

EMOČNÍ OPLOŠTĚLOST A ANHEDONIE U DEPRESIVNÍ PORUCHY

souborný článek

Ivan Tůma

Psychiatrická klinika,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice
Hradec Králové

Kontaktní adresa:

MUDr. Ivan Tůma, CSc.
Psychiatrická klinika FN
Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: tuma@fnhk.cz

SOUHRN

Tůma I. Emoční oploštělost a anhedonie u depresivní poruchy

Antidepresiva skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) jsou často užívanými léky při léčbě deprese. Jejich užití je omezeno výskytem somatických nežádoucích účinků (např. akatázie, nauzea, průjem, sexuální dysfunkce) a paradoxně i emočních nežádoucích účinků (emoční oploštělost, anhedonie, podrážděnost). Emoční nežádoucí účinky mohou být obtížně odlišitelné od reziduálních příznaků deprese. Pacienti však mnohdy tyto příznaky jako obtíže vyvolané podávanými antidepresivy rozpoznávají. Emoční nežádoucí účinky mají negativní vliv na kvalitu života v remisi. Lékaři by se měli, při hodnocení léčby antidepresivy, nemocných aktivně dotazovat na jejich přítomnost. Lékem volby při anhedonii a emočním oploštěním jsou antidepresiva s dopaminergním a noradrenergickým účinkem – agomelatin, bupropion nebo reboxetin.

Klíčová slova: agomelatin, antidepresiva, emoční oploštělost, anhedonie.

SUMMARY

Tůma I. Emotional flattening and anhedonia in depressive disorder

Antidepressants such as the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are commonly used drugs in the treatment of depression. Their use is limited by adverse effects – physical (e.g. akathisia, nausea, diarrhea, sexual dysfunction) and emotional (emotional flattening, anhedonia). While emotional side effects may be confounded by the residual effects of depression, patients often attribute them to their medication. Emotional side effects have a negative impact on quality of life in remission. Clinicians should ask routinely about emotional side effects when they are assessing treatment with antidepressants. Dopaminergic and norepinephrine antidepressants such as agomelatine, bupropion or reboxetine are drug of choice for patients suffering from anhedonia and emotional flattening.

Key words: agomelatine, antidepressants, emotional flattening, anhedonia.

ÚVOD

Emoční (afektivní) oploštělost je charakterizována redukováným rozsahem a sníženou intenzitou emocí. V anglické literatuře jsou používány pojmy emotional flattening, blunted affect, flat affect, constricted affect. Rozdíl mezi plochým afektem (flat affect) a otupeným afektem (blunted affect) je v intenzitě redukce emocí. Zatímco plochý afekt znamená praktické chybění emoční reaktivity, otupený afekt je vyjádřen jejím snížením.

Emoční oploštělost se projevuje zúženou polaritou emocí, jejich sníženou intenzitou a nedostatečnou modulací, které vedou k nezájmu, snížení celkové aktivity a dynamogenie. Afektivní reaktivita je nevýrazná, jakoby setřelá, neměnná. Nemocní se projevují jako citově lhostejní a neúčastní.¹ Emoční oploštělost bývá příznakem organických duševních poruch, patří mezi negativní příznaky schizofrenie, provází apatické formy deprese a může být celoživotním rysem některých poruch osobnosti. Plochý afekt může být vyjádřením afektivního útlumu při reakci na akutní stres. Iatrogenně může emoční oploštělost vznikat jako nežádoucí účinek antipsychotik a některých anti-depresiv. Může mít toxický původ, je například projevem intoxikace opiáty.

Emoční oploštělost je v subjektivním prožívání často doprovázena anhedonií (snížení nebo neschopnost prožívat příjemné pocity). Odhadem 37% pacientů s depresivní poruchou trpí klinicky významnou anhedonií.² Pojem anhedonie popsal Theodule Ribot v roce 1896³ jako neschopnost prožívat potěšení. Později se stala anhedonie jedním z příznaků narušení centra odměny. Anhedonie a emoční oploštělost patří mezi základní příznaky somatického syndromu při depresivní epizodě (F32 dle MKN-10).⁴

KLINICKÉ HODNOCENÍ

Při hodnocení afektivity je nutné posuzovat emoční projev s přihlédnutím ke kulturnímu a etnickému prostředí, ze kterého pacient pochází. Je také třeba brát v úvahu farmakologickou léčbu, které je nemocný vystaven a která může vyjadřování emocí ovlivnit (antipsychotika, antidepressiva, anxiolytika, hypnotika, anestetika, opiáty). Vliv na emoční reaktivitu mají rovněž nelegální návykové látky.

