

Anhedonie – nežádoucí účinek, reziduální symptom nebo známka stability?

Dvoukazuistika a teoretický rozbor

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Med Avante Inc. A-Shine s. r. o.

Anhedonie je základním symptomem deprese a řady dalších psychiatrických poruch, jako je schizofrenie, závislosti a další. Anhedonie může být také považována za reziduální symptom depresivní poruchy. Jako reziduální symptom by měla být léčena, protože může znamenat riziko budoucího zhoršení stavu. Někteří pacienti (většinou léčení SSRI) popisují strach z emocí. Považují např. dojetí za slabost a riziko dalšího rozvoje deprese. Na dvou kazuistikách poukazujeme na rozhodování s ohledem na preference pacienta. Je zdůrazněn rozdíl mezi SSRI a agomelatinem.

Klíčová slova: anhedonie, SSRI, agomelatin, depresivní porucha.

Anhedonia – adverse effect, residnal symptom or a sign of stability?

Anhedonia is the core symptom of depression and several other psychiatric disorders such as schizophrenia, substance abuse etc. Anhedonia could be taken into consideration as residual symptom of depression as well. As residual symptoms should be treated, because of risk of worsening in the future. Some patients, mainly long term SSRI's treated, refer to fear of feeling emotions. They consider emotions being weakness and risk of repeated development of depression. Decision making has been shown in two case-reports with respect to patient evaluation. Difference between SSRI's and agomelatine has been emphasized.

Key words: anhedonia, SSRI, agomelatine, major depression.

Psychiatr. praxi 2013; 14(4): 164–166

Úvod

Zvolili jsme tento poněkud provokativní název poněkud netradičně. Důvodem byla návštěva 2 pacientek v krátkém sledu, tedy i forma sdělení bude netradiční. Na příkladu dvou pacientek s podobnými potížemi si ukážeme, jak rozdílných významů pro plánování léčby depresivní poruchy může nabývat anhedonie.

Anhedonie má v historii celou řadu konceptů a prolíná se v celé řadě psychiatrických onemocnění od organických poruch, schizofrenie až po poruchy osobnosti. Zatímco v léčbě depresivních poruch zájem o ni dříve upadal, s příchodem nových preparátů (s lepším působením) se o anhedonii znovu začíná hovořit.

Anhedonie je neschopnost prožívat kladné emoce a city, neschopnost těšit se a radovat se, zkráceně neschopnost potěšení (1). Je jádrovým projevem deprese (2). V současné době v léčbě převládají antidepressiva ovlivňující primárně monoaminergní přenos, zejména SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Pacienti léčení SSRI často popisují neschopnost pláče (nelze přímo zaměňovat za efekt na spastický pláč), ale i dalších projevů, které sami nebo okolí vnímají negativně (překvapení, zlost, strach). Typický je pokles motivace a pocity změny osobnosti při poklesu pozitivních a někdy i negativních emocí (3). Je otázkou, nakolik je pro tyto projevy společný mechanismus se zná-

mou a častou ztrátou sexuálního zájmu. Snížení až ztráta sexuálního zájmu a potěšení je popisováno nejen u SSRI, depresivních poruch, ale i u stavů, které se vnitřním prožitkem (a některými biologickými projevy) depresi blíží (chřipka, porucha imunity). Společným jmenovatelem je pravděpodobně zvýšení cytokinů zánětu IL-1β a TNF-α (4). SSRI jsou v poslední době spojovány s nežádoucím účinkem emoční oploštělosti (včetně anhedonie). Tyto projevy se vyskytují cca u 20 % pacientů a po vysazení SSRI mizí (5). Anhedonie je jádrovým symptomem deprese, je přítomna až u 95 % depresivních nemocných (6).

