

LÉČBA DEPRESE PACIENTŮ SE SCHIZOFRENIÍ

MUDr. Luboš Janů, Ph.D., MUDr. Sylva Racková

Psychiatrická klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň

Řada pacientů se schizofrenií užívá antidepresiva. Pokusili jsme se zhodnotit důvody pro tuto medikaci a její přínos. Jen pro malou část pacientů se schizofrenií trpících závažnější a dlouhodobou depresí znamenají antidepresiva přínos, mohou naopak zhoršit či způsobit některé nežádoucí účinky jako extrapyramidový syndrom nebo sexuální dysfunkce.

Klíčová slova: schizofrenie, deprese, antidepresiva, antipsychotika.

THE TREATMENT OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Many schizophrenic patients use antidepressants. We try to evaluate reasons for this medication and its contribution. Only small number of schizophrenic patients suffering from serious and long-term depression has some benefit from antidepressants. Contrariwise antidepressants may cause or exacerbate some adverse events like extrapyramidal symptoms or sexual dysfunction.

Key words: schizophrenia, depression, antidepressants, antipsychotics.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(4): 160–163

Úvod

Schizofrenie postihuje cca 1 % populace, deprese zažije cca 15 % populace. Je tedy jasné, že pacienti se schizofrenií se depresivní poruše nemohou vyhnout. Zároveň ale procento pacientů se schizofrenií, kteří užívají antidepresiva, je ještě výrazně vyšší. Jakákoli komorbidita je v léčbě komplikací. Zhoršen je většinou výsledek léčby, náklady na léčbu a zejména kvalita života pacientů. Nabízí se několik otázek:

- Trpí všichni tito pacienti depresí?
- V jakých dalších indikacích se antidepresiva používají?
- Jsou antidepresiva vhodnou léčbou depresivních symptomů u schizofreniků?

V následujícím textu se pokusíme na tyto otázky co nejpřesněji odpovědět. Budeme vycházet z odborné literatury. Na počátek dovolte jen jedno vlastní zjištění. Na Psychiatrické klinice FN a LF UK v Plzni v průřezu (únor 2008) užívalo antidepresiva více než 85 % hospitalizovaných pacientů se schizofrenií, akutní polymorfní psychotickou poruchou a schizoafektivní poruchou při propuštění. V textu budeme vycházet z používané 10. revize mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10 – platná v ČR), přestože většina dat je hodnocena spíše s ohledem na DSM IV (diagnostický manuál používaný zejména v USA).

Deprese a schizofrenie

Depresivní stavy u pacientů se schizofrenií jsou velice časté. Odhadem cca 60–80 % z nich někdy ve svém životě trpí depresí (8, 15). Zatímco většina pacientů dlouhodobě se léčících pro schizofrenii užívá antidepresiva, depresivními symptomy trpí spíše pacienti v akutní fázi schizofrenie, ale hlavně pacienti v prodromální fázi (graf 1). Dlouhodobě léčení pacienti trpí depresí stejně často jako běžná populace,

ale medikování antidepresivy jsou mnohem častěji. Navíc, zatímco schizofrenie se projevuje floridními příznaky okolo 18.–25. roku věku (prodromy dříve), pro depresivní poruchu jsou typické vrcholy výskytu okolo 3. a 5. decenia. Přestože je možná jakákoli časová souvislost, schizofrenie by tedy měla depresivní poruchu s typickým periodickým výskytem spíše předcházet.

Depresivní stavy

Depresivní stavy se mohou vyskytovat v rámci mnoha nozologických jednotek nebo mohou být zaměněny s jinými chorobnými stavy (tabulka 1). Bohužel často se lze setkat se situací, kdy dissimulující pacient (prostě se bojí hovořit o pozitivních symptomech) je medikován pouze antidepresivem a do kontaktu s psychiatrií se dostává až pro bizarní chování nebo agresivitu. **Trvajícím antipsychotická medikace je základní a nepostradatelnou součástí léčby schizofrenie.**

