

AMISULPRID U DYSTÝMIE A ÚZKOSTNÝCH PORUCH – VÝCHODISKA A KAZUISTIKY

MUDr. Ján Praško, CSc.^{1,2}, MUDr. Richard Záleský¹, Mgr. Petra Houbová¹, MUDr. Erik Herman³, doc. MUDr. Jiří Hovorka⁴

¹Psychiatrické centrum Praha

²Centrum neurofarmakologických studií, 3. LF UK Praha

²Psychiatrická ambulance, Praha

³Neurologické oddělení Nemocnice Na Františku, Praha

Dopaminergní systém má pravděpodobně klíčovou roli v motivaci a jejím posilování a může mít také roli u deprese a úzkostných poruch (zejména sociální fobie). Řada antidepressiv potencuje dopaminergní neurotransmisi v nucleus accumbens. Dopaminergní hypofunkce může být obzvlášť důležitá u pacientů trpících psychomotorickou retardací a anhedonií. Důkazy ukazují na roli dopaminu také u sociální fobie. Dopaminergní látky jako je amisulprid nebo bupropion, v monoterapii nebo v kombinaci se serotonergními látkami, mohou pomoci překonat farmakoresistenci u pacientů trpících dystymií, depresí nebo úzkostnými poruchami.

Klíčová slova: dopamin, nucleus accumbens, systém odměny, amisulprid, dystymie, sociální fobie.

Klíčové slova MeSH: dopamin; nucleus accumbens; porucha dystymická - farmakoterapia; poruchy fóbické, látky dopaminové.

AMISULPRID IN DYSTHYMIA AND ANXIETY DISORDERS – RESOURCES AND CASE REPORTS

The dopamine system is thought to play a crucial role in processing motivation and reward, and may also play a role in depression and anxiety disorders (especially social phobia). Interestingly, a range of antidepressants potentiate dopamine transmission in the nucleus accumbens. Dopamine hypofunction may be particularly important in patients with psychomotor retardation and anhedonia. A range of evidence points to the involvement of the dopaminergic system in social phobia. Dopaminergic agents, such as amisulpride or bupropion, in monotherapy or in combination with serotonergic agents can help overcome pharmacoresistance in patients suffering from dysthymia, depression or anxiety disorders.

Key words: dopamine, nucleus accumbens, reward system, amisulpride, dysthymia, social phobia.

Key words MeSH: dopamine; nucleus accumbens; dysthymic disorders – drug therapy; phobic disorders; dopamine agents.

Úvod

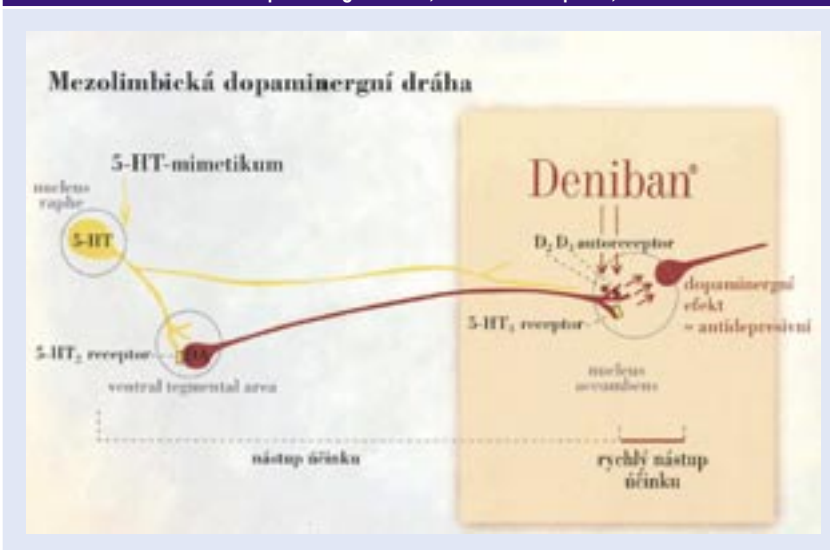
Několik studií ukazuje, že hladina homovanilové kyseliny (homovanilic acid – HVA), metabolitu dopaminu, je v mozkomíšním moku nižší u depresivních pacientů, než u kontrol (20) a zejména to platí pro pacienty s psychomotorickou retardací a anhedonií (37, 49). Podobně o důležité roli dopaminu v etiopatogenezi deprese a úzkosti může svědčit vyšší incidence deprese a sociální fobie u Parkinsonovy choroby (8, 30), častější rozvoj Parkinsonovy choroby u pacientů se sociální fobii (46) a depresogenní účinek látek, které vedou k depleci dopaminu nebo jeho antagonistů (37). Látky stimulující výdej dopaminu, jako je metylphenidat nebo dextroamphetamin mají přechodný antidepressivní účinek, ovšem rychlý rozvoj tolerance neumožňuje jejich užitečné použití v léčbě deprese (7).

