

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Farmakologicky navozené deprese

Karla Banarová

Bakalářská práce

2023

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Karla Banarová**
Osobní číslo: **C19210**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Farmakologicky navozené deprese**
Téma práce anglicky: **Drug-induced Depression**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Uveďte přehled léčiv, běžně používaných, které jsou spojovány se změnou psychického stavu a depresemi. Jak jsou psychické poruchy děleny a klasifikovány.
2. Popište příznaky takových stavů a možnosti, jak tyto příznaky eliminovat. Uveďte informace o tom, zda zvýšené riziko souvisí s typem onemocnění, pohlavím, věkem apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

recentní vědecká literatura, publikace z databáze WOS, PubMed, Scienedirect apod. Dále dle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Lucie Korecká, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Tuto práci na téma Farmakologicky navozené deprese jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2023

Karla Banarová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala vedoucí mé bakalářské práce RNDr. Lucii Korecké za odborné a profesionální vedení, pozitivní a vstřícný přístup, cenné rady a ochotnou pomoc.

Poděkování patří rovněž mé rodině za podporu a umožnění studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zaměřuje na depresogenní účinek některých léčiv, zejména antihypertenziv a kardiovaskulárních léčiv, hormonálních kontraceptiv, kortikosteroidů, antiparkinsonik, analgetik a antimigrenik, antikonvulziv a antiepileptik, benzodiazepinů, antiulcerotik, protinádorových léčiv a antibiotik. Práce shrnuje mechanismy, jakými mohou tyto skupiny léčiv navozovat a zhoršovat depresivní symptomy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Farmakologicky navozené deprese, deprese, depresogenní účinky, nežádoucí účinky, antidepresiva.

TITLE

Drug-induced depression

ANNOTATION

This bachelor's thesis focuses on the depressogenic effect of some drugs, especially antihypertensive and cardiovascular drugs, hormonal contraceptives, corticosteroids, antiparkinsonian drugs, analgesics and antimigraine drugs, anticonvulsants and antiepileptics, benzodiazepines, antiulcer drugs, antitumor drugs and antibiotics. This thesis summarizes the mechanisms by which these groups of drugs can induce and worsen depressive symptoms.

KEYWORDS

Drug-induced depression, depression, depressogenic effects, side effects, antidepressants.

OBSAH

ÚVOD	10
1 DEPRESE	11
1.1 PŘÍČINY DEPRESE.....	11
1.2 DIAGNOSTIKA DEPRESE	13
1.2.1 LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA BIOMARKERŮ SOUVISEJÍCÍCH S DEPRESEMI.....	17
2 NEUROBIOLOGICKÉ PROJEVY DEPRESE	19
3 NEUROCHEMIE A PSYCHOFARMAKOLOGIE DEPRESE	21
3.1 KATECHOLAMINOVÁ TEORIE DEPRESE.....	21
4 MECHANISMUS PŮSOBENÍ ANTIDEPRESIV	22
4.1 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIDEPRESIV.....	23
5 FARMAKOLOGICKY NAVOZENÁ DEPRESE	25
5.1 ANTIHYPERTENZIVA A KARDIOVASKULÁRNÍ LÉČIVA.....	25
5.1.1 KOMBINOVANÉ ANTIHYPERTENZIVUM – RESERPIN	26
5.1.2 BETABLOKÁTORY.....	27
5.1.3 CENTRÁLNĚ PŮSOBÍCÍ ALFABLOKÁTORY.....	28
5.2 HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA.....	30
5.3 KORTIKOSTEROIDY	31
5.4 ANTIPARKINSONIKA	32
5.5 ANALGETIKA	33
5.5.1 ANTIMIGRENIKA.....	33
5.6 ANTIKONVULZIVA A ANTIEPILEPTIKA.....	35
5.7 BENZODIAZEPINY	36
5.8 ANTIULCERÓZA – ANTAGONISTÉ H ₂ -RECEPTORŮ	37
5.9 PROTINÁDOROVÁ LÉČIVA	37
5.10 ANTIBIOTIKA	39
5.11 DALŠÍ LÉKY S MOŽNÝM DEPRESOGENNÍM ÚČINKEM.....	40
5.11.1 ISOTRETINOIN.....	40
6 ZÁVĚR	42

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Domény kauzality důležité pro rozvoj deprese a jejich interakce	12
Obrázek 2 – Diagram HPA osy	20
Obrázek 3 - Schéma monoaminerní centrální synapse	21
Obrázek 4 - Regulace receptorů a přenosu signálu vlivem změněného neurotransmiterového výdeje při akutní a chronické léčbě antidepresivy	23
Obrázek 5 - Úloha dysregulované osy HPA v prognóze deprese a rakoviny	39

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 - Zungova sebeuposuzovací stupnice	16
--	----

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

SDS	Zungova sebeposuzovací stupnice (Zung self-rating scale)
SCL-90	Symptom Checklist
DST	Dexametazonový supresní test
RIA	Radioimunoanalýza
CRF	Kortikoliberin (faktor uvolňující kortikotropin, také CRH – hormon uvolňující kortikotropin)
ACTH	Adrenokortikotropní hormon
HPA adrenal)	Hypotalamus-hypofýza-nadledviny (hypothalamic-pituitary-
TCA	Tricyklická antidepresiva
SSRI	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors)
BDNF	Mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor)
NMDA	N-metyl-D-aspartát
ASEX	Arizona Sexual Experience Scale
CSFQ	Changes in Sexual Functioning Questionnaire
SHAPS	Snaith–Hamilton Pleasure Scale
CA	Centrální antihypertenzivum
AH1	Antihypertenziva 1. volby
AH5	Antihypertenziva 5. volby
OCPs	Perorální antikoncepční pilulky (oral contraceptive pills)
PET	Pozitronová emisní tomografie
CNS	Centrální nervová soustava
GABA	γ -aminomáselná kyselina

Úvod

Deprese jsou významným problémem veřejného zdraví, který postihuje miliony jedinců po celém světě. Jejich dopad na každodenní fungování, kvalitu života a celkovou pohodu je vážný. Zatímco příčina deprese může vycházet z různých zdrojů, od psychosociálních stresorů, genetických predispozic, enviromentálních faktorů až po základní neurobiologické abnormality, role farmakologických intervencí jako potenciálních spouštěčů symptomů deprese si získává stále větší pozornost. Pochopení mechanismů, kterými mohou určité léky vyvolat nebo zhoršit depresi, je klíčové jak pro zdravotníky, tak pro pacienty.

Primárním cílem mé práce bylo prozkoumat vztah mezi farmakologicky navozenou depresí a vedlejšími a negativními účinky některých skupin léků. Ve stručnosti se též věnuji mechanismům, kterými mohou tyto léky ovlivňovat náladu a potenciálně vést k symptomům deprese.

V **kapitole 1** mé práce zpřehledňuji depresi jako takovou, spolu s jejími příčinami a diagnostikou. V následující **kapitole 2** je popsána neurobiologie deprese a základní mechanismy v mozku, které přispívají k rozvoji a udržování symptomů deprese. **Kapitola 3** se zaměřuje na neurochemii a psychofarmakologii depresí. Zejména katecholaminovou teorii deprese, která pojednává o nerovnováze neurotransmiterů jako faktoru přispívajícímu k depresi. Dále je uveden mechanismus účinků antidepressiv a potenciální nežádoucí účinky spojené s jejich užíváním. **Kapitola 5** shrnuje informace o farmakologicky navozených depresích. Jsou zmíněny různé skupiny léků, o kterých je prokázáno, že mohou vyvolávat symptomy deprese, včetně antihypertenziv a kardiovaskulárních léků, hormonální antikoncepce, kortikosteroidů, antiparkinsonik, analgetik, antikonvulziv a antiepileptik, benzodiazepinů, antiulcerózních léků, protinádorových přípravků, antibiotik a dalších léků s možným depresogenním potenciálem. Tato kapitola si klade za cíl poskytnout komplexní souhrn potenciálních depresogenních skupin léků a jejich pravděpodobností indukovat depresi.

Téma práce jsem si zvolila s ohledem na zájem o danou problematiku. Věřím, že informace obsažené v mé práci přispějí k hlubšímu pochopení zdravotních rizik spojených s užíváním některých léků. Pokládám za důležité, aby pacientům, jimž jsou předepisovány léky s depresogenním potenciálem, byla vysvětlena rizika spojená s jejich užíváním, popřípadě nabídnuta alternativa, a rovněž, aby byli pacienti schopni činit promyšlená a svobodná rozhodnutí a byli si vědomi možných účinků léčby.

1 Deprese

„Deprese je porucha duševního ustrojení, tak záhadně bolestivá a nepostižitelná ve způsobu, jakým se projevuje vlastnímu subjektu – tedy intelektu, který je prostředníkem – že se blíží hranici, kde končí veškerá možnost popisu“ (Styron W., 1993)

Deprese je hlavní příčina invalidity měřená podle let prožitých s postižením, a to pro všechny věkové skupiny (Planchez et al., 2019). Dekapeptid – jeden z hlavních mediátorů bolesti (též znám jako látka P), je zastoupen mimo jiné i v mozku. Bylo zjištěno, že antidepresiva syntézu této látky snižují a obecně lze antidepresiva využívat k zmírňování bolesti. Zároveň blokátor dekapetidu (MK-869) prokazatelně vykazuje antidepresivní účinky (Höschl 1999; Kramer et al., 1998; Bonilla-Jaime et al., 2022; Schwarz 2022).

Jinými slovy lze tedy říct, že inhibováním mediátoru bolesti se deprese zmírňuje a že „...není nikterak přehnané hovořit o depresi jako o psychické bolesti.“ (Höschl 1999)

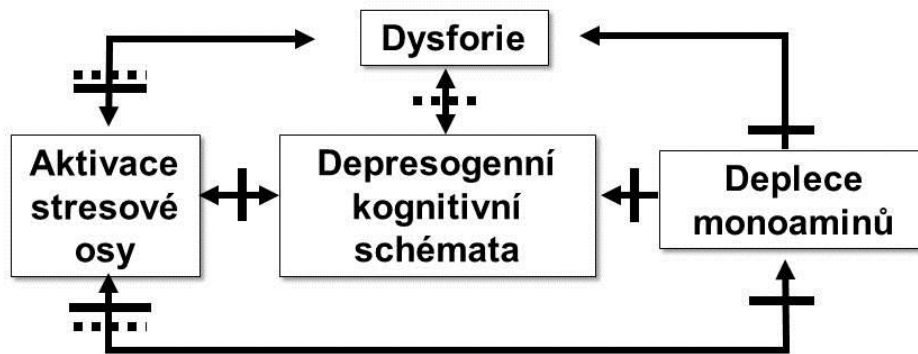
1.1 Příčiny deprese

Rozvoji deprese předchází vysoký výskyt stresujících životních událostí (odloučení, ztráta blízkého, dlouhodobý stres a mnohé další) (Leff et al., 1970; Zvěřová 2022). Mezi rizikové osoby pro výskyt deprese patří ty, které prožily některou formu odloučení (smrt blízkého, rozvod) (Paykel et al., 1970; Yurtdas et al., 2023; Ali-Naqvi et al., 2023; Zhao et al., 2023).

Se stresem a depresí je úzce spjata naučená bezmocnost, což je termín vzešlý z experimentů na zvířatech (Peterson et al., 1993). Zvířata z těchto experimentů byla vystavována elektrickým šokům, na jejichž dění jim byl odebrán vliv, což následně vedlo k naučené bezmocnosti (Peterson et al., 1993). Dnes již existuje mnoho dalších výzkumů, které prokázaly vliv naučené bezmocnosti na vyvinutí deprese i u lidí (Kistner et al., 2001; Trindade et al., 2020; Song et al., 2021; Vatandoust 2022; Xue et al., 2023).

Naučená bezmocnost působí i na úrovni neurochemie mozku, v podobě deplece monoaminergních neurotransměčů. Postupně může vést k nevratným změnám zdravotního stavu (Höschl et al., 2011).

Na vznik a rozvoj depresivní poruchy má vliv mnoho faktorů. Je důležité zahrnout vliv genetických vloh, jako je polymorfismus genu pro serotoninový transportér, vady na úrovni enzymů a další. Dále biologické rizikové faktory (porod, steroidy, hypotyreóza), psychologické rizikové faktory (prožité trauma) a v neposlední řadě vývoj osobnosti (naučená bezmocnost, náročné dětství apod.) (Akiskal a McKinney 1975; Höschl 2013; Nuguru et al., 2022; Henry et al., 2023).



Obrázek 1 - Domény kauzality důležité pro rozvoj deprese a jejich interakce. Převzato z: (Höschl et al., 2011)

Existují tři hlavní úrovně, ve kterých se dnes deprese zkoumá (viz. Obrázek 1). První úroveň zahrnuje jako rizikový faktor pro rozvoj deprese aktivaci stresové osy a stres obecně. Důležitým patogenem při vývoji některých duševních poruch včetně deprese je neurotoxický vliv stresových hormonů (glukokortikoidů) na hipokampus (Höschl et al., 2011; Duval et al., 2022; Silva 2022; Wang et al., 2023).

Ovlivnění funkce neurotransmiterů a deplece monoaminů, což je v podstatě záměr téměř všech psychofarmakoterapeutických léčebných postupů, jsou předmětem druhé úrovně výzkumu. Změny a ovlivnění v této oblasti nastiňují patofyziologii deprese i způsob, jakým antidepressiva účinkují. Téměř všechna antidepressiva fungují tak, že v mozkových synapsích zpřístupňují více biogenních aminů (serotoninu a noradrenalinu). Toho je dosaženo buď zabráněním jejich rozkladu pomocí inhibitorů monoaminoxidázy, nebo zabráněním zpětného vychytávání monoaminů ze synapsí do presynaptického zakončení prostřednictvím inhibice odpovídajícího transportéru nebo antagonistické aktivity inhibičních α_2 receptorů, díky čemuž se zvyšuje dostupnost neurotransmiteru v synaptické šterbině (Höschl et al., 2011; Mandal et al., 2022; Parekh et al., 2022; Silva 2022; Sharma et al., 2023).

V třetí úrovni se zkoumají především kognitivní schémata (těmito schémata jsou myšleny vzorce chování, to, jakým způsobem „čteme“ realitu), tedy v případě deprese depresogenní kognitivní schémata. Kromě toho, že jsou výsledkem rezistence naší stresové osy proti zátěži, jsou depresogenní kognitivní schémata také velmi významnými původci nemocí, které ovlivňují naši mysl na primární úrovni. Lze říct, že jsou způsoby uvažování a myšlení, které zároveň působí jako stresové faktory (Höschl et al., 2011; Shaffer et al., 2022; Zhang et al., 2022).

Tyto úrovně spolu úzce souvisí. Deplece monoaminů je důsledkem nadměrné aktivace stresové osy. Depresogenní kognitivní schémata se objevují v důsledku vyčerpání monoaminů. Stresová osa je aktivována depresogenními kognitivními schématy. Deprese je pak důsledkem problému (tím je myšlena např. dysfunkce, patologie apod.) v těchto tří oblastech. Antidepresiva zlepšují jak kognitivní stránku, tak v důsledku i náladu. Použitím psychoterapie jako druhu léčby se může omezit patogenní účinky depresogenních kognitivních schémat jak na aktivaci stresové osy, tak na nástup dysforie (Höschl et al., 2011; Zhao et al., 2022; Liu 2022; Silva 2022; Sharma et al., 2023).

1.2 Diagnostika deprese

Vzhledem k prevalenci pacientů s nejednoznačnými a vágními příznaky, pro které neexistuje fyziologické vysvětlení, je deprese často praktickými lékaři přehlížena a opomíjena. V tomto případě jsou hlavním problémem duševní potíže, které byly do jisté míry ztělesněny (somatizovány). Ve vzácných případech dokonce může být somatizace jediným příznakem deprese (Kryl 2001; Zhang et al., 2021; Kapfhammer 2022; Millington et al. 2022).

Mezi hlavní charakteristiky deprese patří smutek, ztráta nebo omezení zájmů a koníčků, ztráta energie a aktivity, ztráta schopnosti užívat si, tzv. anhedonie, pokles sebevědomí a sebedůvěry, lítost, pocity vlastní bezcennosti, ztráta smyslu života, pesimistický pohled na sebe, svět a budoucnost, narušený spánek, nefunkční paměť a koncentrace, ztráta libida, sebevražedné myšlenky (Kryl 2001; Höschl 1999; Kennedy 2022; Restrepo-Martínez et al., 2023).

Somatizovaná forma deprese se může projevat jako chronická dorzalgie (tj. bolesti zad), pocity pálení kůže, mravenčení, tzv. vnitřní chvění, tlaky až bolesti na hrudní stěně, bolesti hlavy a břicha, zácpa (u úzkostných forem a průjmů), pocity oloveného závaží v nohách, závratě, pocity neklidu při stání a pohybu a mnohé další. Psychomotorické schopnosti, jako je nehybná mimika a gestikulace, jsou viditelně zpomaleny u tzv. inhibované formy deprese. Naopak u tzv. agitovaných forem je patrná úzkost, psychomotorický neklid a neklid, stejně jako nadměrná aktivita až bezcílné pobíhání. Deprese často zahrnuje posun v tom, jak člověk vnímá čas. Těm, kteří jsou nemocní, se zdá, že čas plyne pomaleji (Kryl 2001; Kennedy 2022; Wong et al., 2022; Hu et al., 2022; Chatrath et al., 2022; Millington et al. 2022; Restrepo-Martínez et al., 2023).

Recidivita u deprese je vysoce pravděpodobná; jediný případ depresivní epizody není častý (Angst et al., 2000; Kryl 2001; Ormel et al., 2022; Shamai-Leshem et al., 2022; Belge et al., 2023). Z tohoto pohledu je nejrizikovějších několik prvních měsíců po vyléčení (dojde až k 25

% relapsů a to do 12 týdnů po remisi) (Smolík 1996; Kryl 2001; Shamai-Leshem et al., 2022; Belge et al., 2023).

