední 1-2 týdny.

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď v každém řádku*

	ANO	SPIŠE ANO	SPIŠE NE	NE	nedokážu určit/nehodí se
S léčbou lépe zvládám svůj život.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je něco, na co se dnes těším.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je něco, na co se v budoucnu těším.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Depresivní propady jsou mírnější a/nebo méně časté.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mohu fungovat ve vnějším světě, plnit své závazky.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Denní režim mi nečiní potíže.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nemám problém s délkou spánku.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nemám problém s kvalitou spánku.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Pocítuji více energie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lépe se soustředím.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mé emoce bývají přiměřené situacím, "nepohlcují" mne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cítím se vyrovnaně.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aktivně odpočívám alespoň 1x týdně (pohyb, příroda, hobby, přátelé..)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mám pod kontrolou své stravování, nejím moc ani málo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pocítuji radost téměř jako dříve (před onemocněním).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dbám o sebe, bez potíží zvládám osobní hygienu i prevenci.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dokážu si užít volno/dovolenou a načerpat nové síly.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

42 Vyberte prosím míru souhlasu s následujícími výroky. Uvažujte své chování, prožívání, náladu a výkonnost v posledním týdnu až dvou.

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď v každém řádku*

	ANO	SPIŠE ANO	SPIŠE NE	NE	nedokážu určit, nehodí se
Mé sebevědomí je na nule.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stále se z něčeho obviňuji.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Každodenní úkoly a povinnosti mne vyčerpávají.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Běžně polehávám během dne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cítím bezradě, když myslím na svou budoucnost.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Často pocítuji smutek.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trpím různými tělesnými obtížemi a bolestmi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bývám apatický/á.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Moje nálada je "plochá" - téměř bez výkyvů (ať nahoru či dolů).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Má paměť není taková jako dříve.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nedaří se mi zvládat své náklady.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stráním se ostatních lidí.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bývá mi zatěžko se bavit v živé, veselé společnosti.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mívám pocit, že okolní svět je jakoby "za sklem".	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mé současné problémy mne zcela pohlcují.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Každá maličkost mne vyvede z rovnováhy.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Často cítím úzkost.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Některé z následujících čtyř otázek pro Vás nemusí být relevantní (např. neměli jste ani nemáte v současnosti halucinace), v tom případě zaškrtněte políčko "nehodí se".

43 Označte prosím, do jaké míry souhlasíte s následujícími výroky.

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď v každém řádku*

	ANO	SPIŠE ANO	SPIŠE NE	NE	nedokážu určit/nehodí se
Ustoupily halucinace a bludy.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Snižila se četnost agresivních stavů.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dokáži lépe odlišit realitu a nereálné vjemy.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

44 Zde je prostor pro cokoli dalšího, co byste chtěli dodat k efektivitě Vaší současné léčby

Nápověda k otázce: *Tato otázka je nepovinná*

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

V následujících otázkách potvrdte (ANO) či negujte (NE) prosím nežádoucí účinky, které pozorujete v souvislosti s užíváním Vašich psychofarmak. Uvažujte jen ty, které pociťujete dlouhodobě. Příznaky z nasazení léků (trvají obvykle pár dnů až týdnů a poté vymizí) neuvažujte.

45 Trpíte ortostatickou hypotenzí?

Nápověda k otázce: Nizký tlak, projevující se typicky např. při změně polohy (vstávání).

ANO NE

46 Pociťujete nepříznivé účinky týkající se trávicí soustavy?

Nápověda k otázce: Vyberte jednu odpověď v každém řádku

	ANO	NE
nevolnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
zvracení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
změna frekvence a charakteru stolice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

47 Pociťujete nežádoucí účinky ve fungování pohlavní soustavy a v sexuálním chování? (některé položky se týkají jen jednoho pohlaví, v tom případě zaškrtněte "NETÝKÁ SE")

Nápověda k otázce: Vyberte jednu odpověď v každém řádku

	ANO	NE	NETÝKÁ SE
MUŽI: PRODUKCE MLÉKA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MUŽI: ZVĚTŠENÍ PRSNÍ ŽLÁZY	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ŽENY : PORUCHY MENSTRUACE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ŽENY: HIRSUTISMUS (RŮST "MUŽSKÉHO" OCHLUPENÍ)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE VČETNĚ SNÍŽENÍ LIBIDA (POHLAVNÍ TOUHY)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

48 Zaznamenali jste změny tělesné hmotnosti?

zvýšení hmotnosti snížení hmotnosti nezaznamenal/a jsem změnu má hmotnost kolísá

pozorují:

49 Pozorujete na sobě útlum?

Nápověda k otázce: Útlum psychomotorického tempa se projevuje např. celkovým zpomalením až apatií, monotónní řečí ...

