

Problematika depresivních stavů a úskalí léčby

**Přednáška v rámci vzdělávacího programu
firmy Edukafarm – Lékárna 2020**



MUDr. Jiřina Kosová
Národní ústav
duševního zdraví

Není žádným tajemstvím, že prevalence a incidence deprese se globálně stále zvyšuje; například v primární péči se incidence depresí pohybuje kolem 10–14%. Podle Světové zdravotnické organizace bude deprese do roku 2020 druhou nejčastější příčinnou nemocností hned po kardiovaskulárních onemocněních. Dvakrát více než vlastní léčebná péče o depresivní pacienty stojí vyspělé země jejich snížená produktivita a pracovní neschopnost – 60% celkového ekonomického dopadu deprese.

Léčba deprese je založena na mnohaletých zkušenostech (léčila se dříve, než vůbec existovaly nějaké poznatky o struktuře a funkci nervového systému) a samozřejmě na dostupných znalostech o případných patofyziologických podkladech. I když těchto informací přibývá exponenciálně, stále ještě zdaleka nevíme vše. Hlavní oblast zájmu výzkumu biopatofyziologie deprese je nadále koncentrována na monoaminy (jejich sníženou produkci, dysfunkce v monoaminové expresi a receptorové aktivitě, malfunkce systémů sekundární messengerů...), ale zkoumá se široce i role neuroendokrinních abnormalit (hladiny kortizolu, jeho excesy a vliv na neurogenезi), postižení funkcí endogenních opioidů, změny v transmissi dalších systémů (GABA, glutamát), vliv cytokinů, steroidů; abnormální cirkadiánní rytmy atd.

Cíl je dosáhnout plné údravy

I když studie slibují snadnou léčbu deprese, zjištění z praxe bývají alarmující. Z dlouhodobých sledování vyplývá, že například v primární péči mnoho pacientů s depresivní poruchou stále nemá optimální léčbu, polovina léčených odpovídá na léčbu jen částečně a jen 1/3 dosáhne remise. Po „zaléčení“ pak vykazuje většina pacientů reziduální příznaky, které dle dalších výzkumů znamenají třikrát vyšší riziko relapsu. Dle STAR*D studie (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression;

Rush a spol., 2006; Warden et al., 2007) do jednoho roka relabuje 70% pacientů. Šanci na trvalejší úspěchy v léčbě zvyšuje včasná a přesná diagnostika, kontinuální multidimenzionální hodnocení, racionální farmakoterapie podle symptomů, komorbidit a potřeb; v primární péči pak nižší závažnost na počátku, vyšší vzdělanost pacientů, příjem a soukromé pojištění, vyšší úroveň duševního i fyzického fungování, kratší epizoda deprese.

Deprese má progresivní povahu, pokud se nepodaří její epizoda úplně vyléčit či následně tento stav udržet, dochází k relapsům (znovurozhoření původní epizody onemocnění) a rekurenci (výskytu nové epizody). Každá další epizoda má pak většinou horší průběh, závažnost, trvání, zkracují se doby zlepšení a roste rezistence k léčbě. Vzhledem k tomuto obrovskému riziku progresu onemocnění potřebujeme při léčbě první epizody dosáhnout plné údravy, to znamená remise s návratem k původní úrovni fungování, s pocitem zdraví a absolutní nepřítomností jakýchkoliv zbytkových příznaků. Nejenže polovina pacientů se šťastně hodnotí jako vyléčených nezávisle na řadě přetrvávajících reziduálních příznaků (Zimmerman et al., 2006), ale dokonce i u pacientů hodnocených odborníky po úspěšné léčbě jako v plné remisi byly nalezeny reziduální symptomy. Přítomnost jakýchkoliv zbytkových příznaků po zaléčení epizody a mezi nimi je považována za jedno z největších rizik pro relaps a rekurenci. Další popsaná rizika jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Popsaná rizika pro relapsy a rekurenci

Rizika relapsu	Rizika rekurence
Vysazení medikace po zaléčení akutní fáze onemocnění = ¼ relapsů do 2 měsíců	3 a více předchozích depresivních epizod
Všechna vysazení znamenají 3krát větší riziko relapsů	Větší závažnost (suicidalita, psychotické příznaky, funkční postižení)
Zbytkové, podprahové příznaky po zaléčení akutní fáze	1.epizoda před 25. rokem života
Více předchozích epizod deprese – po 3 již prodělaných epizodách mají pacienti bez medikace 5krát vyšší riziko	NÚ v pokračovací fázi onemocnění
Postupné vysazování nevedlo ke snížení rizika	Komorbidní onemocnění
	Reziduální symptomy mezi epizodami
	Ženy (2krát více rekurencí než muži)

