

VZTAH CIRKADIÁNNÍCH A SOCIÁLNÍCH RYTMŮ K PORUCHÁM NÁLADY

souborný článek

Eva Kitzlerová
Martin Anders

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

MUDr. Eva Kitzlerová, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 08 Praha 2
e-mail: ekitzlerova@centrum.cz

Podpořeno výzkumným záměrem
MSM 002162084

SOUHRN

Kitzlerová E, Anders M. Vztah cirkadiánních a sociálních rytmů k poruchám nálady

Teorie sociálních zeitgeberů se mimo jiné zabývá hledáním souvislostí, jak se mohou stresové životní události podílet na rozvoji depresivních epizod. Podle této teorie vedou k narušení sociálních rytmů a zpětně i biologických rytmů. V rámci této teorie je též zvažován vztah k hypomanickým a manickým epizodám a otázkou zůstává, zda je přítomné narušení cirkadiánních rytmů způsobeno pouze vnitřními mechanismy, ke kterým řadíme poruchy funkce nucleus suprachiasmaticus. Klinickým využitím teorie sociálních zeitgeberů v praxi je interpersonální terapie a terapie sociálních rytmů (IPSRT). Kromě toho se objevují i nové farmakologické možnosti, založené na obnově narušeného cirkadiánního rytmu. Příkladem je moderní antidepresivum agomelatin, jehož aplikace může zásadně přispět ke zvýšení kvality antidepresivní léčby včetně výrazného pozitivního efektu při dosahování remise onemocnění a jejího dlouhodobého udržení.

Klíčová slova: cirkadiánní systém, agomelatin, melatonin, chronobiologie, afektivní poruchy.

SUMMARY

Kitzlerová E, Anders M. Circadian, social rhythms and mood disorders

The social zeitgeber theory offers an explanation of how life events trigger depressive episodes. According to this theory, life stress leads to mood episodes by causing disruptions in individuals' social routines and, in turn, their biological circadian rhythms. In this article is also reviewed the evidence that this theory may be applied to (hypo)manic episodes and whether circadian rhythm disruptions are triggered by an internal mechanism, such as an abnormality in one's pacemaker (the suprachiasmatic nucleus). Interpersonal therapy and therapy of social rhythms (IPRST) are the clinical implications of social zeitgebers theory. Furthermore, the new pharmacologic approaches, such as new antidepressant agomelatin, based on restoration of disrupted circadian rhythms, can contribute to clinical profit for depressive patients, including the positive effect on remission.

Key words: circadian system, melatonin, agomelatin, chronobiology, affective disorders.

ÚVOD

Lidský organismus, podobně jako ostatní živé organismy, vykazuje cyklické změny ve svých funkcích. K nejdůležitějším cyklickým změnám patří rytmy cirkadiánní, tj. zhruba denní, které jsou koordinovány biologickými hodinami uloženými ve dvou suprachiasmatických (SCN) jádrech hypothalamu a které určují tzv. genetický cirkadiánní profil.¹ Mezi cirkadiánní rytmy řadíme např. rytmus střídání spánku a bdění, rytmy v tělesné teplotě, v tvorbě a uvolňování hormonů, v aktivitě enzymů, či v „zapínání“ a „vypínání“ různých genů. Biologické hodiny jsou synchronizovány s 24hodinovým dnem převážně světlo periodou dne. Jejich podstatou je vícenásobně jištěný systém negativních a pozitivních transkripčně-translačních smyček hodinových genů. Hodinové geny a stovky dalších genů nejsou zapínány rytmicky jen v SCN v mozku, ale i v periferních orgánech. Mluvíme o celém časovém systému organismu koordinovaném z SCN.² Tomuto systému dominuje epifyza a její hormon melatonin. Vysoce citlivé receptory pro melatonin se vyskytují na více místech mozku a různých orgánů, ale jedna z nejvyšších hustot těchto receptorů se nachází právě v SCN. Produkce melatoninu je nízká během dne a maximální v noci, večerní nárůst v syntéze melatoninu je považován za nejspolehlivější indikátor cirkadiánního časování.³ V přírodě délka melatoninového signálu udává délku dne, tj. roční období. U člověka melatonin nastavuje biologické hodiny, zlepšuje kvalitu spánku, snižuje tělesnou teplotu, posiluje časový systém, ale také potlačuje invazivnost nádorových buněk karcinomu prsu a ve farmakologických dávkách působí jako silný antioxidant. Vztah mezi funkcí melatoninu a depresí byl opakovaně a dlouhodobě studován a ukázalo se, že abnormality v sekreci melatoninu nezávisí na závažnosti depresivní poruchy.⁴