Posilující efekt většiny látek, které vedou k rozvoji závislosti, působí přes aktivaci mezolimbického „systému“ odměny, sestávajícího z dopaminergních neuronů ve ventrální tegmentální oblasti (ventral tegmental area – VTA) projíkájících do nucleus accumbens (14).

Tento účinek byl sledován u kokainu, amfetaminu, cannabionoidů, opiátů, nikotinu, kofeinu, alkoholu (18, 45). Diskontinuace jejich užívání vede ke zvýšení kortikotropin-releasing faktoru (CRF) v centrální amygdale a poklesu dopami-

nergní transmise v limbickém systému, což je spojeno se syndromem z vysazení (9, 40). Jak zvířata, tak lidé užívají stejnou psychoaktivní látku, pokud je dostupná, opakovaně. Mezi užitím látky a chováním vzniká pozitivní posílení.

Obrázek 1. Mezolimbická dopaminergní dráha, účinek amisulpridu, RIMA a SSRI



Tabuľka 1. Diagnostická kritéria pro dystymii (MKN-10, 1992)

- A) Alespoň 2 roky trvalá nebo vracející se depresivní nálada, normální nálada trvá jen zřídka déle než několik týdnů
- B) Epizody deprese nedosahují, nebo jen málokdy dosahují závažnosti mírné depresivní poruchy
- C) V průběhu alespoň některého období deprese by měly být přítomny alespoň 3 z následujících příznaků:
1. Pokles energie nebo aktivity
 2. Insomnie
 3. Ztráta sebedůvěry nebo pocitu nepřiměřenosti
 4. Obtíže s koncentrací
 5. Častá plačtivost
 6. Ztráta zájmu o sexuální nebo jiné příjemné aktivity nebo ztráta potěšení z těchto aktivit
 7. Pocit beznaděje nebo zoufalství
 8. Pocit neschopnosti vyrovnat se s běžnou zodpovědností v každodenním životě
 9. Pesimistický výhled do budoucna nebo dumání o minulosti
 10. Sociální stažení
 11. Menší hovornost

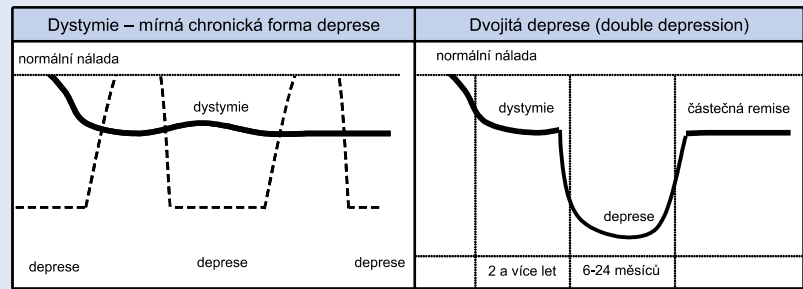
Poznámka: počátek časný – v dospívání nebo druhém decenniu; začátek pozdní – po 30 roce většinou po afektivní epizodě

Podle dopaminergní hypotézy lidé trpící dystymii mají dysregulaci dopaminergní neurotransmise v mezolimbické dráze v oblasti nucleus accumbens. Mezolimbický dopaminergní systém zprostředkovává odměňující, motivující a stimulující chování (34). Naučená bezmocnost a „behaviorální ztráta naděje“, jsou spojovány s nálezy sníženého dopaminu ve ventrálním striatu (v nucleus accumbens) a mohou být u laboratorních zvířat odvráceny podáváním antidepresiv. I když okamžitý účinek řady antidepresiv je blokáda zpětného vychytávání 5-HT či NA, při dlouhodobém podávání všechna potencují dopaminovou transmissi v nucleus accumbens. Facilitace dopaminové transmise je vyvolána také nefarmakologickými postupy, jako jsou opakované ECT a spánková deprivace.

Dystymie

Dystymie je definována přítomností mírných chronických depresivních příznaků, které se objevují většinu dnů v průběhu nejméně dvou roků (MKN-10 1992).

I když mírné chronické depresivní příznaky byly tradičně pokládány za problém charakteru, rezistentní na farmakoterapii a léčeny hlavně psychoterapií, klinické studie z posledních 20let ukázaly, že to nemusí být tak jednoznačné. Přesto, že specifické psychotherapeutické přístupy (43) jsou v léčbě dystymie i chronické mírné deprese úspěšné (36), některé léky,

Obrazek 2. Schématické znázornění průběhu dystymie a dvojité deprese

zejména však SSRI a atypické antipsychotikum amisulprid, ukázaly v léčbě dystymie vysokou efektivitu (35). Apatie, anhedonie, amotivace, ztráta zájmu o sexualitu, jídlo, práci, koníčky a sociální kontakty se vysvětluje postižením mezolimbického dopaminergního systému směřujícího z VTA (area tegmentalis ventralis Tsai) do ventrální prefrontální kůry, amygdaly a ventrálního striata (24).