Typ terapie, přístup, popř. jednotlivý lék volíme nejčastěji s úvahou o případném prospěchu i rizicích pro jednotlivého pacienta. Zvažujeme jeho vhodnost na základě stanovené diagnózy, výskytu komplikujících faktorů, komorbidity, dostupných prediktorů terapeutické odpovědi, nežádoucích účinků, úrovně pacientovy spolupráce, jeho vlastních preferencí a v neposlední řadě i ceny. S volbou (i dalšími rozhodovacími procesy v průběhu diagnostiky a léčby) nám mohou pomáhat klinická doporučení (postupy, guidelines), sestavená světovými odborníky pouze na základě ověřených vědeckých výsledků a kontrolovaných studií (EBM – Evidenced Based Medicine). Taková správná „kuchařka“ by měla identifikovat klíčová rozhodnutí a postupy (diagnostiku, strategie vyšetření, volbu léčiv), obsahovat dosud nejlepší evidenci o alternativách léčby včetně jejich rizik. Měla by také být flexibilní – s možností pravidelných úprav a doplnění.

Co říkají guidelines

Problém s „kuchařkami“ však bývá nejčastěji v tom, že je nemůžeme aplikovat zcela univerzálně, někdy se nedaří je implementovat pro některé nejasnosti či dvojnásobnosti nebo kulturní rozdíly; také je jich mnoho a při výběru nemusíme vědět vše o politice v pozadí (např. kdo je tvořil, kdo financoval, prověřil apod.). To mohou být také hlavní důvody, proč jsou některé (i kvalitní) kuchařky málo využívány; například podle jedné švédské studie pouze 1 z 10 center primární péče (v nich je ve Švédsku léčena většina depresivních pacientů) využívalo doporučené guidelines (Richter-Sunberg et al., 2015). Na druhou stranu po přísném zavedení klinických postupů v Anglii poklesl počet diagnóz prvních depresí v primární péči (deprese byly v Anglii do té doby diagnostikovány přehnaně často). Bohužel, k očekávanému následnému poklesu celkové spotřeby antidepresiv nedošlo, což se však považuje za důsledek rostoucího počtu chronických a rekurentních onemocnění (Kendrick et al., 2015).

V dalších tabulkách (2–7) jsou uvedena doporučení pro některé typy depresí, vytvořená kompilací různých guidelines pro jejich léčbu.

Hodnocení iniciální klinické odpovědi na lék bychom rozhodně neměli uspěchat. Čtyři až šest týdnů (a u starších pacientů i déle) je obvyklá doba, pokud se po 4. týdnu nedostaví alespoň 20% redukce symptomatologie, je podle některých autorů pravdě-

Tabulka 2: Doporučení pro akutní léčbu nekomplikované epizody

1. volba	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI a SNRI • KBT a IPT (interpersonální pst v 16–20 sezeních); samotná kognitivní či behaviorální terapie • bupropion, mirtazapin
další možnosti	<ul style="list-style-type: none"> • TCA (hlavně amitriptylin a klomipramin) • MAO • kombinace AD a pst

Tabulka 3: Doporučení pro léčbu deprese s atypickými příznaky

1. volba	SSRI a IMAO
----------	-------------

Tabulka 4: Doporučení pro léčbu deprese s melancholickými příznaky

1. volba	<ul style="list-style-type: none"> • paroxetin, venlafaxin • kombinace KBT a AD
2. volba	<ul style="list-style-type: none"> • TCA (amitriptylin, klomipramin)

Tabulka 5: Doporučení pro léčbu deprese s psychotickými příznaky

1. volba	<ul style="list-style-type: none"> • ECT či AP + AD • kombinace KBT a AD
----------	--

Tabulka 6: Doporučení pro léčbu sezónní deprese

1. volba	<ul style="list-style-type: none"> • fototerapie
2. volba	<ul style="list-style-type: none"> • fluoxetin, moklobemid

Tabulka 7: Doporučení pro léčbu úzkostné deprese

1. volba	<ul style="list-style-type: none"> • paroxetin, sertralin, venlafaxin
2. volba	<ul style="list-style-type: none"> • mirtazapin, moklobemid • TCA, jiná SSRI

podobnost dalšího zlepšení malá (méně než 20 %). V takovém případě je prvním krokem přezkoumání diagnózy a optimalizace dávek – měli bychom přezkontrolovat případnou nepsychiatrickou medikaci, fyzikální a laboratorní vyšetření, koexistující psychosociální stresory a nejlépe stanovit plazmatické hladiny. Dalším krokem je zvýšení dávek. Pokud ani tato strategie nepomůže, měníme či kombinujeme léky – viz tabulka 8.