A) Deprese jako

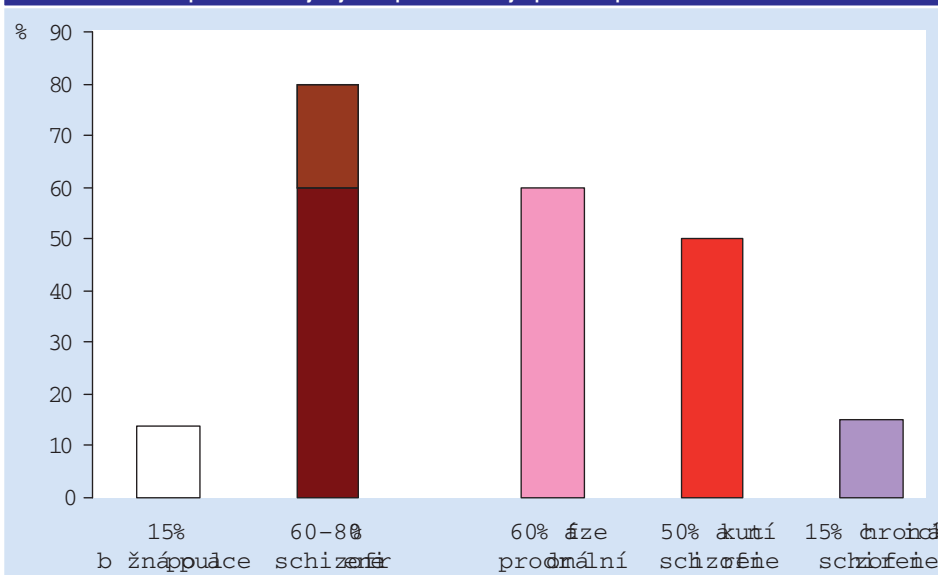
prodromální symptom schizofrenie

Formulace je poněkud nepřesná. Nejedná se o depresi, ale spíše dysforii, častá je porucha koncentrace. Tyto potíže postihují cca 60 % pacientů ještě před rozvojem typických symptomů schizofrenie. Můžeme je ale také zastihnout u cca 75 % příbuzných (11, 15). Podle jiné studie ale již jen 20 % pacientů s počínající schizofrenií má výrazné afektivní symptomy (8). Můžeme se zamýšlet, jak souvisí deprese a schizofrenie.

- může se jednat o psychickou reakci bránící projevu nebo relapsu schizofrenie,
- nebo se vyskytuje na podkladě biologických změn typických pro schizofrenii,
- anebo je prostě epifenomenem na schizofrenii nezávislým.

Vždy se však jedná o varovné znamení, které bychom neměli podceňovat. V takovém případě je vhodné v léčbě setrvat na stávající dávce antipsycho-

Graf 1. Celoživotní prevalence výskytu depresivních symptomů v průběhu schizofrenie



tika nebo ji navýšit a pokusit se o vhodnou psychosociální podporu. **Antidepresiva zde efekt mít nemohou**, protože se nejedná o depresivní poruchu.

B) Deprese jako základní symptom schizofrenie

Afektivní symptomy (suicidalita, beznaděj) tvoří spolu s pozitivními, negativními a kognitivními symptomy 4 základní skupiny potíží pacientů trpících schizofrenií. Z tohoto pohledu není třeba depresi od schizofrenie nějak zvláště oddělovat nebo diagnostikovat. Nás však zajímá, nakolik jsou tyto potíže terapeuticky ovlivnitelné. Na počátku je třeba si potíže rozdělit. Mohou se vyskytovat:

V akutní fázi, ještě před nasazením medikace. Výskyt byl zaznamenán u 50 % nemedikovaných pacientů s 1. epizodou, ale již jen u cca 25 % pacientů po šestiměsíčním období sledování a léčby. Pacienti užívali antipsychotika, ale ne antidepresiva (8, 9).

U chronické schizofrenie se vyskytuje deprese již jen u cca 15 % (4–25%). Je problém se stabilizovat probandů v jednotlivých studiích. Vyšší výskyt depresivních příznaků byl spojen s vyšší mírou přetrvávajících pozitivních symptomů, ne s negativními (12, 17).

Máme k dispozici i ojedinělou práci autorů z ČR (3). Deprese byla nalezena při přijetí pro první psychotickou epizodu u 30 % a při propuštění již jen u 14 % pacientů.