Lidé s časným počátkem dystymie jsou vysoce rizikováni pro rozvoj dalších psychiatrických poruch, zejména závislosti na alkoholu či jiných návykových látkách (kolem 15%), úzkostné poruchy, při počátku v dětství hrozí rozvoj poruchy osobnosti (závislé, hraniční nebo smíšené – 29) a zvýšené riziko rozvoje depresivní poruchy i bipolární poruchy (15). Někdy lidé trpící dystymii zažijí také závažnější epizody depresivní poruchy. Pak mluvíme o dvojité depresi (double depression).

Jasná příčina dystymie není známá, předpokládají se vlivy genetické (častý výskyt depresivní poruchy a závislosti v rodině), a environmentální (např. přehnaně přísná výchova zaměřena na výkon, traumatizující události spojené se ztrátou). Spánkové abnormality ukazují na zkrácenou REM latenci, zvýšenou REM density, snížení pomalovlnného spánku a narušenou kontinuitu spánku u cca 25–50% postižených (15).

Medikamentózní léčba dystymie je podobná, jako léčba depresivní poruchy. Účinná jsou **SSRI, IMAO, RIMA, i TCA** (4, 38) a předběžné nálezy svědčí i pro efektivitu venlafaxinu (11) a bupropionu (17). Metaanalýzy, srovnávající výsledky jednotlivých studií zatím u dystymie chybí. Výsledky kontrolovaných studií ukazují větší terapeutickou účinnost antidepresiv ve srovnání s placebem (viz tabuľka). Je však obtížné říci, které antidepresivum je nejučinnější – účinnost dosud testovaných léků byla podobná. Je však zřejmé, že citlivost pacientů trpících dystymii k nežádoucím účinkům léků je výraznější, než u pacientů s depresivní epizodou. Z tohoto úhlu pohledu mají amisulprid, SSRI a RIMA výhodnější profil, než TCA a IMAO. Dávkování jednotlivých antidepresiv je podobné, jako u deprese. Nástup terapeutického

účinku se objevuje mezi 2–3 týdny; plný efekt léku však až po 6–8 týdnech podávání. Nejvíce ověřen je v kontrolovaném výzkumu efekt **amisulpridu**, atypického antipsychotika, které v nízkých dávkách zvyšuje dopaminergní neurotransmissi v nucleus accumbens (3) prostřednictvím blokády presynaptických dopaminergních receptorů (31). Amisulprid v nízkých dávkách blokuje presynapticky selektivně D_2 a D_3 autoreceptory; zvyšuje tedy dostupnost dopaminu v synaptické šterbině a má antidepresivní efekt, ve vysokých dávkách blokuje i postsynaptické receptory a má antipsychotický účinek (47). U dystymie je podáván v dávce 50 mg na den. V dlouhodobém podávání se ukázal být bezpečný a co se týče vedlejších účinků srovnatelný s placebem vyjma hyperprolaktémie u žen (galaktorea u 4,5 %, amenorea u 4,5%), sucha v ústech (7 %) a zácpa (5,3 %).

Vzhledem k tomu, že farmakologické studie u dystymie byly vesměs krátkodobé, nemáme dostatečné ověřené informace o tom, jak dlouho po akutní léčbě má pokračovat udržovací a profylaktická léčba. Neexistuje zatím konsenzus o délce podávání léků. Zdá se však, že podávání nejméně 12 měsíců po dosažení remise je potřebné k předcházení relapsu. U řady pacientů bude pravděpodobně nejvhodnější dlouholetá udržovací léčba. Sami pokračujeme analogicky, jako u depresivní poruchy a dávky v zásadě nesnižujeme po celou dobu udržovací a profylaktické léčby.