V akutní fázi léčíme 8–12 týdnů, resp. do dosažení remise. Poté vždy následuje fáze léčby pokračovací, jejímž hlavním cílem je prevence relapsů ve velmi vulnerabilní periodě a která měla by trvat alespoň 4–6 měsíců. Pouze při naprosté nepřítomnosti jakýchkoliv rizikových faktorů si můžeme dovolit poté antidepresivum postupně vysazovat. Ve všech ostatních případech přikročíme k fázi udržovací, jejímž hlavním úkolem je prevence

rekurence a jež trvá od 6 měsíců do několika let, popř. celoživotně. Minimálně dvouletá udržovací léčba je podle některých autorů doporučována u následujících rizikových faktorů: vyšší věk, psychotické příznaky, 3 a více předchozích epizod, vyšší frekvence (2 a více epizod za 5 let), jinak závažné a špatně léčitelné epizody. Dávku léku v pokračovací i udržovací fázi rozhodně nesnižujeme, musí být tatáž, jakou byla dosažena iniciální odpověď v akutní fázi.

Bez NÚ to zatím bohužel nejde

Většina v současnosti používaných antidepresiv se nijak významně neliší v popisované efektivitě v léčbě depresí – jako celku. Rozdíly (podle nichž můžeme případně volit lék specifičtější pro daného pacienta) nacházíme sa-

Tabulka 8: Strategie při nedostatečné iniciální klinické odpovědi

1. volba	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšit dávku (data z kontrolovaných studií)
2. volba	<ul style="list-style-type: none"> • změna na jiné AD s rozdílným mechanismem účinku (data z kontrol. studií) • augmentace lithiem, T3 (data z metaanalýz)
3. volba	<ul style="list-style-type: none"> • změna na AD s podobným mechanismem účinku (data z kontrol. studií) • augmentace buspironem či atypickým NL – olanzapinem (data z kontrol. studií) • kombinace s jiným AD (data z otevřených sledování)

možřejmě ve výskytu nežádoucích účinků (NÚ), frekvenci přerušení léčby, v rizicích relapsů po přerušení, v typech příznaků v rámci syndromu z vysazení a v případných farmakointerakcích s dalšími léčivými prostředky.

Díky přibývajícím zkušenostem s léčbou, indikací, spotřebou, rozmanitostí a hlavně citlivostí pacientů dnes už ani tzv. novější antidepressiva rozhodně nepovažujeme za léky téměř bez nežádoucích účinků a s kompletně benigním bezpečnostním profilem – jak se mohla zpočátku jevit hlavně v porovnání s agresivními klasickými antidepressivy. V tabulce 9 jsou uvedeny častější NÚ některých antidepressiv. Mezi sedativnější patří mirtazapin a nefazodon, ze skupiny SSRI paroxetin či fluvoxamin; více aktivní jsou fluoxetin, venlafaxin a bupropion. Chuť k jídlu zvýšeně stimulují mirtazapin a paroxetin a mohou tak vést k navyšování hmotnosti. Mezi ještě častěji popisované NÚ pak patří hlavně zažívací, které dominují u SSRI, stejně jako sexuální dysfunkce, které mohou vést k vysazování medikace u pacientů užívajících SSRI či SNRI. Obávaný serotoninergní syndrom (dilatace zornic, pocení, tachykardie, klonus, rigidita, akathisie, delirium, křeče, renální selhání, rhabdomyolýza) našťástí není častý a hrozí hlavně při nesprávně dávkovaných kombinacích.

