

DYSTYMIE A JEJÍ LÉČBA - 1. DÍL

MUDr. Ján Praško, CSc.¹, MUDr. Erik Herman², doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.³

¹Psychiatrické centrum Praha, III. LF UK Centrum neuropsychiatrických studií

²Psychiatrická ambulance Praha, I. LF UK

³Neurologické oddělení a neuropsychiatrické centrum, Nemocnice Na Františku, Praha II. neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Dystymii trpí přinejmenším 3–5% dospělých, což vytváří významný zdravotní problém. Pacienti mají zřídka diagnózu dystymie samotné, častěji splňují kritéria pro více diagnóz. Dystymie se překrývá s depresivní poruchou, úzkostnými poruchami, abúzem návykových látek a poruchami osobnosti nebo je komorbidní se somatickými nemocemi. Reklasifikace dystymie mezi poruchy nálady v DSM-III podnítila široké užití antidepressivní medikace u této jednotky.

Léčba: Tricyklická antidepressiva, selektivní inhibitory reuptake serotoninu, inhibitory monoaminoxidázy se ukázaly být účinné v krátkodobé léčbě i v prevenci relapsu a rekurence. Nedávné kontrolované studie prokázaly velmi dobrou efektivitu amisulpridu v této indikaci. Amisulprid prokázal kratší latenci terapeutické odpovědi než fluoxetin.

Klíčová slova: dystymie, symptomatologie, diagnostická kritéria, diferenciální diagnóza, farmakoterapie.

DYSTHYMIA AND ITS THERAPY

Dysthymic disorder affects about 3–5% of adults, which makes it a significant public health problem. Dysthymic patients rarely carried the diagnosis of dysthymia alone; rather, these patients frequently met criteria for several diagnoses. Dysthymie overlap frequently with major depression, anxiety disorders, substance abuse and personality disorders. It can also be comorbid with medical disorders. The reclassification of dysthymic disorder as a mood disorder in DSM-III encouraged the use of antidepressant medication in treatment.

Treatment: Tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-2receptor antagonists and monoamine oxidase inhibitors have demonstrated efficacy in the short-term treatment and prevents relapse and recurrence. Recent controlled studies proved the efficacy of amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. Amisulpride presented a shorter latency of response comparing with fluoxetine.

Key words: dysthymia, symptomatology, diagnostic criteria, differential diagnosis, pharmacotherapy.

Dystymie patří mezi chronické afektivní poruchy. Jde o dlouhodobou, zpravidla roky trvající subdepresi, která má závažné sociální konsekvence. Jako samostatná klinická jednotka byla vyčleněna v DSM-III v roce 1980. Rozpoznána však byla podstatně dříve. V antickém řeckém pojetí znamenala dystymie poruchu nálady. Poprvé chronickou trdnomyslnost popsal Hippokrates, který příčinu viděl v temperamentu spojeném s černou žlučí jako převažující tekutinou. První klinický popis „dystymie“ podal Kahlbaum v roce 1863; popsal chronickou formu melancholie v kontrastu s cyklotymií charakterizovanou změnami nálady. Podobně Kraepelin v roce 1921 mluví o „depresivním temperamentu“, který považuje za podklad pro rozvoj maniidepresivního onemocnění. Ve stejné době mluví Freud o „charakterové neuróze“ a přičítá dlouhodobé depresivní ladění environmentálním vlivům. Otázka, zda jde spíše o biologicky podmíněnou poruchu (temperament), či více o důsledek vlivů výchovy a raných zážitků (charakter) je dodnes nevyřešená, podobně jako u řady jiných psychických poruch.