Při klinickém vyšetření je patrná redukce výrazu tváře pacienta (hypomimie), snížená modulace pocitů a redukce neverbálního projevu. Nemocný se spontánně málo pohybuje, nemění pozici. Lze pozorovat snížení emočního tonu a redukci emoční reaktivity. Nemocný například nereaguje přiměřeným úsměvem ani nevyjadřuje negativní emoci. Někdy sám sděluje, že nedokáže přiměřeně intenzivně prožít emoce – jak pozitivní, tak negativní. Ke snížené schopnosti prožívat příjemné emoce se váže pojem anhedonie. Vyjadřování emocí je chudé, pacient k vyjadřování emocí málo používá mimiku a pohyby rukou i celého těla. Někdy je emoční oploštělost doprovázena chudým zrakovým kontaktem, nemocný v hovoru strnule hledí do prostoru. Tento příznak je častý u schizofrenie. Emoční oploštělost se může projevit v modulaci řeči: dysprozodie, která se projevuje narušením prozodických, modulač-

ních faktorů řeči, kterými jsou melodie, tempo, rytmus. Nemocný nedokáže správně umístit důrazy ve větě, jeho slovní projev je monotónní a není dostatečně modulován ani v hlasitosti. Sociální anhedonie je málo užívaný pojem z okruhu psychopatologie deprese a schizofrenie. Je charakterizována stažením se ze sociálních aktivit, izolací, sníženou potřebou sociálních kontaktů, narušením sociálního přizpůsobení. Všechny tyto znaky jsou důsledkem neschopnosti prožívat emočně příjemné pocity v sociální interakci.⁵

NEUROBIOLOGICKÉ NÁLEZY SPOJENÉ S EMOČNÍ ZPLOŠTĚLOSTÍ A ANHEDONIÍ

Emoční oploštělost patří mezi negativní příznaky duševních poruch. Ve studiích regionální mozkové perfuze u schizofrenie, Alzheimerovy choroby a také u depresivní poruchy byla nalezena asociace mezi negativními příznaky a sníženou perfuzí ve frontálním kortexu.^{6,7,8} Phillips et al.⁹ navrhli schéma regulačních neuronálních sítí, které se podílejí na prožívání emocí a na emočním chování. Jako dorzální systém označují neuronální propojení dorzolaterálního prefrontálního kortexu, dorzomediálního prefrontálního kortexu, dorzální části předního cingulárního gyru a hipokampu. Tyto struktury jsou důležité pro identifikaci důležitosti emočních podnětů a pro vyvolání afektivní reakce (včetně vegetativně nervové). Ventrální systém v uvedeném schématu je tvořen sítí propojující ventrolaterální prefrontální kortex, orbitofrontální kortex, ventrální část předního cingulárního gyru, amygdaly, insuly, talamu, ventrálního striata a kmenových jader. Ventrální neuronální síť je v tomto konceptu důležitá pro vědomou regulaci afektivního chování. Redukce objemu amygdaly a dalších částí neuronální sítě je doprovázena zvýšenou aktivitou v síti a to vede k zúžení rozsahu emotivity. Pro percepci negativních emocí má amygdala dominantní roli. Následkem oslabení spojení dorzálního a ventrálního systému je narušení exekutivních funkcí a porucha vědomé regulace emočního chování. Tím je udržován patologický stav a výsledkem je depresivní nálada a anhedonie.^{10,11}

Sociální anhedonie je často doprovázena sociální anxiétou. U lidí trpících sociální anhedonií je větší riziko komorbidního onemocnění sociální anxiétou a generalizovanou úzkostnou poruchou.¹² Sociální anhedonie je popisována u depresivní poruchy (state marker) a schizofrenie (trait marker).