Sociální fobie

V etiopatogenezi sociální fobie by mohl mít důležitou roli také dopamin. Na rozdíl od panické poruchy a GAD, kde mají tricyklická antidepresiva, působící přes posílení noradrenergní a serotonergní neurotransmise, výrazný efekt, nemívají účinek u sociální fobie. Zato IMAO, které zesilují i dopaminergní neurotransmissi, patří mezi nejučinnější léky v léčbě sociální fobie (27, 28). Dopaminová hypotéza u sociální fobie je rovněž konsistentní s nálezy, že hladiny metabolitů dopaminu korelují pozitivně s extroverzí (23). Zdá se tedy, že sociální fobie

Tabuľka 2. Dôležité farmakologické štúdie u dystymie

citace	léky	typ štúdie	počet pacientů	trvaní štúdie	výsledky
Rosenthal a spol. 1992	Fluoxetin 20-60mg (Ø 31 mg) Trazodon 50 – 350 mg (Ø 240 mg)	Otvorená se zkrížením	12 8	3 měsíce 5 měsíců	6 pacientů z fluoxetinových a 4 z trazodonových se výrazně zlepšili po 3 měsících
Hellerstein a spol. 1994	Fluoxetin 20- 60 mg (ø 33 mg) Placebo	Randomizovaná, dvojitě slepá	19 16	8 týdnů	Respondeři: 10 fluoxetinových a 3 na placebo
Ravindran a spol. 1994	Fluoxetin 20-60 mg	Otvorená	52	6 týdnů	73% responderů
Nobler a spol. 1994	Fluoxetin 20-40 mg	Jednoduše kontrolovaná u seniorů	21	13 týdnů	75% ze 12ti, kteří dokončili, byli respondery
Lee a spol. 1994	Sertralin Amitriptylin	Randomizovaná, dvojitě slepá;	16 13	6 týdnů	Respondeři: 85% na sertralinu a 100% na amitriptylinu
Versiani a spol. 1994	Moclobemid 600mg Imipramin 200 mg Placebo	Dvojitě slepá	105 105 105	12 týdnů	Moclobemid a imipramin významně lepší než placebo, (67% a 68% responderů na aktivní látce proti 31% na placebo) moclobemid výrazně méně nežádoucích účinků proti imipraminu
Lecrubier a spol. 1997	Amisulprid 50 mg Imipramin 100 mg Placebo	Dvojitě slepá	73 73 73	6 měsíců	Amisulprid a imipramin signifikantně lepší než placebo (72% v. 69% v. 33% responderů)
Dunner a spol. 1997	Venlafaxin 75 – 225 mg	Otvorená klinická štúdie	17	9 týdnů	14 pacientů se výrazně zlepšilo
Bogetto a spol. 1997	Amisulprid 50mg Fluoxetin 20mg Lorazepam 3mg	Randomizovaná kontrolovaná štúdie		8 týdnů	Amisulprid a fluoxetin byly významně účinnější než lorazepam
Smeraldi 1998	Amisulprid 50 mg Fluoxetin 20 mg	Dvojitě slepá multicentrická	139 129	12 týdnů	Oba léky účinné (63% v. 54% responderů). Amisulprid měl rychlejší nástup účinku
Boyer a spol. 1999	Amisulprid 50 mg Amineptin 1200 mg Placebo	Dvojitě slepá multicentrická	104 111 108	12 týdnů	Amisulprid a amineptin byly signifikantně účinnější než placebo (63% v. 64% v. 33% responderů)
Ravizza a spol. 1999	Amisulprid 50mg amitriptylin 75 mg	Dvojitě slepá multicentrická	165 85	6 měsíců	Oba léky účinné (60 a 62% responderů)
Amore a spol. 2001	Amisulprid 50mg Sertralin 50-100 mg	Dvojitě slepá multicentrická	156 150	12 týdnů	Oba léky účinné (82 a 69% responderů), amisulprid měl rychlejší nástup účinku a byl signifikantně účinnější
Hellerstein a spol. 2001	Bupropion SR 300 - 400 mg	Otvorená klinická štúdie	21	8 týdnů	71% responderů na léčbu

může být spojená s poklesem centrálního **dopaminergního** tonu, jak ukazuje její rozvoj po podání léků blokujících centrální dopamin (32) a účinná léčba inhibitory reuptake dopaminu bupropionem (12). Sociální fobie byla také spojená s 20% poklesem density dopaminového transportéru ve striatu na SPECTu (48) a podobně se snížením potenciálů dopaminových D₂ receptorových míst (42). Zdá se, že nedostatek dopaminergní neurotransmise v této oblasti by mohl souviset s nadměrnou závislostí na hodnocení druhými.

Kazuistiky

Příběh 1

Paní A. je 36letá vdaná účetní, matka dospívající dcery. Její matka trpí schizofrenií, je v plném invalidním důchodu, nyní v remisi, stále však užívá antipsychotika. První příznaky se u paní A. objevily na druhém stupni základní školy: šlo o tendenci se sociálně