Klinický obraz

Pojem dystymie v současném diagnostickém pohledu popisuje chronickou, nejméně dva roky trvající depresivní poruchu mírného stupně, která se projevuje nízkým sebevědomím, sníženou schopností prožívat radost a potěšení (anhedonie), problémy se soustředěním, chronifikovaným depresivním prožíváním bez přítomnosti vyhraněných příznaků, které by je umožňovaly zařadit do okruhu depresivní epizody. U těchto

pacientů se dále objevují trvalé prožitky osamělosti, prázdnoty, chronické nudy a pocity, že druzí lidé jim nerozumí a nedokáží naplnit jejich emocionální nároky. Nebývají přítomny vegetativní depresivní příznaky jako psychomotorická retardace, ztráta libida, snížená chuť k jídlu, ztráta energie a poruchy spánku v míře jako u depresivní poruchy. Většinu času se však pacienti cítí unavení a depresivní. Jakákoliv činnost vyžaduje úsilí a z ničeho nemají radost. Stále si stěžují, špatně spí a cítí se nepřiměřeně. Obvykle (i když s vypětím) však stačí na základní požadavky každodenního života. Dystymie neznescopňuje tolik jako depresivní porucha, její vliv je však dlouhodobý. Někdy lidé trpící dystymii zažijí také závažnější epizody depresivní poruchy. Pak mluvíme o dvojité depresi (double depression) (tabulka 1).

U dětí a adolescentů se spíše než výrazná porucha nálady objevuje dráždivost a dysforie, trvající několik dnů, ale i týdnů. Dystymie má nejvyšší riziko suicidia u adolescentů, až třikrát vyšší než v běžné populaci (17).

Epidemiologie

Přinejmenším 3–5% amerického i evropského obyvatelstva staršího 18 let trpí dystymii. Jedná se tudíž o jednu z nejčastějších poruch v klinické praxi. Odhadem 10–20% pacientů v ambulantní psychiatrické praxi a 1/3 pacientů s depresí trpí dystymii. U žen je riziko rozvoje dystymie přibližně dvakrát až třikrát vyšší než u mužů. Dystymie obvykle začíná v rané dospělosti a trvá nejméně několik roků, někdy celý život.

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

A)	Alespoň dva 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 tři z následujících příznaků: 1. pokles energie nebo aktivity 2. insomnie 3. ztráta sebevědomí 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 deceniu začátek pozdní – po 30. roce většinou po afektivní epizodě	

Etiopatogeneze

Jasná příčina není známá, předpokládají se vlivy genetické (častý výskyt depresivní poruchy a závislosti v rodině), ale i environmentální (přehnaně přísná výchova zaměřená na výkon, traumatizující události spojené se ztrátou). Je však obtížné odlišit, co je vrozené a co získané výchovou od rodičů. Řada rysů může svědčit pro hereditární determinanty; v rodinách je častější postižení depresivní poruchou, úzkostnými poruchami nebo závislostí na alkoholu. 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 (26). 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. Látky, které preferenčně blokují dopaminergní autoreceptory (např. amisulprid), a proto zvyšují výdej dopaminu, mohou být účinnými antidepresivy. Klinické studie potvrzují, že atypická antipsychotika, jako je amisulprid, podávána v nízkých dávkách, mají antidepresivní účinek při dystymii. Tyto nálezy však nevylučují možnost interakce s ostatními neurotransmiterními systémy. I když okamžitý účinek řady antidepresiv je blokáda reuptake serotoninu či noradrenalinu, při dlouhodobém podávání většina antidepresiv potencuje dopaminovou transmissi v nukleus accumbens. Facilitace dopaminové neurotransmise je vyvolávána také nefarmakologickými postupy, jako jsou opakované elektrokonvulze a spánková deprivace (26). Celá řada nálezů svědčí pro příbuznost dystymie s depresivní poruchou (Akiskal 1996). Obě poruchy sdílejí společný familiární výskyt, u obou dochází k fázovému předstihu REM spánku, cirkadiánnímu kolísání anhedonii, nedostatku energie a dysforie (tzv. ranní pesima), obě poruchy abnormálně reagují v TRH-TSH testu. Navíc průběh dystymie bývá často komplikován epizodami depresivní po-

ruchy (tzv. dvojí deprese), obě poruchy reagují dobře na léčbu antidepresivy a tricyklická antidepresiva u nich mohou indukovat hypomanii.