Při sociální anhedonii jsou méně aktivovány přední část mediálního prefrontálního kortexu, pravý gyrus temporalis superior a levý somatosenzorický kortex během úloh s emoční odpovědí. Tyto mozkové struktury se podílejí na rozpoznávání emocí vyjadřovaných výrazem tváře a jsou morfologickým substrátem sociální kognice.¹³

Hypotézu dopaminového deficitu při anhedonii formuloval v roce 1980 Wise.¹⁴ Prokazoval, že stimulace odměnou je mediována dopaminem. Následovaly publikace Willnera, které analyzovaly preklinické i klinické důkazy o tom, že anhedonie u poruch nálady může být vysvětlena redukcí

dopaminové neurotransmise.^{15,16,17} Další výzkumy (zobrazovací metody, farmakologické, genetické) však prokázaly dopaminový deficit jen u části nemocných s depresivní poruchou. Hypotéza dopaminového deficitu při anhedonii byla některými autory zpochybněna.¹⁸ Přesto je přijímán názor, že motivace, psychomotorické tempo, koncentrace pozornosti a schopnost prožívat příjemné pocity a potěšení jsou ovlivňovány dopaminovými okruhy v mozku.¹⁹ Serotonin je důležitý pro odstranění příznaků distresu, pro anhedonii jsou však více relevantní změny v noradrenergním systému.²⁰ Serotonin je spojen s příznaky anhedonie a nedostatku motivace nepřímě. Deficit serotoninu je spojen s nižší stimulací uvolňování dopaminu v *nc. accumbens*.²¹ Systém odměny může být ovlivněn rovněž působky spojenými se zánětem. Anhedonický a anxiogenní efekt má zvýšení koncentrace interleukinu 2.²²

EMOČNÍ OPLOŠTĚLOST, ANHEDONIE A ANTIDEPRESIVNÍ LÉČBA

Anhedonie a emoční oploštělost jsou obtížně léčitelné příznaky deprese. V praxi nejčastěji užívaná antidepresiva ze skupiny specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nejenže tyto příznaky nedostatečně ovlivňují, ale mohou je svým působením zhoršovat a nově vyvolávat.²³

V roce 1990 Hoehn-Saric et al. popsali na dávce závislé nežádoucí příznaky – apatii, nezáměr, ztrátu iniciativy u nemocných léčených fluvoxaminem nebo fluoxetinem.²⁴ Nežádoucí emoční účinky mohou být příčinou nekvalitní remise. Nemocní i po odeznění deprese mohou při dlouhodobém užívání antidepresiv pociťovat nižší úroveň aspirací, sníženou představitost, redukci motivace a redukci zájmu o kreativní činnost, která by mohla přinést potěšení. Emoční vedlejší účinky antidepresiv někdy vedou k redukci zájmu o okolí, k snížené sociabilitě.

Antidepresiva neovlivňují náladu přímo, ale změnou relativní rovnováhy kognitivního zpracování negativních a pozitivních signálů.²⁵ Úzdava z deprese neznamená jen odstranění negativních příznaků, ale také posílení pozitivních emočních schopností (schopnost prožívat štěstí a radost, zájem o činnost, schopnost nadchnout se, sebe-důvěra).

Při léčbě depresivní poruchy serotonergními antidepresivy jsou často pozitivní emoční schopnosti nedostatečně obnovovány, u některých nemocných přetrvává nižší dynamogenie, nižší motivace a anhedonie. Serotonergní efekt může vést k omezení (oploštění) emoční reaktivity se sníženou schopností rozlišovat význam jak podnětů odměny, tak podnětů averzivních.²⁶ SSRI antidepresiva u zdravých dobrovolníků snižují schopnost odhadu emočních výrazů tváře.²⁷

Price et al.²⁸ v kvalitativní studii hodnotili emoční reaktivitu u 38 nemocných dlouhodobě léčených antidepresivy skupiny SSRI. Většina pacientů popisovala obecný efekt SSRI na emoce jako redukci intenzity všech emocí („připadám si oploštělý, blokovaný, tupý, necitlivý“). Někteří emoční změnu hodnotili pozitivně: „... emoční re-

aktivita je pod lepší rozumovou kontrolou, je redukována a přiměřenější“. Vedle pozitivního efektu antidepresiv (redukce negativních emocí – smutku, hněvu) nemocní popisovali redukci pozitivních emocí (snížení jejich intenzity a frekvence), jakými jsou potěšení, pocit štěstí, pocit lásky, zalíbení, vášeň, nadšení. Někteří pacienti měli pocit „změněné osobnosti“. Tyto účinky pacienti vztahovali k léčbě SSRI, odlišovali je od vlastní emoční poruchy. Pokud byly účinky vnímány jako nežádoucí, ovlivnily adherenci k SSRI.