ANO NE

50 Pozorujete na sobě psychomotorický neklid?

Nápověda k otázce: Psychomotorický neklid se projevuje např. potřesením s udržením pozornosti, rychlými nekoordinovanými pohyby, rychlou řečí ...

ANO NE

51 Pozorujete na sobě sedaci?

Nápověda k otázce: Sedace se projevuje sníženou úrovní vědomí, zklidněním, utlumením strachu a úzkosti, malátností, zhošením koordinace pohybů ...

ANO NE

52 Trpíte nadměrným pocením?

ANO NE

53 Trpíte bolestí hlavy?

ANO NE

54 Trpíte motáním hlavy?

ANO NE

55 Pociťujete bolest na hrudi?

ANO NE

56 Trpíte bušením srdce?

ANO NE

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

57 Máte problémy se spaním?

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď v každém řádku*

	ANO	NE
problémy s usnutím a/nebo častým probouzením	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pocítujete osvěžení po přiměřené délce spánku?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pocítujete ospalost během dne?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
trpíte nočními můrami?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
míváte neobvyklé, živé sny?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
objevuje se u Vás náměšičnost ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Následující otázka je zaměřena na přítomnost tzv. extrapyramidových syndromů, tj. poruch, které doprovázejí postižení bazálních nervových ganglií. Může se objevit **omezení hybnosti, strnulost některých částí těla či mimovolní pohyby**.

58 Pozorujete na sobě některé z následujících extrapyramidových syndromů?

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď v každém řádku*

	ANO	NE
abnormální, nekontrolovatelné a mimovolní pohyby	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
třes rukou a paží, kroucení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
spasmy - svalové kontrakce v oblasti šíje a obličej	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
strnulost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
vnitřní ztráta klidu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
nadměrné slinění	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Následující otázka zjišťuje, zda se u Vás projevují tzv. anticholinergní účinky farmak, které působí poruchy v centrálním nervovém systému.

59 Pozorujete na sobě některé z následujících anticholinergních účinků?

Nápověda k otázce: *Vyberte jednu odpověď v každém řádku*

	ANO	NE
sucho v ústech, krku, nose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
problémy se zrakem - nejasné, rozmazané, dvojitě vidění, citlivost na světlo, syndrom suchého oka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
problémy s močením (zadržování moči)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
zácpa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
snížené pocení a s ním související teplá kůže a vyšší tělesná teplota	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
zvýšená tepová frekvence	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
špatná koordinace	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
problémy s pamětí	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
zmatenost a/nebo dezorientace	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
podrážděnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
halucinace	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

60 Objevily se u Vás křeče nebo křečové stavy, záchvaty s poruchou vědomí a křečemi?

ANO NE

61 Následující nežádoucí diagnózy/stavy jsou zjistitelné pouze laboratorním vyšetřením, pokud si abnormálních laboratorních hodnot nejste vědomi, označte prosím v příslušném řádku položku "NEVÍM".

Nápověda k otázce: *Následující u Vás zjištěná onemocnění/poruchy mohou souviset s užíváním psychofarmak.*

	ANO	NE	NEVÍM
HYPERLIPIDÉMIE (zvýšená hladina krevních tuků)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Příloha č. 8 – Dotazník: psychofarmaka - fungování, nežádoucí účinky - pokračování

Dotazník: psychofarmaka_fungování, nežádoucí účinky

DIABETES MELLITUS (cukrovka)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PATOLOGICKÉ ZMĚNY V EKG (prodloužený QT interval)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PATOLOGICKÉ ZMĚNY V KREVNÍM OBRAZE (např. neutropenie, agranulocytóza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

62 Cokoliv, co byste chtěli dodat k Vámi pozorovaným nežádoucím účinkům, napište zde:

Nápověda k otázce: *Tato otázka je nepovinná*

Váží si času, který jste věnovali vyplnění velmi podrobného dotazníku a přispěli tak k lepšímu poznání fungování psychofarmak.