Kazuistika 1

33letá pacientka přišla na doporučení známé. Pacientka byla již 14 let léčena pro depresivní poruchu spojenou s generalizovanou úzkostnou poruchou. Potíže začaly v počátku dospělosti. Pacientka se popisuje jako nesmělá, zakomplexovaná, nicméně byla schopná v budoucnu opakově navázat partnerský vztah. První potíže popisuje jako vyústění stresujícího domácího prostředí (jedináček), ze kterého po ukončení SŠ zdravotní odešla. Popisuje vztahy v rodině jako chladné, zlé, opakované hádky, s rodinou se vlastně přestala stýkat. Prvotní uspokojení vystřídal po několika měsících pozvolný nástup úzkosti, za dříve než 1 rok se přidala depresivní rozlada.

V 19 letech první dostala od praktického lékaře dosulepin (pravděpodobně 75 mg denně). Špatně jej snášela, cítila sucho v ústech, nepříjemné pocity po těle, které nebyla schopna zpětně popsat. Přestože došlo ke snížení projevů, lék záhy vysadila. Zlepšení přetrvávalo ještě necelý měsíc, ale pacientka se bála k lékaři znovu. S navázáním partnerského vztahu přišlo zklidnění, ale uvědomovala si, že jen v přítomnosti blízké osoby, potřebovala ujišťovat. Masivní zhoršení stavu nastalo po prvním porodu v 21 letech. Psychiatrem byl nasazen fluoxetin 20 mg denně s částečným efektem, cítila se klidnější, byť si potíže uvědomovala stále. Po vysazení fluoxetinu po 1 roce došlo k návratu potíží, medikace tedy dále pokračovala ve zvýšené dávce 40 mg denně. Pacientka se cítila lépe, ne zcela dobře. Přetrvávaly úzkosti a nepříjemné představy z budoucnosti, následně depresivní rozlady.

K dalšímu zhoršení došlo po druhém porodu (24 let), tehdy byl fluoxetin po dobu těhotenství vysazen, několik týdnů po porodu došlo k rozvoji masivní úzkosti s místy až ruinačními představami. Pacientka byla podpořena rodinou manžela, znovu nasazeno 40 mg fluoxetinu. Stav se zlepšil, ale přetrvávala stále hlavně úzkost a pocity insuficience (nebude se schopna postarat o dítě, bude se mít špatně, nebude mít lásku) a depresivní rozlady se ztrátou zájmu, poklesem energie, snížením sebedůvěry a výčitkami, ne-

chutenstvím a poruchami spánku. Medikace byla změněna na sertralin, 1x zvýšena dávka a krátce poté byla pacientka hospitalizována v psychiatrické léčebně mimo místo bydliště.

Pacientka byla propuštěna s medikací kломipramin 150 mg, diazepam 20 mg. Dle jejích slov „jí to bylo jedno“, byla unavená, ale již začala lépe spát. Péči o dítě zvládala s pomocí rodiny. Stěžovala si opět na sucho v ústech únavu, otupělost, úzkosti se připomněly jen někdy, depresivní náladu nevnímala. Ambulantní psychiatričkou byla medikace postupně zaměněna za venlafaxin (26 let), dávky se dle stavu pohybovaly mezi 150–225 mg denně. Navíc užívala bromazepam, původně až 9 mg, ale během několika měsíců snížila dávku na 3 mg denně. Od té doby se medikace měnila jen v dávkách podle situace, pacientka opakovaně prodělala individuální psychoterapii, cítila, že potřebuje ukončit komplikované vztahy v rodině tímto způsobem. Přesto přetrvávala v mírném projevu zejména úzkost při vypjatějších situacích.

Na první návštěvě pacientka popisovala, že se cítí dobře, ale zvažuje, zda již není čas změnit léčbu, kterou by mohla po několika dalších letech vysadit. Cítila se úzkostná asi 1–2x týdně po dobu cca 1 hodiny, vždy na konkrétní podnět (změny v práci, časová tíseň apod). Uváděla, že by chtěla být zcela bez úzkostí a „jako dříve“. Podrobným rozhovorem jsme došli k tomu, že vlastně vždy byla úzkostnější a jedním z podstatných rozdílů je, že nyní se cítí otupělá. Nedokáže se úplně přirozeně rozesmát, být šťastná „naplno“, vše jakoby ji těšilo jen napůl. Příkladem také například bylo, že ji nerozplácí film jako dříve. Na dotaz toto ale hodnotila jako pozitivní faktor, pokud by se byla schopná častěji dojmout, rozplakat, vnímala by to jako riziko. Přestože to pro ni bylo dříve přirozené. Při popisu veselých událostí si uvědomila zvláštní pocit, že být zcela bez kontroly (při vysněném pocitu štěstí) pro ni představuje také riziko, skrytou obavu z návratu potíží. V takovou chvíli se na sebe více zaměří a „dává si pozor“.