Navzdory těmto znepokojivým statistikám je deprese nedostatečně léčena a v důsledku toho se jí dostává nedostatečné nebo nesprávné lékařské péče. Faktem zůstává, že i přes to, že lékaři primární péče léčí značnou část pacientů trpící tímto onemocněním, u 35 až 50 % těchto pacientů není deprese diagnostikovaná (Pidrman 2001; Qiu et al., 2021; Mekonen et al., 2022; Handy et al., 2022). Kromě vysoké míry sebevražedného jednání (až 15 % případů) je deprese spojena také s významným rizikem srdeční mortality, která může být až pětkrát vyšší u depresivních jedinců v porovnání s populací stejného věku (Češková 2001; Smolík 1996; Kryl 2001; Glassman 2022; Ying et al., 2023).

Nezbytným diagnostickým nástrojem je pohovor s pacientem. Zjišťuje se druh a doba trvání symptomů, včetně toho, kdy se poprvé objeví. Dále dopad na pracovní výkon, psychomotorickou rychlost, úroveň schopnosti koncentrace, komunikační schopnosti, změny v sexuálním životě, hlad, problémy se spánkem a také změny hmotnosti.

Mezi rizikové faktory v anamnéze patří zejména chronický stres, nedávná traumatická nebo nepříjemná událost, nedostatek sociální podpory (jako je úmrtí v rodině, ztráta nebo změna zaměstnání, rozvod, domácí násilí atd.), přítomnost depresivní nebo bipolární poruchy v rodinné anamnéze a užívání léků, které mají potenciál způsobit depresi (Paykel et al., 1970; Raboch a Laňková 2008; Yurtdas et al., 2023; Ali-Naqvi et al., 2023; Zhao et al., 2023).

Fyzikální vyšetření pacienta by mělo být omezeno přinejmenším na posouzení konkrétních somatických potíží, které byly pacientem hlášeny (Raboch a Laňková 2008).

K diagnostikování depresivní poruchy se také velmi často používají různé varianty stupnic. Jednou z nich je například Zungova sebesuzovací stupnice (SDS, z angl. self-rating depression scale) (viz. Tabulka 1 - Zungova sebesuzovací stupnice. Převzato a upraveno z: (Zung 1965), z níž se po řádném vyplnění vypočítá index SDS, který je definován jako procento maximální míry deprese měřitelné stupnicí (Anders 2008; Jokelainen et al., 2019). Pokud pacientovi vychází index SDS vyšší než 50, je tato hodnota považována za pozitivní pro diagnózu deprese (Hess, Vojtíšek, Holubec et al. 2004; Shao et al., 2020).

Vedle Zungovy sebesuzovací stupnice je pro diagnostiku depresivní poruchy využíván i Beckův dotazník, který slouží k rozeznání a bližšímu určení těžkých forem deprese. Kromě toho se dále využívá i tzv. Symptom Checklist (SCL-90) pro diagnostiku nejenom deprese ale i dalších psychopatologií (Hess et al., 2004; Chen et al., 2020; Mariani et al., 2020).

Pro jednoduchost se můžou definovat 4 hlavní depresivní symptomy, které zahrnují všechny významné oblasti narušení funkčního stavu a pocitu pohody, k nimž u depresí dochází (Brody et al., 1999; Kamusheva et al., 2020):

Diagnostika závažné formy deprese je vysoce pravděpodobná, jestliže jsou identifikovány 3 až 4 z těchto symptomů:

1. porucha spánku
2. anhedonie (neschopnost prožívat kladné emoce)
3. snížené sebehodnocení
4. porucha apetitu (s váhovým úbytkem nebo nárůstem) (Kryl 2001; Kamusheva et al., 2020).

Tabulka 1 - Zungova sebeposuzovací stupnice. Převzato a upraveno z: (Zung 1965)

	Nikdy nebo zřídka	Někdy	Dostí často	Velmi často nebo stále
1. Jsem smutný, skleslý, sklíčený	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Nejlépe se cítím ráno	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
3. Bývá mi do pláče nebo dokonce pláču	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. V noci špatně spím	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Mám stejnou chuť k jídlu a jím jako dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
6. Sexuální život a myšlenky na něj mi činí potěšení jako dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
7. Všiml/a jsem si, že ubývám na váze	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Mám potíže se zácpou	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Mívám rychlý tep nebo bušení srdce	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Jsem unavený/á bez zjevné příčiny	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Moje myšlení je jasné jako vždy dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
12. Všechny obvyklé činnosti zvládám bez problémů	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
13. Cítím nepokoj a nevydržím v klidu	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Do budoucna nahlížím s nadějí	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
15. Bývám podrážděný/á	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
16. Není pro mě problém rozhodnout se	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
17. Cítím, že jsem užitečný/á a potřebný/á	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
18. Cítím, že žiji naplno	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
19. Mám pocit, že pro ostatní by bylo lépe, kdybych tu nebyl/a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
20. Těší mě stejné věci tak jako dříve	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

Interpretace hodnot: Konverze součtu bodů na SDS index

Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index	Počet bodů	SDS index
20	25	32	40	44	55	56	70	68	85
21	26	33	41	45	56	57	71	69	86
22	28	34	43	46	58	58	73	70	88
23	29	35	44	47	59	59	74	71	89
24	30	36	45	48	60	60	75	72	90
25	31	37	46	49	61	61	76	73	91
26	33	38	48	50	63	62	78	74	93
27	34	39	49	51	64	63	79	75	94
28	35	40	50	52	65	64	80	76	95
29	36	41	51	53	66	65	81	77	96
30	38	42	53	54	68	66	83	78	98
31	39	43	54	55	69	67	84	79	99
								80	100

SDS index	Očekávaný/pravděpodobný klinický nález
Méně než 50	Normální, nejví známký deprese
50 - 60	Přítomny známky minimální nebo lehké deprese
60 - 69	Přítomna středně těžká až těžká deprese
70 a více	Přítomna těžká až extrémně těžká deprese

1.2.1 LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA BIOMARKERŮ SOUVISEJÍCÍCH S DEPRESEMI

Některé zdroje uvádějí, že nejsou známa žádná objektivní kritéria pro diagnostikování deprese založená na laboratorní diagnostice vybraných látek (Raboch a Laňková 2008), avšak některá laboratorní vyšetření mohou být využita (Höschl 1999; Chai et al., 2022; Wang et al., 2023).

Dexametazonový supresní test (DST) byl vyvinut pro diagnostikování Cushingova syndromu a stavů spojených s hyperkortikalismem. Dnes se ale také využívá pro diagnostiku deprese, jelikož hormony osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) nám mohou sloužit jako biomarkery pro její diagnostiku (Fountoulakis et al., 2008; Stewart et al., 2008; Chai et al., 2022; Wang et al., 2023).

DST lze považovat za první potenciální biomarker v psychiatrii. V roce 1981 skupina výzkumníků z University of Michigan zveřejnila práci týkající se využití DST pro diagnostiku melancholické deprese. Zatímco tato studie vyvolala velké ohlasy v biologické psychiatrii, pozdější studie přinesly nejasné výsledky, což nakonec vedlo k zamítnutí testu Americkou psychiatrickou asociací. Nepopiratelným faktem však zůstává, že propracovanější, standardizovaná a ověřená verze DST by by lékařům pečujícím o pacienty s depresí poskytovala praktický nástroj pro diagnostiku, prognózu a léčbu a rovněž umožnila předpovídat riziko případné sebevraždy (Schumacher a Santambrogio 2023).

Provedení testu spočívá v aplikování nízké dávky (většinou 1-2 mg, p.o.) dexametazonu (syntetický hormon podobný kortizolu), který vyvolává negativní zpětnou vazbu působením na hypothalamus a tím snižuje hladinu kortikotropinu, což následně vede k utlumení produkce kortizolu v nadledvinách (Stewart et al., 2008, kap. 14; Höschl et al., 1985). Následující den od provedení testu se stanoví hladina kortizolu, a to většinou pomocí kompetitivní vazby nebo radioimunoanalytickou metodou (RIA). Za fyziologických podmínek jsou hodnoty kortizolu nízké (tzn. Jeho výdej byl utlumen), na rozdíl od pacientů trpících depresivní poruchou, kde byly pozorovány zvýšené hladiny kortizolu (Höschl et al., 1985; Alacreu-Crespo et al., 2020; Schumacher a Santambrogio 2023). Je však nutné brát v potaz pravděpodobnost falešně pozitivního, či negativního výsledku DST. Falešně pozitivní výsledek testu může způsobit řada příčin, např. gravidita, Cushingův syndrom, diabetes mellitus, epilepsie, užívání hormonální antikoncepce a další (Höschl et al., 1985). Falešně negativní výsledek DST pak: Addisonova choroba, kortikoidní terapie a některé endokrinní poruchy (Höschl et al., 1985).

Ve výzkumu z roku 2020 (Alacreu-Crespo et al.) výzkumníci potvrdili, že hyperreaktivita osy HPA monitorovaná DST může být markerem pokusu o sebevraždu s malou šancí na záchranu.

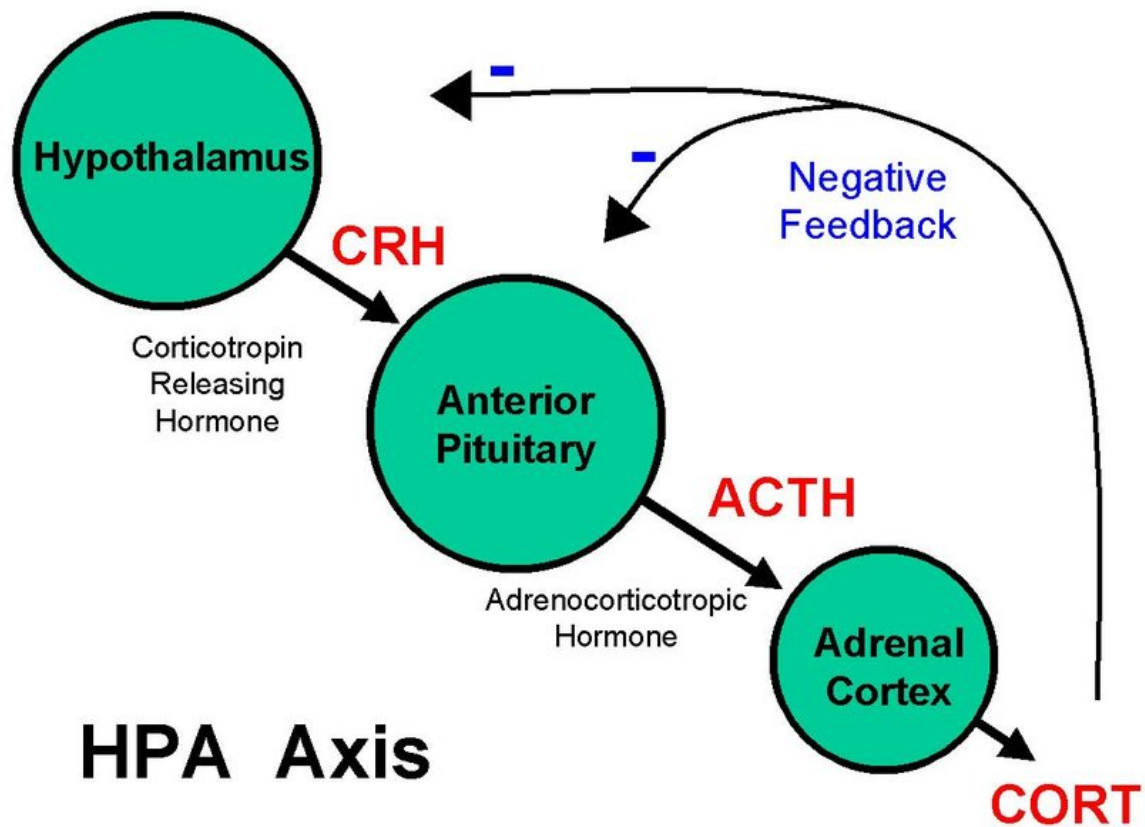
Větší rozdíly v hladinách kortizolu mezi jednotlivými testy mohou naznačovat vážné sebevražedné tendence.

2 Neurobiologické projevy deprese

Aktivace stresové osy (osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny, osa HPA) je jednou z hlavních příčin rozvoje deprese. Na Obrázek 2 je znázorněna stresová osa. Ta začíná vyplavením kortikoliberinu (CRF) – tedy hormonu uvolňující kortikotropin (CRH), tento hormon putuje do hypofýzy, kde stimuluje produkci adrenokortikotropního hormonu (ACTH), ten dále v úrovni nadledvinek spustí vyplavování glukokortikoidů – zejména kortizolu, který vykonává zpětnou vazbu na hipokampus. Uvolňování CRH z hypothalamu je pak blokováno právě hipokampem – ten tedy vykonává negativní zpětnou vazbu (Höschl 2011; 2013; Xiao 2015; Zhou et al., 2022). Může se ale stát, že hipokampus nebude schopen vykonávat negativní zpětnou vazbu. A to v případě, kdy jsme vystaveni dlouhodobému a vleklému stresu (například když zažíváme těžké životní období), pak je totiž aktivita kortikotropní osy příliš vysoká až je chronickou. Kortizol se stává neurotoxický (Höschl 2013; 2011; Zhou et al., 2022).

Studie naznačují, že stupeň hyperaktivity osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny se může mezi skupinami pacientů značně lišit. Výsledky ukázaly, že stupeň hyperaktivity osy souvisí s depresí a zvýšeným rizikem onemocnění, jako je diabetes, osteoporóza, ischemická choroba srdeční a demence. A toto spojení je rovněž nejsilnější u starších hospitalizovaných pacientů (Stetler a Miller 2011; Qiu et al., 2021; Chai et al., 2022; Wang et al., 2023; Schumacher a Santambrogio 2023).

Varghese a Brown (2001) ve své studii přinesli důkazy, že k aktivaci osy HPA dochází u depresivních jedinců často. Mezi obvyklé uváděné výsledky patří vysoké hladiny kortizolu a CRH, selhání suprese dexamethasonového supresního testu, otupělá reakce ACTH na CRH a snížení objemu hipokampu. Důkaz aktivity osy HPA je spojen s vyšším rizikem relapsu deprese, a dokonce sebevraždy a může mít prediktivní význam.



Obrázek 2 – Diagram HPA osy. HPA (hypothalamic–pituitary–adrenal) axis – HPA (hypotalamus-hypofýza-nadledviny) osa, Hypothalamus – hypotalamus, Anterior Pituitary – adenohypofýza, Adrenal Cortex – kůra nadledvin, Corticotropin Releasing Hormone (CRH) – hormon uvolňující kortikotropin, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) – adrenokortikotropní hormon, Corticosterone (CORT) – kortikosteron, Negative Feedback – negativní zpětná vazba. Převzato z: (Xiao 2015)

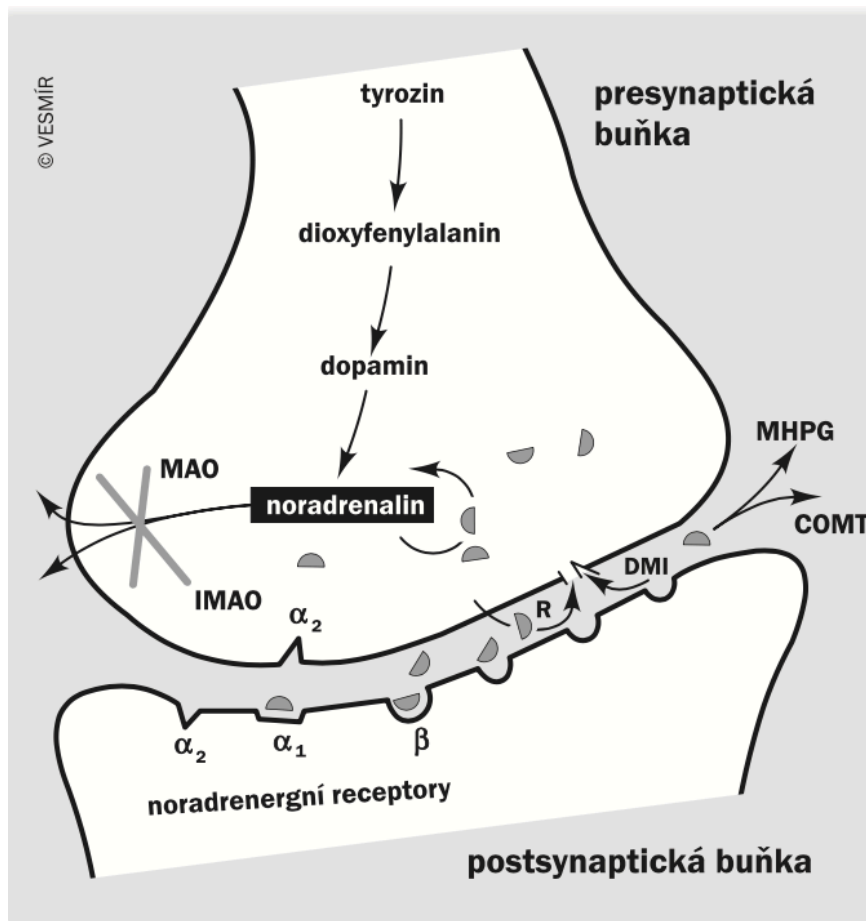
3 Neurochemie a psychofarmakologie deprese

3.1 Katecholaminová teorie deprese

Jedná se o jednu ze základních hypotéz depresivní poruchy. Tato teorie spojuje depresi s nedostatkem katecholaminů, a to zejména noradrenalinu (Höschl 1999; Kališová 2005; Boiko et al., 2022).

Ke snížení neuromediátorů obecně dochází z důvodu jejich snížené produkce nebo jejich zvýšeného odbourávání a v neposlední řadě také kvůli jejich nedostatečnému zpětnému vstřebávání (Kališová 2005; Boiko et al., 2022).

Lze říct, že tato hypotéza vychází ze skutečnosti, kde je mezi biogenními aminy při depresi nerovnováha. Je tedy za potřebí posílit nabídku mediátorů na synaptické šterbině. Tato nabídka se může posílit například dodáním prekursoru (jako je L-dopa) anebo zablokováním odbourávání noradrenalinu (Höschl 2011; Moraczewski a Aedma 2022).



Obrázek 3 - Schéma monoaminergní centrální synapse. Převzato z: (Höschl 1999)

4 Mechanismus působení antidepresiv

V praxi se využívá inhibice negativní zpětné vazby, tedy blokáda alfa-2 adrenergních receptorů, takto působí významná skupina antidepresiv, jako zástupce z této skupiny se může uvést například Mirtazapin (Fujáková a Kopeček 2012; Song et al., 2022).

