
KAZUISTIKA

Potíže s kauzalitou: Podíl halucinogenů, antidepresiv a isotretinoinu na rozvoji deprese a suicidálního chování

Vimmer M.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha,
přednosta prof. MUDr. J. Raboch, DrSc.

SOUHRN

Kazuistika pojednává o vzácném případě depresivní poruchy indukované více substancemi u pacienta s persistující halucinogenovou poruchou vnímání. Zvažována je role isotretinoinu (léku proti akné) a medikace antidepresivy skupiny SSRI v rozvoji deprese a suicidálního jednání pacienta.

Klíčová slova: deprese, suicidalita, flashbacks, schizotypní porucha, isotretinoin, fluoxetin, SSRI, substancemi navozená porucha nálady.

SUMMARY

Vimmer M.: Trouble with Causality: Contribution of Hallucinogens, Antidepressives and Isotretinoin to Development of Depression and the Suicidal Behaviour

The case report concerns a rare condition of combined substance induced mood disorder with depressive features in patient with hallucinogen persisting perception disorder. Suspected role of isotretinoin treatment of acne and SSRI antidepressive medication in outbreak of major depression and the suicidal behaviour of the patient is discussed.

Key words: depression, suicidality, flashbacks, schizotypal disorder, isotretinoin, fluoxetine, SSRI, substance induced mood disorder.

Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 1, pp. 27–31.

ÚVOD

Koncem března 2004 byl přijat k hospitalizaci na Psychiatrickou kliniku 1. LF UK a VFN v Praze 20letý muž po úmyslné otravě léky a alkoholem.

Vysoký, štíhlý, trvale shrbený student vysoké školy zanedbaného zevnějšku, s vyhýbavým pohledem a tichým hlasem, na první pohled poutal pozornost nápadně suchou kůží a rozpraskanými rty. Vyšlo najevo, že se jedná o průvodní jev léčby přípravkem Roaccutane, který pacient užíval proti akné. Preparát přestal užívat asi dva dny před hospitalizací, když si matka pacienta přečetla v příbalovém letáku, že lék může způsobovat depresi. Léčebnou kúru ukončil úspěšně, akné zmizelo.

Pacientova zdravotní historie tělesných onemocnění byla prostá pozoruhodností. Vážně nestonal od dvou let věku, kdy prodělal febrilní křeče. V rodinné linii předků otce i matky pacienta bylo známo několik dokonaných sebevražd. Oba rodiče, se kterými pa-

cient sdílel domácnost, byli před lety psychiatricky ambulantně léčeni. U matky se rozvinula deprese po akutní operativně řešené cévní mozkové příhodě, současně užíval antidepresiva také pacientův otec. Pacientovy dvě sestry, starší i mladší, byly dosud zdravý.

Pacient svůj pokus o sebevraždu vysvětloval jako vyústění vleklého nepříznivého vývoje. Býval veselý a bezstarostný, všechny bavil, ale „...ze dne na den ztratil smysl života. Ví, že si to zavinil sám“ v době, kdy na gymnáziu kromě hašiše asi půl roku o víkendech pravidelně užíval *LSD tripy* (lysergamid napuštěný v papíru). „Zpočátku to bylo super, objevoval skutečnou realitu, viděl hloub a poznával sebe. Všechno se změnilo, když zažil bad trip.“

Ačkoli LSD už nikdy potom nevezal, svírá ho od té doby tíseň a špatná nálada. Párkrát potom zkusil „houbičky“ (psilocybe), 1-2x ročně si zakouří marihuanu a velmi zřídka pije pivo, ale na jeho stavu to nic nemění. „Nedokáže se bavit jako ostatní.“

Svůj den pacient popsal: „Ráno si připadá, jako-

by mu tělo nepatřilo. Když mluví, jako kdyby za něj mluvil někdo cizí. Během dne pocitu odcizení ubývá, ale tím víc na něj doléhá tíseň zvenčí. Vnímá proměny odstínů a tvarů, „které nikdo jiný nevidí.“ V kořenech stromů se před ním hýbou živé choboty, ve spadném listí rozeznává lidské tváře. Z masek automobilů cítí agresivní emoce. Připadá si jako v kocovině a raději nechodí ven. Lepší je to v létě, když je všude světlo, anebo za úplné tmy či v zimě na sněhu, když mizí rušivé detaily. Vyhýbá se i tomu, co by ho snad bavilo, protože se bojí, jaké pocity na něj padnou z okolí. Pak se doma nudí a vyčítá si, že je líný. Žije v začarovaném kruhu. Ví, že všechno to podivné, co vnímá, je nereálné, ale nedokáže se neodbytých pocitů zbavit. Má strach, že není normální.“