izolovat, přemýšlení nad tím, zda by nebylo lepší zemřít, úvahy o sebevraždě jako řešení složité situace v rodině (otec pil, matka měla opakované ataky psychózy, mezi rodiči byly silné konflikty, otec nakonec odešel od rodiny a rodiče se rozvedli). Přes chronickou mírně depresivní symptomatologii pacientka léčena nebyla, rodinu nenapadlo vyhledat psychiatrickou pomoc. Pacientka s obtížemi vystudovala střední ekonomickou školu, ve třídě byla izolovaná, žila hrůzou ze zkoušení a písemek, měla potíže se soustředěním, trpěla stálými pochybnostmi o sobě a nevěřila, že ji do budoucna něco dobrého čeká. Před maturitou se zhoršilo soustředění, téměř nemohla spát, objevily se silné bolesti hlavy, nadměrná podrážděnost, přejídala se, znovu se objevily suicidální rozlady. Tehdy měla poprvé kontakt s psychiatrií – byla poslána na psychoterapeutický pobyt do Lobče. Vrátila se o něco zlepšená, ovšem pro silné obavy z maturity ji byla ordinována anxiolytika. Maturitu udělala,

poté začala pracovat jako účetní. V práci byla nespokojená; opakovaně měla konflikty s autoritami. Několikrát místo změnila. Nevěřila si, byla bez nálady. Přátele neměla, před muži se nadměrně styděla, neuměla se seznámit. Ve 22 letech se na svatbě sestřenic seznámila se svým budoucím mužem. Nebyl moc hezký, ale měl o ní zájem, navíc končil vysokou školu, což ji imponovalo. Během roku jeho dvoření se do něj dokázala zamilovat; po dvou letech čekali dítě a vzali se. První roky manželství včetně mateřské dovolené prožívala spokojeně. Ve 27 letech, kdy děti byly 3 roky, se paní A. rozhodla, zda znovu nastoupit do práce. Dostala strach, že to nezvládne, že svoji práci už zapoměla, že bude neschopná, všem jenom pro smích, nebude vědět, jak se se spolupracovníky bavit apod. Další dva roky zůstala v domácnosti. Z toho, že nepracuje, měla pocit viny – ovšem nastoupit do zaměstnání se bála. Postupně došlo k prohlubování deprese a úzkosti. Začala přibírat na váze, začala se

stydět vycházet na ulici, nakupovat, cestovat, měla tendence sedět jen doma, bezmyšlenkovitě sledovat televizi. S manželem měla prudké konflikty, kdy ho střídavě vyhazovala z bytu, pak zase prosila, aby ji neopouštěl. V tomto období si však paradoxně našla na inzerát milence, umělce, se kterým se několikrát opila a nevrátila domů. Manželovi oznámila, že od něj odchází, nicméně nakonec zjistila, že konflikty s milencem jsou mnohem horší než s manželem. Vztah s milencem ukončila. Po půlroce trápení, kdy opět začala uvažovat o suicidii, se odhodlala znovu navštívit psychiatrii. Postupně vystřídala řadu antidepresiv (dosulepin, fluoxetin, citalopram, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, venlafaxin) a anxiolytik, přesto se stav neměnil. Po antidepresivech se „cítila jako ve filmu“, měla pocit, že její soustředění je ještě horší, prohloubil se nezáměr o sexuální život, depresivní nálada neodeznívala. Došlo však ke zmírnění sociální úzkosti, což jí pomohlo k tomu, že se odhodlala najít si zaměstnání. Nastoupila jako účetní u soukromé firmy, ovšem necítila se tam spokojená. Měla obavy „aby se nezbláznila“ jako její matka. Po 3 letech chronické depresivní symptomatologie, se kterou sice dokázala pracovat, ale měla pocit, že žije bezbarvě, byla odeslána k docházce na denní sanatorium PCP. Při přijetí byla diagnostikována komorbidní dystymie se sociální fobií u pacientky s hraniční poruchou osobnosti. Venlafaxin byl nahrazen moclobemidem a postupně byl vysazen clonazepam. V kognitivně behaviorální terapii se naučila strukturovat svůj čas, omezila své ruminace, postupně zvládla sociální situace. Návčik byl však velmi obtížný, protože sama se ze svého pokroku nedokázala moc těšit, musela být neustále povzbuzována okolím, měla tendence vlastní pokrok znevažovat. Po 6 týdnech odešla značně zlepšená, zvládá většinu sociálních situací, nicméně pocit anhedonie přetrvával. Po ukončení docházky se rozhodla ukončit práci ve firmě a začala pracovat jako finanční poradkyně. Během následujícího roku si značně finančně polepšila, téměř ztratila sociální úzkost, podařilo se jí zhubnout, snadno navazovala vztahy s klienty, nicméně neradostnost a nespokojenost dále přetrvávala. Přetrvával rovněž snížený sexuální zájem. Ve 34 letech ji byl pro chronickou subdepresivní náladu nasazen amisulprid (50 mg pro die). Během prvních tří týdnů došlo k podstatné změně. Paní A. začíná těšit svět, přichází plná energie a spokojenosti, opět začala mít zájem o lidi, začíná poslouchat hudbu, má chuť jít s manželem tančit, sama ho vybízí k sexuálnímu životu, jak to dělala v dobách na počátku manželství.