I při dosažené remisi (HAM-D ≤ 7) někteří pacienti léčení SSRI popisují reziduální příznaky. Většinou jsou to poruchy spánku, snížená schopnost prožívat radost, snížení zájmů, únavnost nebo ztrátu energie se sníženou motivací. Sníženou schopnost neuronálního zpracování signálu odměny (chuť čokolády a pohled na čokoládu) a averzivního signálu (pohled na plesnivé jahody) zobrazené funkční magnetickou rezonancí popsali při podávání citalopramu McCabe et al.²⁹

V posledních letech lze ve výzkumu nových antidepresiv pozorovat odklon od monoaminergně, selektivně působících látek. Novější antidepresiva kombinují vliv na jednotlivé systémy přenosu vzruchu v mozku (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI, noradrenergní a specificky serotonergní antidepresiva – NASSA, inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu – NDRI) nebo kombinují různé účinky na jeden systém (antagonisté serotoninového 2A receptoru, inhibující zpětné vychytávání serotoninu – SARI). Syntéza antidepresiv všech uvedených skupin vycházela z katecholaminové teorie vzniku deprese.

Antidepresivem s novým mechanismem je agomelatin. Má melatoninový, noradrenalinový a dopaminový účinek.³⁰ Jedná se o syntetický derivát melatoninu, působí agonisticky na melatoninové MT1 a MT2 receptory a antagonisticky působí na serotoninové 5HT2C receptory. Při dlouhodobém podávání má uvedená kombinace účinku příznivý efekt neuroprotektivní a zvyšuje neurogenézu.³¹ Inhibice 5HT2C receptoru a stimulace melatonergních receptorů synergicky zvyšují ve ventrálním tegmentu a v locus ceruleus uvolňování dopaminu a noradrenalinu.³² Tím je vysvětlován antidepresivní a anxiolytický efekt agomelatinu. Blokáda 5HT2C receptoru působí příznivě na sexuální funkce a obnovuje pomalovlnný spánek. Inhibice 5HT2C receptorů v hypotalamu redukuje zvýšenou stimulaci osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny při stresu.³³

Agomelatin byl testován ve skupině zdravých dobrovolníků (N = 48), ve dvojité slepém zkříženém pokusu byli účastníci pokusu randomizováni k podávání placebo nebo agomelatinu v dávce 25–50 mg pro die po dobu sedmi dní. Osmý den byli testováni pomocí Emoční testové baterie, která zahrnuje test rozpoznávání emočního výrazu obličeje, test emoční paměti, zkoušku vizuální pozornosti a emoční úlekovou reakci. Agomelatin (25 mg) snižoval subjektivní hodnocení smutku, redukoval rozeznávání smutného výrazu obličeje, zlepšoval pozitivní emoční paměť a redukoval emoční úlekovou reakci. Tyto výsledky ukázaly, že agomelatin má selektivnější účinky při zpracování sociálních signálů v porovnání s konvenčními antidepresivy a snižuje riziko výskytu emočního oploštění.³⁴

Příznivé ovlivnění anhedonie při léčbě deprese agomelatinem bylo popsáno ve dvou studiích. První z nich byla 8týdenní otevřená.³⁵ Studii dokončilo 24 pacientů (80 %). Druhá studie byla rovněž 8týdenní.³⁶ Depresivním nemocným byl v otevřené studii podáván agomelatin v dávce 25–50 mg nebo venlafaxin v dávce 75–150 mg. V obou otevřených studiích agomelatin významně redukoval anhedonii. Přestože u nemocných léčených venlafaxinem byla anhedonie rovněž redukována, klinické zlepšení bylo statisticky významné pouze ve skupině s agomelatinem. Významný rozdíl mezi agomelatinem a venlafaxinem v redukci anhedonie byl pozorován již po prvním týdnu léčby.