Situaci, do které se pacient dostal, hodnotil: „Všechno mu připadá bezcenné. Nemá žádné zájmy. Roky života promarnil. Všechny zklamal. Neuspěl ve zkouškách na umělecké výtvarné školy. Tak studuje z nouze 2. ročník architektury. Vždycky všechno zkazil. Je bezvýznamný ... Chce jen spát a zapomenout na problémy.“

Nemá chuť k jídlu a nejí, protože si to nezaslouží. Od Vánoc zhubnul 15 kg. Zjistil, jak příjemné je nebýt, ... ale děsí se toho. Stále o sobě pochybuje: Váhá jestli to nehraje, že se možná do něčeho stylizuje...?“

Nejhůř se cítil poslední 2 týdny. Matka si změny všimla a přiměla ho jít k praktickému lékaři. Ten vyšetřil hormony štítné žlázy (nález v normě) a předepsal Deprex. Pacientovi bylo stále hůř. Jezdil v domě výtahem do 14. patra a díval se dolů. Koupil si provaz. Uvědomil si, že musí překonat pud sebezáchovy.

Poslední noc před činem s ním doma nocovala kamarádka ze školy, učili se, ale „...odmítla ho ... Nikdy neměl holku. To byla poslední kapka...“ Ráno sám v bytě spolykal léky, které doma našel. Když se posleze probudil, koupil si další léky, zapil je vínem a odjel výtahem nahoru. Co bylo dál si nepamatuje. Vybavuje si až pocity trapnosti na metabolické jednotce.

Již během prvních dnů hospitalizace většina imponujících příznaků těžké depresivní epizody ustoupila do pozadí (anorexie, anhedonie, mikromanie, autoakuzace, pesimismus, suicidální ideace). Velmi rychle se zlepšila nálada a pacient se na oddělení aktivizoval. Při pravidelné medikaci mirtazapinem do dvou týdnů vymizely ranní depersonalizační a derealizační senzací. Synestetické iluze a pseudo-halucinace s anxiózním a dysforickým afektivním doprovodem, které pacientovi bránily vyjít ven mimo kliniku, ztrácely na významu při komedikaci quetiapinem.

Provedená zobrazovací vyšetření (CT a následně MRI mozku) ukázala arachnoidální cystu ve střední lební jámě vlevo. Nález je považován za klinicky irelevantní. EEG záznam spadl do rozmezí širší normy.

V hodnocení komplexního psychologického vyšetření byla shledána porucha v emoční i kognitivní ob-

lasti. Myšlení se zde jeví schizomorfně disponované, se zvýšenou paranoidní apercepcí a sklonem k neadekvátním úsudkům a vykazující nedostatečnou realitní kontrolu, se známkami selektivního funkčního oslabení při intelektové výkonnosti v pásmu mírného nadprůměru (IQ 117). Vyšetřující psychologka usoudila na rozvoj psychózy schizofrenního okruhu.

Nicméně během měsíc trvající hospitalizace nebyly jádrové a nepochybné příznaky schizofrenie zaznamenány. Důvodů pro stanovení diagnózy schizofrenie se nedostávalo ani zvenčí. Proběhlá epizoda byla tedy diagnosticky uzavřena jako těžká depresivní fáze u schizotypní osobnosti. Při dimisi byl ordinován quetiapin 200 mg a mirtazapin 45 mg na noc.

Pacient od propuštění zůstává v ambulantní péči PK VFN. Po dobu následujících 2 let sledování si pacient pravidelně na podzim a zjara stěžoval na úzkostně prožívané iluze. Při pravidelné medikaci, která byla postupně omezena na monoterapii minimální dávkou ziprasidonu, již však tyto obtíže významně nelimitovaly pacientovy aktivity. Nálada neklešala do depresivní hloubky, spíše situačně oscilovala v poli dystymie. Dříve jakoby alexithymní pacient je v důvěrnějším terapeutickém kontaktu schopen všimnout si a sdělovat prožívané souvislosti proměn duševního rozpoložení s aktuálními vztahovými problémy.