RA: otec má hypertenzi, matka zcela zdráva, v rodině nebyly psychické choroby, o kterých by pacientka věděla.

OA: běžné dětské nemoci, apendektomie v 14 letech, zlomenina v oblasti kotníku v 15 letech, snížení funkce štítné žlázy při obou těhotenstvích, následně bez potřeby léčby.

Závěr a zdůvodnění: Pacientka zažila první projevy již v adolescenci, v popředí byly pocity ohrožení, fixace na blízké osoby. Můžeme se domnívat, že nedostatek blízkosti v období vývoje mohl mít význam pro její větší potřebu

blízkosti (příjemné osamostatnění, ale zároveň po čase zhoršení) a zároveň obtížné zpracování vztahů s ostatními lidmi v současnosti. Opakované psychoterapie byly spíše příjemné, zlepšení v průběhu psychoterapie (včetně pochopení řady vnitřních procesů) bylo vždy jen omezeně přenosné do dalšího života.

Pacientka popisovala útlum, ale zároveň si byla vědoma, že vyšší prožívání emocí bylo vždy spojeno s rizikem. Nejen úzkostnost, ale i radost byly vnímány jako potenciálně ohrožující, jako známka fragility. Vzhledem k průběhu nemoci je vysoké riziko návratu potíží.

Jakkoli můžeme nahlížet otupělost v tomto případě jako zejména nežádoucí účinek SSRI, je pacientkou přijímána kladně. Při výkyvech v medikaci (nedostatečná zásoba léku v minulosti) si byla vědoma nižší otupělosti. Pacientka také popisovala velmi nízkou sexuální touhu. To jí ale nevadilo.

Anhedonie je zde tedy pravděpodobně hlavně farmakogenní, ale přestože si na ni pacientka stěžuje, je vnímána většinou kladně. Pacientka po zvážení situace se rozhodla ponechat stávající léčbu SSRI.

Kazuistika 2

42letá pacientka se dostavila do ambulance na doporučení sousedky, která dříve docházela. Jedná se o pacientku léčenou pro depresi od svých 34 let. V období rozvodu cítila, že situaci nezvládá, nemohla spát, měla nechutenství, byla depresivní a vyčítala si chyby, co mohla udělat lépe. Po nasazení citalopramu 20 mg cítila úlevu až po několika týdnech (čekala, že to bude dříve). Lék vysadila po půl roce, po dalším zhruba měsíci došlo ke zhoršení stavu do stejné podoby jako předtím, toto dále progredovalo. Pacientka si znovu nechala nasadit citalopram 20 mg a stav se opět postupně zlepšil. Cítila se mnohem klidnější, vyrovnaná a v léčbě pokračovala. Od té doby setrvala užívat dávky 20 mg. Stav byl stabilní s drobnými výkyvy v náročnějších situacích, kdy zvládala sama péči o 2 děti. Psychoterapeutickou péči, aerobní cvičení, synchronizaci denních rytmu ani jiný druh léčby psychiky nezkoušela.