Zákeřné mohou být i syndromy z vysazení medikace, které už dávno nejsou jen doménou léků vedoucích k fyzické a psychické závislosti. Jsou popisovány u většiny antidepressiv a mohou být mylně považovány za relaps onemocnění, popř. za nežádoucí účinky nově nasazovaného antidepressiva. Jejich začátek je typický během několika dnů po vysazení medikace, obvykle bývají krátkodobé, ale u některých pacientů mohou mít horší průběh a vést k budoucí nespoupráci. Například u SSRI nacházíme mezi příznaky z vysazení úzkost, podrážděnost, nespavost, únavu, bolesti hlavy, závratě, nauzeu, zvracení, průjem, pares-tézie, třes, poruchy vidění, pocity na omdlení, ataxii.

Porozumění psychoaktivním rostlinám narůstá

V posledních dvou dekádách velice narostl zájem o alternativní a komplementární léčbu (AKL), podle některých autorů je dokonce u úzkostných a depresivních poruch používána častěji než léčba konvenční (Kessler et al., 2001). Deprese, úzkost a nespavost patří tradičně mezi nejčastější důvody vyhledávání AKL, například 53,5 % dotázaných pacientů s depresí v USA ji upřednostnilo v posledním roce; ve Velké Británii používá AKL 14–30 % celé populace (van der Watt et al., 2008). Z tak velkého nárůstu často slepého používání AKL nejsme nijak nadšeni, protože řada těchto metod postrádá možnost standardizace, měření a kontroly. Navíc se zde otvírá možnost snadného přístupu pro podvodníky, kteří mohou klientovi kromě finanční ztráty způsobit i závažně poškození zdraví. Mezi „bezpečnější“ přístupy, jež jsou v současnosti hodně populární, patří akupunktura, chiropraxe, homeopatie, masáže a samozřejmě herbální léky a další látky či doplňky stravy. Je velká škoda, že většina z nás stále zapomíná na jednu z neúčinnějších „alternativních“ terapií vůbec – a to je cvičení.

Ohledně herbálních léčiv toho samozřejmě víme více, v posledních dvou stoletích se rozhodně zlepšilo vědecké porozumění psychoaktivním rostlinám. Dnešní tzv. pultová herbální psychofarmaka jsou obecně považována za převážně neškodná, bezpečná, v porovnání s konvenčními léky s menším podílem nežádoucích účinků. Avšak ne všechna běžně používaná jsou bezpečná pro všechny. Máme nyní už vcelku dost informací o problémech, jsou popisovány například přesmyky do mánie po třezalce (Fahmi et al., 2002), závažné lékové interakce (Madabushi et al., 2006) a dokonce jaterní toxicita u kava kava (Teschke, 2010).

Tabulka 9: častější NÚ některých antidepressiv

Typ NÚ	SSRI	SNRI	trazodon	bupropion
kardiovaskulární	prodloužení QT	elevace TK	dysrytmie, hypertenze, hypotenze	dysrytmie, elevace TK, tachykardie
dermatologické	zarudnutí, svědění	pocení	pocení	svědění, zarudnutí, Stevens-Johnson sy, vyrážka
endokrinní, metabolické			zvýšení hmotnosti	pokles hmotnosti
GIT	dyspepsie, krvácení, ztráta sucho v ústech	zácpa/průjem, snížení apetitu, gastritis, nauzea, sucho v ústech	zácpa, průjem, ztráta apetitu, nauzea, zvracení, sucho v ústech	zácpa, poruchy apetitu, nauzea, sucho v ústech faryngitida, sucho v ústech
hematologické			hemolytická anémie, leukosytóza, methemoglobinémie	
svalové, kloubní				artralgie, myalgie
neurologické	astenie, insomnie, záchvaty, spavost, třes	závratě, únava, insomnie, spavost	závratě, bolest hlavy, letargie, poruchy paměti, záchvaty, spavost	zmatenost, závratě, bolest hlavy, nespavost, záchvaty, tinnitus, třes
zrakové		rozmazané vidění	rozmazané vidění	
psychiatrické	mánie či hypománie, TS myšlenky, TS, zhoršení deprese	TS myšlenky, TS, zhoršení deprese	TS myšlenky, TS, zhoršení deprese	agitovanost, úzkost, hostilita, mánie, psychóza, TS myšlenky, zhoršení deprese
renální		dysurie		
reprodukční	poruchy ejakulace, impotence	poruchy ejakulace, impotence	priapismus	