Vnitřní biologické hodiny umožňují živým tvorům získat nezávislost ve vztahu k času. Časová organizace daných biologických funkcí může být narušena v závislosti na astronomickém čase nebo v závislosti na jiných biologických funkcích. Existují též vnější podmínky, které ovlivňují biologické hodiny. Časová organizace je komplexní a je pravděpodobné, že řada psychiatrických poruch zahrnuje primární nebo sekundární změny v biologických hodinách: sezonní afektivní poruchy, premenstruační syndrom, jet lag, volně běžící rytmy a některé specifické poruchy spánku.

Fyziologické mechanismy v živých organismech mají různé trvání a oscilační frekvence, od nanosekundových změn v membránách iontových kanálů nebo enzymatických reakcích a syntéze proteinů, k EEG nebo EKG vlnám, k ultradiánním rytmům, trvajícím několik minut nebo hodin, k dlouhým cirkadiánním rytmům až k cyklům trvajícím měsíce, roční období, rok a více.^{5,6,7}

CIRKADIÁNNÍ RYTMY, ZEITGEBERY – ZÁKLADNÍ FAKTA

Termín cirkadiánní rytmy pochází z latinského „circa“, což znamená „okolo“, a „die“, což je „den“ a tvoří základ nejrůznějších biologických, fyziologických nebo behavi-

orálních proměnných, které jsou charakterizovány svou periodou (perioda je časový interval mezi dvěma identickými fenomény; konstantně je 24 hodin), amplitudou a fází (ty se mohou lišit). Cirkadiánní rytmy jsou generovány zevnitř pod vlivem vnitřních pacemakerů (biologických hodin) a synchronizovány vnějšími podněty, které mají také 24hodinovou periodu a nazývají se synchronizátory, časovače neboli zeitgebery.⁸

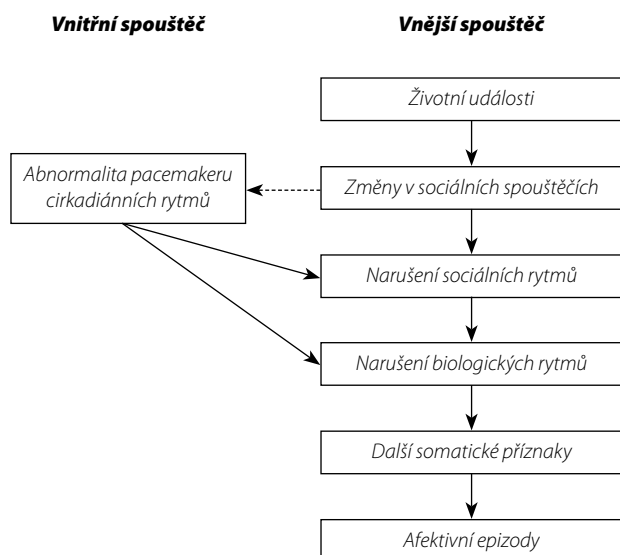
Hlavní hodiny, nacházející se v SCN a fungující prostřednictvím nervových (sítnice – retinohypothalamický trakt – epifyza – SCN) a endokrinních drah (endogenní melatoninergní dráha – melatonin syntetizovaný epifyzou), regulují načasování většiny, resp. všech cirkadiánních rytmů. To vede k uspořádání vnitřního stavu, který se předvídatelným způsobem během dne mění. SCN může fungovat autonomně, bez vnějších spouštěčů („tzv. free running state“), ale i pod jejich vlivem. Mezi hlavní vnější zeitgebery patří světlo/tma, proto jsou cirkadiánní rytmy člověka závislé na synchronizaci cirkadiánního cyklu vnitřních hodin organismu s cyklem střídání dne a noci. Jako další důležité vnější synchronizátory jsou popisovány sociální podněty a tělesná aktivita. Cirkadiánní rytmy generované zevnitř endogenními oscilátory (řízenými geneticky) jsou spouštěny a synchronizovány převážně vnějšími podněty. Navenek se projevují jako např. cyklus spánek/bdění a hrají významnou roli v udržování homeostázy. Výrazné vnější stresory (např. somatické onemocnění, trauma či jiné nepříznivé psychosociální faktory) mohou vést k desynchronizaci cirkadiánní rytmicity.⁹