Další velice významná skupina antidepresivních přípravků je ta, jejíž mechanismus působení spočívá v zablokování transportéru, který zajišťuje zpětný příjem – to jsou antidepresiva imipraminového typu (Imipramin), tzv. tricyklická antidepresiva (TCA) (Moraczewski a Aedma 2022).

V případě, kdy je ovlivňován serotoninový transportér, se mluví o selektivních inhibitech zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (jako je Prozac nebo třeba Zoloft) (Fujáková a Kopeček 2012). Léčba s těmito antidepresivy je bezpečnější a má obecně nižší rizikovost než užívání TCA, a to je důvodem, proč bývají první volbou při léčbě deprese (Raboch a Laňková 2008; Song et al., 2022).

Antidepresiva mají v zásadě tři mechanismy působení. Všechny tři vedou ke zvýšenému přísunu neurotransmiterů (serotoninu, noradrenalinu a někdy také dopaminu) na centrální synapsi (Höschl 2013). Zvýšená exprese genu pro nervový růstový faktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor), transformace, rašení synapsí a zvýšení jejich plasticity jsou toho důsledkem, stejně jako neurogeneze v granulární oblasti hipokampu (Duman et al., 1997; Song et al., 2022).

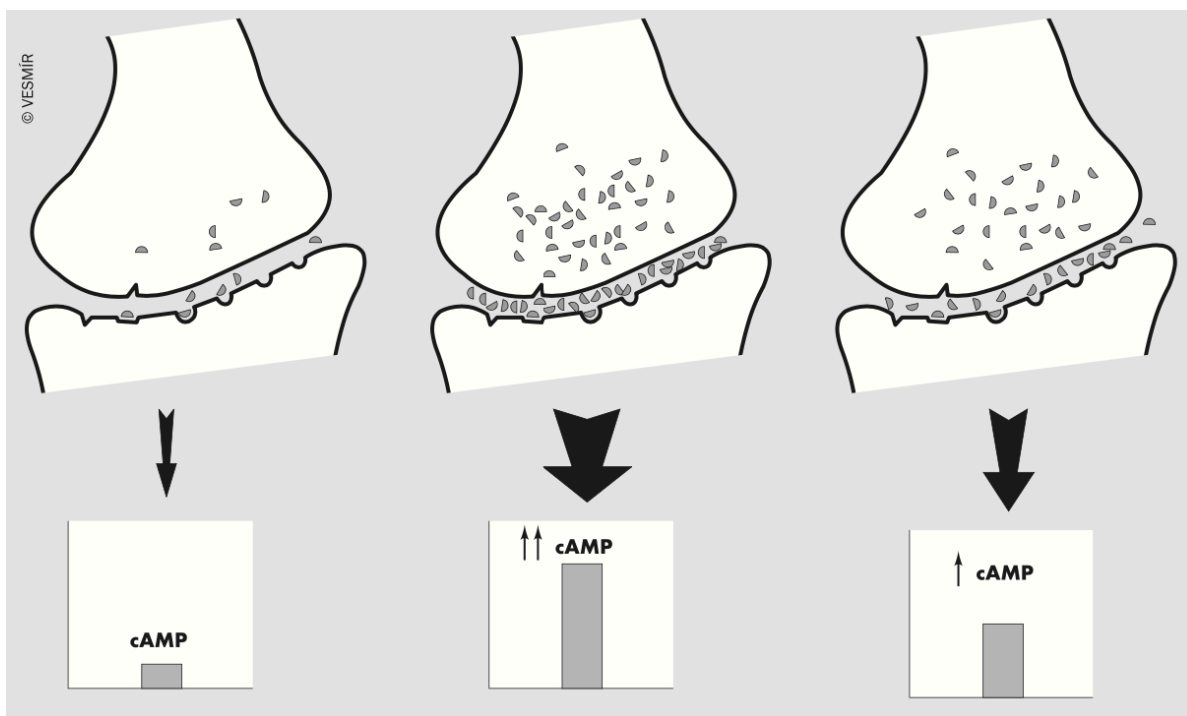
Při podpoře dopaminergní neurotransmise dochází ke snížení anhedonie (neschopnost prožívat kladné emoce, neschopnost radovat se) a tím zároveň dochází k posílení motivace a zlepšení kognitivních funkcí (Dunlop a Nemeroff 2007; Rincón-Cortés a Grace 2020).

Existují i další mechanismy účinku, které dnes antidepresivní léčba využívá. Lze se setkat například s aktivací na melatoninových MT1 a MT2 receptorech a zároveň antagonismem na receptorech serotoninových 5HT_{2C}, takto účinkuje třeba látka agomelatin, která je v České republice známá pod obchodním názvem Valdoxan (Švestka a Mohr 2010; Fujáková a Kopeček 2012; Höschl 2013; Song et al., 2022).

Další mechanismus působení antidepresiv je antagonismus na NMDA glutamátergních receptorech, tak působí např. ketamin (Matveychuk et al., 2020; Rincón-Cortés a Grace 2020; Song et al., 2022).

Existuje celá řada nefarmakologického antidepresivního působení, jako je elektrokonvulze, magnetické stimulační, nervové stimulační, mozkové stimulační, fototerapie, spánková deprivace a další (Höschl 2013; Leaver et al., 2022; Berlow et al., 2023).

Na Obrázek 4 je znázorněna regulace receptorů a přenosu signálu vlivem změněného neurotransmiterového výdeje při akutní a chronické léčbě antidepresivy. Stav bez léčby je znázorněn vlevo, uprostřed je stav při akutní léčbě a vpravo při léčbě chronické (Höschl 1999).



Obrázek 4 - Regulace receptorů a přenosu signálu vlivem změněného neurotransmiterového výdeje při akutní a chronické léčbě antidepresivy. Převzato z: (Höschl 1999)

4.1 Nežádoucí účinky antidepresiv

K mapování nežádoucích účinků antidepresiv slouží speciální stupnice, které jsou většinou specificky sestavené pro danou oblast problematiky (Češková a Horská 2019).

Je využívána například stupnice pro vyhodnocení sexuálních nežádoucích účinků, a to Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) (McGahuey et al., 2000; Giermasinski et al., 2021) nebo Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) (Clayton et al., 1997; Keller et al.; Giermasinski et al., 2021). Pokud se vyhodnocují emoční nežádoucí účinky, je používána Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) (Snaith et al., 1995; Nakonezny et al., 2010; Rashidian et al., 2021).

Mezi ty nejčastější nežádoucí účinky antidepresiv obecně patří nauzea, zažívací potíže, ztráta libida, bolesti hlavy, migrény, sucho v ústech, bolesti zad, apatie, živé sny a noční můry a mnohé další (Češková a Horská 2019; Janů a Racková 2006; Saha et al., 2021).

To, jaké má antidepresivum nežádoucí účinky se odvíjí od místa a mechanismu jeho působení. Pokud má látka silně antagonistický účinek na histaminových H1 receptorech, pak je větší pravděpodobnost, že se pacientovi, užívajícímu tuto látku, zvýší jeho tělesná hmotnost a zvýší

se únava (Fujáková a Kopeček 2012). Ovšem i některé nežádoucí účinky se mohou stát žádoucími. Například pokud se léky, po kterých pacienti přibírají na váze podají pacientům, u nichž je tento efekt vítán – to jsou třeba pacienti trpící těžkou depresí spojenou s anorexií. Anebo se podá antidepresivum způsobující únavu pacientovi, který trpí nespavostí a příznivě se tak využije jeho sedativních účinků (Fujáková a Kopeček 2012).

Je prokázáno, že při depresi dochází k úbytku mozkové tkáně (Koolschijn et al., 2009; Enneking et al., 2020). Antidepresiva jsou schopny tyto morfologické změny mozku ovlivňovat. Především při dlouhodobé léčbě antidepresivy se docílí významných změn v úpravě vad napáchaných stresem a také odolnosti vůči němu (Norrholm a Ouimet 2001; Hajszan et al., 2009; Bessa et al., 2009; Bonilla-Jaime et al., 2022).

Vhodný pozornosti je případ, kdy se zcela upravila stresem vzniklá a indukovaná dendrická atrofie (v hipokampu i v mPFC) a to právě po ukončení stresu (Radley et al., 2005; Conrad et al., 1999).

5 Farmakologicky navozená deprese

Farmakologicky navozená deprese je forma deprese, která je způsobena užíváním určitých léků nebo drog.

Deprese je u velkého množství léků uvedena jako nežádoucí účinek. Tyto látky mohou ovlivnit hladiny neurotransmiterů v mozku a tím tedy ovlivňovat náladu a chování osob, které je užívají. Proto, aby měl léčivý přípravek uvedenou depresivní poruchu mezi svými nežádoucími účinky je potřeba, aby splnil několik daných kritérií (Pidrman 2003; Herman et al., 2007; Krombholz 2008):

1. Dávka léku a závažnost deprese spolu korelují. To znamená, že se zvyšující se dávkou podávaného léku by měla být symptomatika deprese výraznější.
2. Mezi podáním depresogenního léku a klinickými projevy deprese existuje časová souvislost.
3. Po vysazení daného léku, který vyvolává depresi, dojde k zeslabení až úplnému vymizení depresivní symptomatiky, a naopak jejímu znovuobjevení, když se lék znovu pacientovi podá.

Ve článku pro časopis Psychiatrie pro praxi gerontopsychiatr Richard Krombholz uvedl tento seznam skupin léčiv, které mají nejvíce prokázaný depresogenní potenciál:

- antihypertenziva a kardiovaskulární léčiva
- hormonální kontraceptiva
- kortikosteroidy
- antiparkinsonika
- analgetika a antimigrenika
- antikonvulziva a antiepileptika
- benzodiazepiny
- antiulceróza – antagonisté H₂-receptorů
- protinádorová léčiva
- antibiotika (Krombholz 2008).

5.1 Antihypertenziva a kardiovaskulární léčiva

Většina antihypertenzních a kardiovaskulárních léčiv snižují krevní tlak a zlepšují prokrvení srdce a cév. Nicméně, některé z těchto léků mohou mít vedlejší účinky, jako jsou změny nálad a depresivní symptomy (Cao et al., 2019).

Mechanismus, kterým antihypertenzní a kardiovaskulární léky mohou způsobovat depresi, není zcela jasný. Nicméně, některé studie (Cao et al., 2019; Ahmed et al., 2010) naznačují, že tyto léky ovlivňují hladiny neurotransmiterů v mozku, zejména serotoninu, dopaminu a noradrenalinu a že jejich užívání může vést k rozvoji depresi.

U pacientů s anamnézou poruch nálady byly všechny třídy antihypertenziv spojeny se zvýšeným rizikem budoucích epizod deprese a u pacientů bez poruch nálady v anamnéze byla antihypertenziva spojena se zvýšeným rizikem nově vzniklé deprese (Shaw et al., 2021).

Ovšem na druhou stranu jedna rozsáhlá dánská studie (Kessing et al., 2020) vliv antihypertenziv na depresi vyvrací. Jejím cílem bylo prozkoumat vztah mezi antihypertenzivy (41 nejužívanějších) a depresí, a to provedením systematického přehledu a metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií.

Studie mimo jiné využila data z registru obyvatel v Dánsku zahrnující 5,4 miliónů lidí. Výsledky ukázaly, že užívání antihypertenziv významně nezvyšuje riziko rozvoje deprese ve srovnání s placebem nebo standardní péčí. Kromě toho nebyl zjištěn žádný významný rozdíl ve výskytu deprese mezi různými třídami antihypertenziv. Tato studie naopak odhalila snížené riziko deprese spojené s 9 léky. Patří mezi ně 2 z 16 angiotensinových látek (Enalapril a Ramipril), 3 z 10 antagonistů vápníku (kombinace amlodipinu, verapamilu a verapamilu) a 4 z 15 β -blokátorů (propranolol, atenolol, bisoprolol a karvedilol), přičemž žádné antihypertenzivum nezvyšuje riziko deprese. Studie má však několik úskalí, včetně skutečnosti, že deprese nebyla primárním předmětem zkoumání u všech zahrnutých studií a že doba trvání studií se značně lišila. Každopádně autoři uvádí výsledky proti názoru, že antihypertenziva zvyšují riziko deprese (Kessing et al., 2020).

5.1.1 KOMBINOVANÉ ANTIHYPERTENZIVUM – RESERPIN

I když se dnes již k léčbě vysokého krevního tlaku reserpin nepoužívá, jedná se stále o jednoho z nejvýznamnějších představitelů této skupiny, který byl ještě poměrně nedávno součástí kombinovaných antihypertenziv (např. Neo Crystepinu – kombinace chlorthalidonu, dihydroergokristinu a reserpinu) (Farmakoterapeutické informace - Měsíčník pro lékaře a farmaceuty 2015) a způsoboval depresi až u 20 % pacientů, přičemž za rizikovou byla považována dávka již od 0,5 mg reserpinu na den (Krombholz 2008).

Strawbridge a kol. v roce 2023 systematicky přezkoumali celkem 35 studií pojednávajících o depresogenním působení reserpinu. Z jimi uvedených dat se prevalence deprese po léčbě reserpinem pohybovala od 3 % do 87 %. Výsledky z jedenácti ze zahrnutých studií vykazovaly

depresivní účinky reserpinu, 13 studií uvádělo absenci depresogenních účinků a zbylých 11 studií uvedlo domnělý depresogenní efekt reserpinu.

Reserpin svým působením také významně přispěl k výzkumu mechanismu, jakým účinkují antidepresiva a rovněž přispěl k bližšímu pochopení vzniku a dalšího vývoje depresivních poruch. Laboratorní pokus na hlodavcích, který provedl Antkiewicz-Michaluk a kol. (2014) pro výzkum neurotoxicity reserpinu. Pokusy na několika skupinách krys, u kterých bylo při pravidelném podávání (každý den po dobu čtrnácti dnů) malého množství reserpinu (odpovídá 0,2 mg/kg i.p.) vyvoláno odlišné depresivní chování při nuceném plavacím testu FST (z anglického jazyka: forced swim test). Při tomto pokusu krysy vykazovaly sníženou pohyblivost během testování plaváním, což se u krys pokládá za depresivní chování. A rovněž u nich došlo k významnému snížení hladin dopaminu, noradrenalinu a serotoninu v mozku (Antkiewicz-Michaluk et al., 2014).

Dříve se předpokládalo, že je hypertenze způsobena zvýšenou aktivitou adrenalinu. Z tohoto hlediska reserpin skutečně pomáhal, jelikož zapříčiňoval vylučování mimo jiné i adrenalinových a noradrenalinových metabolitů ven z těla močí. Reserpin inhibuje aktivní transport monoaminů, zejména dopaminu (Dababneh et al., 2021). Tato skutečnost vedla ke zjištění, že je deprese vyvolána právě nedostatkem těchto monoaminů. Reserpin má také vliv na agresivitu, impulzivní chování a rovněž afektivitu pacientů, do jejichž mozku se dokáže dostat (Dababneh et al., 2021). Z toho a mnoha dalšího tedy plyne, že látky, které zabraňují některým účinkům reserpinu je možno považovat za antidepresivně působící.

5.1.2 BETABLOKÁTORY

Betablokátory patří mezi základní antihypertenziva (Karen a Filipovský 2014). Využití mají v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou vysoký krevní tlak, srdeční arytmie nebo ischemická choroba srdeční. Tyto léky působí tím, že blokují účinky hormonů adrenalinu a noradrenalinu na beta-adrenergní receptory v těle. Tím se snižuje srdeční frekvence, krevní tlak a svalové napětí. (Kociol a Cooper 2020).

Nejčastější vedlejší účinky (z psychiatrického hlediska) betablokátorů jsou zejména únava, poruchy spánku, vyvolávání nočních můr, rozvoj halucinací, bludů a depresivní symptomy (Cojocariu et al., 2021). Konkrétně při užívání metoprololu u seniorů byly pozorovány tyto vedlejší účinky: poruchy spánku, noční můry, deprese a úzkosti, a to již po nízké dávce (25 mg/d) (Ahmed et al., 2010; Hroudová 2020

Autoři článku (Van Melle a De Jonge 2009) se v časopise American Journal of Cardiology zajímali o zprávu zhotovenou Vasiliosem Papademetriou (2009) o účincích Nebivololu

(betablokátor používaný k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečního selhání). Papademetriou upozoroval, že mezi nežádoucími účinky u osob užívajících Nebivolol (vzorek 845 osob) deprese nebyla uváděna a použil toto pozorování k podpoření tvrzení o příznivé snášenlivosti Nebivololu. Autoři článku (Van Melle a De Jonge 2009) ovšem zpochybnili vědcovo přesvědčení, že je obvykle deprese typický nežádoucí účinek betablokátorů a odkazovali na novější výzkum (Ko et al., 2002), který neprokázal žádnou významnou souvislost mezi betablokátorů a rozvojem deprese. Autoři tak varovali před pokračováním ve víře v tuto hypotézu, která vede k vyhýbání se předepisování betablokátorů. S tímto názorem také souhlasí ve své studii Al-Jaffer a kolegové (2023).

Lipofilní beta-blokátory, jako je propranolol a metoprolol, procházejí hematoencefalickou bariérou snadněji v porovnání s beta-blokátory, které lipofilní nejsou. V důsledku toho se předpokládá, že mají větší potenciál působit neuropsychiatricky (Celano et al., 2011; Hroudová 2020). Mechanismus, který by vysvětlil příčinu vzniku deprese u uživatelů beta-blokátorů však není jasný. Někteří odborníci zvažují negativní vliv na cirkadiánní rytmus, spánek nebo sympatický nervový systém (Agustini et al., 2020). Výsledky zkoumající vztah mezi užíváním betablokátorů a rizikem vzniku deprese jsou nejednoznačné. Některé výzkumy ukazují na souvislost (Jin et al. 2020), zatímco jiné ji vyvracejí (Fellenius et al., 1983; Al-Jaffer et al., 2023). Propranolol je považován za lék s nejvyšším potenciálem vzniku deprese (Thiessen et al., 1990), ale opět najdeme studie, které tento názor vyvracejí (Pérez-Stable et al., 2000; Al-Jaffer et al., 2023).