Na první návštěvě pacientka udávala, že důvodem změny (léky jí psal léta praktický lékař) a návštěvy zde, je touha něco změnit. Uvědomuje si, že se obává vysazení, ale zároveň jí její rodina, hlavně sestra, říká, že je jiná, že se změnila, není tak radostná jako bývala dříve. Sama uvádí, že původně byla spíše mírně impulzivní, radostná, nyní vnímá, že je sice odolná, ale zároveň se cítí jakoby bez citu. Na přímý dotaz stran prožívání například filmů nebo

jiných potenciálně emočně náročnějších situací udává, že toto dříve prožívala velmi intenzivně, ale již dlouho ne. Zájem má stále, cítí dojetí, ale není ho schopna prožít naplno. Stejně tak s dětmi by chtěla více prožívat jejich běžné radosti i starosti, přestože si uvědomuje, že jistý odstup je užitečný a praktický. Stejně prožívání popisuje i v novém partnerském vztahu. Má přítele ráda, ale nedokáže cit úplně prožít, procítit. Sexuální život spíše akceptuje, než iniciuje.

RA: otec zemřel na karcinom plic, matka má hypertenzi, pravděpodobně mívala také drobnější psychické potíže, v rodině nebyly jiné psychické choroby, o kterých by pacientka věděla.

OA: běžné dětské nemoci, mírná obezita od asi 25 let postupně, diabetes II. typu na dietě plně kompenzovaný, užívá antikoncepci, alergie popírá.

Závěr a zdůvodnění: Pacientka byla léčena od dospělosti. Ke zhoršení došlo po brzkém vysazení antidepresiva (v té době doporučovaná délka profylaxe) pouze 1x. Jinak byla pacientka ve stabilním stavu. Úzkost nebyla dominující ani předcházející projev. Pacientka byla vždy schopna se zajistit, přes místy komplikované vztahy byla schopna prožívat blízkost, nevnímala ji jako ohrožující.

Ani při předchozím ukončení léčby pacientka nepopisovala zvýšení emočních prožitků, míra anhedonie při snížení vlivu SSRI byla stejná. Současné sexuální prožívání je pro ni nepříjemné, chtěla by mít život jako v minulosti. Také si často uvědomuje, že bývala schopna intenzivnějšího emočního prožitku v minulosti než nyní například s dětmi. Chce situaci změnit.

Anhedonie u této pacientky může být součástí vlivu SSRI, může se ale jednat i o reziduální symptom deprese. Z obou důvodů je smysluplné uvažovat o změně léčby, která by byla potenciálně účinnější a méně zatížená anhedonií jako vedlejším projevem. Pacientka chce změnu a od posledního zhoršení uplynula dostatečně dlouhá doba.

Pacientce byla léčba změněna za agomelatín, byl navýšen na 50 mg denně v jedné dávce. Pacientka udávala už po 3 týdnech zvýšení vnímání emocí (film v TV), toto dále postupně pokračovalo až do současnosti, tedy dalších 12 týdnů. V současnosti pacientka popisuje vyšší prožívání emocí i zlepšení sexuální apetence. Předpokládá ještě další možné zlepšení stavu.

Teorie

Hedonické prožitky souvisí se schopností prožitku odměny, sdílají tedy i podobné neurobiologické souvislosti. Anhedonie se ve své bio-

logické reprezentaci (jiné neuronální okruhy, transmytery) liší od jiných jádrových symptomů deprese, jako je porucha koncentrace a spánku. Naopak blízko stojí symptomy s podobnou manifestací, kde je důležitý prožitek uspokojení (chuť jídla, sex, zájem...), motivace. Projevy ale nelze takto rozlišit přesně, vzájemně spolu souvisí.

Léze dopaminergních drah (7) vedla k anhedonii. Anhedonie pozitivně korelovala s ventromediálním prefrontálním kortexem a negativně s amygdalou (8). Funkční zobrazení mozku potvrzuje roli dopaminergních drah v narušení odměny při anhedonii (9). Nedostatečná dopaminergní aktivita dráhy ventrálního tegmentu, limbického systému, nucleus accumbens a amygdaly je pravděpodobnou příčinou anhedonie u deprese, ale i například závislosti nebo schizofrenie (6). Z pohledu SSRI je rozdíl mezi akutním podáním a dlouhodobým podáváním. Zatímco po jednorázovém podání bylo zaznamenáno snížení dostupnosti striatálních D2 receptorů (10), dlouhodobé podávání fluoxetinu inhibuje dopaminergní funkce ventrálního tegmentálního arey (11).