STRESOVÉ ŽIVOTNÍ UDÁLOSTI, SOCIÁLNÍ RYTMY A PORUCHY NÁLADY

Již studie Ehlerse, Franka a Kupfera z roku 1988 naznačila, že depresivní epizody se objevují jako následek životních událostí, které narušují sociální zeitgebery a následně pak sociální a biologické rytmy.⁹ V souvislosti s touto teorií narušení rytmů dochází pak k ovlivnění tělesných symptomů, např. spánku, což může u citlivých jedinců vést k rozvoji depresivní epizody. Tato teorie je částečně též odvozena od známých faktů, že depresivní nemocní mají nepravidelné biologické rytmy, jako jsou cyklus spánek–bdění, tělesná teplota, rytmus kortizolu nebo melatoninu¹⁰ (obr. 1).

Existuje mnoho studií dokládajících narušení biologických cirkadiánních rytmů u depresivních nemocných. Jedná se o fázi posunu v plazmatických koncentracích kortizolu, noradrenalinu a prolaktinu, nepravidelnou sekreci kortizolu, změnu v normální cirkadiánní sekreci interleukinu-6.⁶ Je prokázáno, že u zdravých osob, které vykonávají běžné denní aktivity (běžné denní aktivity = základní sociální zeitgebery), tyto ovlivňují např. sekreci kortizolu, zatímco u depresivních nemocných je tento vztah narušen nebo zcela chybí.¹¹

Dohrenwend v roce 1981 naznačil, že stresové životní události („stressfull life events“, SLE) mohou spouštět afektivní poruchy, pouze pokud se jedná o události současné, proběhlé v nedávné době (např. akutní úmrtí příbuzného či přítele), na rozdíl od těch, které se udály v dětství nebo



Obr. 1. Teorie vnitřních a vnějších spouštěčů (převzato ze studie Ehlers, Frank a Kupfer, 1988⁹).

před mnoha lety. Dříve, v minulosti prožité události jsou již zahrnuty do osobního stylu, kognitivní vulnerability a jejich dopad byl tzv. „internalizován“ (vzat za vlastní).¹²

Pojem sociální zeitgeber je odvozen od sociálního kontaktu s ostatními lidmi, ale patří mezi ně i pravidelné aktivity (např. dojíždění za prací, stravování, sledování televize, čas uléhání ke spaní).¹³ Sociální rytmy každého člověka jsou dány frekvencí a pravidelností denních aktivit a sociálními kontakty spojenými s těmito aktivitami.¹⁴ Jejich načasování (čas vstávání, stravování během dne) přispívá ke stabilitě denního režimu a vytvoření sociálních rytmtů. Jako sociální zeitgeber je označena aktivita, která během dne trvá průměrně 45 minut, a pravidelnost sociálních rytmtů je definována počtem těchto aktivit, které se vyskytují tři- a vícekrát během jednoho týdne (rozmezí 0 až 17 aktivit).¹³