Ve dvojité slepé randomizované studii v trvání 24 týdnů (324 depresivních nemocných) byl porovnáván účinek agomelatinu a escitalopramu. Emoční oploštělost byla méně častá na agomelatinu než na escitalopramu. 28 % pacientů na agomelatinu vs. 60 % na escitalopramu pociťovalo, že jejich emoce postrádají intenzitu, a 16 % pacientů na agomelatinu vs. 53 % na escitalopramu pociťovalo, že to, co jim dělalo starosti před onemocněním, se již nezdá být důležité ($p = 0,024$).³⁷

Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii byl sledován u 33 depresivních nemocných a 31 zdravých dobrovolníků vliv reboxetinu na vnímání emočních signálů. Depresivní nemocní, kteří dostávali placebo, měli v porovnání se zdravými dobrovolníky na placebo redukovanou schopnost rozeznávat pozitivní výraz tváře, sníženou rychlost odpovědi na pozitivní osobní adjektiva a redukovanou výbavnost pozitivních informací z paměti. Zlepšení u nemocných nastalo po jediné dávce reboxetinu, přestože depresivní nálada a anxiety zůstaly nezlepšeny.³⁸

V podobném pokusu pouze se zdravými dobrovolníky Harmer et al.³⁹ popsali příznivý efekt jednorázového podání duloxetinu oproti podání placeba. Duloxetin zlepšil

výkon v testu rozpoznávání výrazu tváře a zlepšoval výkon v emočním paměťovém testu (vybavování pozitivních osobnostních charakteristik).

Příznivý efekt bupropionu na anhedonii byl popsán ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii ve skupině depresivní ambulantních nemocných ($N = 19$).⁴⁰

Experimentální novinkou je testování Salvinorinu A na animálních modelech anhedonie. Salvinorin A je halucinogenní látka extrahovaná z rostliny *Salvia divinorum*. Působí jako selektivní agonista opioidního kappa receptoru a má antidepresivní efekt. U experimentálních zvířat odstraňuje anhedonické chování.⁴¹

ZÁVĚR

V posledních letech přibývá důkazů o emočních nežádoucích účincích některých antidepresiv (především ze skupiny SSRI nebo SNRI) a některých dalších psychofarmak (například lithia). Zkušenostem nemocných s emočními nežádoucími účinky, zvláště při dlouhodobé udržovací léčbě serotonergními antidepresivy, by měla být věnována větší pozornost. Přestože emoční oploštělost ve výjimečných případech může být pacientem vítána jako schopnost odstupu od stresu, u většiny nemocných jsou emoční oploštělost a anhedonie nežádoucí a snižují kvalitu života. Tomu by měla být přizpůsobena strategie dlouhodobé udržovací léčby antidepresivy. Emoční nežádoucí účinky mohou být příčinou nonadherence. Někdy je obtížné odlišit reziduální příznaky depresivní epizody od nežádoucích účinků léčby. K rozlišení pomůže snížení dávky antidepresiva. Řešením může být převedení nemocného na antidepresivum, které emoční nežádoucí účinky nevyvolává nebo je z tohoto hlediska méně rizikové (agomelatin, bupropion, reboxetin, mirtazapin).

LITERATURA

- Horáček J, Švestka J. Psychopatologie (obecná psychiatrie). In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie. Tigris 2002; 295–338.
- Pelliza L, Ferrari A. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8: 22.
- Ribot T. La psychologie des sentiments. Paris: Felix Alcan; 1896
- Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Maxdorf-Jessenius; 2002: 506.
- Mishlove M, Chapman LJ. Social anhedonia in the prediction of psychosis proneness. *J Abnorm Psychol* 1985; 94 (3): 384–396.
- Galynker II, Cai J, Ongseng F et al. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 1998; 39: 608–612.
- Tomioka H, Yamagata B, Tkahashi T et al. Detection of hypofrontality in drivers with Alzheimer's disease by near-infrared spectroscopy. *Neurosci Letters* 2009; 451: 252–256.
- Kanahara N, Shimizu E, Sekine Y et al. Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia? A cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Progress Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry* 2009; 33: 410–415.
- Philips M, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: implication for major psychiatric disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 64: 515–528.
- Siegle GJ, Thompson W, Carter CS et al. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD response in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 198–209.
- Beesdo K, Lau JY, Guyer AE et al. Common and distinct amygdala-function perturbation in depressed vs anxious adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 275–285.
- Rey G, Jouvent R, Dubal S. Schizotypy, depression, and anxiety in physical and social anhedonia. *J Clin Psychol* 2009; 65 (7): 695–708.
- Germine L, Garrido L, Bruce L, Hooper C. Social anhedonia is associated with neural abnormalities during face emotion processing. *Neuroimage*, 2011; 58: 935–945.
- Wise RA. The dopamine synapse and the notion of pleasure centers in the brain. *Trends Neurosci* 1980; 3: 91–95.
- Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empi-