Významnou roli však budou patrně hrát také výchovné vlivy. Tito pacienti často popisují záporné vzpomínky na dětství s pocitem, že nebyli emočně dostatečně svými rodiči saturováni. V dospělosti pak vyhledávají náhradní vztahy s osobami, které jim slouží jako rodičovské postavy s očekáváním, že je budou emočně více naplňovat než vlastní rodiče. Depresivní postoje rodičů mohou také vést k tomu, že si svoje děti symbioticky vážou na sebe, protože je potřebují mít blízko a tuto vazbu se snaží udržovat. Typické je rozmazlování, vedení dítěte k cílům a potřebám rodiče, přitom nadměrná emoční vřelost a přilnavost může působit podobně jako chlad – pokud je dítě odměňováno hlavně za výkon a souhlas. Častá je snaha děti chránit před cizími podněty, které by mohly vést k větší samostatnosti dítěte. To může vést k tomu, že dítě pocituje vlastní touhy po samostatnosti jako cizí, dokonce nebezpečné nebo nepatřičné impulzy. Chybí mu zkušenost se seberozvíjením a sebeprosazováním. Musí vytěšňovat všechno, co vede ke vzdoru vůči matce a autoritě. Typický konflikt se týká velkých vnitřních očekávání přijetí a rozmazlování a současně jeho odmítnutí z důvodu předcházení zklamání.

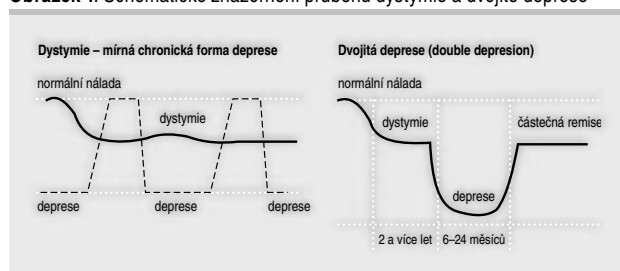
Průběh

Obvykle začíná pozvolně, plíživě. Nejčastěji se první příznaky objevují v rané dospělosti. Má chronický průběh. U dětí často stojí za nezdarem v učení a v mezilidských vztazích. U dětí a dospívajících je obvyklá podrážděnost a vznětlivost, nízké sebevědomí, pesimistické ladění, někdy výstřednost. Před začátkem rozvoje bývá postižený vystaven většímu stresu nebo životní události. Kolísání mezi lehkou depresí a obdobím poměrně normální nálady je velmi variabilní (obrázek 1).

Dystymie výrazně ovlivňuje kvalitu života postiženého – zhoršuje adaptaci v práci i osobním životě, může vést k vyhýbání se společnosti, brání spokojenosti z trávení volného času. Kvalita života dystymických pacientů je horší než u nemocných s hypertenzí, s diabetes mellitus nebo artritidou.

Diferenciální diagnostika a komorbidita

Diferenciální diagnóza proti *lehké depresivní poruše* je zřetelná v jediném kritériu – délce trvání poruchy. Jinak jsou příznaky téměř totožné. Při střední a závažné depresi je již odlišení jednodušší – epizody jsou zpravidla odděleny normálním fungováním, jsou hlubší a mají vyjádřený soma-

Obrázek 1. Schématické znázornění průběhu dystymie a dvojí deprese

tický syndrom. Oproti *depressivní poruše* je porucha nálady nehluboká, ale zato trvalá, nekolísá v epizodách. Neradostná trudnomyslná nálada trvá celá léta, jen málokdy je krátké období, které je radostnější. Spíše než o poruchu emocí jde o poruchu kognicí (myšlenek a postojů) – pacienti vyjadřují pesimistické postoje k sobě i světu, obviňují se, zdůrazňují své nezmary a neschopnost, přesto je na rozdíl od deprese změna nálady mělká.

Proti *depresi jako reakci na předchozí stresující událost* je odlišení obtížné, pokud reakce trvá déle než dva roky. Zpravidla je však dobře identifikovatelná stresující událost (úmrtí blízké osoby, rozchod, stěhování, ztráta zaměstnání nebo jiná důležitá životní ztráta). Vesměs však adaptační reakce odeznívá za kratší dobu. Pokud se depresivní příznaky objeví ve dvou měsících následujících po ztrátě blízké osoby a jejich trvání nepřesáhne toto období, jsou obecně uznávány jako důsledek zármutku. U dystymie se kromě dlouhého trvání však navíc často objevují pocity viny, přehnané pocity zbytečnosti, snížené sebevědomí, dumání nad tím, co člověk

měl a neměl udělat v kritické době. Patologický dystymický smutek na rozdíl od nepatologického zaplaví všechno. Bývá horší ráno a dopoledne.