Změny v denních aktivitách a sociálních kontaktech nebo i např. déletrvající cestování vedou ke změnám v biologických rytmech.¹¹ Stetler ve své studii¹¹ hodnotil denní kolísání plazmatické koncentrace kortizolu u skupiny nemocných trpících depresivní poruchou ve srovnání se stejně velkou kontrolní skupinou bez přítomnosti této poruchy. Podobně jako v předchozích studiích byl zjištěn pokles plazmatických koncentrací kortizolu v kontrolní skupině bez přítomnosti depresivní symptomatiky ve dnech, kdy měli tito účastníci více pravidelných aktivit.^{15,16} Tento náleze se však netýkal probandů trpících depresivní symptomatikou. Kontrolní skupina kromě výše zmíněného vykazovala také statisticky signifikantně vyšší míru poklesu plazmatických koncentrací kortizolu k normě v případě, že sledované osoby sdílely více pravidelných aktivit s jinými osobami, než u těch osob, které absolvovaly sdílených aktivit méně. Z toho vyplývá, že pravidelné aktivity prováděné společně s jinými osobami představují významný faktor ovlivňující cirkadiánní rytmus sekrece kortizolu, což bylo podpořeno i faktem, že pravidelné aktivity, avšak nesdílené s jinými osobami, neovlivňují diurnální změny plazmatických koncentrací kortizolu ani u jedné skupině.¹¹ Tato studie je konzis-

tentní s předchozími nálezy, které ukázaly, že u zdravých jedinců jsou sociální zeitgebery a sociální rytmy spojeny s jejich rytmy biologickými. U pacientů trpících unipolární depresivní poruchou toto propojení chybí. Je možné, že biologické abnormality ve vnitřních hodinách u depresivních nemocných znemožňují vliv sociálních synchronizátorů.¹⁷ Absence spojení sociálních zeitgeberů a cirkadiánní rytmicity u unipolárních depresivních nemocných v Stetlerově studii¹¹ odporuje evidencím o teorii sociálních zeitgeberů v etiopatogenezi depresivní poruchy, podle kterých nepravidelnosti (ztráta či úplné chybění) sociálních zeitgeberů vedou k narušení biologických rytmtů a rozvoji klinicky vyjádřených depresivních symptomů⁹ (obr. 1).

Dalším možným vysvětlením Stetlerova závěru je fakt, že depresivní nemocní potřebují více zeitgeberů nebo působení silnějších sociálních podnětů než jedinci depresivní poruchou netrpící k tomu, aby došlo k ovlivnění jejich abnormálních biologických rytmtů. Tato tzv. „teorie oslabení“ (attenuation theory) naznačuje, že depresivní symptomy mohou souviset se silou cirkadiánní rytmicity (měřeno amplitudami jejích fází stejně jako přesností cirkadiánních rytmtů).¹⁸ Předběžné údaje dokazují, že depresivní nemocní mají cirkadiánní rytmy slabší intenzity než nedeprativní jedinci.¹⁹ Toto vysvětlení je v souladu s teorií uvedenou v obr. 1. Závažnost narušení cirkadiánních rytmtů je jednak důsledkem „síly“ zeitgeberů ovlivnit rytmus (teorie sociálních zeitgeberů nebo teorie zevních spouštěčů) a jednak i důsledkem biologické abnormality pacemakeru ve smyslu jeho oslabené odpovědi na vnější podněty (teorie vnitřních spouštěčů).

Podle teorie sociálních zeitgeberů stojí stresové životní události na začátku řetězce procesů, které vedou k rozvoji depresivních epizod.^{9,20} Existují však i další teorie, které se též pokoušejí vysvětlit vztah SLE k depresivním poruchám.^{21,22} Vztahem SLE, jako sociálních zeitgeberů, zřejmým narušením sociálních rytmtů a vznikem a rozvojem depresivní poruchy se zabývá celá řada dalších studií.^{23,24,25,26} aj.

Malkoff-Schwartz et al. též zjistili, že u pacientů trpících bipolární afektivní poruchou byla dvakrát vyšší míra asociace mezi narušením sociálních rytmtů a výskytem manických epizod než výskytem epizod depresivních.^{25,26} Jedním z možných vysvětlení je, že depresivní nálada a s ní spojené symptomy jsou dány více abnormalitou vnitřního pacemakeru (tzv. hypotéza vnitřního spouštěče), a proto narušení sociálních rytmtů neovlivňuje depresivní symptomy, zatímco manické symptomy jsou spojeny více s narušením sociálních zeitgeberů (jak dokládá teorie sociálních zeitgeberů, obr. 1).