5.1.3 CENTRÁLNĚ PŮSOBÍCÍ ALFABLOKÁTORY

Centrální antihypertenziva (CA) a antihypertenziva ovlivňující alfareceptory nejsou doporučována v běžné léčbě arteriální hypertenze, s výjimkou podávání Doxazosinu u starších mužů s hypertrofií prostaty (Widimský et al., 2018; James et al., 2014). V minulosti byly tyto léky často předepisovány kvůli nedostatečnému výběru antihypertenziv. Tyto léky jsou v současné době méně používány, a to kvůli horší snášenlivosti a rovněž kvůli nedostatečně prokázanému přínosu, z hlediska snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění a smrtelnosti. Avšak rozsáhlejší klinické studie zatím nebyly provedeny. Pro tyto důvody je tato skupina léčiv určena pouze pro zvláštní případy rezistentní hypertenze, kdy všechny ostatní léčebné možnosti selhaly. Proto jsou zařazeny do kategorie antihypertenziv 5. volby (AH5) (Prokopová 2019). Ve srovnání s antihypertenzivy 1. volby (AH1) mají AH5 vyšší výskyt nežádoucích účinků, a to zejména na začátku léčby. Častá je únava a závrať, dále snížená bdělost, ospalost, bolesti hlavy a noční můry. Mezi další časté nežádoucí účinky patří sucho v ústech a nevolnost,

palpitace a tachykardie. U metyldopy a doxazosinu byly pozorovány edémy a ortostatická hypotenze. Některé zdroje (Krombholz 2008; Herman et al., 2007; Marek et al., 1998; Naom et al., 2022) uvádějí, že metyldopa může navodit depresi (asi u 4 % léčených) a varují na léčbu metyldopou u pacientů s anamnézou depresivní epizody. Metyldopa totiž inhibuje DOPA-dekarboxylázu, což je enzym podílející se na produkci dopaminu. Může tedy zasáhnout do rovnováhy mezi neuromediátory a faktem zůstává, že navozená deprese úzce souvisí se snížením hladin noradrenalinu (Hroudová 2020).

U jednoho z prvních zástupců AH5 klonidinu existuje riziko *rebound fenoménu*, obecně tj. efekt, kdy se po utlumení určitého biologického děje může zmíněný děj vrátit s o to silnějším účinkem (toto zesílení může být pouze dočasné). Typickým příkladem je náhlé vysazení beta-blokátorů, kdy po tomto náhlém vysazení často dochází ke zrychlení pulsu doprovázeného pocitem bušení srdce. Podle některých autorů nejsou tyto látky vhodné pro příležitostné užívání u pacientů se špatnou adherencí a případné vysazení by mělo být prováděno opatrně a postupně v delším časovém intervalu (2-3 týdny). Pokud se AH náhle zastaví, krevní tlak se může výrazně a nebezpečně zvýšit. Rebound fenomén se obvykle objevuje během 36-72 hodin po zastavení daného děje spolu s úzkostí, třesem, bolestmi hlavy, bušením srdce, hypertenzí. Nejnovější výrobci AH5 vykazují snížené riziko vzniku rebound efektu, i přesto je ale potřeba zacházet s AH opatrně, a to zejména s užíváním látek s krátkým poločasem, jako je například moxonidin (Prokopová 2019; Koracevic et al., 2020).

U senzitivních pacientů, jako jsou například polymorbidní pacienti nebo senioři, může být problematické kombinovat více centrálně působících látek. Antidepresiva, jako jsou tricyklická antidepresiva nebo inhibitory reuptake noradrenalinu mohou zvýšit vylučování noradrenalinu a snížit tak účinek CA. Může dojít k nežádoucím účinkům, jako je sedace (snížená úroveň vědomí se sníženým vnímáním strachu a bolesti) u tricyklických antidepresiv, hypotenze u imipraminu s rilmenidinem a riziko rebound efektu. Pro snížení rizika nežádoucích účinků je možné kombinovat urapidil s tricyklickými antidepresivy. Kombinace metyldopy a inhibitorů monoaminoxidázy, jako je moklobemid nebo selegilin, je kontraindikovaná, protože může způsobit hypertenzní krizi. Tento efekt může být způsoben tzv. rezervinovým efektem metyldopy, což znamená, že se uvolní noradrenalin ze zásobních vezikul a poté je následně odbouráván monoaminoxidázou. Tato interakce byla však popsána pouze teoreticky (Prokopová 2019; Sjöqvist 1965).

Řada antihypertenziv, resp. kardiovaskulárních látek má nežádoucí účinky, které lze v některých případech zaměnit za depresi. Je to například únava, změny nálad a sedace. Deprese

je pak v nejčastějších případech spojována s β -blokátory, methyldopou a reserpinem (Huffman a Stern 2022; Hroudová 2020).

5.2 Hormonální kontraceptiva

Po dlouhou dobu byly perorální antikoncepční pilulky (OCP - oral contraceptive pills) a další antikoncepce spojovány s depresí, přičemž až jednu třetinu žen může farmakologicky navozená deprese postihnout jako vedlejší účinek při jejím užívání. Moderní antikoncepční přípravky mají většinou již nižší obsah hormonů, a tak mají těchto nežádoucích účinků méně (Krombholz 2008, 2013).

Zvyšovat riziko propuknutí deprese může více faktorů, jako je osobní psychiatrická anamnéza, rodinná anamnéza náladových potíží při užívání perorálních antikoncepčních pilulek a také hormonální změny během těhotenství nebo premenstruačního období (Krombholz 2008, 2013). Ve studii z roku 2021 (Lei et al.) bylo zjištěno, že OCP posilují a stabilizují náladu, což může být způsobeno zvýšením serotoninu v důsledku inhibování monoaminoxidázy.

Nedávná studie (Alziyadi et al., 2023) hodnotila spojitost mezi užíváním OCP se symptomy deprese u žen v reprodukčním věku ve městě Taif. Výzkum odhalil, že přibližně 37,8 % uživatelé OCP vykazovalo depresivní symptomy.

Bylo zjištěno, že léčba neplodnosti pomocí goserelinu a leuprolerinu (antagonisté gonadoliberinu) s sebou nese i riziko propuknutí deprese. Podle údajů poskytnutých výrobcí léků byla deprese diagnostikovaná u 22 % žen užívajících leuprolerin a u 45 % žen užívajících goserelin. Předějit vzniku deprese bylo možné pomocí podávání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Dále také u přibližně 45 % žen léčených klomifenem byl zjištěn výskyt depresivních symptomů (Celano et al., 2011; Choi et al., 2005; Hroudová 2020).

O možné souvislosti mezi hormonální antikoncepcí a depresí pojednává i článek z roku 2020 (Fruzzetti a Fidecicchi) a také zkoumá možná vysvětlení tohoto problému na základě studií na zvířatech a lidech. Závěr článku říká, že ačkoli neexistuje jasná souvislost mezi hormonální antikoncepcí a depresí, existují důkazy, že určité skupiny žen mohou být citlivější vůči změnám nálady během jejího užívání. Adolescentky, ženy s předchozí anamnézou deprese nebo negativními zkušenostmi s hormonální antikoncepcí a osoby s premenstruační dysforickou poruchou mohou být vystaveny vyššímu riziku nepříznivých účinků na náladu během jejího užívání. Práce naznačuje, že lékaři by měli vzít v úvahu individuální faktory každého pacienta při předepisování hormonální antikoncepce a že je také zapotřebí více studií k prozkoumání této oblasti (Fruzzetti a Fidecicchi 2020).

5.3 Kortikosteroidy

Kortikosteroidy jsou steroidní hormony produkovaného nadledvinami. V lékařské praxi se běžně používají pro své silné protizánětlivé a imunosupresivní vlastnosti. Kortikosteroidy se běžně používají pro řadu zdravotních potíží, jako je astma, revmatoidní artritida, lupus a některá kožní onemocnění. Užívání kortikosteroidů je však často spojeno s několika vedlejšími účinky, včetně deprese (Kluger et al., 2020; Hroudová 2020; Aoki et al., 2022).

U všech systémově podávaných kortikosteroidů (prednison, methylprednisolon, hydrokortison a dexamethason) je dokázán depresogenní potenciál (Hroudová 2020; Aoki et al., 2022).

Kortikosteroidy mohou způsobit depresi různými mechanismy. Jedním z hlavních mechanismů je ovlivnění a změna neurotransmiterů, jako je serotonin a noradrenalin, které hrají klíčovou roli v regulaci nálady. Kortikosteroidy také stimulují uvolňování aminokyselin a cytokinů, které snižují dostupnost serotoninu v mozku a zvyšují odbourávání noradrenalinu, což vede k depresi. Dalším mechanismem, kterým mohou kortikosteroidy způsobit depresi, je narušení HPA osy (HPA osu jsem nastínila již v kapitole Neurobiologie deprese: 2). Kortikosteroidy inhibují uvolňování hormonu uvolňujícího kortikotropin (CRH) z hypotalamu, což vede ke snížení uvolňování adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z hypofýzy. To má za následek nižší hladiny kortizolu, které snižují výkon osy HPA. Potlačení osy HPA vede k depresivním symptomům (Duval et al., 2022; Wang et al., 2023).

Kortikosteroidy jsou často předepisovány pacientům s rakovinou, a to nejen ke snížení zánětu v okolí nádorů, ale také ke zmírnění vedlejších účinků chemoterapie. Chemoterapeutika byla spojována s řadou neuropsychiatrických symptomů, od úzkosti a deprese po závažnější afektivní a psychotické poruchy. Počáteční studie ukázaly, že závažnost těchto vedlejších účinků šla ruku v ruce s dávkováním kortikosteroidů (Celano et al., 2011; Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage 1972; Amodeo et al., 2021).

Jsou studie potvrzující toto tvrzení (Breitbart et al., 1993; Mesripour a Rakhshankhah 2021), kdy byly v jedné z nich zkoumány účinky steroidů u pacientů s rakovinou a byla vypořádána větší pravděpodobnost výskytu deprese u pacientů, kteří dostávali vysoké dávky dexametazonu. Výzkumníci také zjistili, že úzkost se zvyšovala se snižující se dávkou steroidů. Má se za to, že symptomy, které ovlivňují náladu a mohou být vyvolány působením kortikosteroidů, jsou způsobeny zvýšením koncentrace kortizolu v plazmě. Je zajímavé, že dysfunkce v ose hypotalamus-hypofýza-nadledviny byla silně spojena s rozvojem deprese u pacientů s rakovinou.

Další výzkumná studie z roku 2004 (Bolanos et al., 2004) zjistila, že pacienti podstupující chronickou léčbu kortikosteroidy měli výrazně závažnější příznaky deprese a také vyšší závažnost celkových psychiatrických příznaků. Studie také pozorovala, že tito pacienti měli 60% pravděpodobnost, že se u nich v průběhu života vyvinou poruchy nálady a úzkosti.

5.4 Antiparkinsonika

Antiparkinsonika se používají k léčbě Parkinsonovy choroby, což je dlouhodobý degenerativní stav centrálního nervového systému, který postihuje především motorický systém. Typicky se symptomy objevují postupně a s progresí onemocnění se frekvence nemotorických symptomů zvyšuje (Kalia a Lang 2015; Parkinson's Disease Information Page 2016). Třes, ztuhlost, pomalý pohyb a potíže s chůzí jsou některé z prvních příznaků a antiparkinsonika tyto příznaky zmírňují. Tyto léky také zvyšují hladinu dopaminu, který je u Parkinsonovy choroby v deficitu. Ovšem léčba těmito léky může také u pacientů vyvolávat depresi (Remy et al., 2005; Karimova et al., 2020).

Antiparkinsonika, jako je levodopa a agonisté dopaminu, mohou snížit hladinu serotoninu. Mohou také jinak ovlivnit neurobiologické dráhy, které se podílejí na regulaci nálady.

Mnoho antiparkinsonik má nežádoucí účinky, jako je nevolnost, zvracení a únava, které mohou přispívat k rozvoji deprese (Karimova et al., 2020).

Při léčbě levodopou může dojít k většímu množství vedlejších účinků, a to z toho důvodu, že pouze malá část levodopy (přibližně 5–10 %) je schopna překonat a dostat se přes hematoencefalickou bariéru, aby se dostala do mozku, kde je potřeba k léčbě příznaků Parkinsonovy choroby. A to zbývající množství levodopy je na různých místech v těle metabolizováno na dopamin. Z tohoto důvodu se může objevit celá řada vedlejších účinků (Maria 2017). Ze studií vychází, že přibližně 25 % až 45 % pacientů s Parkinsonovou nemocí pociťuje nebo pociťovali příznaky deprese (Lemke 2008; Picillo et al., 2009; Cong et al., 2022). Ve studii provedené v roce 2005 (Remy et al., 2005) se zjistilo, že terapie agonisty dopaminu byla spojena se zvýšeným rizikem deprese u pacientů s Parkinsonovou chorobou. A v metaanalýze provedené Reijndersem a kolegy v roce 2008, se rovněž došlo k zjištění, že užívání antiparkinsonik je spojeno se zvýšeným rizikem deprese a konkrétně, že užívání agonistů dopaminu a levodopy je spojeno s vyšším rizikem výskytu depresivní poruchy ve srovnání s jinými antiparkinsoniky.

Deprese je u pacientů s Parkinsonovou nemocí častým problémem a může mít významný dopad na kvalitu jejich života. Naštěstí není většina léků používaných k léčbě Parkinsonovy choroby s depresí spojena. Vědecké studie však prokázaly zvýšené riziko deprese u pacientů užívajících

antiparkinsonika, zejména agonisty dopaminu a levodopu. Je důležité, aby zdravotníci při předepisování těchto léků sledovali pacientův psychický stav (Remy et al., 2005; Cong et al., 2022; Karimova et al., 2020).

5.5 Analgetika

Při užívání, zejména při tom dlouhodobém, silných léků proti bolesti se zvyšuje riziko propuknutí deprese, halucinací, pocitů zmatenosti, poruch spánku, úzkostí a deliria. Ačkoli vzácně, deprese byla pozorována u pacientů užívajících fentanyl, oxykodon a hydromorfon. Neurotoxická byla spojena s užíváním pethidinu. Tramadol působí na serotoninové receptory a jeho serotonergní potenciál může vést k široké škále symptomů a nežádoucích účinků (Hroudová 2020; Baldo 2021).

Psychotropní vedlejší účinky jsou poměrně široce známy u opiátových analgetik, zatímco u nesteroidních antirevmatik jsou často přehlíženy a tyto léky jsou v tomto ohledu považovány za poměrně bezpečné. Je však důležité si uvědomit, že některá nesteroidní antirevmatika, jako je diklofenak, indomethacin, ibuprofen a jiné, mohou mít potenciálně depresivní účinky.

Diklofenak může u citlivých pacientů způsobit také úzkosti, melancholii a poruchy spánku, indomethacin pak kromě depresivní poruchy může způsobit halucinace a zmatenost. U těchto léčiv platí, že s vyšší dávkou stoupá i riziko deprese. U opiátových analgetik jako je fentanyl, petidin a morfin je rovněž prokázán depresogenní potenciál. Ačkoli deprese z opiátových analgetik je méně častá než jejich euforické účinky, někteří pacienti při jejich užívání hlásili také pocity zmatenosti a halucinace. Pokud jsou opioidy užívány delší dobu a ve vyšších dávkách je větší pravděpodobnost, že se rozvinou depresivní symptomy. Zpočátku terapie (a při nižších dávkách) jsou prožívány spíše stavy euforie. Ovšem část depresí bychom mohli přikládat za následek psychické závislosti na opioidech (Pidrman 2003; Plevová a Boleloucký 2000; Rokyta et al., 2006; Suchopár et al., 1999; Krombholz 2008; Baldo 2021).

5.5.1 ANTIMIGRENIKA

Řada studií a přezkoumání mohou poskytnout důkazy o spojitosti mezi depresivní poruchou a migrénou a jejich společným, na sobě závislým, výskytem. Současný výskyt těchto dvou poruch je poměrně častý a jedinci trpící migrénami mají dvakrát vyšší pravděpodobnost deprese než ti, kteří migrény nemají. Na základě těchto výzkumných zjištění a dat se předpokládá, že existuje vzájemný vztah mezi depresí a migrénou, přičemž přítomnost migrény zvyšuje pravděpodobnost rozvoje deprese a deprese je spojena s větším rizikem prožívání migrén.

Vztah těchto komorbidit je tedy obousměrný (Minen et al., 2016; Racková 2019; Zhang et al., 2019; Eren-Koçak a Dalkara 2021; Karsan a Goadsby 2021).

Deprese a migréna sdílejí řadu společných příznaků, včetně změn nálad, problémů se spánkem, vyčerpání, problémů s pozorností, změn chuti k jídlu a kolísání hmotnosti.

Dodnes není rozpoznána jasná etiologie migrény a její souvislost s depresí. Někteří autoři zaznamenali společné změny v oblasti neurotransmiterů. Jedním z neurotransmiterů považovaných za klíčový v etiopatogenezi migrény a deprese je serotonin. Zjistilo se, že pacienti mají snížené hladiny serotoninu v moči a plazmě během záchvatů migrény (Hamel et al., 2007). Na druhou stranu ve studii z roku 2018 (Deen et al.) byly sledovány právě rozdíly v hladinách serotoninu u pacientů s migrénou a fyziologických kontrol pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Nepřímým ukazatelem množství serotoninu v centrální nervové soustavě (CNS) byla vazebná kapacita 5-HT₄ receptorů, která se ukázala být nižší než u fyziologických kontrol. Toto zjištění vedlo k hypotéze, že pacienti trpící migrénou mohou mít zvýšené hladiny serotoninu (Deen et al., 2018; Racková 2019).

V metaanalýze z roku 2013 (Kožený et al.) bylo zařazeno 20 studií provedených od roku 1990 do 2012, které pojednávají o spojitosti deprese a migrény. Studie monitorovaly výskyt deprese ve skupině lidí trpící migrénou a porovnávala ji s výskytem deprese ve skupině osob bez migrény. Rovněž všechny vybrané studie splňovaly podmínku umožnění odvození hrubých dat, která zároveň musela být původní. Studie, které byly analyzovány, zahrnovaly celkem 189 286 účastníků (46 514 jedinců s migrénou i depresí, 21 872 lidí s migrénou, ale bez deprese, 14 563 jedinců s depresí, ale bez migrény, a 148 237 lidí, kterým nebyla diagnostikována deprese ani migréna). Tyto studie se lišily v několika aspektech. Z celkového počtu analyzovaných studií bylo 11 z nich provedeno s omezenou geografickou rozlohou, z toho 7 studií bylo vybráno náhodně a v pěti studiích byl proveden přímý kontakt za účelem stanovení diagnózy deprese i migrény. Pak 9 studií vycházelo z národních dat, z nichž osm studií bylo randomizovaných. V šesti studiích byl proveden přímý kontakt pro diagnostiku deprese i migrény. Všechny studie byly provedeny na neklinické populaci a pouze 15 z nich použilo náhodný výběr. Míra odpovědí ve studiích se pohybovala mezi 60,8 % až 99,1 %. Ženy tvořily v průměru 67,4 % osob ze studií se standardní odchylkou (SD) 11,4 a rozmezím 49,7 % až 90,5 % (Kožený et al., 2013). Po analýze 20 studií kombinovaný poměr šancí ukazuje, že jedinci, kteří trpí migrénami, mají více než trojnásobné riziko výskytu depresivních symptomů ve srovnání s těmi, kteří migrény nemají (Kožený et al., 2013).

