

Deprese při úzkostných poruchách

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

CEITEC – MU, Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

K současnému výskytu deprese a úzkosti můžeme přistupovat jako k depresivní epizodě s výraznými úzkostnými symptomy (úzkostná deprese), nebo jako k depresi s komorbidní úzkostnou poruchou. Další otázka je, zda úzkostná deprese představuje samostatnou kategorii. Některé preklinické a klinické studie naznačují, že úzkostná deprese má určitá specifika. Úzkostná deprese je spojována s horším průběhem, chronicitou, horší reakcí na léčbu. Pokud se týká léčby jak u depresivní, tak u úzkostné poruchy, jsou první volbou antidepresiva. Preferována jsou novější antidepresiva typu SSRI a SNRI. U dostatečně nereagujících se dostává do popředí zájmu augmentace atypickými antipsychotiky. Někteří pacienti s úzkostnou depresí vyžadují nižší iniciační dávku, pozvolnější eskalaci a vyšší konečnou dávku, delší trvání léčby a/nebo augmentaci.

Klíčová slova: komorbidita, úzkostná deprese, antidepresiva, atypická antipsychotika.

Depression in anxiety disorders

The co-occurrence of depression and anxiety can be perceived as a depressive episode with prominent anxiety symptoms (anxious depression) or as comorbid anxiety and depression. Furthermore, there is a question whether anxious depression represents an individual category. Some preclinical and clinical studies suggest that anxious depression has certain specific features. Anxious depression is associated with a worse outcome, chronicity, and poor treatment response. Concerning the treatment in both depressive and anxiety disorders, the first and second choice drugs are antidepressants with preference for newer antidepressants such as SSRIs and SNRIs. In nonresponding patients, augmentation with atypical antipsychotics comes to the fore. Some patients with anxious depression need a lower starting dose, slower escalation, a higher end dose, and a longer duration of treatment and/or augmentation.

Key words: comorbidity, anxious depression, antidepressants, atypical antipsychotics.

Psychiatr. praxi 2012; 13(4): 166–168

Deprese a úzkost jsou komplexní lidský fenomén s mnoha biologickými, psychologickými a sociokulturálními komponentami. Mohou představovat fyziologickou reakci nebo patologii reprezentovanou depresivní poruchou a úzkostnými poruchami. Deprese a úzkost se často vyskytují společně. V oblasti patologie je současný výskyt depresivní a úzkostné poruchy konceptualizován dvěma způsoby: 1. jako depresivní porucha s komorbidní úzkostnou poruchou na ose I, a 2. depresivní porucha s vysokou intenzitou úzkosti. S komorbiditou depresivní a úzkostné poruchy se setkáváme v rámci americké klasifikace, v našich podmínkách nebývá používána. S komorbiditou dále souvisí otázka časového vztahu. Komorbidní úzkostná porucha může depresivní epizodu předcházet, objevit se po odeznění deprese, nebo se vyskytovat současně. Někteří uznávají starší hierarchické uspořádání symptomů, které odlišuje úzkostné příznaky, které jsou v rámci depresivní epizody, a těmi, které se projevují v době, kdy není přítomna deprese.

V české odborné literatuře byla tato relativně úzká problematika deprese u úzkostných poruch shrnuta ve dvou přehledových článcích (1, 2), řada dalších publikací dotýkajících se deprese a úzkosti takto cíleně zaměřena nebyla.

Pokud mluvíme o úzkostné depresi, zůstává otázkou, zda se jedná o samostatný typ deprese. Někteří se domnívají, že pojem úzkostná deprese je pouze artefakt v rámci symptomatického spektra deprese, jiní ji považují za samostatnou kategorii. Zde se nabízí určitá analogie s pozicí schizoafektivní psychózy.

Při použití jakékoliv koncepce, pacienti s klinickým obrazem úzkostné deprese mají častěji chronický průběh onemocnění, zvýšenou incidenci suicidality, výraznější funkční narušení a horší odpověď na léčbu (3, 4).