KLINICKÉ VYUŽITÍ TEORIE SOCIÁLNÍCH ZEITGEBERŮ A NOVÉ FARMAKOLOGICKÉ PŘÍSTUPY V LÉČBĚ PORUCH NÁLADY

Jednou z klinických implikací teorie sociálních spouštěčů v léčbě poruch nálady je interpersonální terapie a terapie sociálních rytmtů (IPSRT), která byla specificky vytvořena za účelem udržení pravidelných denních rytmtů, roz-

poznání a managementu potenciálních faktorů, které tyto rytmy narušují.²⁷ Interpersonální terapie se věnuje především současným interpersonálním vztahům jako zdroji potíží pacienta. Vede pacienta k objevení a pochopení souvislostí mezi jeho symptomy a interpersonálními vztahy a následně pak k poznání, jak se na problémových, konfliktních nebo frustrujících interpersonálních vztazích sám podílí svými vlastními postoji a reakcemi. Důležité je také získání vhledu na vlastní způsob prožívání a chování včetně analýzy, jaké vyvolává odvetné reakce okolí, které poté zdánlivě potvrzují nesprávné předpoklady. Takovéto poznání označujeme jako interpersonální náhled a hlavním předmětem činnosti IPSRT je poznávací, emoční a nácviková práce s interpersonálními vztahy.²⁸ Terapie sociálních rytmtů ji pak doplňuje nastavením a udržením pravidelných denních aktivit a rytmtů včetně zaměření se na pravidelnější životní styl.

Dalším zřejmým klinickým výstupem z teorie sociálních spouštěčů v etiologii depresivních poruch je uvědomění si důležitosti denního režimu depresivních nemocných, a to nejen v době remise, v jejich běžném domácím a pracovním prostředí, ale i za hospitalizace v psychiatrických lůžkových zařízeních. Nejen pravidelné sociální interakce s ostatními spolupacienty a ošetřujícím personálem, ale i pravidelný budíček/večerka, stravování, podpůrné aktivity v rámci léčebného procesu (např. tělocvik aj.), to vše se nikoliv nevýznamnou měrou podílí na terapeutickém procesu a procesu úzdravy pozitivním zásahem do sociálních rytmtů. Budeme-li mít tyto skutečnosti na paměti, bezpochyby přispějeme k rychlejšímu dosažení remise a podpory účinnosti nezbytných psychofarmak. V současné praxi je stále slepým místem zvládnání stresorů, stejně jako jejich objektivizace. Jejich včasné rozpoznání a zvládnání by mohly vést k zabránění narušení sociálních rytmtů a minimalizaci potenciálních rizikových faktorů pro rozvoj afektivních poruch. Nejen cílená interpersonální terapie, terapie sociálních rytmtů, pravidelný denní režim, dostatečná síť sociálních kontaktů, ale stejně tak i včasný screening stresorů, práce s nimi a jejich psychoterapeutické zvládnutí by měly být nedílnou součástí léčby afektivních poruch.

Alterace cirkadiálních rytmtů jsou u depresivních stavů nezpochybnitelné, a to jak z pohledu biologického, tak i z pohledu klinického. Pacienti trpící depresivní epizodou vykazují depresivní náladu, poruchy spánku a zhoršené fungování během dne. Tyto stěžejní symptomy deprese byly dány do souvislosti s narušenou cirkadiální rytmitivou, která by mohla hrát klíčovou roli v etiologii a léčbě tohoto onemocnění. Nové pohledy na depresivní onemocnění