Současný výskyt migrény a deprese souvisí s chroničtějším průběhem obou stavů a horšími výsledky léčby. Léčba pacientů, kteří byli léčeni na migrény ve stejný čas, co prožívali úzkosti

nebo depresi, byla obecně méně účinná. A také lidé s chronickými bolestmi hlavy a migrénami jsou náchylnější k nadměrnému užívání různých analgetik, což tomuto celkovému problému a výskytu depresivní poruchy může přispívat (Kožený et al., 2013; Racková 2019; Karsan a Goadsby 2021).

U jedinců, kteří trpí migrénami je zaznamenáno větší riziko sebevražd, přičemž komorbidita deprese a migrény toto riziko ještě více zvyšuje, proto je tak nebezpečná (Nović et al., 2016; Racková 2019).

5.6 Antikonvulziva a antiepileptika

Antikonvulziva jsou léky používané k léčbě epilepsie, bipolární poruchy a neuropatické bolesti. Tyto léky snižují abnormální elektrickou aktivitu v mozku. Ačkoli jsou antikonvulziva obecně dobře tolerována, mohou být někdy spojována s různými vedlejšími účinky, a to včetně deprese (Celano et al., 2011; Singh a Goel 2021; Cutler et al., 2023).

Nejčastější psychiatrickou komorbiditou epilepsie (prevalence: 20–50 %) je právě deprese (Celano et al., 2011; Singh a Goel 2021). Dysfunkce osy HPA se nejen úzce podílí na symptomech deprese, ale může být také spojena s kognitivními poruchami u epilepsie. U pacientů s epilepsií lze naměřit zvýšené hladiny kortizolu, stejně jako u pacientů s depresí a rovněž se při těchto nemocech může zvyšovat množství monocytů a ciliárního neurotrofického faktoru (CNTF; předpokládá se, že se CNTF uvolňuje po nervových poraněních a podílí se na regeneraci neuronů) v séru a zároveň snižovat množství krevních neutrofilů; každopádně prozánětlivé trendy jsou více pozorovány u pacientů s depresí ve srovnání s epileptiky (Druzhkova et al., 2022).

Při užívání antiepileptik se doporučuje zvážit možnost interakcí a pak zvláště nebezpečné jsou antiepileptika první generace. Za poměrně bezpečné lze v psychiatrii považovat ty, které se užívají jako stabilizátory nálady (valproát, karbamazepin, lamotrigin) nebo jako anxiolytika (pregabalin) (Celano et al., 2011).

Zatímco většina antikonvulzivních léků prokázala u některých pacientů minimální souvislost s rozvojem symptomů deprese, existují tři specifické léky (barbituráty, vigabatrin a topiramát), které mají v tomto ohledu prokazatelněji silnější vliv. Všechny tři léky ovlivňují neurotransmiterový systém kyseliny γ -aminomáselné (GABA) a kromě depresivní nálady mají potenciál způsobit také únavu, agresivitu, úzkosti, sedaci a rovněž mohou zhoršit kognitivní funkce (Celano et al., 2011; Cutler et al., 2023). Lacosamid je jedním příkladem, který navzdory tomu, že deprese byla zmíněna jako běžný vedlejší účinek, zlepšil symptomatologii deprese a úzkosti (Rocamora et al., 2017).

Antikonvulziva mohou deprogeně působit inhibováním neurotransmiteru GABA. Např. vigabatrin a topiramát inhibují neurotransmitter GABA, ten se podílí na regulaci úzkosti a nálad a její inhibice rovněž může vést k depresivním symptomům (Celano et al., 2011; Hroudová 2020; Hakami 2021; Zouhri a Severina 2023). Nebo také mohou antikonvulzivní přípravky způsobit změny v iontových kanálech, které se podílejí na přenosu elektrických signálů v mozku. Například topiramát může inhibovat napěťově řízené vápníkové kanály, což následně může vést ke snížení uvolňování neurotransmiterů následovaném poklesem nálady a je dokázáno, že 15 % pacientů, užívajících topiramát pocítovali mírné až středně těžké deprese, které se nejčastěji objevovaly tři měsíce po zahájení terapie (Tyrlíková a Brázdil 2007; Aydin et al., 2021).

Jeden z prvních barbiturátových antikonvulziv, fenobarbital, byl prvním lékem, který byl spojován s příznaky deprese (Celano et al., 2011).

Ve studii z roku 2013 (Patorna et al.) se zjistilo, že se u pacientů, kteří jsou léčeni vigabatrinem, objevilo zvýšené riziko výskytu deprese ve srovnání s pacienty, kteří vigabatrin neužívali. Jiná důkladná analýza dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií léčby vigabatrinem odhalila, že u pacientů užívajících vigabatrin byl výskyt depresivních symptomů 12 %, zatímco u pacientů užívajících placebo byl významně nižší, a to 3,5 % (Levinson 1999). Avšak v novější studii (Karal et al., 2021) došli vědci k závěru, že vigabatrin ani další z jimi zkoumaných antiepileptik (levetiracetam a valproát sodný) podávaných v dětství, nemají žádný vliv na depresi ani úzkost v dospělosti.

5.7 Benzodiazepiny

U všech benzodiazepinů je prokázán depresogenní potenciál a pro pacienty, kteří je užívají i nebezpečí sebevražedného jednání. Vzhledem k tomu, že riziko přímo koreluje s dávkou, snížení nebo vysazení benzodiazepinů má za následek odeznění depresivní symptomatiky.

Poruchy pozornosti, strach, snížené sebehodnocení, a nakonec i myšlenky na sebevraždu jsou časté příznaky benzodiazepiny indukované deprese (Schepis et al., 2019; Ghosh et al., 2020).

Stejně jako antiepileptika, tak i benzodiazepiny s největší pravděpodobně indukují depresi působením změn v GABAergním metabolismu (Quagliato et al., 2019).

Když jsou benzodiazepiny náhle vysazeny, mohou se objevit abstinční příznaky, jako je dysforie, podrážděnost, zvýšený strach a napětí. Zde se setkáváme s tím, co je známé jako „rebound fenomén“ po vysazení, jako je neklid, panika a nespavost, které se objevují brzy po rychlém vysazení nebo po opětovném výskytu psychopatologie, kvůli které byly předepsány. Tyto příznaky často po několika dnech odezní. Abstinční syndrom se vyskytuje až u 50 %

jedinců, kteří dlouhodobě užívali benzodiazepiny (jako bezpečná délka léčby se často doporučují 3 měsíce). V těžkých abstinenčních příhodách jsou kromě symptomů deprese přítomny pocity derealizace, které mohou vést až do stavu deliria, případně další psychotické stavy (Suchopár et al., 1999; Herman et al., 2007; Krombholz 2008; Quagliato et al., 2019; Cheng 2021).

5.8 Antiulceróza – antagonisté H2-receptorů

Antiulceróza jsou léky určeny k léčbě vředů nebo erozí, které se vyskytují na sliznici žaludku nebo dvanáctníku. Tyto medikamenty působí tak, že snižují hladinu kyselosti v žaludku nebo napomáhají vytváření ochranného povlaku na sliznici. Farmakologický princip léčby vředů zahrnuje potlačení agresivních faktorů, stimulaci protektivních faktorů nebo cytoprotektivní účinek. Antiulceróza také mimo jiné tlumí bolest, podporují hojení a slouží jako prevence recidiv (Zendulka 2017).

Potenciál psychotropních vedlejších účinků je zvláště vysoký u starších aktivních léků ze třídy H2 blokátorů. Nejzávažnější případy zmatenosti se vyskytují u starších lidí užívajících ranitidin nebo cimetidin. Až u 5 % pacientů užívajících cimetidin nebo ranitidin byly hlášeny příznaky deprese, které se většinou začly projevovat po několika dnech až týdnech léčby. Po vysazení léků depresivní příznaky způsobené touto metodou odezní přibližně za 14 dní. Proto by lékaři měli, zvláště u starších pacientů, volit novější léky proti vředům, působící na principu inhibice protonové pumpy, které tyto neuropsychiatrické vedlejší účinky nemají (Horký et al., 2003; Marek et al., 1998; Pidrman 2003; Herman et al., 2007; Krombholz 2008; Harris et al., 2023; Selvaraj et al., 2023).

5.9 Protinádorová léčiva

Řada onkologických pacientů trpí na depresi, udává se, že přibližně u 10-25 % pacientů s rakovinou se v průběhu nemoci rozvine depresivní porucha (Pirl 2004; Turke et al., 2020). Jenže diagnostika deprese u pacientů s rakovinou je poměrně náročná, jelikož se depresivní symptomy se symptomy rakoviny mohou překrývat, a to platí i u vedlejších účinků léčby (Ahmad et al., 2021).

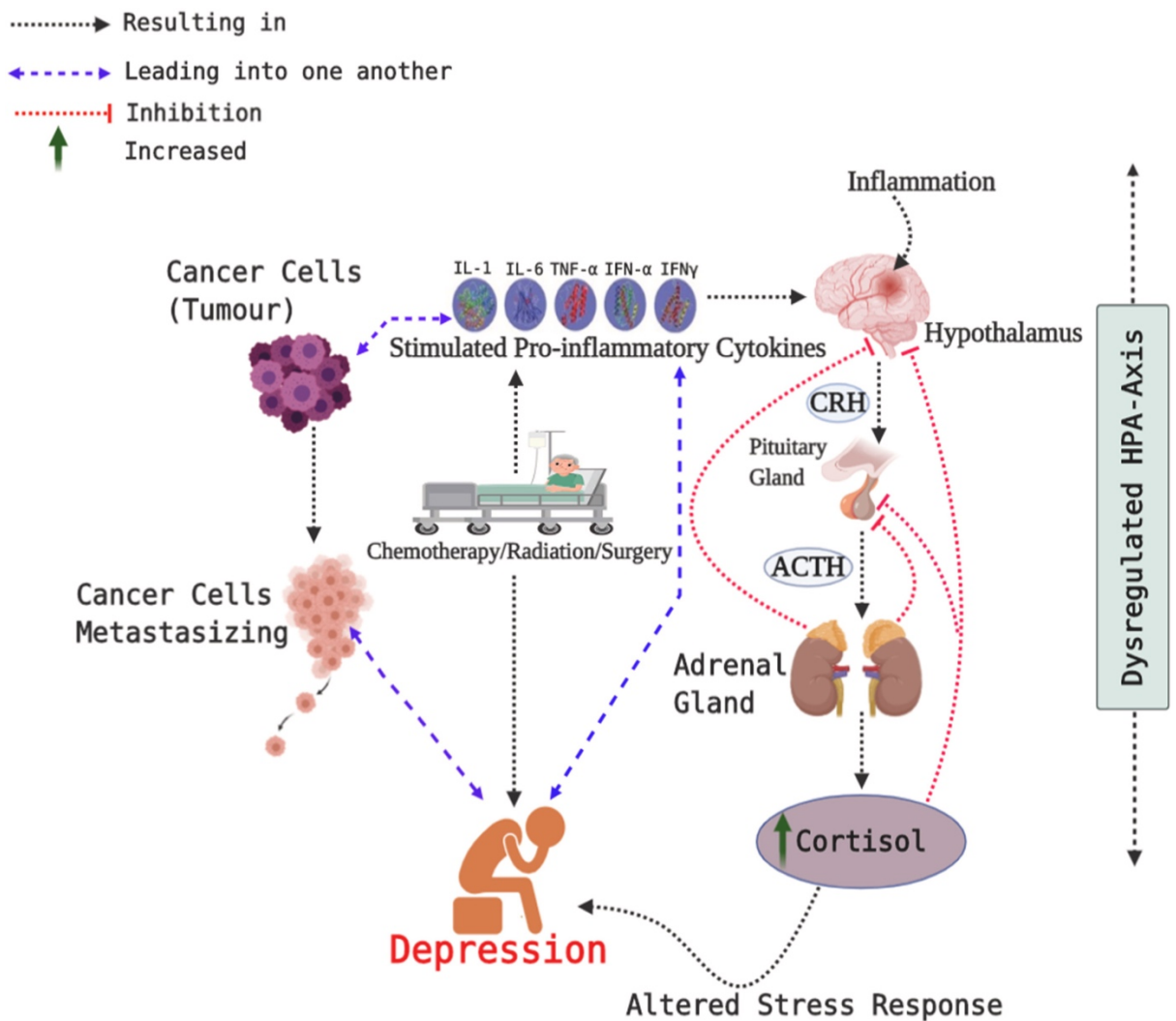
Rakovina a následky její léčby často způsobují zánět zprostředkovaný prozánětlivými cytokiny, který narušuje regulaci aktivity osy HPA, což může vést k depresivním symptomům. Na druhou stranu deprese způsobuje právě aktivaci osy HPA, což má za následek uvolňování endogenních glukokortikoidů, což může u některých onkologických pacientů vést k

depresivním příznakům. Deprese může vést rovněž k nedodržování léčby, a tudíž i ke zvýšené úmrtnosti pacientů s rakovinou (Ahmad et al., 2021).

Na Obrázek 5 je schématicky znázorněna vzájemná dysregulace HPA osy – nástup či diagnostika rakoviny a její léčba (chemoterapie/radioterapie a chirurgie) vedou k uvolňování prozánětlivých cytokinů. Cytokiny zprostředkovaný zánět může následně vést k dysregulaci osy HPA. Hyperaktivovaná osa HPA způsobuje nadměrné uvolňování kortizolu a může tak vyvolat symptomy podobné depresi (Ahmad et al., 2021).

Existuje ale jen málo důkazů o depresi vyvolané chemoterapií, až na několik výjimek. Závěry jsou však diskutabilní. Použití různých léků a mnohých účinných látek v léčebných režimech (často také obsahujících kortikosteroidy) a absence standardizovaného a konzistentního hodnocení deprese napříč studii dále komplikují hodnocení. Depresivní symptomy mohou mít tedy na svědomí i další léčiva často užívaná během onkologické léčby, jako jsou např. kortikosteroidy (Celano et al., 2011; Mungase et al., 2021).

Vinkristin, vinblastin, prokarbazin, dále pak deriváty progesteronu používané u gynekologických rakovin (medroxyprogesteron) a interferony jsou mitotické inhibitory, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem deprese jako vedlejšího účinku. Existuje pravděpodobnost, že fluorouracilem a několika dalšími chemoterapeutickými léky může docházet k poškození mozečku, které se může nejprve projevit jako depresevní porucha do té doby, než se objeví mozečkové neurologické příznaky (Herman et al., 2007; Suchopár et al., 1999; Hroudová 2020; Krombholz 2008). Konkrétně o cytokinách interferonu α a interleukinu 2 se lze ve studiích (Capuron et al., 2001; Su et al., 2019) dozvědět, že prokazatelně zvyšovaly skóre na stupnicích pro diagnostiku deprese, skóre korelovalo s velikostí dávky těchto onkologických medikamentů.



Obrázek 5 - Úloha dysregulované osy HPA v prognóze deprese a rakoviny. Převzato z: (Ahmad et al., 2021)

5.10 Antibiotika

Antibiotika obecně jsou často dobře pacienty snášena a není příliš velká pravděpodobnost, že by navozovala depresivní poruchu. Ojedinelé kazuistiky, např. „deprese vyvolaná fluorochinolony“ – však diskutují o vzniku symptomů deprese (Feinberg 1995).

Přestože výzkum vlivu antibiotik na depresi stále chybí, je známo, že tyto léky přímo poškozují střevní mikroflóru, což ovlivňuje střevní homeostázu a prokazatelně tak zvyšuje riziko deprese (Hao et al., 2020; Dinan, K. a Dinan, T. 2022).

Několik antibiotik, jako je beta-laktam a ceftriaxon, je však zkoumáno jako potenciální antidepresivum díky jejich vlivu na přenos glutamátu (Rothstein et al., 2005; Aricioğlu 2019). Antibiotikum, jako je isoniazid, dokonce přispělo k vytvoření úspěšných současných antidepresiv (Rothstein et al., 2005; Butler et al., 2019). Avšak léky proti infekci, jako jsou chinolony, metronidazol, byly v několika studiích spojovány s depresí (Sternbach a State 1997;

Meng et al., 2022). Také antibiotika ciprofloxacin a minocyklin prokázaly indukci deprese a rovněž i mánie (Ilgin et al., 2015; Rosenblat et al., 2018). U léků proti tuberkulóze (cykloserin a fluorochinolony) se mohou, při špatném přiřazení symptomů, zaměnit vedlejší účinky jako jsou psychotické stavy a záchvaty s depresí (Kass a Shandera 2010). Lze však nalézt klinické výzkumy, které prokazují, že antibiotika mohou ovládat emoce a rovněž mohou způsobit psychiatrická onemocnění, tedy duševní choroby, jako je právě deprese. První případ deprese vyvolané antibiotiky byl hlášen v roce 2010, kdy 75. letý muž bez anamnézy duševní choroby trpěl intenzivní a závažnou depresí, která vyústila až v sebevraždu poté, co prodělal antibiotickou léčbu infekcí pooperační rány společně s rakovinou tlustého střeva a končínku. Jeho sebevražda byla připisována především jeho léčbě levofloxacinem a trimethoprim sulfamethoxazolem, což dokazuje, že v některých případech může užívání antibiotik vést k depresi (LaSalvia et al., 2010; Hao et al., 2020).