U *generalizované úzkostné poruchy* jsou v popředí obavy a starosti, nikoliv pesimistické vize do budoucnosti. Pacient je více napjatý, má řadu vegetativních příznaků, je však často čilý, nabuzený a jen zřídka prožívá anhedonii nebo smutek, pokud zároveň neprožívá komorbidní depresi nebo dystymii.

Diferenciální diagnóza proti *depressivní poruše osobnosti* je velmi obtížná, pokud vůbec jde o odlišné entity. Snad je rozdíl v tom, že u dystymie je patrná lehká depresivní nálada a objevují se ranní pesima a mírné tělesné příznaky deprese, ztráta zájmu o sex, plačtivost, zatímco depresivní porucha osobnosti tyto příznaky nemívá. Rozlišení však nebude až tak důležité, protože léčebné přístupy jsou téměř identické – jediný rozdíl je rychlejší reakce na antidepresiva u dystymie.

Chronickými depresivními rozladami mohou trpět lidé trpící dalšími *poruchami osobnosti*; nejčastěji hraniční (3),

Tabulka 2. Důležité farmakologické studie u dystymie

léky	typ studie	počet pacientů	trvání studie	výsledky	citace
fluoxetin 20–60 mg (Ø 31 mg) trazodon 50–350 mg (Ø 240 mg)	otevřená se zkřížením	12 8	3 měsíce 5 měsíců	6 pacientů z fluoxetinových a 4 z trazodonových se výrazně zlepšili po 3 měsících	Rosenthal a spol. 1992
fluoxetin 20–60 mg (Ø 33 mg) placebo	randomizovaná, dvojité slepá	19 16	8 týdnů	respondenti: 10 fluoxetinových a 3 na placebo	Hellerstein a spol. 1994
fluoxetin 20–60 mg	otevřená	52	6 týdnů	73 % respondentů	Ravindran a spol. 1994
fluoxetin 20–40 mg	jednoduše kontrolovaná u seniorů	21	13 týdnů	75 % ze 12, kteří dokončili, byli respondenti	Nobler a spol. 1994
sertralin amitriptylin	randomizovaná, dvojité slepá;	16 13	6 týdnů	respondenti: 85 % na sertralinu a 100 % na amitriptylinu	Lee a spol. 1994
moclobemid 600 mg imipramin 200 mg placebo	dvojité slepá	105 105 105	12 týdnů	moclobemid a imipramin významně lepší než placebo, (67 % a 68 % respondentů na aktivní látce proti 31 % na placebo) moclobemid výrazně méně nežádoucích účinků proti imipraminu	Versiani a spol. 1994
amisulprid 50 mg imipramin 100 mg placebo	dvojité slepá	73 73 73	6 měsíců	Amisulprid a imipramin signifikantně lepší než placebo (72 % v. 69 % v. 33 % responderů)	Leclercq a spol. 1997
venlafaxin 75–225 mg	otevřená klinická	17	9 týdnů	14 pacientů se výrazně zlepšilo	Dunner a spol. 1997
amisulprid 50 mg fluoxetin 20 mg lorazepam 3 mg	randomizovaná kontrolovaná		8 týdnů	amisulprid a fluoxetin byly významně účinnější než lorazepam	Bogetto a spol. 1997
amisulprid 50 mg fluoxetin 20 mg	dvojité slepá multicentrická	139 129	12 týdnů	oba léky účinné (63 % v. 54 % respondentů) amisulprid měl rychlejší nástup účinku	Smeraldi 1998
mirtazapin 15–45 mg	otevřená klinická	15	10 týdnů	11 pacientů se významně zlepšilo	Dunner a spol. 1999
amisulprid 50 mg amineptin 1 200 mg placebo	dvojité slepá multicentrická	104 111 108	12 týdnů	amisulprid a amineptin byly signifikantně účinnější než placebo (63 % v. 64 % v. 33 % respondentů)	Boyer a spol. 1999
amisulprid 50 mg amitriptylin 75 mg	dvojité slepá multicentrická	165 85	6 měsíců	oba léky účinné (60 a 62 % respondentů)	Ravizza a spol. 1999
amisulprid 50 mg sertralin 50–100 mg	dvojité slepá multicentrická	156 150	12 týdnů	oba léky účinné (82 a 69 % respondentů), amisulprid měl rychlejší nástup účinku a byl signifikantně účinnější	Amore a spol. 2001
bupropion SR 300–400 mg	otevřená klinická	21	8 týdnů	71 % respondentů na léčbu	Hellerstein a spol. 2001