Dle nedávno publikované studie počet a závažnost úzkostných příznaků významně souvisely s následnou morbiditou deprese (5). Práce potvrdila, že úzkostné příznaky v průběhu depresivní epizody mají vysokou prediktivní hodnotu u nemocných s velkou depresí sledovaných v průměru po dobu téměř 17 roků. Naproti tomu celoživotní výskyt úzkostné poruchy (definován jako úzkostná porucha předcházející 2 měsíce rozvoji depresivní epizody či následující 2 měsíce po odeznění příznaků) neovlivnil prognózu deprese (5). To hovoří ve prospěch validity staršího hierarchického uspořádání symptomů, které uznává rozdíl mezi úzkostnými příznaky, které jsou v rámci depresivní epizody, a těmi, které se projevují v době, kdy není přítomna deprese. Prospektivní studie podporují diagnostické

rozdělení založené na časovém vztahu mezi úzkostnými a depresivními syndromy. Nemocní s panickými atakami pouze během deprese zřídka trpěli panickou poruchou mimo depresivní epizodu na rozdíl od nemocných s panickou poruchou před rozvojem depresivní epizody (6, 7). Také příbuzní probandů s depresí s panickými atakami v rámci depresivní epizody neměli větší pravděpodobnost rozvoje panické poruchy než příbuzní probandů bez panických atak (6, 8).

Výsledky velké epidemiologické studie zabývající se celoživotní prevalencí úzkostných poruch (9) jsou podobné jako u nemocných s velkou depresí dlouhodobě sledovaných v uvedené Corryelově práci (5).

Etiologie

Koncem minulého století bylo formulováno několik sofistikovaných psychologických modelů o současném výskytu úzkosti a deprese. V současné době se opíráme spíše o pokrok biologicky orientované psychiatrie. Nepochybně se jedná o souhrn vulnerability a zevních faktorů.

Kromě monoaminů je u úzkostných poruch důležitá porucha regulace dalších systémů, jako je GABAergní, glutamatergní a peptidergní systém, např. neuropeptid Y (NPY), vazopresin, oxytocin. NPY hraje roli v etiopatogenezi deprese i úzkosti a jeví se tedy jako vhodný kandidát pro

výzkum klinického fenotypu úzkostné deprese (10). NPY 1 specifický agonista má anxiolytický efekt, NPY2 antagonist má potenciál anxiolytický i antidepressivní. Oxytocin byl studován pro svůj anxiolytický efekt, jeho potenciální antidepressivní efekt není jasný (11). S úzkostnou depresí je také spojen jeden z významných neurotrofinů. Genetický polymorfismus brain derived neurotrophic factor (BDNF) byl rozdílný u nemocných s úzkostnou depresí na rozdíl od nemocných s čistou depresí nebo úzkostí (12, 13).

Preklinické a klinické studie udávají dysregulaci HPA osy u depresivní i úzkostné poruchy, deprese je spojena spíše s hyperkortizolemií, úzkostné poruchy hypokortizolemií, u úzkostné deprese je kortizolemie vyšší než u čistých forem (13, 14).

Přes rozvoj studií se zobrazováním mozku je překvapivě málo studií u komorbidní deprese s úzkostí. Současný výskyt deprese a úzkosti byl spíše charakterizován aktivitou pravé přední než levé přední hemisféry, což je konzistentní s klíčovou rolí pravé hemisféry u úzkostných poruch. Přetrvávající aktivace dorzálního kortexu předního cingula byl popsán jako marker úzkosti nasedající na depresi. Nález ziskáné pomocí funkční magnetické rezonance ukazují rozdíly mezi úzkostnou depresí a depresivní a úzkostnou poruchou (14–16).

Léčba

Obecná pravidla léčby úzkostných a depresivních poruch jsou podobná a platí pro úzkostnou depresi:

- pokračovat v léčbě určitou dobu po dosažení remise, u rekurentního průběhu se doporučuje dlouhodobá udržovací léčba
- při udržovací léčbě je vhodné pokračovat s dávkou úspěšnou v akutní fázi, preferováno je dávkování 1x denně vzhledem k adherenci k léčbě
- dávky přizpůsobovat dynamice onemocnění a zohledňovat specifické skupiny nemocných
- dalším požadavkem je monitorování účinnosti, optimálně pomocí škál. Volba léčby záleží na:
 - závažnosti, suicidálním riziku
 - předchozí léčbě
 - preferenci pacienta
 - somatickém stavu a komorbiditě
 - ceně a dostupnosti

Tato kritéria volby jsou podstatná pro individuální přístup k nemocnému. Byla také opakovaně v naší literatuře shrnuta (17–19), včetně doporu-

čených postupů České psychiatrické společnosti (20). V popředí zájmu je hlavně somatický stav nemocného, již vzhledem k častému výskytu deprese u řady somatických onemocnění (21, 22).

Léčba úzkostné deprese

V léčbě úzkostné deprese lze identifikovat určitá specifika. Pro výskyt iniciální agitovanosti nemocní s úzkostnou depresí vyžadují nižší startovací dávku a pozvolnější eskalaci dávky. Konečná dávka bývá vyšší, trvání léčby delší. Monoterapie SSRI nebývá často účinná a je nutné sáhnout ke kombinaci nebo augmentaci antidepressiv (4, 23).