5.11 Další léky s možným depresogenním účinkem

5.11.1 ISOTRETINOIN

U pacientů se středně těžkou až těžkou formou akné je vyšší pravděpodobnost deprese, přičemž prevalence byla zaznamenána až 30 % (Yazici et al., 2004; Celano et al., 2011; Samuels et al., 2020; Sood et al., 2020). Isotretinoin, syntetický perorální retinoid, který je jednou z neúčinnějších terapií cystického akné (známý pod obchodním názvem Accutane), je také znám pro svou rizikovitost, týkající se indukce depresivních symptomů. O této věci pojednávají mnohé kazuistiky, které rovněž posloužily jako primární důkazy podporujících obavy z depresivních symptomů a sebevražedných myšlenek (Wysowski et al., 2001; Celano et al., 2011; Bremner 2021).

V metaanalýze z roku 2019 (Li et al.), která zahrnovala 20 studií, které vyšetřovaly souvislost užívání isotretinoinu a deprese, se došlo k závěru, že isotretinoin skutečně může zhoršovat symptomatiku deprese a zvyšovat její výskyt.

Najdeme ale ovšem studie, která tato tvrzení zpochybňují a vyvracejí názor, že isotretinoin může indukovat depresivní poruchu (McGrath et al., 2010; Rehn et al., 2009; Celano et al., 2011; AlGhofaili 2021).

5.11.1.1 VARENIKLIN

Klinicky se parciální agonista nikotinových receptorů vareniklin používá k pomoci při odvykání kouření. Od svého vydání se dostal pod drobnohled kvůli kazuistikám a retrospektivním studiím, které naznačovaly zhoršující se náladu a sebevražedné myšlenky při

užívání tohoto medikamentu (Popkin 2008; Campbell a Anderson 2010; Celano et al., 2011). V důsledku těchto výsledků vydal Food and Drug Administration varování týkající se vareniklinu (Food and Drug Administration 2018).

Je znám případ devětatřicetileté ženy, která dobrovolně užila 40 pilulek lorazepamu (1 mg). Rodina uvedla, že žena začala jevit sebevražedné tendence již po prvním týdnu léčby vareniklinem. Žena byla bez záznamu jakéhokoli duševního onemocnění v anamnéze. 5 dnů před incidentem si pacientka stěžovala na mrzutost a špatnou náladu, kterou měla bez zjevné příčiny. Sebevražedné chování vymizely 5 dní po ukončení léčby vareniklinem (Higuera et al., 2022). Velké observační studie však nebyly schopny prokázat zvýšení rizika deprese nebo sebevražedných myšlenek (Celano et al., 2011). Kromě toho další šetření dokonce odhalilo významně nižší výskyt symptomů deprese při užívání vareniklinu (Philip et al., 2009; Doran et al., 2019). První případy, které spojovaly vareniklin a depresivní poruchu lze částečně také vysvětlit tím, že již samotné odvykání kouření může u osob se závislostí na nikotinu zhoršit symptomy deprese (Hughes 2008). Neexistuje tedy žádný přímý důkaz, že je vareniklin vyloženě depresogenní.

6 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo poskytnout informace o farmakologicky navozených depresích se zaměřením na popis nežádoucích účinků různých skupin léků. Prozkoumáním literatury, včetně studií a metaanalýz, jsem získala poznatky o potenciálních mechanismech, kterými mohou jednotlivá léčiva přispět k depresivní symptomatice.

Farmakologicky navozené deprese představují vážné riziko pro pacienty, kteří se léčí s jakýmkoli onemocněním. Navíc, riziko nežádoucích účinků se významně zvětšuje se zvyšujícím se množstvím užívaných léků. Nevhodná farmakoterapie může u pacientů trpících depresí výrazně modifikovat klinický obraz nemoci anebo vést přímo k jejímu rozvoji. Takto navozené deprese výrazně zvyšují i riziko případných pokusů o sebevraždu.

Je nezbytné si také uvědomit, že užívání některých léků, a to zejména dlouhodobé, může mít vážné důsledky na duševní zdraví. Nežádoucí účinky spojené s některými léky, včetně antihypertenziv, hormonální antikoncepce, kortikosteroidů, antiparkinsonik, analgetik, antikonvulziv, benzodiazepinů, antiulcerózních léků, protinádorových léků, antibiotik a dalších, mohou u citlivých jedinců přispět k nástupu nebo zhoršení symptomů deprese.

Znalost a informovanost v této problematice má nejen význam pro lékaře a zdravotnické pracovníky, ale rovněž i pro pacienty, kteří tak mohou více dbát na své psychické zdraví v průběhu léčby a rovněž činit informovanější rozhodnutí při výběru léků.

Zatímco odborníci v rámci studií pečlivě zkoumali depresogenní potenciál určitých léků, s vývojem nových léků bude stále potřeba výzkumů v této oblasti. Identifikací a následným řešením potenciálních depresogenních účinků léků se může nakonec přispívat k personalizované péči pacientů.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. (1972). *Clinical pharmacology and therapeutics*, 13(5), 694–698. <https://doi.org/10.1002/cpt1972135part1694>

Agustini, B., Mohebbi, M., Woods, R. L., McNeil, J. J., Nelson, M. R., Shah, R. C., Murray, A. M., Ernst, M. E., Reid, C. M., Tonkin, A., Lockery, J. E., Berk, M., & ASPREE Investigator Group (2020). The association of antihypertensive use and depressive symptoms in a large older population with hypertension living in Australia and the United States: a cross-sectional study. *Journal of human hypertension*. 2020, 34(11), 787–794. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0303-y>

Ahmad, M. H., Rizvi, M. A., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2021). Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 520, 111093.

Ahmed, A. I., van Mierlo, P., & Jansen, P. (2010). Sleep disorders, nightmares, depression and anxiety in an elderly patient treated with low-dose metoprolol. *General hospital psychiatry*, 32(6). Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.04.008>

Akiskal, H. S., & McKinney, W. T. (1975). Overview of recent research in depression: Integration of ten conceptual models into a comprehensive clinical frame. *Archives of general psychiatry*, 32(3), 285-305. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760210019001>

Al-Jaffer, M. A., Al-Shaqrawi, I. B., Al-Omar, O. H., Al-Jammaz, A. A., Al-Ghanim, M. K., Al-Saif, A. M., & Al-Shunayf, M. N. (2023). Prevalence of depression and depressive symptoms among patients using beta-blockers in King Khalid University Hospital, Riyadh Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Journal of Nature and Science of Medicine*, 6(1), 46-50.

Alacreu-Crespo, A., Olié, E., Guillaume, S., Girod, C., Cazals, A., Chaudieu, I., & Courtet, P. (2020). Dexamethasone suppression test may predict more severe/violent suicidal behavior. *Frontiers in psychiatry*, 11, 97.

Alghofaili, F. A. (2021). Isotretinoin use and risk of depression in acne vulgaris patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*, 13(3).

Ali-Naqvi, O., Alburak, T. A., Selvan, K., Abdelmeguid, H., & Malvankar-Mehta, M. S. (2023). Exploring the Impact of Family Separation on Refugee Mental Health: A Systematic Review and Meta-narrative Analysis. *Psychiatric Quarterly*, 94(1), 61-77.

Alziyadi, S. H., AlNemari, S. M., AlOsaimi, M. M., AlSufyani, M. E., AlReefi, T. M., AlShanbari, S. F., & Koursan, S. M. S. (2023). Oral Contraceptive Use and its Association with Depression among Women in Taif, Saudi Arabia. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 12(1).

Amodeo, G., Verduci, B., Sartori, P., Procacci, P., Conte, V., Balboni, G., ... & Franchi, S. (2021). The antagonism of the prokineticin system counteracts bortezomib induced side effects: Focus on mood alterations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10256.

- Anders, Martin, 2008. Základy diagnostiky a léčby depresivní poruchy. *Medicína po promoci*. Nakladatelství: Medical Tribune. S. 58. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/zaklady-diagnostiky-a-lecby-depresivni-poruchy/>
- Angst, J., Baastrup, P., Grof, P., Hippus, H., Pöldinger, W., & Weis, P. (1973). The course of monopolar depression and bipolar psychoses. *Psychiatria, neurologia, neurochirurgia*, 76(6), 489–500. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4781526/>
- Antkiewicz-Michaluk, L., Waśnik, A., Możdżeń, E., Romańska, I., & Michaluk, J. (2014). Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat. *Neurotoxicity research*, 26(1), 85–98. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12640-013-9454-8>
- Aoki, S., Deyama, S., Sugie, R., Ishimura, K., Fukuda, H., Shuto, S., ... & Kaneda, K. (2022). The antidepressant-like effect of resolvin E1 in repeated prednisolone-induced depression model mice. *Behavioural Brain Research*, 418, 113676.
- Aricioğlu, F. (2019). Antidepressant-Like Effects of Ceftriaxone in Chronic Unpredictable Mild Stress Model in Rats: The Importance of Reuptake Time of Glutamate.
- Aydin, S., Yazici, Z. G., Kilic, C., Ozozturk, B. E., & Kilic, F. S. (2021). An overview of the behavioral, neurobiological and morphological effects of topiramate in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *European Journal of Pharmacology*, 912, 174578.
- Baldo, B. A. (2021). Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Archives of Toxicology*, 95(8), 2627-2642.
- Belge, J. B., Sabbe, A. C., & Sabbe, B. G. (2023). An update on pharmacotherapy for recurrent depression in 2022. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, (just-accepted).
- Berlow, Y. A., Zandvakili, A., Brennan, M. C., Williams, L. M., Price, L. H., & Philip, N. S. (2023). Modeling the antidepressant treatment response to transcranial magnetic stimulation using an exponential decay function. *Scientific Reports*, 13(1), 7138.
- Bessa, J. M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., Almeida, O. F., & Sousa, N. (2009). The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Molecular psychiatry*, 14(8), 764–739. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
- Boiko, D. I., Shkodina, A. D., Hasan, M. M., Bardhan, M., Kazmi, S. K., Chopra, H., ... & Skrypnikov, A. M. (2022). Melatonergic receptors (Mt1/Mt2) as a potential additional target of novel drugs for depression. *Neurochemical Research*, 47(10), 2909-2924.
- Bolanos, S. H., Khan, D. A., Hanczyc, M., Bauer, M. S., Dhanani, N., & Brown, E. S. (2004). Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 92(5), 500–505. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61756-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61756-5)

Bonilla-Jaime, H., Sánchez-Salcedo, J. A., Estevez-Cabrera, M. M., Molina-Jiménez, T., Cortes-Altamirano, J. L., & Alfaro-Rodríguez, A. (2022). Depression and pain: use of antidepressants. *Current Neuropharmacology*, 20(2), 384-402.

Breitbart W, Stiefel F, Kornblith AB, Pannullo S. Neuropsychiatric disturbance in cancer patients with epidural spinal cord compression receiving high dose corticosteroids: a prospective comparison study. *Psychooncology*. 1993; 2:233-245. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/pon.2960020404>

Bremner, J. D. (2021). Isotretinoin and neuropsychiatric side effects: continued vigilance is needed. *Journal of affective disorders reports*, 6, 100230.

Brent DA, Crumrine PK, Varma RR, Allan M, Allman C. (1987). Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. Dec;80(6):909-917. PMID: 3684404.

Brent, D. A., Crumrine, P. K., Varma, R., Brown, R. V., & Allan, M. J. (1990). Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy: a naturalistic follow-up. *Pediatrics*, 85(6), 1086–1091.

Brody, D. S., Hahn, S. R., Spitzer, R. L., et al. (1999): Rozpoznání depresivních pacientů v primární péči. *JAMA* 1999, 7–8: 501–506.

Butler, M. I., Sandhu, K., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2019). From isoniazid to psychobiotics: the gut microbiome as a new antidepressant target. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(3), 139-145.

Campbell, A. R., & Anderson, K. D. (2010). Mental health stability in veterans with posttraumatic stress disorder receiving varenicline. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 67(21), 1832–1837. <https://doi.org/10.2146/ajhp100196>

Cao, Y. Y., Xiang, X., Song, J., Tian, Y. H., Wang, M. Y., Wang, X. W., Li, M., Huang, Z., Wu, Y., Wu, T., Wu, Y. Q., & Hu, Y. H. (2019). Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting: A retrospective cohort study. *Journal of affective disorders*, 259, 386–391. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.075>

Capuron, L., Ravaut, A., Gualde, N., Bosmans, E., Dantzer, R., Maes, M., & Neveu, P. J. (2001). Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 26(8), 797–808. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00030-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00030-0)

Celano, C. M., Freudenreich, O., Fernandez-Robles, C., Stern, T. A., Caro, M. A., & Huffman, J. C. (2011). Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(1), 109–125. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/ccelano>

Cojocariu, S. A., Maștaleru, A., Sascău, R. A., Stătescu, C., Mitu, F., & Leon-Constantin, M. M. (2021). Neuropsychiatric Consequences of Lipophilic Beta-Blockers. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(2), 155. <https://doi.org/10.3390/medicina57020155>

- Cong, S., Xiang, C., Zhang, S., Zhang, T., Wang, H., & Cong, S. (2022). Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *141*, 104749.
- Conrad, C. D., LeDoux, J. E., Magariños, A. M., & McEwen, B. S. (1999). Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behavioral neuroscience*, *113*(5), 902–913. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.113.5.902>
- Cutler, A. J., Mattingly, G. W., & Maletic, V. (2023). Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *13*(1), 228.
- Češková, Eva (2001): Nový pohled na léčbu deprese. *Česká a slovenská psychiatrie*, *3*: 116–119.
- Češková, Eva, Horská, Kateřina (2019). Sledování nežádoucích účinků a bezpečnosti antidepressiv, *Psychiatrie pro praxi*; *20*(2): 77–81. Dostupné z: <https://www.solcn.cz/pdfs/psy/2019/02/06.pdf>
- Dababneh, Moeen F., Lyudmyla V. Derymedvid, Lyudmyla A. Korang, Vadim V. Tsyvunin, Kateryna O. Kalko, Maksym S. Yaremenko (2021). The effect dealcoholized extract of acorus calamus leaves (*Acorus calamus* L.) on the behavior of animals under reserpin-induced depression. Dostupné z: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol1/PhOL_2021_1_A025_Dababneh.pdf
- Deen, M., Hansen, H. D., Hougaard, A., Nørgaard, M., Eiberg, H., Lehel, S., Ashina, M., & Knudsen, G. M. (2018). High brain serotonin levels in migraine between attacks: A 5-HT₄ receptor binding PET study. *NeuroImage. Clinical*, *18*, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.016>
- Demuth, G. W., & Ackerman, S. H. (1983). alpha-Methyl dopa and depression: a clinical study and review of the literature. *The American journal of psychiatry*, *140*(5), 534–538. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.5.534>
- Dinan, K., & Dinan, T. (2022). Antibiotics and mental health: The good, the bad and the ugly. *Journal of Internal Medicine*, *292*(6), 858–869.
- Doran, N., Dubrava, S., & Anthenelli, R. M. (2019). Effects of varenicline, depressive symptoms, and region of enrollment on smoking cessation in depressed smokers. *Nicotine and Tobacco Research*, *21*(2), 156–162.
- Druzhkova, T. A., Yakovlev, A. A., Rider, F. K., Zinchuk, M. S., Guekht, A. B., & Gulyaeva, N. V. (2022). Elevated serum cortisol levels in patients with focal epilepsy, depression, and comorbid epilepsy and depression. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(18), 10414.
- Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of general psychiatry*, *54*(7), 597–606. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830190015002>

Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 327–337. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>

Duval, F., Mokrani, M. C., Monreal, J., Weiss, T., Fattah, S., Hamel, B., & Macher, J. P. (2022). Interaction between the serotonergic system and HPA and HPT axes in patients with major depression: implications for pathogenesis of suicidal behavior. *Dialogues in clinical neuroscience*.

Enneking, V., Leehr, E. J., Dannlowski, U., & Redlich, R. (2020). Brain structural effects of treatments for depression and biomarkers of response: a systematic review of neuroimaging studies. *Psychological Medicine*, 50(2), 187-209.

Eren-Koçak, E., & Dalkara, T. (2021). Ion channel dysfunction and neuroinflammation in migraine and depression. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 777607.

Farmakoterapeutické Informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty: kombinované přípravky v léčbě arteriální hypertenze 2015, [online]. [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/farmakoterapeuticke-informace>

FDA 2018, Drug Safety Communication: FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings, [Datum citování: 20.5. 2023.] Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-description-mental-health-side-effects-stop-smoking>

Feinberg S. S. (1995). Fluoroquinolone-induced depression. *The American journal of psychiatry*, 152(6), 954–955. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.954b>

Felger, J. C., Haroon, E., Patel, T. A., Goldsmith, D. R., Wommack, E. C., Woolwine, B. J., ... & Miller, A. H. (2020). What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression?. *Molecular psychiatry*, 25(6), 1301-1311.

Fellenius E. (1983). Muscle fatigue and beta-blockers--a review. *International journal of sports medicine*, 4(1), 1–8. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026008>

Fountoulakis, K. N., Gonda, X., Rihmer, Z., Fokas, C., & Iacovides, A. (2008). Revisiting the Dexamethasone Suppression Test in unipolar major depression: an exploratory study. *Annals of general psychiatry*, 7, 22. S. 1-9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1744-859X-7-22>

Fruzzetti, F., & Fidecicchi, T. (2020). Hormonal Contraception and Depression: Updated Evidence and Implications in Clinical Practice. *Clinical drug investigation*, 40(12), 1097–1106. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00966-8>

Fujáková, Michaela, Kopeček, Miloslav, 2012. Antidepresiva - od teorie ke klinické praxi. *Klin Farmakol Farm.* 2012;26(1):29-37 https://www.solen.cz/artkey/far-201201-0006_Antidepresiva-od-teorie-ke-klinicke-praxi.php

Ghosh, T., Bol, K., Butler, M., Gabella, B., Kingcade, A., Kaplan, G., & Myers, L. (2020). Epidemiologic assessment of benzodiazepine exposure among suicide deaths in Colorado, 2015–2017. *BMC public health*, 20(1), 1-6.