LITERATURA

- Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial. *ISRCTN45683816*.
BMC Complement Altern Med. 2004 Sep 2;4:12.
- Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2005 Feb;19(2):148-51.
- Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Mar 30;31(2):439-42. Epub 2006 Dec 15.
- Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp.* 2007;282:154-67; discussion 167-72, 212-8. Review.
- Fahmi M, Huang C, Schweitzer I. A case of mania induced by hypericum. *World J Biol Psychiatry.* 2002 Jan;3(1):58-9.
- Kendrick T, Stuart B, Newell C, et al. NICE guidelines and the Quality Outcomes Framework change GP antidepressant prescribing in England? Observational study with time trend analyses 2003-2013. *J Affect Disord.* 2015 Nov 1;186:171-7. doi: 10.1016/j.jad.2015.06.052. Epub 2015 Jul 29.
- Kessler RC, Soukup J, Davis RB, et al. The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry.* 2001 Feb;158(2):289-94.
- Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2004 Nov;65(11):1470-9.
- Kumar V, Mdznarishvili A, Kiewert C, et al. NMDA receptor-antagonistic properties of hyperforin, a constituent of St. John's Wort. *J Pharmacol Sci.* 2006 Sep;102(1):47-54. Epub 2006 Aug 26.
- Madabushi R, Frank B, Drewelow B, et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Mar;62(3):225-33. Epub 2006 Feb 14. Review.
- Modaghegh MH, Shahabian M, Esmaili HA, Rajbai O, Hosseinzadeh H. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers.
- Moshiri E, Basti AA, Noorbala AA, Jamshidi AH, Hesameddin Abbasi S, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2006 Nov;13(9-10):607-11. Epub 2006 Sep 18.

Někdy máme štěstí a můžeme z rostliny izolovat jednu substanci, ale častěji je efekt dán různým synergickým působením mnoha komponent, z nichž některé ani přímo neovlivňují vlastní patofyziologické procesy onemocnění, ale třeba modifikují absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování ostatních látek. Nemáme tedy ani jak standardizovat, což všechno odpovídá naší noční můře polyfarmacie. Takové léčení nikdy nemůže být přesné, vždy hrozí polyvalentní interakce, nemůžeme to jednoduše testovat, a třebaže v tradičních medicínách (čínské apod.) je to naprosto běžné, pro oblíbený přístup posledních sta let tzv. „Silver Bullet“ je to většinou nepřijatelné. V porovnání s jinými herbálními léčivy toho nejvíce „vědecky“ asi víme u třezalky, rozchodnice či šafránu.

Pokud jde o mechanismy účinku, často se podobně jako u syntetických antidepresiv jedná o inhibici zpětného vychytávání monoaminů, zvýšení vazby a senzitivace serotoninových receptorů, inhibici monoaminoxidázy, neuroendokrinní modulaci (Kumar, 2006; Sarris et al., 2007; Spinella et al., 2001). Pouze u šafránu a třezalky najdeme v literatuře o léčbě depresí tzv. level A evidence – data z kontrolovaných studií, které zaručují méně chyb ve výsledcích.

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) je široce se vyskytující bylina, jejíž extrakt obsahující správný poměr a množství tří základních aktivních složek – hypericin, hyperforin a rutin – je podle více než 25 kontrolovaných studií efektivní v léčbě depresí v porovnání s placebem. Podle dalších pěti randomizovaných kontrolovaných studií je také srovnatelný se syntetickými antidepresivy (Roder et al., 2004). Extrakt má relativně bezpečný profil, počet nežádoucích účinků se pohyboval od 0 do 5,7% u celkového počtu N=35 562 pacientů (Knappel a Linde, 2004). Podle postmarketinových výzkumů (N=34 834) byl extrakt třezalky 10krát bezpečnější než syntetická antidepresiva, s výskytem NÚ mezi 0,1–2,4% (Schulz, 2006). Podle jiného autora se neliší v účinnosti ani ve výskytu NÚ od SSRI, a má dokonce menší počty předčasných vysazení (Rahimi et al., 2009). Byly však už popsány i závažné nežádoucí účinky, výskyt serotoninového syndromu, indukce mánie, psychózy a je tu velké riziko lékových interakcí (Ernst, 2007; van der Watt et al., 2008).