Pro nás je z praktického hlediska důležitá ojedinělá metaanalýza o použití antidepresiv u depresivních symptomů při chronické schizofrenii. Byl zaznamenán jen hraničně statisticky významný efekt. Jejich smysluplnost zde nelze potvrdit ani vyvrátit. **Použití antidepresiv lze doporučit u chronických a spíše těžších forem depresivních rozlad, rozhodně ne u všech pacientů** (19).

C) Reaktivní porucha

Pokud jsou zřejmé vyvolávající faktory (bludná produkce, halucinace, stigma, sociální dopady...) – lze diagnostikovat reaktivní poruchu. Tyto potíže ale

Tabulka 1. Depresivní stavy v léčbě schizofrenie a jejich léčba

Diagnostická jednotka	Charakteristika terapie	Léčebný postup
A) Depresivní rozlady – prodrom schizofrenie	až 60 % pacientů a 75 % příbuzných, spíše ale dysforie a porucha koncentrace	antidepresiva bez efektu, nejedná se o depresi, často neléčeno
B) Deprese jako základní syndrom schizofrenie	v akutní fázi až 50 %, po 6 měsících do 25 %, 15 % chronických schizofrenií	antidepresiva mají spornou účinnost, je předpoklad efektu u těžších depresí u chronických pacientů
C) Reaktivní porucha	pozitivní symptomy jsou psychosociální zátěž se sekundárními dopady	vhodná je podpůrná psychoterapie, antidepresiva problém neřeší
D) Organická deprese	schizofrenici mají horší přístup k somatické zdravotní péči	je třeba léčit základní onemocnění, organizovat přístup ke zdravotní péči
E) Postpsychotická deprese	heterogenní, zahrnuje B, C, F, G, H, souvisí s pozitivními příznaky schiz.	včasná diagnostika, psychosociální podpora, antidepresiva viz ostatní body
F) Negativní symptomy	nesouvisí s výskytem deprese, v projevu mohou být zaměněny	specifická léčba, antidepresiva nemají prokázanou účinnost
G) Schizoafektivní porucha	směs schizofrenních a afektivních příznaků, sporný výskyt	menší množství dat, jen kazuistické údaje a sporná data o použití SSRI
Ha) Akinetická deprese	následek léčby, ne schizofrenie	antidepresiva mohou situaci zhoršit
Hb) Dysforická reakce	akutní následek spíše vyšší dávky antipsychotika	antidepresiva nepomohou, mohou situaci zhoršit

nevysvětlí většinu depresivních symptomů. Samotná informace, že člověk trpí většinou celoživotním onemocněním, znamená vysokou psychickou zátěž. Navíc zvlášť jedinec může získat i informaci o převážně destruktivním vlivu schizofrenie, kognitivním deficitu apod. Pozitivní symptomy (se kterými souvisí symptomy depresivní) jsou nepochopitelné pro pacienta a bizarní pro okolí. To se pak pacienta strání a bojí, navíc ani pacient si není jist vývojem stavu. Tato akutní reakce ale obvykle netrvá déle než 2 týdny. Je tedy **zbytečné nasadit antidepresivum**, které ani nemůže rozvinout účinek. Často se stává, že prosté odeznění této akutní reakce je přičítáno vlivu antidepresiva.

Pacient by měl získat spíše psychosociální podporu, prostou možnost vyjádřit své pocity a obavy. Antidepresiva je smysluplné použít až po několika týdnech, kdy potíže neodeznívají spontánně. Období krize je často střídáno fází popření (viz fáze krize podle Caplana), nízkého náhledu, který chrání před depresí a sníženým sebehodnocením. Nižší compliance je častá nejen zde, ale i při méně devastujících onemocněních (arteriální hypertenze, diabetes...).

D) Organická deprese

Pacienti se schizofrenií získávají méně somatické péče než běžná populace, přestože mají vyšší morbiditu a následně mortalitu. Je popisován významně vyšší výskyt endokrinopatií a diabetu mellitu. Tyto skutečnosti se podílejí jak na vyšší psychické zátěži (pacient nemůže dosáhnout v dané populaci srovnatelné péče pro svoji osobu), tak zejména na možném organickém postižení. Kardiovaskulární poruchy, obezita, diabetes a další onemocnění samy o sobě znamenají cca 2x vyšší riziko organických depresivních symptomů.