Přelomovou událostí se stalo přijetí pacienta na AVU, obor malba. Odtud je pacient – umělec se svojí denní náplní převážně spokojen a v oboru se realizuje.

DISKUSE

Významnou úlohu v pacientově psychopatologii pravděpodobně sehrály 3 skupiny substancí: halucinogeny (LSD), event. kanabinoidy, isotretinoin (retinoid, lék proti akné) a fluoxetin (antidepresivum skupiny SSRI).

Flashbacks – přetrvávající poruchy vnímání

Subjektivně prvořadě pacientovy obtíže přetrvávající od doby, kdy excesivně užíval halucinogeny, lze označit za *flashbacks* (původně slangový výraz obecně užívaný uživateli i pečujícími profesionály), tzv. **psychotické reminiscence**.

Halucinogeny, neboli psychedelika, běžně nezanechávají dlouhodobé nebo trvalé škody na psychice uživatelů a nezpůsobují závislost. Nicméně u disponovaných jedinců mohou iniciovat afektivní, úzkostné i psychotické poruchy.

Pojem *flashbacks* popisuje fenomén opakování halucinatorních prožitků, ke kterému dochází nezávisle na aktuálním užívání halucinogenu. *Flashbacks* se mohou se vyskytovat zcela nahodile a nechtěně, jakkoli od posledního užití látky uběhla dlouhá doba. Většinou se jedná o ojedinělé a prchavé epizody, kte-

ré se výjimečně vyskytnou později než po roce abstinence od halucinogenu. Uvádí se, že zkušenost s *flashbacks* má více než 25 % někdejších uživatelů psychedelik. Obvykle nevyžadují medikaci.

Dlouhodobější výskyt *flashbacks* je vzácný, ale možný. Diagnostický systém DSM IV [1] poruchu specificky konstituuje jako HPPD - Hallucinogen Persisting Perception Disorder (kód 292.89), neboli *halucinogenová přetrvávající porucha vnímání*. Systém MKN 10 ekvivalent této poruchy bez stanovení specifických kritérií řadí mezi reziduální psychotické poruchy F 1x.70, resp. F 16.70 [2]).

Kritérii HPPD jsou [1]:

A) Opakované prožívání jednoho nebo více příznaků původně se vyskytujících při intoxikaci halucinogenem ve stavu bez souvislosti s aktuálním požitím halucinogenu (typicky geometrické vize, zdánlivé pohyby na periferii zorného pole, barevné záblesky, zvýraznění barev, halo kolem předmětů, barevné stopy a stíny zrakových vjemů, mikropsie a makropsie).

B) Tyto symptomy působí klinicky významnou nepohodu a narušení sociálního, pracovního aj. fungování.

Vylučujícím kritériem HPPD je podmínka:

C) Příznaky nejsou způsobeny jiným zdravotním postižením (organickou příčinou, infekcí), nejedná se o delirium, demenci, schizofrenii ani o hypnopompní halucinace.

Z definice vyplývá, že HPPD je definována primárně jako porucha vizuálního vnímání. Poruchy nálad nebo úzkostné poruchy navozené halucinogeny DSM IV definuje jako další specifické kategorie.

Pravděpodobně to byla právě *perzistující halucinogenová porucha vnímání*, která spoluurčila diagnostický závěr psychologického vyšetření uvedeného pacienta, který navenek opravdu schizofrenní fenotyp připomíná: Působí chladným, odtažitým dojemem. Vyjadřuje se kuse, vágně, nebo komplikovaně a stereotypně. Označuje se za introverta. Ve společnosti se cítí nesvůj, ostražitý, zranitelný, je vůči ostatním lidem podezřívavý. Preferuje samotu. Pochybuje obecně o smyslu věcí, sebe sama prožívá ne-reálně, uniká do fantazie. Je se sebou chronicky nespokojený, nedaří se mu navázat vztah k ženám. Soudobé ateoretické, operacionální psychiatrické paradigma umožňuje na základě takových charakterových rysů *připomínajících schizofrenii* klasifikovat **schizotypní poruchu (STP)**.

Autoři zkoumající komplexní koncept schizotypní osobnosti řadí **schizotypní poruchu** do trsu A poruch osobnosti, trsu *podivínů a excentriků*. Tato skupina osobnostních poruch vykazuje nejnižší incidenci komorbidní problematiky abuzu psychoaktivních substancí [3]. U vědomí toho, že **STP** mají esenciální problém vůbec navázat sociální spojení nutná k získání ilegálních drog, drogou volby u **STP** bývají (vedle nejdostupnějšího alkoholu) halucinogeny [4].