Antidepressiva

U deprese s výraznou anxiózní komponentou je řada léčebných možností, v podstatě shodných s léčbou čisté depresivní a úzkostné poruchy. Preferujeme novější antidepressiva zahrnující specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI).

K nesporným výhodám patří, že na ně nevzniká závislost a jsou relativně bezpečná při předávkování. Nevýhodou je latence účinku (2–6 týdnů), možný výskyt počáteční rozechvělosti, nauzey a neklidu a dalších sexuálních a ostatních nežádoucích účinků. U venlafaxinu může dojít ke zvýšení krevního tlaku, časté je riziko syndromu z vysazení.

Nedávno byl publikován přehled prací zabývajících se účinností novějších antidepressiv na úzkost, insomnii a bolest u depresivních nemocných. Autoři rozdělili antidepressiva do tří skupin, tj. SSRI, SNRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) a ostatní a hodnotili sílu důkazu jejich účinku na uvedené příznaky. Celkem identifikovali devatenáct přímých srovnávacích studií, trvajících minimálně šest týdnů. Jedenáct se týkalo úzkosti, šest nespavosti a čtyři bolesti. Zjistili, že jednotlivá SSRI se v průměru mezi sebou nelišila v ovlivnění úzkosti, nespavosti a bolesti. Dále došli k závěru, že důkazy pro volbu antidepressiva dle příznaků jsou vzhledem k metodickým problémům zatím limitovány (minimum studií byla primárně cíleno na srovnání efektu léčby na jednotlivé příznaky a mělo dostatečnou statistickou sílu) (24).

Nicméně v klinické praxi dominující úzkost, insomnie, respektive bolest ovlivňují volbu antidepressiva u jednotlivých nemocných. Toto podporuje studie srovnávající efekt SSRI mezi závažnou depresí s úzkostí a závažnou depresí bez úzkosti, ve které bylo zjištěna malá odpověď SSRI vůči placebo u úzkostné závažné deprese (25).

Spektrum nových antidepressiv bylo rozšířeno o agomelatin. Agomelatin je agonista melatoninových receptorů typu M1,2 a antagonist serotoninových receptorů typu 5-HT2C. Mechanismus účinku je úprava cirkadiálních rytmtů a zvýšené uvolňování dopaminu a noradrenalinu v prefrontálním kortexu. Agomelatin vykazoval v animálním modelu anxiolytickou aktivitu a byl úspěšný v léčbě generalizované úzkostné poruchy (26). Studie úzkostné deprese provedeny nebyly. Další možností by mohla být perspektivně multimodální serotonergní antidepressiva, ke kterým lze ze starších antidepressiv řadit např. trazodon (27).

Úzkostná deprese často nereaguje na monoterapii antidepressivy, jak nověji prokázala studie STAR*D (4), proto často přichází v úvahu další alternativy.

Atypická antipsychotika

Další alternativou je augmentace atypickými antipsychotiky. Užití atypických antipsychotik v léčbě depresivních a úzkostných poruch má vzestupný trend. Dle nedávno publikované americké studie se preskripce antipsychotik u návštěv pro úzkostné poruchy zvýšila z 10,6 % (1996–1999) na 31,3 % (2004–2007). Největší nárůst byl pozorován u nových pacientů a u panické poruchy (28). Jedním z důvodů je nepochybně široký farmakodynamický profil, který umožňuje více způsobů ovlivnit deprese i úzkosti. Pět atypických antipsychotik bylo zkoušeno u primárních úzkostných poruch v monoterapii nebo jako augmentace v otevřených studiích a randomizovaných kontrolovaných studiích: risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon a aripiprazol.

U depresivní i úzkostné poruchy se atypická antipsychotika doporučují většinou na úrovni 3. kroku, jako augmentace na základě otevřených studií a ne zcela konzistentních kontrolovaných studií. Nejvíce z důkazů z publikovaných studií je pro augmentaci risperidonem v léčbě refraktorní obsedantně kompulzivní poruchy a posttraumatické stresové poruchy (29). U depresivní poruchy byla v ČR schválena augmentace quetiapinem XR, v USA je schválen v této indikaci také aripiprazol a kombinace fluoxetinu a olanzapinu. Dalšími vhodnými kandidáty jsou nemocní s úzkostnou depresí.