Příloha č. 9: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se účinnosti léčby; 2 znamená odpověď „ano“, 1 znamená odpověď „spíše ano“, 0 znamená odpověď „nedokážu určit/nehodí se“, -1 znamená „spíše ne“ a -2 znamená „ne“

číslo probanda	S léčbou lépe zvládám svůj život.	Je něco, na co se dnes těším	Je něco, na co se v budoucnu těším.	Depresivní propady jsou mírnější a/nebo méně časté.	Mohu fungovat ve vnějším světě, plnit své závazky	Denní režim mi nečiní potíže	Nemám problém s délkou spánku	Nemám problém s kvalitou spánku.	Pociťuji více energie	Lépe se soustředím.	Mé emoce bývají přiměřené situacím, "nepohlčuji" mne.	Cítím se vyrovnaně.	Aktivně odpočívám alespoň 1 x týdně (pohyb, příroda, hobby, přátelé...)
1	1	-1	-2	-2	-1	-1	2	-1	-2	-2	-1	-2	-2
2	1	0	0	2	1	2	-1	-1	0	-2	2	0	2
3	0	-2	-1	-1	1	1	-2	-2	1	1	1	-1	1
4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	-1	1	1	2
5	2	2	2	0	-1	1	1	-1	-2	-2	2	2	2
6	1	1	-1	1	-1	-2	-2	-2	-1	-2	-2	-1	2
7	2	2	0	2	1	2	2	1	-1	-2	1	2	-2
8	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2
9	1	-2	-1	1	1	1	2	2	-1	-1	1	-1	2
10	2	1	2	2	2	1	1	2	1	2	1	1	2
11	1	-1	1	1	1	-1	-2	-2	-2	-2	1	-1	1
12	2	2	2	2	2	1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1
13	-1	0	2	2	-2	0	-2	-2	-2	-2	0	-2	-2
14	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2
15	1	2	2	1	0	-1	2	2	1	0	1	0	2
16	1	2	2	1	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	1
17	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2
18	1	2	2	2	0	2	-1	-1	-1	0	0	0	-2

Příloha č. 9: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se účinnosti léčby - pokračování

číslo probanda	Mám pod kontrolou své stravování, nejím moc ani málo.	Pocituji radost téměř jako dříve (před onemocněním).	Dbám o sebe, bez potíží zvládám osobní hygienu i prevenci.	Dokážu si užít volno/dovolenou a načerpat nové síly.	Mé sebevědomí je na nule.	Stále se z něčeho obviňuji.	Každodenní úkoly a povinnosti mne vyčerpávají.	Běžně polehávám během dne.	Cítím beznaděj, když myslím na svou budoucnost.	Často pocituji smutek.	Trpím různými tělesnými potížemi a bolestmi.	Bývám apatický/ apatická.	Moje nálada je "plochá" - téměř bez výkyvů (ať nahoru či dolů).
1	-1	-2	-1	-2	2	1	2	2	2	2	1	1	1
2	-1	0	2	0	-2	0	0	-2	0	-1	1	-1	-1
3	1	0	1	-1	2	1	1	1	2	1	1	1	-1
4	2	0	2	2	-2	-2	1	-1	-1	-1	-2	-2	-2
5	2	1	1	2	-2	-2	2	2	-2	-2	2	-1	1
6	1	-2	-1	-2	2	1	1	-1	1	2	2	1	-1
7	2	1	1	0	1	-2	2	2	-2	-1	2	-1	1
8	-1	2	1	2	-2	-1	-1	1	-2	-2	2	-2	-2
9	1	-1	1	1	1	1	2	2	2	2	-1	1	-2
10	2	2	2	2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-2	-2
11	2	-1	2	-1	1	1	1	2	-1	1	1	2	-1
12	-1	-1	2	-1	-1	-1	1	-1	1	2	1	-1	-1
13	2	-2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
14	2	1	2	1	-2	-2	-2	-1	-1	-2	-1	-1	-2
15	1	1	1	1	-1	1	1	-1	-1	-2	2	-2	-2
16	-1	-2	1	-1	1	2	1	-2	1	1	-2	-2	-2
17	2	2	2	2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
18	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0

Příloha č. 9: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se účinnosti léčby - pokračování

číslo probanda	Má paměť není taková jako dříve.	Nedaří se mi zvládat své nálady	Stráním se ostatních lidí.	Bývá mi zatěžko se bavit v živé, veselé společnosti.	Mívám pocit, že okolní svět je jakoby "za sklem".	Mé současné problémy mne zcela pohlcují.	Každá maličkost mne vyvede z rovnováhy.	Často cítím úzkost.	Ustoupily halucinace a bludy.	Snížila se četnost agresivních stavů.	Dokáži lépe odlišit realitu a nereálné vjemy.
1	2	1	2	2	2	2	2	2	0	0	0
2	2	-1	-1	0	0	-2	-1	-1	0	0	0
3	-2	-2	1	-1	-1	-2	-2	2	0	0	0
4	2	-2	2	2	2	-1	-2	2	0	0	0
5	2	-2	-2	-1	-1	-1	-2	-2	0	0	0
6	2	1	1	2	-1	2	2	2	0	0	0
7	2	-2	1	-1	-2	-2	-1	-1	0	0	0
8	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	1	0	0	0
9	-2	-1	1	2	-1	1	2	2	0	0	0
10	0	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	2	2
11	2	-1	1	-1	-1	1	1	1	0	0	0
12	1	1	1	2	-1	-1	-1	1	0	0	0
13	2	2	2	2	2	2	2	2	-2	2	2
14	-2	-2	-2	-2	1	-1	-2	-1	0	0	0
15	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	0	0	0
16	2	1	2	1	2	0	-1	2	0	0	0
17	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	2	0	2
18	2	0	1	0	0	0	0	0	2	2	1