Nesmíme také zapomínat na potenciální nežádoucí účinky antipsychotik a dalších farmak, o kterých (a jejich následcích) již byla napsána řada publikací. Pacienti se schizofrenií mají poměrnou častou komorbiditu závislosti. Abúzus marihuany před počátkem onemocnění minimálně urychlí výskyt prvních projevů, během onemocnění pacienti ve vysokém procentu (cca 80 %) kouří cigarety, řídka není závislost na alkoholu, ale ani na dalších psychoaktivních látkách.

Nezbytným počátkem léčby je zde organizace somatické zdravotnické péče pro pacienta a spolu-

práce na léčbě tohoto (v tuto chvíli) základního onemocnění. Antidepressiva znamenají až poslední možnost zásahu, kdy jiné kauzální možnosti selhaly.

Jisté organické postižení CNS, nacházené díky rozvoji funkčně-zobrazovacích metod v posledních 2 desetiletích, typicky v oblasti frontálních a temporálních laloků, amygdaly, hippocampu a dalších struktur, může souviset s depresivním nebo spíše pseudodepresivním obrazem. Potvrzeno to však nebylo.

Všechny tyto jevy mohou vyvolávat depresivní symptomy. Nacházíme se však v oblasti spekulací a předpokládaných potíží. **Kauzální léčba je základem** smysluplné terapie.

E) Postpsychotická deprese

Postpsychotická deprese je samostatnou diagnostickou jednotkou dle MKN 10 charakterizovanou příznaky typickými pro depresi (trvají minimálně 2 týdny, dosahují tíže středně těžké deprese), zatímco pozitivní nebo negativní symptomy v klinickém obraze nedominují. Kritéria schizofrenie byla splněna někdy v posledních 12 měsících. Je opět několik variant:

- depresivní stav (souvisí s pozitivními symptomy) se vyskytuje trvale od akutní fáze a zaléčením psychotických symptomů se jedná o „odkrytou depresi“ (revealed depression) (9)
- depresivní stav se vyskytuje po zaléčení pozitivních symptomů a může souviset s negativním dopadem antipsychotika (dávkou, typem...) – blíže viz bod H níže
- depresivní stav se nově vyskytuje po zaléčení akutní fáze – podrobněji rozebráno v bodu B.

V terapii odkazujeme na jednotlivé body níže. Vzhledem k vágním diagnostickým kritériím zahrnuje řadu výše a níže zmíněných jednotek.

F) Negativní symptomy

První důležitá informace je, že depresivní symptomy souvisí s pozitivními a nikoli s negativními symptomy, přestože jsou s nimi často zaměňovány. Důležité je tedy hlavně odlišení depresivních a negativních symptomů. Společné pro obě poruchy jsou: ztráta energie, anhedonie a sociální stažení. Zatímco pro negativní symptomy je typická **otupělá nálada bez výraznější deprese nebo smutku**, pro depresi je naopak typický pocit smutku, viny, bezradě a bezmoci. Tyto příznaky nejsou pro negativní symptomy typické. Pro depresi typická psychomotorická retardace a insomnie je u negativních symptomů řídká (12, 15, 16).

Léčba je stále problematická. **Nejlépeším prostředkem jsou antipsychotika 2. generace.** Amisulprid první prokázal efekt na primární negati-

vní symptomy, lze ale doporučit i ostatní zástupce včetně klopazinu, vždy spíše v nižších dávkách.

SSRI, výhradně jako přídatná léčba, mají podporu v řadě kazuistických sdělení, ale nesourodé výsledky kontrolovaných studií. Jedná se většinou o malé soubory, bez jasně stanovených primárních negativních symptomů a s velmi rozdílnými výsledky. **Antidepressiva nelze jednoznačně doporučit** (5).