histriónskou, narcistickou, závislou a vyhybavou poruchou osobnosti. Pokud nejde o komorbiditu (která je relativně častá), porucha nálady není u poruch osobnosti trvalá, spíše souvisí se zevními stresovými vlivy (zejména problémy ve vztazích).

Poruchy nálady způsobené celkovým zdravotním stavem. Dystymie může být také spojená se souběžným tělesným onemocněním. To platí zejména pro starší lidi. Dystymie může navazovat na ischemickou chorobu srdeční, vysoký krevní tlak, mozkovou příhodu, Parkinsonovou chorobu, epilepsii, cukrovku, revmatismus, sníženou činnost štítné žlázy, některá autoimunitní onemocnění, jako je lupus erythematosus, nádory, apod. Dystymie může také zhoršovat průběh těchto onemocnění jak biologicky, tak zhoršenou spoluprací při léčbě. Někdy dystymie navazuje na bouřlivé hormonální změny po porodu či v klimakteriu.

Poruchy nálady navozené chemickými látkami. Někdy je těžké odlišit, co předcházelo, protože u pacientů trpících dystymii dochází často k sekundárnímu abúzu návykových látek a etiopatogenetické příčiny mohou být podobné. Častěji se chronická depresivní nálada objevuje u abúzu alkoholu, psychostimulancií, benzodiazepinů a dalších.

Na dystymii mohou *nasedat* depresivní epizody (dvojitá deprese) a dystymie může být reziduem po depresivní epizodě. Diagnóza dystymie může být uznána po depresivní epizodě jen tehdy, když se dystymie objevila před depresivní epizodou (žádná depresivní epizoda během prvních dvou let trvání dystymie) nebo když depresivní porucha zcela ustoupila (alespoň na dva měsíce) před vznikem dystymie.

Léčba dystymie

Léčba dystymie byla po dlouhá léta považována za doménu psychoterapie, protože klinický obraz byl chápán jako důsledek neurotického vývoje osobnosti. Vzhledem ke změnám diagnostických kritérií a nedostatku studií však účinnost psychoterapie není zatím dostatečně ověřena.

Farmakoterapie

Medikamentózní léčba je podobná, jako u depresivní poruchy. Účinné jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy (RIMA), i tricyklická antidepresiva (TCA) (přehled viz 6, 29) a předběžné nálezy svědčí i pro efektivitu venlafaxinu (9), mirtazapinu (Dunner a spol. 1999) a bupropionu (Hellerstein a spol. 2001). Výsledky kontrolovaných studií ukazují jasně větší terapeutickou účinnost antidepresiv ve srovnání s placebem (viz tabulka). Je však obtížné říci, které antidepresivum je neúčinnější – 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 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 do 6–8 týdnů podávání. 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.

Nejvíce ověřen je v kontrolovaném výzkumu efekt *amisulpridu*, atypického neuroleptika, které v nízkých dávkách zvyšuje dopaminergní neurotransmisi v nucleus accumbens (5). Amisulprid v nízkých dávkách blokuje presynapticky selektivně D₂ a D₃ autoreceptory; zvyšuje tedy dostupnost dopaminu v synaptické štěrbině a má antidepresivní efekt, ve vysokých dávkách blokuje i postsynaptické receptory a má antipsychotický účinek (34). 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 zácpy (5,3 %) (tabulka 2).

Literatura bude uvedena u druhého dílu.