Stav remise trvá 2 roky. Pacientka amisulprid velmi dobře snáší, vnímá ho jako první

preparát, který jí doopravdy pomohl, přesto, že přibrala 8 kg a téměř nemenstruuje. Po 18 měsících remise bylo zvažováno vysazení, protože pacientka chce mít další dítě. Ovšem do měsíce po vysazení cítí silné úzkosti, opět se necítí dobře mezi lidmi, je podrážděná – a žádá znovunasazení. Za dva týdny po znovunasazení se stav opět normalizuje. Amnorea však přetrvává.

Příběh 2

Pan M. je 52letý ženatý redaktor na volné noze, otec tří dospělých dětí. Matka byla celoživotně nadměrně úzkostná, ustaraná, obávala se každodenních maličkostí. Pan M. si pamatuje od dětství, jak se nadměrně bála o jeho zdraví, neustále si sama naříkala na své zdravotní potíže, na svůj úděl, finanční situaci apod. Otec byl stále na cestách a matčiny nářky neměl rád, panu M. se zdálo, že proto pracoval stále mimo domov. Když bylo M. dvanáct let, otec zemřel při autohavárii. Matka se po této události „zhroutila“, nicméně velmi záhy se vzpamatovala a na několik let ustaly její nářky – těžce pracovala, aby syna a dceru mohla podporovat ve studiu. Naříkat opět začala v době, kdy oba odešli z domu na vysokou školu a pak už údajně nepřestala až do své smrti v 78 letech.

Pan M. byl od dětství bázlivý a nejistý. Vyrůstal v malém městečku ve východních Čechách. Jesle a mateřskou školu špatně snášel, hodně brečel, s ostatními si moc nehrál. Lépe se cítil doma se starší sestrou, na které oddaně visel, i když občas mu „nabančila“. Po nástupu do školy se upnul na paní učitelku. Mezi kluky se cítil slabý, bál se rvaček, protože byl drobnější než spolužáci. Vyhýbal se kontaktu s nimi a doma si hodně četl. Vždy se velmi dobře učil, aby rodičům a paní učitelce udělal radost. Velmi mu záleželo na jejich ocenění a pochvale, méně si všiml spolužáků ve škole. Patřil mezi premianty třídy. Postupně si zajistil respektovanou pozici ve třídě tím, že poskytoval k opsání domácí úkoly a dával popisovat při písemkách. Kamarády však neměl. Během základní školy hodně obdivoval otce. Vždy se na něj těšil, když otec přijížděl na víkend domů, byl z toho však také napjatý, zda bude mít otec na něj čas. Otec koupil auto, což mu spolužáci velmi záviděli, protože auto tehdy skoro nikdo v okolí neměl. M. velmi toužil po pochvale od otce, tu však získal velmi vzácně. M. měl dojem, že otec má více rád sestru, protože s tou si raději povídal. Po otcově smrti M. zaplavila bolest, ještě více se uzavřel, na jeden rok se zhoršil v prospěchu. Pak se opět upnul k učení. Základní školu absolvoval s vyznamenáním, bez potíží se dostal na střední školu, kde opět patřil k premiantům, ovšem se spolužáky kontakt mimo školu neměl. Jako na