G) Schizoafektivní porucha, depresivní typ

Spory o tom, zda schizoafektivní porucha existuje, provázejí diagnostické manuály již řadu let. Faktum je, že afektivní symptomy byly považovány za nedílnou součást schizofrenie již Eugenem Bleulerem, autorem názvu a přesnějšího popisu schizofrenií. V praxi je však diagnostikována velmi (až příliš) často. Musí být zároveň přítomny minimálně 2 typické symptomy deprese a 1, lépe 2 typické symptomy schizofrenie. Pacienti s touto nemocí mají lepší prognózu a nižší kognitivní deficit než pacienti se schizofrenií.

V léčbě jsou kombinovány obě skupiny léků. Zábranou relapsu jsou antipsychotika a velmi často (až příliš) jsou **pacienti v terénu zároveň medikováni SSRI. Antipsychotika 2. generace** se prosazují ve farmakoterpii nad 1. generací stále častěji a mohly by vést k častější a **vhodnější monoterapii**. Studií je však velmi málo, nejednotných, a přesnou indikaci tak má jen málo moderních antipsychotik.

H) Antipsychotiky vyvolané nežádoucí účinky

Nejprve se musíme obecně zmínit o antipsychotících. Vliv antipsychotik na depresivní symptomy může být:

- destruktivní – znamená příčinu nebo zvýšení pravděpodobnosti výskytu depresivních symptomů
 - farmakogenní deprese – přímý depresogenní vliv je velice řídký
 - akinetická deprese – je již od počátku spojována s „parkinsonismem“ (jemné motorické postižení), znamená cca 10–15 % depresí, výskyt je tedy spojen s extrapyramidovým syndromem (13)
 - dysforická reakce – rozvíjí se převážně krátce po zahájení antipsychotické léčby (i po ojedinelé aplikaci do 24 h), je pozorovatelná v oblasti psychiky. Je obtížné ji přesně diagnostikovat. Sám pacient ji popisuje nanejvýše obtížně, většinou jako pocit nepohody, útlumu, obleněném vnímání. Často je spojena s akathizií. Reakce je pozorována při vyšší než 70 % okupanci D2 receptorů ve striatu, je spojena spíše s dávkou nežli s typem antipsychotika. Chabý záchyt

v běžné klinické praxi je problém, protože je zatížena vysokým procentem noncompliance a suicidální aktivitou (4, 14).

- další ovlivnění – antipsychotiky lze vyvolat sekundární negativní symptomy, jiný nemotorický extrapyramidový syndrom
- bez vlivu – ovlivňují pouze psychotické symptomy, deprese je stejně častá u pacientů antipsychotiky medikovaných jako nemedikovaných (8)
- léčebný – u některých antipsychotik byl přímo prokázán pozitivní vliv na depresivní symptomy u schizofrenie. Bylo opakovaně empiricky zjištěno (6), že po nasazení antipsychotik deprese klesá, zatímco po vysazení trvá v nezměněné míře. Doporučit lze obecně antipsychotika 2. generace, raději v nižší dávce, spíše multireceptorové antagonisty. Podrobnější doporučení přesahují formát tohoto článku (více viz např. 10, 19).

V terapii lze doporučit výhradně modulaci dávky a typu antipsychotika, antidepressiva situaci nemohou zlepšit, mohou ji jen zhoršit.

Souvislosti depresivních rozlad v průběhu schizofrenie

Depresivita a zejména dysforie souvisí s horší compliance. Zároveň ale depresivní schizofrenici mají vyšší náhled na onemocnění (2), zlepšení náhledu vede ke zhoršení nálady a snížení sebehodnocení. Zdá se tedy, že nízký náhled (vedoucí k nízké compliance) chrání před depresí a sníženou sebeúctou.

Tato teorie souvisí i s vyšším výskytem depresivity v případech výraznějších pozitivních symptomů. Zřejmě vzhledem k tomuto faktu byly např. Eugenem Bleulerem považovány depresivní symptomy za dobrý prognostický faktor. Vždyť pacienti s pozitivními symptomy (I. typ schizofrenie podle Crowa) mají lepší prognózu onemocnění než pacienti s negativními nebo kognitivními symptomy (1, 18).