- Giermasinski, A., Próchnicka, M., Nowak, D., Oszczędłowski, P., & Nowaczek, J. (2021). Sexual dysfunction in patients with MDD treated with SSRIs-causes, measurement and prevention. *Journal of Education, Health and Sport*, 11(9), 368-376.
- Glassman, A. H. (2022). Depression and cardiovascular comorbidity. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Hajszan, T., Dow, A., Warner-Schmidt, J. L., Szigeti-Buck, K., Sallam, N. L., Parducz, A., Leranth, C., & Duman, R. S. (2009). Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biological psychiatry*, 65(5), 392–400. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.031>
- Hakami, T. (2021). Neuropharmacology of antiseizure drugs. *Neuropsychopharmacology reports*, 41(3), 336-351.
- Handy, A., Mangal, R., Stead, T. S., Coffee Jr, R. L., & Ganti, L. (2022). Prevalence and impact of diagnosed and undiagnosed depression in the United States. *Cureus*, 14(8).
- Hao, W. Z., Li, X. J., Zhang, P. W., & Chen, J. X. (2020). A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome. *Psychiatry research*, 284, 112691. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112691>
- Harris, K., Saikumar, P., Sunkoj, Y., Vancuren, T., Olufowote, B., & Dedeaux, J. (2023). Depression Screening Scores and Allergy and Gastrointestinal Medication Use in Adolescents. *Current Drug Safety*, 18(3), 335-339.
- Henry, M., Harvey, R., Chen, L. M., Meaney, M., Nguyen, T. T. T., Kao, H. T., ... & O'Donnell, K. J. (2023). Genetic predisposition to depression and inflammation impacts symptom burden and survival in patients with head and neck cancer: A longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 331, 149-157.
- Herman, Erik, Ján PRAŠKO a Dagmar SEIFERTO VÁ, 2007. *Konziliární psychiatrie*. Praha: Medical Tribune CZ. ISBN 978-80-903708-9-0.
- Hess, Radovan Vojtíšek, Luboš Holubec, Jindřich Fínek, Ondřej Topolčan, Rosolová, Jiří Podlipný, 2004. Konference: Podpůrná onkologická léčba, výživa nemocných a ošetrovatelská péče: Únavové a depresivní syndromy v onkologii: Sledování výskytu deprese a jiných psychopatologií u hospitalizovaných onkologických pacientů – pilotní studie, Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/sledovani-vyskytu-deprese-a-jinych-psychopatologii-u-hospitalizovanych-onkologic/>
- Higuera, T. G., Cortés, F. C., Alonso, S. S. D. L. C., Forés, S. V., Gajate, B. H., & Velasco, R. F. (2022). Varenicline-induced suicidal behavior: Case report and literature review. *European Psychiatry*, 65(S1), S715-S715.
- Horký, Karel, 2003. *Lékařské repetitorium*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-241-2.
- Höschl, C., Stárka, L., Roth, Z., Vokálková, J., & Jassová, J. (1985). A specific laboratory test for the diagnosis of primary depression. A review results. *Acta Universitatis Carolinae. Medica*, 31(5-6), 347–367. [cit. 2023-03-15]. Dostupné z:

http://www.hoschl.cz/files/467_en_Specific%20lab%20test%20for%20MajDD_Hoschl%201985.pdf

Höschl, Cyril, 1999. Teorie deprese: Proč antidepressiva nemění náladu zdravých lidí. Vesmír [online], roč. 78, 607 [cit. 2023-03-11]. Dostupné z: <http://www.cts.cuni.cz/vesmir>

Höschl, Cyril, 2011. Emoce a Psychiatrie. In: Höschl C, Praško J, Rokyta R. Emoce v medicíně. 1. vyd., Academia Medica Pragensis, Praha 2011, s.127-134. ISBN 978-80-86694-99-3. Dostupné z: http://www.hoschl.cz/files/5394_cz_Emoce%20a%20psych.pdf

Höschl, Cyril, 2013. Neurobiologie deprese: 44. výjezdní zasedání CTS. Dostupné z: http://www.hoschl.cz/files/4841_cz_Hoschl_Neurobiologie%20deprese-CTS%202013.pdf

Hroudová, Jana, 2020. Iatrogeně navozené deprese: Iatrogenic, drug-induced depressions. *Psychiatria pre prax*. Bratislava: SOLEN, 21(2), 63-66. ISSN 1335-9584.

Hu, Y., Yang, Z., Li, Y., Xu, Y., Tian, M., Jiang, N., & Guo, N. (2022). Prevalence and associated factors of depressive symptoms among patients with chronic low back pain: a cross-sectional study. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 820782.

Huffman, J. C., & Stern, T. A. (2022). Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues in clinical neuroscience*.

Hughes J. R. (2008). Smoking and suicide: a brief overview. *Drug and alcohol dependence*, 98(3), 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.06.003>

Chai, Y., Li, Q., Wang, Y., Tao, E., & Asakawa, T. (2022). The value of HPA axis hormones as biomarkers for screening and early diagnosis of postpartum depression: updated information about methodology. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 916611.

Chatrath, S., Lei, D., Yousaf, M., Chavda, R., Gabriel, S., & Silverberg, J. I. (2022). Longitudinal course and predictors of depressive symptoms in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87(3), 582-591.

Chen, I. H., Lin, C. Y., Zheng, X., & Griffiths, M. D. (2020). Assessing mental health for china's police: psychometric features of the self-rating depression scale and symptom checklist 90-revised. *International journal of environmental research and public health*, 17(8), 2737.

Cheng, K. (2021). Confusion and Psychosis-Like Symptoms After ECT: Benzodiazepine Withdrawal or Prolonged Post-ECT Delirium?. *Psychiatric Annals*, 51(11), 536-539.

Choi, S. H., Shapiro, H., Robinson, G. E., Irvine, J., Neuman, J., Rosen, B., Murphy, J., & Stewart, D. (2005). Psychological side-effects of clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 26(2), 93–100. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/01443610400022983>

Ilgin, S., Can, O. D., Atli, O., Ucel, U. I., Sener, E., & Guven, I. (2015). Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicology mechanisms and methods*, 25(5), 374–381. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1026008>

James, Paul A.; Oparil, Suzanne; Carter, Barry L.; Cushman, William C.; Dennison-Himmelfarb, Cheryl; Handler, Joel; Lackland, Daniel T.; LeFevre, Michael L.; MacKenzie,

Thomas D.; Ogedegbe, Olugbenga; Smith Jr., Sidney C.; Svetkey, Laura P.; Taler, Sandra J.; Townsend, Raymond R.; Wright Jr., Jackson T.; Narva, Andrew S.; Ortiz, Eduardo (2014). Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 311(5). Dostupné z: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1791497>

Janů, M. L., & Racková, M. S. (2006). Nežádoucí a vedlejší účinky psychofarmak. *Psychiatr. prax*, 2, 59-60. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/c549d3dc709e4a482fc7f196cc864b2b.pdf>

Jin, S., Kostka, K., Posada, J. D., Kim, Y., Seo, S. I., Lee, D. Y., Shah, N. H., Roh, S., Lim, Y. H., Chae, S. G., Jin, U., Son, S. J., Reich, C., Rijnbeek, P. R., Park, R. W., & You, S. C. (2020). Prediction of Major Depressive Disorder Following Beta-Blocker Therapy in Patients with Cardiovascular Diseases. *Journal of personalized medicine*, 10(4), 288. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jpm10040288>

Jokelainen, J., Timonen, M., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Härkönen, P., Jurvelin, H., & Suija, K. (2019). Validation of the Zung self-rating depression scale (SDS) in older adults. *Scandinavian journal of primary health care*, 37(3), 353-357.

Kalia LV, Lang AE (2015). "Parkinson's disease". *Lancet*. 386 (9996): 896–912. doi:10.1016/s0140-6736(14)61393-3. PMID 25904081. S2CID 5502904.

Kališová, Lucie, 2005. *Úloha vychytávání trijodthyroninu erytrocyty ve vztahu hypotalamo-pituito-thyroidální osy a depresivní poruchy*. Praha. Dostupné také z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/3374/140024908.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Dizertační práce. Univerzita Karlova. Školitel: Ivo Paclt.

Kamusheva, M., Ignatova, D., Golda, A., & Skowron, A. (2020). The potential role of the pharmacist in supporting patients with depression—a literature-based point of view. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, 49-63.

Kapfhammer, H. P. (2022). Somatic symptoms in depression. *Dialogues in clinical neuroscience*.

Karal, Y., Azizoğlu, M., Karadağ, Ç. H., & Karasalihoğlu, S. T. (2021). Anxiety And Depressive Effects Of Antiepileptics In Animal Models.

Karen, Igor a Jan FILIPOVSKÝ, 2014. *Arteriální hypertenze: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: [novelizace 2014]*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-71-8.

Karimova, O. S., Morozova, A. Y., Zorkina, Y. A., Zubkov, E. A., Ushakova, V. M., Abramova, O. V., & Chekhonin, V. P. (2020). The pro-depressive effect of levodopa in a 6-OHDA-induced hemiparkinsonism rat model. *Almanac of Clinical Medicine*, 48(1), 22-33.

Karsan, N., and Goadsby, P. J. (2021). Migraine Is More Than Just Headache: Is the Link to Chronic Fatigue and Mood Disorders Simply Due to Shared Biological Systems? *Front. Hum. Neurosci.* 15, 646692. doi:10.3389/fnhum.2021.646692

- Kass, J. S., & Shandera, W. X. (2010). Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS drugs*, 24(8), 655–667. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/11534340-000000000-00000>
- Keller, A., McGarvey, E. L., & Clayton, A. H. (2006). Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). *Journal of sex & marital therapy*, 32(1), 43–52. <https://doi.org/10.1080/00926230500232909>
- Kennedy, S. H. (2022). Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Kessing, Gerds, Rytgaard, Ekstrøm, Torp-Pedersen a Berk, 2020. Antihypertensive Drugs and Risk of Depression: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension* [online]. 76(4), 1263–1279 [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605>
- Kistner, J. A., Ziegert, D. I., Castro, R., & Robertson, B. (2001). Helplessness in early childhood: Prediction of symptoms associated with depression and negative self-worth. *Merrill-Palmer Quarterly*, 47(3), 336–354. <https://doi.org/10.1353/mpq.2001.0016>
- Kluger, N., Pankakoski, A., & Panelius, J. (2020). Depression and anxiety in patients with bullous pemphigoid: impact and management challenges. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 73-76.
- Ko, D. T., Hebert, P. R., Coffey, C. S., Sedrakyan, A., Curtis, J. P., & Krumholz, H. M. (2002). Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*, 288(3), 351–357. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.351>
- Kociol, R. D., & Cooper, L. B. (2020). Beta-Blockers in Heart Failure: Clinical Applications. *JACC: Heart Failure*, 8(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.07.014>
- Končelíková, Dana, (2021). Neurologie pro praxi. 22(4):303-307. DOI: 10.36290/neu. Dostupné z: https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-202104-0011_farmakologicky_navozene_deprese.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DDisociativn%25ED%2Bporucha%2Bhybnosti%252C%2Bnebo%2Bstiff%2Blimb%2Bsyndrom%253F%26sfrom%3D120%26page%3D30
- Koracevic, G., Micic, S., Stojanovic, M., Tomasevic, M., Kostic, T., Velickovic Radovanovic, R., Lovic, D., Djordjevic, D., Randjelovic, M., Koracevic, M., & Ristic, Z. (2020). Beta blocker rebound phenomenon is important, but we do not know its definition, incidence or optimal prevention strategies. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 43(7), 591–596. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0449-6>
- Kožený J, Höschl C, Tišanská L., 2013. Komorbidita migrény a deprese – metaanalytická studie; 76/109(6): 712–716. Dostupné z: http://www.hoschl.cz/files/4854_cz_Kozeny_migrena_metaanalysis.pdf
- Kramer, M. S., Cutler, N., Feighner, J., Shrivastava, R., Carman, J., Sramek, J. J., Reines, S. A., Liu, G., Snavely, D., Wyatt-Knowles, E., Hale, J. J., Mills, S. G., MacCoss, M., Swain, C. J., Harrison, T., Hill, R. G., Hefti, F., Scolnick, E. M., Cascieri, M. A., Chicchi, G. G., ... Rupniak, N. M. (1998). “Distinct Mechanism for Antidepressant Activity by Blockade of Central

Substance P Receptors.” *Science* [online], roč. 281, č. 5383, s. 1640–45, [cit. 2023-03-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.281.5383.1640>

Krombholz, Richard, 2008. Farmakologicky navozené deprese: Pharmacologically induced depression. *Psychiatria pre prax*. Bratislava: SOLEN, 9(5), 220 a 222-224. ISSN 1335-9584.

Kryl, Michal, 2001. Deprese v somatické medicíně. *Interní medicína pro praxi*, 3.11: 4-8. Dostupné z: https://www.internimediceina.cz/artkey/int-200111-0014_Deprese_v_somaticke_medicine.php

Kuzay, D. (2019). Effects of Thymoquinone on Oxidative Stress in the Testicular Tissue of Reserpinized Rats. *Dicle Tip Dergisi*, 46(4), 831-837.

Lasalvia, E. A., Domek, G. J., & Gitlin, D. F. (2010). Fluoroquinolone-induced suicidal ideation. *General hospital psychiatry*, 32(1), 108–110. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2009.03.002>

Leaver, A. M., Espinoza, R., Wade, B., & Narr, K. L. (2022). Parsing the network mechanisms of electroconvulsive therapy. *Biological psychiatry*, 92(3), 193-203.

Lei R, Sun Y, Liao J, Yuan Y, Sun L, Liu Y, et al. Sex hormone levels in females of different ages suffering from depression. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):1-9. doi:10.1186/s12905-021-01350-0

Lemke, M. R. (2008). Depressive symptoms in Parkinson’s disease. *European Journal of neurology*, 15, 21-25.

Levinson, D. F., & Devinsky, O. (1999). Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*, 53(7), 1503–1511. Dostupné z: <https://doi.org/10.1212/wnl.53.7.1503>

Li, C., Chen, J., Wang, W., Ai, M., Zhang, Q., & Kuang, L. (2019). Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. 9(1). Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021549>

Liu, H. (2022). Major depressive disorder: Current progress and new treatment perspective.

Mandal, P. K., Gaur, S., Roy, R. G., Samkaria, A., Ingole, R., & Goel, A. (2022). Schizophrenia, bipolar and major depressive disorders: overview of clinical features, neurotransmitter alterations, pharmacological interventions, and impact of oxidative stress in the disease process. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(19), 2784-2802.

Marek, Josef, 1998. *Farmakoterapie vnitřních nemocí. 2.*, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Grada. ISBN 80-7169-499-1.

Maria, N. (2017). *Levodopa pharmacokinetics – from stomach to brain A study on patients with Parkinson's disease*. Linköping: Linköping University Electronic Press. S. 10. [ISBN 978-9176855577](https://doi.org/10.1111/1747-0218.12557). [OCLC 993068595](https://doi.org/10.1111/1747-0218.12557).

Mariani, R., Renzi, A., Di Trani, M., Trabucchi, G., Danskin, K., & Tambelli, R. (2020). The impact of coping strategies and perceived family support on depressive and anxious

symptomatology during the coronavirus pandemic (COVID-19) lockdown. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 587724.

Marqueling, A. L., & Zane, L. T. (2005). Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 24(2), 92–102. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.sder.2005.04.003>

Matveychuk, D., Thomas, R. K., Swainson, J., Khullar, A., MacKay, M. A., Baker, G. B., & Dursun, S. M. (2020). Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10, 2045125320916657.

McGahuey, C. A., Gelenberg, A. J., Laukes, C. A., Moreno, F. A., Delgado, P. L., McKnight, K. M., & Manber, R. (2000). The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *Journal of sex & marital therapy*, 26(1), 25–40. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/009262300278623>

Mcgrath, E. J., Lovell, C. R., Gillison, F., Darvay, A., Hickey, J. R., & Skevington, S. M. (2010). A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *The British journal of dermatology*, 163(6), 1323–1329. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10060.x>

Mekonen, T., Ford, S., Chan, G. C., Hides, L., Connor, J. P., & Leung, J. (2022). What is the short-term remission rate for people with untreated depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 296, 17-25.

Melitta J. Leff, John F. Roatch & William E. Bunney Jr. (1970) Environmental Factors Preceding the Onset of Severe Depressions, *Psychiatry*, 33:3, 293-311, DOI: [10.1080/00332747.1970.11023630](https://doi.org/10.1080/00332747.1970.11023630). Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/00332747.1970.11023630?scroll=top&needAccess=true&role=tab>.

Meng, C., Feng, S., Hao, Z., Dong, C., & Liu, H. (2022). Antibiotics exposure attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety-like and depression-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105620.

Mesripour, A., & Rakhshankhah, P. (2021). A synbiotic mixture ameliorates depressive behavior induced by dexamethasone or water avoidance stress in a mouse model. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(1), 21.

Millington, G. W., Shobajo, M. T., Wall, J., & Jafferany, M. (2022). Somatization in dermatology. *Skin Health and Disease*, 2(4), e164.