základní škole většinu volného času proležel v knihách. Spolužáci chodili na pivo, trampovali, s dívkami chodili tančit „na čaje“. Kolem 18 let měl poprvé bezdůvodně silné pocity trudnomyslnosti, byl nešťastný ze sebe, vyčítal si, jak je společensky neohrabaný, neschopný, nezajímavý. Byl přesvědčen, že žádná dívka o něj nikdy nebude stát. Mizerně se tehdy cítil skoro tři čtvrtě roku, došlo ke zhoršení v prospěchu, protože se huře soustředil. Pak se naštěstí nálada upravila (měl asi půl roku do maturity) a opět se vrhl do učení. Maturoval s vyznamenáním a dostal se na VŠ. Na vysoké škole si poprvé našel bližší přátele – spolubydlící z koleje. Mezi nimi se cítil výborně, velmi často chodili do hospody, kde „filozofovali, nadávali na režim a opjeli se, aby zakryli svůj strach před holkami“. Ve 23 letech ho na nějaké akci „konečně v opilosti prakticky znásilnila holka“, která se mu vůbec nelíbila. Krátce na to na se na jiné akci setkal se svojí budoucí manželkou. „Byla taková svěží, plná dobré nálady a tak krásna, to všechno stálo proti moji trudnomyslnosti jako den proti noci. Prostě jsme se strašně přitahovali.“ Po půlroce chození začali bydlet spolu. Po promoci pana M. se vzali. Pak následovalo 10 velmi hezkých společných let, kdy se jim narodily 3 děti, pan M. pracoval v redakcích stále prestižnějších časopisů, sehnali si družstevní byt v Praze, koupili auto. Když bylo panu M. 37 let, tedy v době, kdy byl na vrcholu kariéry a pracoval jako zástupce šéfredaktora, se objevila vážná manželská krize. Dcery byly v pubertě, nebraly ho moc vážně, manželka se s nimi hádala, vyčítala mu, že se ji neumí zastat, téměř vymizel sexuální život. Do toho přišla revoluce, nejistota v zaměstnání, redakce se prakticky rozpadla, práce měl nadměrně, přitom žádnou jistotu, zda časopis „přežije“. Během roku se postupně prohlubovala úzkostnost a depresivní nálada, začal se izolovat, do práce se musel nutit. Časopis se udržel, nicméně manželský nesoulad a konflikty přetrvávaly. V dalším roce se depresivní nálady výrazně prohloubily, trvaly většinou roku, kolísaly, dobře mu bývalo nanejvýš 2–3 týdny v průběhu půlroku. Konečně po dvou letech nenálady, nucen se k práci a podrážděnosti doma se rozhodl najít si psychiatra. Velmi se styděl, měl pocit, že je to jeho selhání. U pana M. byla diagnostikována dystymie. V ambulanci byla vystřídána celá řada léků (moclobemid, fluoxetin, clomipramin, amitriptylin, paroxetin), bez valnějšího efektu, přesto, že medikace byla podávána v maximálních dávkách a vždy po dobu nejméně 3 měsíců. Většinou došlo ke zlepšení stavu už po 3 týdnech po nasazení nového preparátu, nicméně po 8 týdnech se opět nálada zhoršila. Po roce ambulantní léčby byl doporučen na denní sanatorium. Zde

dostal citalopram a podrobně byla zmapovaná rodinná i pracovní situace, posléze se učil, jak změnit své postoje i chování. Po 8 týdnech docházky byl plně normoformický. Pokračoval v docházce do ambulantní dynamické skupiny celý následující rok. Došlo ke zlepšení v manželství, v práci se stabilizoval, byl bez potíží. Po ukončení docházky dále docházel k ambulantním kontrolám a užíval citalopram 20 mg pro die. Další dva roky byl v plném remisi a spokojený. Pak časopis změnil majitele a záhy byl z místa propuštěn. Dalších pět let byl bez potíží, medikace byla vysazena. Remise se udržela další dva roky. V 47 letech zůstal bez práce. Během roku se snažil získat místo, ale marně. Protože rodina nebyla ve finančně krizové situaci, rozhodl se, že bude redaktorem na „volné noze“ a snažil se udat svoje články u různých časopisů. Úspěch však byl minimální. Nakonec si našel práci v public relation větší soukromé firmy. V té době se opět postupně začala propadat jeho nálada do chronických subdepresí. Na ambulanci mu byl nasazen citalopram, opět došlo záhy ke zlepšení, ale pak propadu nálady. Další tři roky ambulantní psychiatr opět střídal a kombinoval antidepresiva (všechny SSRI, venlafaxin, kombinace s alprazolamem, clonazepamem, malými dávkami risperidonu) – stav však byl chronický s občasnými zlepšeními, ale většinu roku zůstávala nenálada, podrážděnost, sebevčítky a sebepodceňování. Měl pocit, že není schopen prožívat už nic příjemného. V práci fungoval s vypětím sil. Nové docházky na denní sanatorium se obával, protože si nebyl jistý, zda ho bude dále zaměstnávat, když na delší dobu bude v pracovní neschopnosti. Ambulantní psychiatr se nakonec vrátil k citalopramu, na kterém pacient fungoval nejlíp, i když stále subjektivně nedostatečně. Po třech měsících se rozhodl přidat k citalopramu amisulprid. Jako v minulosti při změně medikace, opět se po třetím týdnu projevilo projasnění nálady, pacient se začal cítit lépe, po 8 týdnech se cítil plně v pořádku. Předem se však obával, že opět dojde za čas ke zhoršení, jak to znal z mnoha předešlých terapeutických pokusů. Nyní je v plné remisi už třetí rok. Zůstává u stejného zaměstnavatele, práce ho baví, v rodině funguje spokojeně.