vedou k hypotéze, že právě v obnově cirkadiálních rytmtů u pacientů trpících depresivní poruchou by mohla být skryta účinná terapie a že lék obnovující narušené cirkadiální rytmy by mohl mít silný antidepressivní potenciál. Vzhledem k zásadnímu významu melatoninergních drah, jakožto hlavních vnitřních zeitgeberů, se zpočátku vkládaly naděje do užívání samotného melatoninu.²⁹ Výsledky však byly obecně nepřesvědčivé. Výzkum zaměřený na cirkadiální rytmitivitu se v dalších fázích zaměřil na funkci a lokalizaci melatoninergních receptorů MT₁ a MT₂, které se nacházejí v SCN, odkud jsou cirkadiální rytmy regulovány a kde je vysoká denzita 5-HT_{2C} receptorů. Synergický efekt vzájemné interakce těchto tří receptorů odpovídá za resynchronizaci narušených cirkadiálních rytmtů, zvyšuje kortikální uvolnění noradrenalinu a dopaminu a může přinést očekávanou antidepressivní účinnost.³⁰

V současné době je k dispozici první antidepressivum – agomelatin –, které vykazuje zřetelný chronobiologický účinek, upravuje narušenou cirkadiální rytmitivitu a má prokazatelný antidepressivní efekt u pacientů trpících depresivní epizodou různé závažnosti.^{31,32,33} Působí jako agonista MT₁ a MT₂ receptorů a současně jako antagonist serotoninergních 5-HT_{2C} receptorů³⁴ a zdá se, že jeho efektivita v léčbě depresivních nemocných je dána především prostřednictvím synergické interakce mezi melatoninergním a serotoninergním receptorovým systémem. Klinické studie tak nabízejí novou perspektivu pohledu na depresivní onemocnění, překonávají tradiční monoaminergní hypotézu a otevírají další cesty ke zvýšení dosud existujících standardů léčby depresivních poruch.

ZÁVĚR

V současné době není stále jednoznačně známo, zda pouze vnější podněty (teorie sociálních zeitgeberů), vnitřní podněty (teorie vnitřních spouštěčů) či obojí vedou k narušení cirkadiální rytmitivity a následným změnám v afektivitě (obr. 1). K potvrzení nebo vyvrácení těchto teorií bude nutné provést longitudinální studie, včetně zpřesnění diagnostických metod. Jde především o využití standardizovaných, strukturovaných interview k přesnému rozpoznání diagnostických podskupin a přesnému hodnocení nálady a míry vulnerability nemocných. Jisté je, že další výzkum nových farmakologických i psychologických léčebných postupů, založených na obnově narušených cirkadiálních rytmtů, může zásadně přispět ke zvýšení kvality antidepressivní léčby včetně výrazného pozitivního efektu při dosahování remise onemocnění a jejího dlouhodobého udržení.

LITERATURA

1. Hu K, Scheer FAJL, Ivanov PC. The suprachiasmatic nucleus functions beyond circadian rhythm generation. *Neuroscience* 2007; 149: 508–517.
2. Bunney JN, Potkin SG. Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *Br Med Bull* 2008; 86: 23–32.
3. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of Circadian Systems. *CNS Drugs* 2009; 23 Suppl. 2: 3–13.
4. Mendlewicz J, Linkowski P, Branchey L et al. Abnormal 24 hour pattern of plasma melatonin in depressed patients before and after treatment. *Commun Psychopharmacol* 1980; 4 (1): 49–55.
5. Refinetti R. *Circadian physiology*. London: CRC Press, 2000; 184.
6. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 Suppl. 1: S11–15.
7. Smolík P. Chronobiologické komponenty duševních poruch. *Psychiatrie pro praxi*, 2008; 9 (3): 112–114.
8. Ehlers CL, Kupfer DJ, Frank E et al. Biological rhythms and depression: The role of zeitgebers and zeitstörers. *Depression* 1993; 1: 285–293.