Příloha č. 10: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se NÚ

číslo probanda	Trpíte ortostatickou hypertenzí?	Pocítujete nů týkající se trávicí soustavy - nevolnost?	Pocítujete nů týkající se trávicí soustavy - zvracení?	Pocit. nů týk. se tráv. soust. - změna frekvence a charakteru stolice?	Pocit. nů ve fungov. pohl. soust. a v sex. chování? Muži: produkce mléka.	Pocit. nů ve fungov. pohl. soust. a v sex. chování? Muži: zvětšení prsní žlázy.	Pocit. nů ve fungov. pohl. soust. a v sex. chování? Ženy: poruchy menstruace.	Pocit. nů ve fungov. pohl. soust. a v sex. chování? Ženy: hirsutismus.	Pocit. nů ve fung. pohl. s. a v sex. chov? Sex. dysfunkce včetně sníž. libida.	Zaznamenali jste změny tělesné hmotnosti? Zvýšení?	Zaznamenali jste změny tělesné hmotnosti? Snížení?	Zaznamenali jste změny tělesné hmotnosti? Nezaznamenal/a.	Zaznamenali jste změny tělesné hmotnosti? Má hmotnost kolísá.
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
5	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
11	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
16	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
17	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
18	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Příloha č. 10: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se NÚ - pokračování

číslo probanda	Pozorujete na sobě útlum?	Pozorujete na sobě psychomotorický neklid?	Pozorujete na sobě sedací?	Trpíte nadměrným pocením?	Trpíte bolestí hlavy?	Trpíte motáním hlavy?	Pocítujete bolest na hrudi?	Trpíte bušením srdce?	Máte problémy se spaním? Problémy s usnutím a/nebo časným probouzením?	Máte problémy se spaním? Pocítujete osvěžení po přiměř. délce spánku?	Máte problémy se spaním? Pocítujete ospalost během dne?	Máte problémy se spaním? Trpíte nočními můrami?	Máte problémy se spaním? Míváte neobvyklé, živé sny?
1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
2	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
5	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1
6	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1
7	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0
8	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
9	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
10	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
11	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1
12	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1
13	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1
14	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
16	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
17	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
18	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0

Příloha č. 10: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se NÚ - pokračování

číslo probanda	Máte problémy se spaním? Objevuje se u vás náměsíčnost?	Extrapyramidové syndromy: abnormální, nekontrolovatelné a mimovolní pohyby?	Extrapyramidové syndromy: Třes rukou a paží, kroucení?	Extrapyramidové syndromy: Spasmy - svalové kontrakce v šíji a obličej?	Extrapyramidové syndromy: Strnulost?	Extrapyramidové syndromy: Vnitřní ztráta klidu?	Extrapyramidové syndromy: Nadměrné slinění?	Anticholinergní účinky: sucho v ústech, krku, nose?	Anticholinergní účinky: nejasné, rozmazané, dvojité vidění; citlivost na světlo, syndrom suchého oka?	Anticholinergní účinky: problémy s močením - zadržování moči?	Anticholinergní účinky: zácpa?
1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0
2	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
9	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
12	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
13	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
15	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
16	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
17	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1
18	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1

Příloha č. 10: Odpovědi na otázky dotazníku týkající se NÚ - pokračování

číslo probanda	Anticholinergní účinky: snížené pocení, teplota kůže a vyšší tělesná teplota?	Anticholinergní účinky: zvýšená tepová frekvence?	Anticholinergní účinky: špatná koordinace?	Anticholinergní účinky: problémy s pamětí?	Anticholinergní účinky: zmatenost a/nebo dezorientace?	Anticholinergní účinky: podrážděnost?	Anticholinergní účinky: halucinace?	Objevily se u vás křeče nebo křečové stavy, záchvaty s poruchou vědomí?	Laboratorní hodnoty: hyperlipidémie?	Laboratorní hodnoty: diabetes mellitus?	Laboratorní hodnoty: patologické změny v EKG?	Laboratorní hodnoty: patologické změny v krevním obraze (neutropenie, agranulocytóza ... ?
1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0
7	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
9	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
13	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
14	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
18	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0