Na druhou stranu depresivní symptomy jsou v životě schizofreniků zhruba 2× častější než schizofrenní příznaky a jsou důvodem cca 40 % přijetí k hospitalizaci a většiny sociálního selhávání (6).

Antidepressiva jako léčebná možnost

Antidepressiva jsou používána v mnoha indikacích, z toho částečně off-label (tedy mimo oficiální indikace a i většinou bez dostatečných informací o jejich účinnosti). Pomineme-li použití pro léčbu depresivní fáze unipolární poruchy a depresivní fáze bipolární poruchy, schizoafektivní poruchu apod., má řada schizofreniků nasazena antidepressiva. Bohužel často jsou antidepressiva nasazena na sekundární negativní příznaky, reaktivní stavy, zklidnění impulzivních projevů a řadu dalších potíží, kde je jejich přínos diskutabilní. Při změně lékaře pak již

tato medikace pacientovi zůstává a beze změn pokračuje dále. Důležitým faktem je, že antidepresiva mohou zhoršovat nežádoucí (hlavně extrapyramidové) účinky antipsychotik (19).

Jsou antidepresiva vhodnou léčbou depresivních symptomů u schizofreniků?

V naprosté většině potíží nejsou. Mají své místo při skutečně přesně diagnostikované de-

presivní fázi. Je nutné odlišit výše uvedené stavy, které jsou depresi podobné, ale léčí se zcela jinak. Nejenom, že můžeme antidepresivem zanedbat léčbu aktuálních potíží, ale můžeme je dokonce zhoršit, tedy pacientovi uškodit. Je třeba si dobře uvědomit, komu a proč chceme nasadit antidepresivum. Je důležité, zda může pacient profitovat z nejistého a mírou nástupu účinku sporného efektu, který bude zahájen nejdříve po několika týdnech.

Text článku vychází z přednášky na XIII. biologické konferenci v Luhačovicích 8. června 2007.

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: janu@fnplzen

Literatura

1. Carrol A. Correlates of insight and insight change in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999, 35(3): 247–253.
2. Collins A, Remington G, Coulter K, Birkett K. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 27, 1: 37–44.
3. Češková E, Příkryl R, Kašpárek T, Ondrušová M. Psychopathology and treatment responsiveness of patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1, 2005, (2): 179–185.
4. Drake, RE, Cotton, PG. Depression, hopelessness and suicide in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1986, 148: 554–559.
5. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32(2): 234–237.
6. Glazer, W, Prusoff, B, John, K. Depression and social adjustment among chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1981, 169: 712–717.
7. Hirsch, SR, Jolley, AG, Barnes, TRE et al. Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1989: 2, 259–264.
8. Johnson, DAW. Depressions in schizophrenia: Some observations on prevalence, aetiology and treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1981, 63 (suppl 291): 137–144.
9. Knights A & Hirsch SR. „Revealed” depression and drug treatment for schizophrenia”. *Archives of General Psychiatry*, 1981, 38: 806–811.
10. Moller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. Two different pharmacological mechanism? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005, 255: 190–201.
11. Mulholland C, Cooper S. The symptoms of depression in schizophrenia and its management. *Advan. Psychiatr. Treat.*, 2000; 6: 169–177.
12. Pogue-Geile, M. Negative symptoms and depression in schizophrenia. In *Depression in schizophrenia* (eds R. Williams & JT Dalby), 1989: 121–130. New York: Plenum.
13. Van Putten T, May, PRA. Akinetic depression in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1978, 35: 1101–1107.
14. Racková S, Janů L. Subjektivní reakce v akutní léčbě schizofrenie. *Remedia* 2005, 15(6): 509–513.
15. Siris SG. Depressive symptoms in the course of schizophrenia. In *Depression in schizophrenia* (ed. LE DeLisi), 1990: 3–23. Washington, DC: American Psychiatric Press.
16. Siris SG. Assessment and treatment of depression in schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 1994, 24: 463–467.
17. Siris SG. Depression in schizophrenia: Perspective in the era of „atypical” antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1379–1389.
18. Weiden P, Havens L. Psychotherapeutic management techniques in the treatment of outpatients with schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1994; 45(6): 549–555.
19. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD002305.