9. Ehlers CL, Frank E, & Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. *Archives of general psychiatry* 1988; 45: 948–952.
10. Howland RH, Thase ME. Affective disorders: Biological aspects. In Millon T, Blaney PH, Davis RD (eds). *Oxford textbook of psychopathology*. London: Oxford University Press; 1999: 166–202.
11. Stetler C, Dickerson SS, & Miller GE. Uncoupling of social zeitgebers and diurnal cortisol secretion in clinical depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29, 1250–1259.
12. Dohrenwend BS, Dohrenwend BP. Life stress and psychopathology. In Regier DA, Allen G (eds). *Risk factor research in the major mental disorders*. DHHS Pub. No. (ADM) 81–1068. Washington D.C.: Supt. of Docs, U.S. Govt. Print Off., 1981.
13. Monk TH, Kupfer DJ, Frank E et al. The Social Rhythm Metric (SRM): Measuring daily social rhythms over 12 weeks. *Psychiatry Research* 1991; 36, 195–207.
14. Monk TH, Flaherty JF, Frank E et al. The Social Rhythm Metric: An instrument to quantify the daily rhythms of life. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1990; 178, 120–126.
15. Aschoff J, Fatranska M, Giedke H et al. Human circadian rhythms in continuous darkness: Entrainment by social cues. *Science* 1971, 171, 213–215.
16. Vernikos-Danellis J, Winget CM. The importance of light, postural and social cues in the regulation of the plasma cortisol rhythm in man. *Chronopharmacology; proceedings of the Satellite Symposium of the 7th International Congress of Pharmacology*. Paris; 1979: 101–106.
17. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: A review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 1990; 147: 14–21.
18. Schulz H, Lund R. Sleep onset REM episodes are associated with circadian parameters of body temperature: A study of depressed patients and normal controls. *Biological Psychiatry* 1983; 18: 1411–1426.
19. Vogel GW, Vogel F, McAbee RS et al. Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Archives of General Psychiatry* 1980; 37: 247–253.
20. Paykel ES. The evolution of life events research in psychiatry. *Journal of Affective Disorders*; 2001, 62: 141–149.
21. Johnson SL, Roberts JE. Life events and bipolar disorder: Implications from biological theories. *Psychological Bulletin*, 1995, 117, 434–449.
22. Monroe SM, Handjiyannakis K. The social environment and depression: Focusing on severe life stress. In Gotlib IH, Hammen CL (eds). *Handbook of depression*. New York, NY: Guilford Press; 2002.
23. Brown LF, Reynolds CF, Monk TH et al. Social rhythm stability following late-life spousal bereavement: Associations with depression and sleep impairment. *Psychiatry Research* 1996, 62: 161–169.
24. Prigerson HG, Reynolds CF, Frank E et al. Stressful life events, social rhythms, and depressive symptoms among the elderly: An examination of hypothesized causal linkages. *Psychiatry Research* 1994; 51: 33–49.
25. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episode. *Archives of General Psychiatry* 1988; 55: 702–707.
26. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson BP et al. Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychological Medicine* 2000; 30: 1005–1016.
27. Frank E, Holly SA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2000; 48: 593–604.
28. Kratochvíl S. Interpersonální psychoterapie. In: Kratochvíl S. *Základy psychoterapie* (eds). Praha: Portál; 2002: 210–224.
29. Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2006, 7 (3): 138–151.
30. Duncan WCJ: Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther* 1996; 71 (3): 253–312.
31. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10 (2): 117–126.
32. Léo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (5): 239–247.
33. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 (5): 661–673.
34. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306 (3): 954–964.

referáty o literatuře

Levin TT, Bakr MH, Nikolova T Case report: delirium due to diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction

(Kazuistika: delirium po lékové interakci diltiazem + fentanyl v kontextu cytochrómu CYP3A4)
General Hospital Psychiatry 2010; 32 (6): 648e9–e10

Fentanyl a diltiazem jsou často užívané léky. Diltiazem inhibuje izoenzymy cytochrómu P4503A4. To může vést k potlačení metabolismu fentanylu.

Američtí autoři z Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, NY) uvádějí případ deliria po současném podávání fentanylu a diltiazemu. Pokud podáváme souběžně oba tyto léky, je oprávněné jejich opatrné užívání, protože může být takto zesílena toxicita fentanylu. Do 3A4 inhibitorů lze též zahrnout ketoconazol, erytromycin, nefazodon, ritonavir, delavirdin, aprepitant a imatinib. Psychiatři zabývající se psychosomatickou medicínou, lékaři se zaměřením na bolest a paliativní péči a obzvláště kardiologové by měli mít uvedenou interakci na paměti.

MUDr. Jaroslav Veselý