Minen, M. T., Begasse De Dhaem, O., Kroon Van Diest, A., Powers, S., Schwedt, T. J., Lipton, R., & Silbersweig, D. (2016). Migraine and its psychiatric comorbidities. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(7), 741–749. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>

Moraczewski, J., & Aedma, K. K. (2022). Tricyclic antidepressants. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

- Mungase, M., Chaudhury, S., Patil, A. A., Jagtap, B., & Jain, V. (2021). Stress, anxiety, depression, and resilience in cancer patients on radiotherapy. *Industrial psychiatry journal*, 30(2), 346.
- Murphy BE. Some studies of the protein-binding of steroids and their application to the routine micro and ultramicro measurement of various steroids in body fluids by competitive protein-binding radioassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1967 Jul;27(7):973-90. doi: 10.1210/jcem-27-7-973. PMID: 4291524. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4291524/>.
- Naoom, N. E., Yousif, E. A., Salman, I. A., Morad, T. S., Amalia, H., Yusop, R. M., & Redwan, A. M. (2022). The Impact of the Drug Methyldopa in Both Medical and Industrial Applications. *Al-Nahrain Journal of Science*, 25(4), 32-37.
- Norrholm, S. D., & Ouimet, C. C. (2001). Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse (New York, N.Y.)*, 42(3), 151–163. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/syn.10006>
- Nović, A., Kõlves, K., O'Dwyer, S., & De Leo, D. (2016). Migraine and Suicidal Behaviors: A Systematic Literature Review. *The Clinical journal of pain*, 32(4), 351–364. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000256>
- Nuguru, S. P., Rachakonda, S., Sripathi, S., Khan, M. I., Patel, N., & Meda, R. T. (2022). Hypothyroidism and depression: a narrative review. *Cureus*, 14(8).
- Oinonen, K. A., & Mazmanian, D. (2002). To what extent do oral contraceptives influence mood and affect?. *Journal of affective disorders*, 70(3), 229–240. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00356-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00356-1)
- Ormel, J., Hollon, S. D., Kessler, R. C., Cuijpers, P., & Monroe, S. M. (2022). More treatment but no less depression: The treatment-prevalence paradox. *Clinical Psychology Review*, 91, 102111.
- Papademetriou V. (2009). Comparison of Nebivolol monotherapy versus Nebivolol in combination with other antihypertensive therapies for the treatment of hypertension. *The American journal of cardiology*, 103(2), 273–278. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.063>
- Parekh, P. K., Johnson, S. B., & Liston, C. (2022). Synaptic mechanisms regulating mood state transitions in depression. *Annual Review of Neuroscience*, 45, 581-601.
- Parkinson's Disease Information Page. *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke* [online]. Rockville Pike: Bethesda, 2016 [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/parkinsons-disease>
- Paterno, E., Bohn, R. L., Wahl, P. M., Avorn, J., Patrick, A. R., Liu, J., & Schneeweiss, S. (2010). Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*, 303(14), 1401–1409. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.410>
- Paykel, E. S., Klerman, G. L., & Prusoff, B. A. (1970). Treatment setting and clinical depression. *Archives of general psychiatry*, 22(1), 11–21. Dostupné z: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/490156>

Pérez-Stable, E. J., Halliday, R., Gardiner, P. S., Baron, R. B., Hauck, W. W., Acree, M., & Coates, T. J. (2000). The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *The American journal of medicine*, 108(5), 359–365. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00304-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00304-1)

Peterson, C., Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (1993). *Learned helplessness: A theory for the age of personal control*. Oxford University Press. S. 17-33. Dostupné z: https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=7R0MQklGcwC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Lear+ned+helplessness:+A+theory+for+the+age+of+personal+control.&ots=RDwH4hBG19&sig=J-EOMb_upMulKhky-1RVfu9uvAc&redir_esc=y#v=onepage&q=Learned%20helplessness%3A%20A%20theory%20for%20the%20age%20of%20personal%20control.&f=false.

Philip, N. S., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Whiteley, L. B., & Price, L. H. (2009). Varenicline augmentation in depressed smokers: an 8-week, open-label study. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(7), 1026–1031. Dostupné z: <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04441>

Picillo, M., Rocco, M., & Barone, P. (2009). Dopamine receptor agonists and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15 Suppl 4, S. 81–84. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70841-7](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70841-7)

Pidrman, Vladimír, 2001. *Deprese a kardiovaskulární onemocnění*. Praha: Maxdorf. S. 13-18. ISBN 80-85912-49-X.

Pidrman, Vladimír, 2003. *Deprese seniorů*. Praha: Maxdorf. ISBN 80-7345-012-7.

Pirl W. F. (2004). Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (32), 32–39. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh026>

Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, 126, 1383-1408.

Plevová, Jarmila a Zdeněk BOLELOUCKÝ, 2000. *Psychofarmakoterapie vyššího věku*. 2., přeprac. a aktualiz. vyd., (v Gradě 1.). Praha: Grada. Psyché (Grada). ISBN 80-7169-959-4.

Popkin M. K. (2008). Exacerbation of recurrent depression as a result of treatment with varenicline. *The American journal of psychiatry*, 165(6), 774. Dostupné z: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111735>

Prokopová, 2019. Interní medicína pro praxi: *Antihypertenziva centrální a ovlivňující alfa -receptory (antihypertenziva 5. volby) – I. část* [online]. 2. Březsko: Solen, 154–157 [cit. 2023-05-04]. ISSN 1212-7299. Dostupné z: www.internimedicina.cz

Pruckner, N., & Holthoff-Detto, V. (2017). Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression-a review and clinical approach. *European journal of clinical pharmacology*, 73(6), 661–667. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2219-1>

Qiu, W., Cai, X., Zheng, C., Qiu, S., Ke, H., & Huang, Y. (2021). Update on the relationship between depression and neuroendocrine metabolism. *Frontiers in neuroscience*, 15, 728810.

Quagliato, L. A., Cosci, F., Shader, R. I., Silberman, E. K., Starcevic, V., Balon, R., ... & International Task Force on Benzodiazepines. (2019). Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: a meta-analysis of common side effects in acute treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 33(11), 1340-1351.

Raboch, Jiří, 2000. *Můžeme vyléčit depresi?*. Praha: Galén. ISBN 80-86257-14-2.

Raboch, Jiří, 2011. Aktuální pohledy na diagnostiku a léčbu depresivní poruchy: *tabulka*. In: *Zdraví.euro.cz* [online]. [cit. 2023-04-16]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanky/aktualni-pohledy-na-diagnostiku-a-lecbu-depresivni-poruchy/>

Raboch, Laňková, 2004. *Deprese: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*, ISBN: 978-80-86998-22-0

Racková, Sylva, 2019. Deprese a migréna: co mají společného?: Depression and migraine: what do they have in common?. *Neurologia pre prax*. Bratislava: SOLEN, 20(3), 195-198 a 200. ISSN 1335-9592.

Radley, J. J., Rocher, A. B., Janssen, W. G., Hof, P. R., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2005). Reversibility of apical dendritic retraction in the rat medial prefrontal cortex following repeated stress. *Experimental neurology*, 196(1), 199–203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.07.008>

Rashidian, H., Subramaniapillai, M., Park, C., Lipsitz, O., Zuckerman, H., Teopiz, K., ... & Mansur, R. B. (2021). Insulin resistance is associated with deficits in hedonic, self-reported cognitive, and psychosocial functional response to antidepressant treatment in individuals with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 282, 448-453.

Razzak, H. A., Harbi, A., & Ahli, S. (2019). Depression: prevalence and associated risk factors in the United Arab Emirates. *Oman medical journal*, 34(4), 274.

Rehn, L. M. H., Meririnne, E., Höök-Nikanne, J., Isometsä, E., & Henriksson, M. (2009). Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(11), 1294-1297. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03313.x>

Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(2), 183–313. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/mds.21803>

Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain: a journal of neurology*, 128(Pt 6), 1314–1322. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/brain/awh445>

Restrepo-Martínez, M., Escobar, M., Marín, L. A., & Restrepo, D. (2023). Prevalence and clinical characteristics of depression and symptoms of anxiety in staff at a health institution in Medellín during the COVID-19 pandemic. *Revista Colombiana de psiquiatria (English ed.)*, 52(1), 51-57.

- Rincón-Cortés, M., & Grace, A. A. (2020). Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress. *Behavioural brain research*, 379, 112367.
- Rocamora, R., Ley, M., Molins, A., Toledo, M., Sansa, G., Bertol, V., Becerra, J. L., Carreño, M., & Mauri, J. Á. (2017). Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: A prospective multicenter study. *Epilepsy & behavior : E&B*, 79, 87–92. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.032>
- Rokyta, Richard, Kršiak, Miloslav, Kozák, Jiří, 2006. Tigis. S. 686. ISBN 80-903750-0-6
- Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2018). Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of affective disorders*, 227, 219-225.
- Rothstein, J. D., Patel, S., Regan, M. R., Haenggeli, C., Huang, Y. H., Bergles, D. E., Jin, L., Dykes Hoberg, M., Vidensky, S., Chung, D. S., Toan, S. V., Bruijn, L. I., Su, Z. Z., Gupta, P., & Fisher, P. B. (2005). Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 433(7021), 73–77. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature03180>
- Saha, K., Torous, J., Kiciman, E., & De Choudhury, M. (2021). Understanding side effects of antidepressants: Large-scale longitudinal study on social media data. *JMIR mental health*, 8(3), e26589.
- Samuels, D. V., Rosenthal, R., Lin, R., Chaudhari, S., & Natsuaki, M. N. (2020). Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 532-541.
- Selvaraj, D. B., Vergil Andrews, J. F., Anusuyadevi, M., & Kandasamy, M. (2023). Ranitidine Alleviates Anxiety-like Behaviors and Improves the Density of Pyramidal Neurons upon Deactivation of Microglia in the CA3 Region of the Hippocampus in a Cysteamine HCl-Induced Mouse Model of Gastrointestinal Disorder. *Brain Sciences*, 13(2), 266.
- Shaffer, C., Westlin, C., Quigley, K. S., Whitfield-Gabrieli, S., & Barrett, L. F. (2022). Allostasis, action, and affect in depression: insights from the theory of constructed emotion. *Annual review of clinical psychology*, 18, 553-580.
- Shamai-Leshem, D., Linetzky, M., & Bar-Haim, Y. (2022). Attention Biases in Previously Depressed Individuals: A Meta-Analysis and Implications for Depression Recurrence. *Cognitive Therapy and Research*, 46(6), 1033-1048.
- Shao, R., He, P., Ling, B., Tan, L., Xu, L., Hou, Y., ... & Yang, Y. (2020). Prevalence of depression and anxiety and correlations between depression, anxiety, family functioning, social support and coping styles among Chinese medical students. *BMC psychology*, 8(1), 1-19.
- Sharma, K., Sundriyal, A., Loshali, A., Agrawal, M., Krishna, C. G., & Singh, Y. (2023). Mechanism of action of antidepressants. In *How Synthetic Drugs Work* (pp. 255-273). Academic Press.
- Shaw, R. J., Mackay, D., Pell, J. P., Padmanabhan, S., Bailey, D. S., & Smith, D. J. (2021). The relationship between antihypertensive medications and mood disorders: analysis of linked

healthcare data for 1.8 million patients. *Psychological medicine*, 51(7), 1183–1191. Dostupné z: <https://doi.org/10.1017/S0033291719004094>

Schepis, T. S., Simoni-Wastila, L., & McCabe, S. E. (2019). Prescription opioid and benzodiazepine misuse is associated with suicidal ideation in older adults. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(1), 122-129.

Schumacher, M. M., & Santambrogio, J. (2023). Cortisol and the Dexamethasone Suppression Test as a Biomarker for Melancholic Depression: A Narrative Review. *Journal of Personalized Medicine*, 13(5), 837.

Schwarz, M. J., & Ackenheil, M. (2022). The role of substance P in depression: therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*.

Silva, H. (2022). Neurobiology of Depression. In *Etiopathogenic Theories and Models in Depression* (pp. 155-166). Cham: Springer International Publishing.

Singh, T., & Goel, R. K. (2021). Epilepsy associated depression: an update on current scenario, suggested mechanisms, and opportunities. *Neurochemical Research*, 46, 1305-1321.

Sjöqvist F. (1965). Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(11 Part 2), 967–978. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4952963/>

Smolík, Petr, 1996. *Duševní a behaviorální poruchy: průvodce klasifikací: nástin nozologie diagnostika*. Praha: Maxdorf-Jessenius. ISBN 80-85800-33-0.

Song, X., & Vilares, I. (2021). Assessing the relationship between the human learned helplessness depression model and anhedonia. *PLoS one*, 16(3), e0249056.

Song, Y., Yang, X., & Yu, B. (2022). Repurposing antidepressants for anticancer drug discovery. *Drug discovery today*, 27(7), 1924-1935.

Sood, S., Jafferany, M., & Vinaya Kumar, S. (2020). Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(12), 3177-3182.

Steegmans, P. H., Hoes, A. W., Bak, A. A., van der Does, E., & Grobbee, D. E. (2000). Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosomatic medicine*, 62(2), 205–211. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/00006842-200003000-00009>

Sternbach, H., & State, R. (1997). Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. *Harvard review of psychiatry*, 5(4), 214–226. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/10673229709000304>

Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, 73(2), 114–126. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>

Stewart, P.M. and Krone, N.P. (2008) *The Adrenal Cortex* v: Melmed, S., Polonsky, K.S., Larsen, P.R., Kronenberg, H.M., Eds., Williams Textbook of Endocrinology, Kap. 14, 11. vydání, Elsevier Saunders, Philadelphia.

Strawbridge, R., Javed, R. R., Cave, J., Jauhar, S., & Young, A. H. (2023). The effects of reserpine on depression: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 37(3), 248-260.

Styron, William. Viditelná temnota: Memoáry šílenství. Praha: Svoboda-Libertas, 1993, s. 71, ISBN: 80-205-0306-4.

Su, K. P., Lai, H. C., Peng, C. Y., Su, W. P., Chang, J. P. C., & Pariante, C. M. (2019). Interferon-alpha-induced depression: Comparisons between early-and late-onset subgroups and with patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 80, 512-518.

Suchopár, Josef, 1999. *Remedia Compendium*. 3. přeprac. a rozš. vyd. Praha: PANAX. ISBN 80-902126-5-4.

Švestka J., Mohr P., (2010). Agomelatin – antidepresivum s novým mechanismem působení. *Psychiatrie, časopis pro moderní psychiatrii*. 14(2): 98–108.

The Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. (1972). *Clinical pharmacology and therapeutics*, 13(5), 694–698. <https://doi.org/10.1002/cpt1972135part1694>

Thiessen, B. Q., Wallace, S. M., Blackburn, J. L., Wilson, T. W., & Bergman, U. (1990). Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Archives of internal medicine*, 150(11), 2286–2290.

Trindade, I. A., Mendes, A. L., & Ferreira, N. B. (2020). The moderating effect of psychological flexibility on the link between learned helplessness and depression symptomatology: A preliminary study. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 15, 68-72.

Turke, K. C., Canonaco, J. S., Artioli, T., Lima, M. S. D. S., Batlle, A. R., Oliveira, F. C. P. D., ... & Del Giglio, A. (2020). Depression, anxiety and spirituality in oncology patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66, 960-965.

Tyrlíková, Ivana a Milan BRÁZDIL, 2007. Nežádoucí účinky nových antiepileptik. *Neurologia pre prax*. 8(2), 70 a 72 a 74. ISSN 1335-9592.

Van Melle, J. P., & De Jonge, P. (2009). Beta-blocker use and the development of depression (comment). *American Journal of Cardiology*, 103(9), 1331-1332. Dostupné z: <https://core.ac.uk/download/pdf/232377457.pdf>

Varghese, F. P., & Brown, E. S. (2001). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(4), 151–155. Dostupné z: <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0401>

Vatandoust, S. M., & Meftahi, G. H. (2022). The effect of sericin on the cognitive impairment, depression, and anxiety caused by learned helplessness in male mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(5), 963-974.

- Wang, Y. F., You, G. Y., Han, T., Liu, Y., Li, J., Ji, X., & Xie, X. M. (2023). Network analysis of comorbid depression, suicidality and biomarkers on HPA axis among mood disorder patients to psychiatric emergency services. *Translational psychiatry*, *13*(1), 203.
- Widimský, J., Filipovský, J., & Ceral, J. (2018). Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, ČSH 2017. ISSN 1805–4129.
- Wong, J. J., Tricco, A. C., Cote, P., Liang, C. Y., Lewis, J. A., Bouck, Z., & Rosella, L. C. (2022). Association between depressive symptoms or depression and health outcomes for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine*, *37*(5), 1233-1246.
- Wysowski, D. K., Pitts, M., & Beitz, J. (2001). An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *45*(4), 515–519. Dostupné z: <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117730>
- Xiao, P. (2015). *A Modeling Study in the Regulation of Stress on Neuronal Plasticity*. The University of Texas at Arlington. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/A-diagram-for-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-HPA-axis-In-response-to-stress-the_fig1_281995690 [cit. 11.7. 2023]
- Xue, S., Gu, Q., Zhu, K., & Jiang, J. (2023). Self-compassion buffers the impact of learned helplessness on adverse mental health during COVID-19 lockdown. *Journal of Affective Disorders*, *327*, 285-291.
- Yazici, K., Baz, K., Yazici, A. E., Köktürk, A., Tot, S., Demirseren, D., & Buturak, V. (2004). Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *18*(4), 435–439. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00946.x>
- Ying, H., Zhang, X., He, T., Feng, Q., Wang, R., Yang, L., & Duan, J. (2023). A bibliometric analysis of research on heart failure comorbid with depression from 2002 to 2021. *Heliyon*, e13054.
- Young, E. A., Kornstein, S. G., Harvey, A. T., Wisniewski, S. R., Barkin, J., Fava, M., Trivedi, M. H., & Rush, A. J. (2007). Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(7), 843–853. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.05.013>
- Yurtdas, C., Zortul, H., Yilmaz, B., & Aricioglu, F. (2023). Microglial activation mediates maternal separation-induced depressive-like behavior in rats: A neurodevelopmental depression model. *Journal of Affective Disorders Reports*, *12*, 100462.
- Zendulka, Ondřej, 2017. *Antiulceróza*. Prezentace, MUNI. Dostupné také z: https://is.muni.cz/el/med/podzim2017/BZFA031p/um/16_10_/Antiulceróza__Antiemetika_student.pdf.
- Zhang, N., Liu, W., Liu, F., & Guo, X. (2022). Relationship between depression and cognitive reappraisal in 8-12 years old children: the mediating role of attention bias toward sad expression. *Acta Psychologica Sinica*, *54*(1), 25.

- Zhang, Q., Shao, A., Jiang, Z., Tsai, H., & Liu, W. (2019). The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(7), 4505-4513.
- Zhang, T., Bai, T., Xie, W., Wei, Q., Lv, H., Wang, A., ... & Wang, K. (2021). Abnormal connectivity of anterior-insular subdivisions and relationship with somatic symptom in depressive patients. *Brain imaging and behavior*, 15, 1760-1768.
- Zhao, J., Shi, W., Lu, Y., Gao, X., Wang, A., Zhang, S., ... & Li, L. (2022). Alterations of monoamine neurotransmitters, HPA-axis hormones, and inflammation cytokines in reserpine-induced hyperalgesia and depression comorbidity rat model. *BMC psychiatry*, 22(1), 419.
- Zhao, S. Y., Ren, R. R., & Chen, W. (2023). A mediated moderation model of negative life events, self-esteem, rumination and parental divorce on depression among Chinese juvenile delinquents. *Scientific reports*, 13(1), 1793.
- Zhou, L., Wang, T., Yu, Y., Li, M., Sun, X., Song, W., ... & Fu, F. (2022). The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113146.
- Zouhri, B., & Severina, H. I. (2023). Prediction of gabaergic mechanism of action of acetamide derivative 6-(pyridinyl-2)-pyrimidine-4-thione.
- Zung W. W. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of general psychiatry*, 12, 63–70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>
- Zvěřová, M. (2022). 6 Depresivní poruchy ve stáří. *Gerontopsychiatrie v klinické praxi*, 28.