- rical studies. *Brain Res* 1983a; 287: 211–224.
16. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. II. Theoretical approaches. *Brain Res* 1983b; 287: 225–236.
 17. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. III. The effect of antidepressant treatments. *Brain Res* 1983c; 287: 237–246.
 18. Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mongote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology* 2007; 191: 461–482.
 19. Dunlop W, Nemeroff CHB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 327–337.
 20. Pringle A, McCabe C, Cowen PJ, Harmer CJ. Antidepressant treatment and emotional processing: can we dissociate the roles of serotonin and norepinephrine? *J Psychopharmacol* 2013; 27 (8): 719–731.
 21. Zangen A, Nakash R, Overstreet DH, Yadid G. Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Jun; 155 (4): 434–439.
 22. Anisman H, Merali Z. Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461: 199–233.
 23. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35 (3): 537–555.
 24. Hoehn-Saric R, Lipsey J, McLeod D. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 343–345.
 25. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Brit J Psychiatry* 2009; 195: 102–108.
 26. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007; 21 (5): 461–71.
 27. Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and epinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1256–1263.
 28. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009; 195 (3): 211–217.
 29. McCabe C, Mishor Z., Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 439–445.
 30. Švestka J. Agomelatin – melatoninové a noradrenalinové/dopaminové antidepressivum: syntéza starších a novějších poznatků. *Farmakoterapie* 2012; Suppl. 3: 3–19.
 31. Ladurelle N, Gabriel C, Viggiano A et al. Agomelatine (S20098) modulates the expression of cytoskeletal microtubular proteins, synaptic markers and BDNF in the rat hippocampus, amygdala and PFC. *Psychopharmacology* 2012; 221: 493–509.
 32. Chenu F, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38 (2): 275–284.
 33. Millan MJ. Dual. and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 53–77.
 34. Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR, Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharmacol* 2011 Sep; 25 (9): 1159–1167.
 35. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25 (1): 109–114.
 36. Martinotti G, Sepede G, Gambi F et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacology* 2012; 32 (4): 487–491.
 37. Corruble E, De Bodinat C, Bélaidi C, Goodwin GM. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 3: 1–16.
 38. Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E et al. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (10): 1178–1184.
 39. Harmer CJ, Heinzen J, O'Sullivan U et al. Dissociable effects of acute antidepressants drug administration on subjective and emotional processing measures in healthy volunteers. *Psychopharmacol* 2008; 199: 495–502.
 40. Tomarken AJ, Dichter GS, Freid C et al. Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *J Affect Dis* 2004; 78 (3): 235–241.
 41. Harden MT, Smith SE, Niehoff JA et al. Antidepressive effects of the k-opioid receptor agonist salvinorin A in a rat model of anhedonia. *Behav Pharmacol* 2012; 233 (7): 410–715.

Eva Češková, Radovan Příkryl

PRAKTICKÁ PSYCHIATRIE



Moderní příručka pro každodenní psychiatrickou praxi – jak v ambulantních podmínkách, tak v prostředí lůžkových oddělení. Důraz je kladen především na precizní zvládnutí symptomatologie a z ní vyplývající schopnost stanovit diagnózu v rámci psychiatrické syndromologie i v klasifikačním systému

DSM-IV/MKN-10. Zásadní místo v knize zaujímá terapie – symptomatická i kauzální. Podobně prakticky orientovaná publikace dosud na českém knižním trhu chyběla.

395 Kč, Maxdorf, první vydání, 143 s., dvoubarevně, 125 × 190 mm, brožovaná

Objednávky: Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, fax: 257 326 170, e-mail: objednavky@galen.cz
 Příímý prodej: Zdravotnická literatura, Lipová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115