Šafrán (*Crocus sativus*) byl tradičním lékem perské medicíny. V současnosti volně prodejný doplněk stravy Saframyl obsahuje extrakt šafránu, L-tryptofan a vitamin B6. Vlastní šafrán pravděpodobně působí hlavně na bázi inhibice zpětného vychytávání serotoninu, L-tryptofan a vitamin B6 se pak účastní vlastní produkce serotoninu. Z kontrolovaných studií víme, že 30 mg extraktu šafránu vedlo k signifikantně významnějšímu zlepšení depresivní symptomatologie v porovnání s placebem (Akhondzadeh et al., 2005; Moshiri et al., 2006). Už po 6 týdnech podávání poklesla symptomatologie měřená Hamiltonovou škálou depresivních příznaků (HAMD) o $12,20 \pm 4,67$ body – v porovnání

s $5,10 \pm 4,71$ u placeba. Navíc šafrán prokázal srovnatelný antidepresivní účinek s klasickým antidepresivem imipraminem (Akhondzadeh et al., 2004 a 2007), přičemž výraznější nežádoucí účinky (hlavně anticholinergní a sedativní) vykazoval samozřejmě imipramin. V porovnání s 20 mg fluoxetinu – jako typického představitele SSRI – vykazoval extrakt šafránu v dávce 30 mg taktéž srovnatelnou účinnost po 6 týdne terapie, ale navíc i srovnatelný bezpečnostní profil (Noorbala et al., 2005). Saframyl se tak považuje za bezpečný a dobře snášený lék, bez závažných nežádoucích účinků; při podávání 400 mg došlo klinicky pouze k nevýznamnému poklesu tlaku, mírnému snížení hematologických parametrů, zvýšení urey a sodíku (Modaghegh et al., 2008). Podle některých starších prací byl šafrán doporučován hlavně k léčbě lehké až středně těžké deprese, případně provázené nespavostí (Lahmeyer, 1989).

Kazuistika pacientky léčené extraktem šafránu



56letá pacientka s první fází depresivní epizody (susp. souvislost m.j. s ukončením práce, samotou a rozvíjejícím se somatickým onemocněním – DM II a ICHS).

Fáze trvá 2 měsíce, dominuje depresivní nálada, pocity neschopnosti, viny, únava, nevykonnost, časté jsou i plačtivé či úzkostné propady.

Navštívila PA, kde doporučena léčba SSRI – pac. má obavy z nasazení.

Doporučen Saframyl, začala užívat 1tbl. denně

Po 3 týdnech první patrný efekt (zlepšení únavy, pokles plačtivosti, zmírnění obav ze somatických onemocnění).

Po 8 týdnech popisuje kompletní zlepšení vč. „dobrého pocitu“ a úpravy úrovně fungování.

LITERATURA

Phytomedicine. 2008 Dec;15(12):1032-7. doi: 10.1016/j.phymed.2008.06.003. Epub 2008 Aug 6.

Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol*. 2005 Feb 28;97(2):281-4. Epub 2005 Jan 6.

Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Feb 1;33(1):118-27. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.10.018. Epub 2008 Nov 12.

Richter-Sundberg L, Nyström ME, Krakau I, Sandahl C. Improving treatment of depression in primary health care: a case study of obstacles to perform a clinical trial designed to implement practice guidelines. *Prim Health Care Res Dev*. 2015 Apr;16(2):188-200. doi: 10.1017/S1463423614000243. Epub 2014 Jun 27.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.

Röder C, Schaefer M, Leucht S. Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with *St. John's Wort*. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2004 Jun;72(6):330-43.

Sarris a spol., 2007; Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *Phytother Res*. 2007 Aug;21(8):703-16. Review.

Schulz V. Safety of *St. John's Wort* extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine*. 2006 Feb;13(3):199-204. Epub 2005 Nov 2. Review.

Spinella M. Herbal Medicines and Epilepsy: The Potential for Benefit and Adverse Effects. *Epilepsy Behav*. 2001 Dec;2(6):524-532.

Teschke R. Kava hepatotoxicity—a clinical review. *Ann Hepatol*. 2010 Jul-Sep;9(3):251-65. Review.

van der Watt G, Laugharne J, Janca A. Complementary and alternative medicine in the treatment of anxiety and depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Jan;21(1):37-42. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f2d814. Review.

Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Dec;9(6):449-59.

Zimmerman M, Posternak MA, McGlinchey J, et al. Validity of a self-report depression symptom scale for identifying remission in depressed outpatients. *Compr Psychiatry*. 2006 May-Jun;47(3):185-8.