Užívání halucinogenů dává **STP** „falešný pocit kontroly, umožňuje únik z nesrozumitelné, nepřátelské reality do kontaktu s vnitřním magickým, spirituálním chaosem (transcendence), posiluje skryté přesvědčení o nadpřirozených, mimořádných schopnostech“ [5].

Nahlíženo optikou konceptuálního pojetí **STP**, je otázka příčinné souvislosti výskytu *neobvyklých poruch vnímání, somatosenzorických iluzí, depersonalizace a derealizace* [1] jako diagnostického kritéria schizotypní poruchy se zkušeností z užívání halucinogenů nepřilíš podstatná. **Halucinogenní efekt a vlastní prožívání reality se v takovém případě u STP překrývá.**

ISOTRETINOIN, SSRI, DEPRESE A SUICIDALITA

Zatímco LSD a psilocybe pacient naposledy asi 5 let před sebevražedným pokusem a kanabinoidy aplikoval jen ojedinele, ještě ve dnech bezprostředně předcházejících tentamen suicidii, resp. rozvoje depresivní poruchy, užíval Roacuttane (isotretinoin) a Deprex (fluoxetin). Deprex (fluoxetin) je antidepresivum ze skupiny SSRI (selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu), díky uvolnění preskripce a sugestivnímu obchodnímu názvu hojně ordinované také praktickými lékaři.

Roacuttane je originální preparát firmy Roche obsahující účinnou látku isotretinoin jako systémové terapeutikum těžkých forem akné (akné nodulocystica/conglobata) nebo forem akné s rizikem trvalého zjizvení, rezistentních k standardní terapii systémovými antibiotiky a lokální/zevní terapií. Indikace se v praxi dále rozšiřuje na léčbu řady poruch keratinizace, bazaliomů aj. [6]. V distribuci je v současné době již řada generických přípravků pod obchodními názvy Accutane, Amnesteem, Claravis, Sotret a jiné.

Chemickým složením isotretinoin patří mezi syntetické retinoidy. Žádoucím léčebným mechanismem isotretinoinu je potlačení funkce mazových žláz. Spektrum nežádoucích účinků isotretinoinu typicky odpovídá efektu působení vitamínu A a jeho derivátů [7, 8]. Obecně nejzávažnějším nežádoucím účinkem isotretinoinu je teratogenita, která je důvodem zvláštních preventivních opatření v populaci žen fertilního věku a zákazem podávání v těhotenství. **Jako druhý nejdůležitější okruh nežádoucích účinků jsou v oficiálních informacích o přípravku uváděny psychiatrické poruchy** [6, 9].

Od zahájení prodeje v roce 1982 je isotretinoin dermatologickou obcí oslavován jako průlomový až „záračný“ lék v léčbě těžkých forem akné [7]. Do roka po uvedení na trh se v odborné literatuře objevil první soubor kazuistik poukazující na možnou vazbu mezi užíváním isotretinoinu a rozvojem deprese [10]. Od té doby byly isotretinoinem léčeny desítky mili-

onů lidí celého světa a zpráv o jeho možném negativním vlivu na psychiku přibývá.

Aktuálně je isotretinoin v americkém (USA) registru sledování nežádoucích účinků léčiv (Adverse Event Reporting System – AERS) 5. nejčastěji zmiňovaným lékem v souvislosti s depresí [9] a stojí na 10. místě mezi léčivy spojovanými s rizikem sebevraždy – a to jako jediné nepsychotropní léčivo [11]. Největší pozornost budí případy deprese nově vzniklé během užívání isotretinoinu, respektive ústup deprese po přerušení medikace isotretinoinem, a vice versa, opětovné zhoršení afektivních příznaků při pokračování v medikaci. Po čtvrtstoletí léčby isotretinoinem však dosud žádná z publikovaných přehledových prací a metaanalýz neprokázala významnou příčinnou souvislost mezi užíváním isotretinoinu a rozvojem deprese nebo suicidálním chováním [12,13].