Účinná antidepresiva typu SSRI jsou užívána napříč celým spektrem depresivních poruch. Zároveň ale máme k dispozici důkazy, že v léčbě redukovaných pozitivních afektů (anhedonie) jsou účinnější dopaminergní látky (12). Srovnáme tyto nálezy například s léčbou dysthymních pacientů. V případech, kdy dominuje redukovaný pozitivní afekt (anhedonie nebo sexuální dysfunkce), bychom měli již na počátku zvažovat užití vhodnějšího léku. Například zmíněný agomelatin by měl zvyšovat dopaminergní aktivitu bloádou 5TH-2C, efekt byl

potvrzen i ve 2 studiích. V otevřené studii ke snížení nejen deprese a anxiety, ale i anhedonie, 60 % pacientů dosáhlo remise onemocnění (13). V randomizovaném srovnání agomelatinu (25–50 mg) s venlafaxinem (75–150 mg) byla snížena deprese i úzkost oběma antidepresivy, ale jen agomelatin významně redukoval anhedonii (SHAPS $p < 0,05$) (14).

Otázkou do budoucna je situace v léčbě dalších nedeprativních okruhů pacientů s podobnými projevy. Například u závislých pacientů se často nejedná o depresi v pravém slova smyslu, ale spíše o neschopnost prožitku odměny, uspokojení. Toto je ještě umocněno snížením nebo odejmutím látky, která (lecdy jako jediná) způsobovala masivní odměnu. Proti ji také přes rozumový nesouhlas pacient užíval. SSRI zde mohou být jen chabou pomocí.

Další skupinou pacientů jsou lidé s diagnózou schizofrenie. I zde jsou často podávána SSRI, přestože důkazy pro smysl jejich užívání jsou chabé (12). Stejně tak psychoterapeutická péče by měla být více zaměřena na léčbu redukovaného pozitivního afektu. Cílem je pomoci najít uspokojení, zvýšit prožitek a pomoci znovu začít vnímat pocity, které jsou pro většinu populace zcela normální a běžné. Cestou může být řada metod se zaměřením na aktuální prožitek a jeho další zpracování.

Literatura

1. Hartl P. Psychologický slovník, Nakladatelství Budka, Praha 1994.
2. Snaith P. Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology. *Psychol Med* 1993; 23: 957–966.
3. Price J, Cole V, Goodwin G. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 211–217.

4. Song C, Leonard BE. *Základy psychoneuroimunologie* John Wiley & Sons Ltd 2000, český Artax 2002: 275.

5. Padala P, Padala K, Monga V, et al. Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy. *An n Psychother* 2012; 46, e8.

6. Dichter G. Anhedonie in inupolar major depressive disorder: A review. *Open Psychiatr J* 2010; 4: 1–9.

7. Miller MJ, Vorel SR, Tranguch AJ, et al. Anhedonia after selective bilateral lesion of the global pallidus. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 785–788.

8. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 843–853.

9. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1228–1236.

10. Smith GS, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, Eidelberg D. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) modulation of striatal dopamine measured with [¹¹C]-raclopride and positron emission tomography. *Synapse* 2009; 63(1): 1–6.

11. Prisco S, Esposito E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brit J Pharm*, 2009; 116(2): 1923–1931.

12. Janů L, Racková S. Léčba deprese pacientů se schizofrenií. *Psychiatr. pro Praxi*, 2008; 9(4): 160–163.

13. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, De Berardis D, Conti CM, Acciavatti T, Cornelio M, Martinotti G. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011; 25(1): 109–114.

14. Martinotti GSepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, Onofri M, Janiri L, Di Giannantonio M. Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder. A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 487–491.

Článek doručen redakci: 3. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 14. 10. 2013

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Med Avante Inc.

A-Shine s.r.o.

Smrková 23, 312 00 Plzeň

lubos.janu@seznam.cz