Závěr

Klinická zkušenost nasvědčuje, že u řady pacientů trpících depresí, dystymií nebo některou z úzkostných poruch, může mít podání léků, které zvyšují dopaminergní neurotransmisi klíčový význam. V našich kazuistikách podávání amisulpridu v monoterapii či jeho kombinace se serotonergním antidepresivem vedla k výrazné úlevě v symptomatologii u pacientů, kteří byli

předtím rezistentní na léčbu psychofarmaky i psychoterapii. Podobně Hovorka a spol. (2004) zjistili, že pacienti s organickým onemocněním CNS a komorbidní dystymií, kteří nereagují dostatečně na léčbu samotnými SSRI se významně zlepši po přidání amisulpridu.

*Tento článek byl podporen grantem
IGA MZ ČR: NF7580-2*

Literatura

1. Akiskal HS. Dysthymia: clinical and external validity. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 383: 19–23.
2. Akiskal HS. Dysthymia, cyclothymia, and related chronic subthreshold mood disorders. In: Geodet MG, López – Ibor, JJ a Andreasen NC: *New Oxford Textbook of Psychiatry*, Oxford University Press 2000; 736–749.
3. Amore M, Jori MC: Faster response on amisulprid 50 mg versus sertraline 50–100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double – blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacology* 2001; 16: 317–324.
4. Arias F, Padin JJ, Gilberte I, Sanches R, Gomez S, Garcia D: Comparative efficacy and tolerability among different selective serotonin re-uptake inhibitors and venlafaxine in a naturalistic setting. *Int J Psychiatry Clin Prac* 1998; 2: 255–260.
5. Bogetto F, Barzegar H, Bellino S, Maina G, Ravizza L. Drug treatment of dysthymia: A clinical study. *Rivista di Psichiatria* 1997; 32: 1–5.
6. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleuret O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 25–32.
7. Brown SL, Steinberg RL a van Praag HM. The pathogenesis of depression: reconsideration of neurotransmitter data. In: den Boer JA a Sitsen JMA (eds): *Handbook of Depression and Anxiety*. Marcel Dekker, New York 1994; 317–347.
8. Cummings JL. Psychosomatic aspects of movement disorders. *Adv Psychosom Med* 1985; 13: 111–132.
9. Diana M, Melis M, Munttoni AL a spol. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10269–10273.
10. Dunner DL, Schmaling KB, Hendrickson H, Becker J, Lehman A, Bea C. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996; 4: 34–41.
11. Dunner DL, Hendrickson HE, Bea C, Budech CB. Venlafaxine in dysthymic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 528–531.
12. Emmanuel NP, Lydiard BR, Ballanger JC: Treatments of social phobia with bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 1: 276–277.
13. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, a spol. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 83–133.
14. Gruber AJ, Pope HG. Substance abuse: cannabis-related disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (eds): *Psychiatry*, Second ed. Wiley & Sons, Chichester 2003; 995–1009.
15. Gruenberg AM a Goldstein RD. Mood disorders: Depression. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (eds): *Psychiatry*, Second ed. Wiley & Sons, Chichester 2003; 1207–1236.
16. Hellerstein DJ, Samstag LW, Little S a Xanowitch P. Dysthymia: Assessing symptoms and treatment response with the Cornell Dysthymia Rating Scale. Presented at the Annual meeting, American Psychiatric Assn., Philadelphia, May 21–26 (New research program and abstract p 111) 1994.
17. Hellerstein DJ, Batchelder S, Kreditor D, Fedak M. Bupropion sustained-release for the treatment of dysthymic disorder: An open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 325–329.
18. Hemby SE. Recent advances in the biology of addiction. *Curr Psychiatr Rep* 1999; 1: 180–187.
19. Hovorka J, Herman E, Praško J, Doubek P. Dystymie a depresivní příznaky v neurologii. Naše zkušenosti s kombinovanou léčbou SSRI a amisulpridem (Deniban) u organických mozkových onemocnění v neurologii. *ČS Neurologie a Neurochirurgie* 2004; 67: 1: tématická příloha 1–15.
20. Kapur S a Mann JJ. Role of dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatr* 1992; 32: 1–17.
21. Keller M a Shapiro RW. „Double depression“; Superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 438–442.
22. Kessler RC, McGonagle KA a Zhao S. Lifetime and 12-months prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States. *Arch Gen Psychiatr* 1994; 51: 8–19.
23. King RJ, Mefford IN a Wang C. CSF dopamine levels correlate with extraversion in depressed patients. *Psychiatr Res* 1986; 19: 305–310.
24. Koukolík F. *Lidský mozek. Funkční systémy. Norma a poruchy*. Portál, Praha 2002; 451s.
25. Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W: Amisulpride study group: amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *J Affect Disorder* 1997; 43: 95–103.
26. Lee HS, Kim SH, Suh KY, Klak DI. Efficacy of sertraline in dysthymia. Presented at the XIXth CINP Congress, Washington DC, June 27 – July 1. *Neuropsychopharmacology* 10 (No 3S/Part 2) 1994; 222S.

Další literatura u autora.