Kontroverze trvá z řady příčin: Předně, přesvědčivě dokumentované případy jsou vzácné. Počet dokumentovaných událostí, včetně sporných, nepřevyšuje běžnou prevalenci deprese. Obvykle chybí spolehlivé údaje o mentálním stavu pacientů před expozicí isotretinoinem a kvalifikovaná psychiatrická vyšetření v průběhu léčby jsou prováděna výjimečně. Nedostatečné jsou údaje o délce podávání a dávkování substance i době výskytu a rozvoje duševní poruchy.

Situaci komplikuje nejasná prevalence deprese u dětí a adolescentů zasažených akné. (Akné se vyskytuje až u 50 % teenagerů, 60 % z nich nepříjemná afekce přiměje k nějaké formě léčby.) Kožní onemocnění jsou současně považována za rizikový faktor pro vznik deprese [14]. Připomeňme, že doporučenou indikací isotretinoinu jsou těžké formy akné hrozící trvalými následky, což pochopitelně často doprovází duševní nepohoda. Nepřekvapí potom publicita věnovaná naopak zřejmě mnohem častějšímu zlepšení psychického stavu při úspěšné léčbě akné [14, 15].

Isotretinoin se tak stal příkladem léku podezřelého z účasti na vzniku *substancemi navozené afektivní poruchy* depresivního typu (Substance Induced Mood Disorder = SIMD, with depressive features, DSM IV kód 292.84 [1, 16]. Kategorie zahrnuje depresivní poruchy vzniklé: *a) během nebo do 4 týdnů od intoxikace nebo po odnětí substance nebo b) jsou způsobeny užíváním substance, resp. jsou jinak etiologicky nevysvětlené.* (V systému MKN-10 spadají poruchy afektivity navozené substancemi do zbytkové kategorie F 1x.8) [2]. O etiologické souvislosti lze uvažovat, pokud k rozvoji deprese došlo během podávání léčiva a naopak depresivní příznaky rychle ustoupily po přerušení medikace. Jestliže ovšem depresivní příznaky předcházely podání substance nebo přetrvávají déle než měsíc po ukončení terapie, je kauzální vliv léčiva pochybný [16].

Za těchto podmínek probíhá diskuse i o úloze antidepressiv jako potenciálních spouštěčů suicidální aktivity např. [17-20]. Předmětem sporu je především

zvýšené nebezpečí sebevraždy při užívání antidepressiv. Proto se paradoxně také tato léková skupina, jejímž vlastním účelem je léčit depresi a bránit suicidálnímu chování, ocitá na listině potenciálně rizikových farmak.

Přispěla medikace fluoxetinem dva týdny před hospitalizací v pacientově případě k rozhodnutí a provedení sebevražedného pokusu? Stačilo ke zlepšení afektivního stavu vysazení isotretinoinu?

ZÁVĚR

Otázka kauzality rozvoje psychických poruch v souvislosti s drogami a léky ve vzácných případech jako je zde uvedený, zůstává otevřená. Jisté je, že usvědčující věrohodný důkaz v podobě rozsáhlé, dvojité zaslepené, randomizované studie na téma indukce deprese a suicidality podezřelými léky nikdy podán nebude [21].

Lékaři denně rozhodují o léčbě chemicky čistými látkami, aniž vědí, jakou reakci užití léku u daného člověka vyvolá. Spolehlivě homogenizované látky mohou někdy působit nevypočitatelně atypicky. Kliničtí pracovníci sice prostřednictvím laboratorních metod získávají představu o vnitřním prostředí svých pacientů, ale vždy jen přibližnou a obecnou. Mimo umělé standardní podmínky in vitro se klinici vždy pohybují nanejvýš v rozmezí míry pravděpodobnosti. Jistota chybí. Psychiatři, ochotní naslouchat a důvěřovat, zůstávají při hledání souvislostí do značné míry odkázáni na sdílnost pacienta a jeho blízkých.

V kazuistice představený pacient s depresivními epizodami a dokonanými sebevraždami v rodinné anamnéze jeví schizotypní rysy osobnosti. Léčil se pro akné - kožní onemocnění, které samoosobě bývá deprimující. Deprese se rozvinula v podzimním období, kdy u pacienta pravidelně docházelo ke zhoršení nálady při narušeném vnímání. Ale tou dobou rovněž nastoupil zimní semestr studia, jež ho neuspokojovalo. Impulzem k sebevražednému jednání bylo další pacientovo milostné zklamání. Prima vista samotný výčet známých psychosociálních faktorů u pacienta se zkušeností deprese a sebevražedného pokusu nepůsobí nijak výjimečně.

Jestliže však registrujeme rovněž vážná varování spojená, byť raritně, se substancemi a farmaky, jimž byl pacient v kritických obdobích období exponován, je třeba zvážit význam těchto znalostí.

Pokud se konkrétnímu pacientovi přitíží po aplikaci nebo během průběžného podávání látky, kterou již nelze na základě literárních údajů považovat za nevinnou, zasluhuje klinický stav pacienta větší pozornost než statistická signifikance nezvyklého jevu. Psychické poruchy indukované substancemi (SID) prokazatelně existují a jsou také léčitelné; někdy velmi rychle, snadno a účinně - redukcí dávky nebo vysazením léčiva [22]. Uvědomění existence lá-

tek alterujících psychiku dává klinikům možnost prevence SID: v prvé řadě věnovat pozornost dynamice přítomných psychopatologických příznaků během užívání substance, všimnout si nově vzniklých poruch psychiky a se zvýšenou opatrností přistupovat k jejich možnému výskytu při medikaci v anamnesticky disponovaném terénu.

Správné diagnostice SID ovšem brání přinejmenším dvě systémové překážky, se kterými je třeba dlouhodobě počítat. Zúžující se oborová specializace s sebou nese nedostatečnou informační výměnu mezi lékaři. (Psychiatrii neznají dermatologická terapeutika a dermatologové nepoznají depresi etc.)

Psychiatrii ovšem také nemají důvod pátrat po možné etiologii deprese (či jiné psychiatrické poruchy), pokud nemají k dispozici diagnózu. Diagnostický okruh substancemi indukovaných poruch v MKN-10, na rozdíl od diagnostického systému DSM, de facto chybí.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association: DSM IV, APA, 1994, Washington D.C.
2. **Smolík, P.:** Duševní a behaviorální poruchy. Praha, Maxdorf, 2002.
3. **Nace, E.:** Substance abuse and personality disorder, managing the dually diagnosed patient, Current issues and clinical approaches. David F. O'Connell, editor. Binghamton, New York, The Haworth Press, Inc., 1990.
4. **Milkman, H., Sunderwirth, S.:** Craving for ecstasy, the consciousness & chemistry of escape. Lexington, Massachusetts: Lexington Books, 1997.
5. **Walant, K.:** Creating the capacity for attachment treating addictions and the alienated self. Northvale, New Jersey: Jason Aronson Inc., 1995.
6. www.Roche.cz
7. **Lowenstein, E. J.:** Isotretinoin made S.M.A.R.T. and simple. *Cutis*, 70, 2002., 2, pp. 115-120.
8. **O'Donnell, J.:** Polar hysteria: an expression of hypervitaminosis A. *Am. J. Ther.*, 11, 2004, 6, pp. 507-516.
9. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/accutane/default.htm>
10. **Hazen, P. G. et al.:** Depression – a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983, pp. 278-279.
11. **Wysowski, D. et al.:** An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *New Engl. J. Med.*, 344, 2001, 6, pp. 460-461.
12. **Magin, P. et al.:** Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br. J. Gen. Pract.*, 511, 2005, 55, pp. 134-138.
13. **Strahan, J. E. et al.:** Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int. J. Dermatol.*, 45, 2006, pp. 789-799.
14. **Kellet, S. C. et al.:** The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br. J. Dermatol.*, 140, 1999, 2, pp. 273-282.
15. **Antonio, J., Tallé, S.:** Acute depression caused by isotretinoin: does it exist? *J. Eur. Acad. of Dermatol. and Venereol.*, 21, 2007, 4, pp. 556-557.
16. Substance-Induced Mood Disorder With Depressive Features <http://www.emedicine.com/med/topic533.htm>
17. **Teicher, M. H. et al.:** Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry*, 147, 1990, pp. 207-210.
18. FDA Public Health Advisory: Suicidality in Adults Being Treated with Antidepressant Medications <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI200507.htm>
19. **Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K. C. et al.:** Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*, 330, 2005, 19, (7488) p. 396.
20. **Juurlink, et al.:** The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am. J. Psychiatry*, 163, 2006, pp. 813-821.
21. **Simon, G. E.:** How can we know whether antidepressants increase suicide risk? *Am. J. Psychiatry*, 163, 2006, pp. 1861-1863.
22. **First, M. B.:** Diagnostic issues in substance use disorders <http://dsm5.org/conference4.cfm>.

*MUDr. Michal Vimmer
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 00 Praha 2*