Výhodné je, že na antipsychotika nevzniká závislost a jsou charakteristická rychlým nástupem účinku. K nevýhodám patří hlavně metabolické nežádoucí účinky. I při podávání atypických antipsychotik se může vyskytnout tardivní dyskineza u 1/100 léčených ročně. Metabolické nežádoucí účinky, přírůstek hmotnosti, hyperglykemie

a dyslipidemie, se mohou vyskytovat až u 25 % léčených olanzapinem. Risperidon a quetiapin představují menší metabolické riziko (30).

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny dáváme zpočátku, kdy může u úzkostné poruchy i úzkostné deprese dojít k neklidu, zvýšení úzkosti a insomnie, během prvních dnů nebo týdnů mohou zhoršit adherenci (23).

K výhodám patří rychlý nástup účinku a jsou relativně bezpečné při předávkování. Za nevýhody lze považovat možný rozvoj závislosti, sedaci, zpomalení reakčního času a paradoxní reakce u starších lidí.

Perspektiva

Úzkostná deprese představuje hlavně z hlediska terapie nepochybně výzvu. Zatím bylo realizováno relativně málo studií zaměřených na účinnost různých léčebných strategií a jejich srovnání. Jednou z možností by mohla být také multimodální antidepressiva, která jsou účinná jak u depresivních, tak úzkostných poruch.

Podpora CZ. 1.05/1.1.00/02.0068

Literatura

- Kosová J. Deprese s úzkostí a poruchami spánku Med Pro Praxi 2007; 4: 169–171.
- Maršálek M. Komorbidita deprese a úzkosti. Psychiatrie 2003; 7: 203–213.
- Fava M, Uebelacker LA, Albert E, et al. Major depressive subtypes and treatment response. Biol Psychiatry 1997; 42: 568–576.
- Fava M, Rush AJ, Albert JE, et al. Difference in treatment and outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2008; 165: 242–251.
- Coryell W, Fiedorowicz JG, Salomon D, et al. Effects on anxiety on the long-term course of depressive disorders. Br J Psychiatry 2012; 200: 210–215.
- Coryell W, Endicott J, Andreasen NC, et al. Depression and panic attacks: the significance of overlap as reflected in follow-up and family study data. Am J Psychiatry 1988; 145: 293–300.
- Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 801–808.
- Dindo L, Coryell W. Comorbid major depression and panic disorder: significance of temporal sequencing to familial transmission. J Affect Disord 2004; 82: 11923.
- Kessler RC, Perglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 593–602.
- Domschke K, Dannlowski U, Hohol C, et al. Neuropeptide Y (NPY) gene: Impact on emotional processing and treatment response in anxious depression. Eur Neuropsychopharmacol 2010; 20: 301–309.
- Neumann ID, Werner G, Homberg JR, et al. Animal models of depression and anxiety: what do they tell us about human condition? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35: 1357–1375.
- Enoch MA, White KV, Waheed J, Goldman D. Neurophysiological and genetic distinctions between pure and comorbid anxiety disorders. Depress. Anxiety 2008; 25: 383–392.
- Andrescu C, Lenze EJ. Comorbid anxiety and depression: bête noire or quick fix? Br J Psychiatry 2012; 200: 179–181.
- Boyer P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? Acta Psychiatr Scand (Suppl) 2000; 406: 24–29.
- Engels AD, Heller W, Spielberg JM, et al. Co-occurring anxiety influences patterns of brain activity in depression. Cogn Affect Behav Neurosci 2010; 10: 141–156.
- Andrescu C, Butters M, Lenze EJ, et al. fMRI activation in late-life anxious depression: a potential biomarker. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24: 820–828.
- Češková E. Jak správně zvolit antidepressivum. Psychiatrie praxi 2007; 8: 229–231.
- Češková E. Individualizovaná léčba deprese ve světle současných doporučených postupů. Psychiatr praxi 2008; 9: 205–208.
- Žourková A. Možnosti užití personalizované medicíny v léčbě depresivních poruch. Psychiatrie 2007; 11(suppl 2): 104–106.
- Anders M, Raboch, Kryl M. Depresivní porucha. V Doporučené postupy psychiatrické péče III, 127–134, Tribun EU, Brno, 1. vydání, 2010: 282.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. Biol Psychiatry 2005; 58: 175–189.
- Papakostas GI. Limitations of contemporary antidepressants: tolerability. J Clin Psychiatry 2007; 68 (suppl 10): 11–17.
- Rao S, Zisook S. Anxious depression: clinical features and treatment. Curr Psychiatry Rep 2009; 11: 429–436.
- Thaler K, Morgan LC, Van Noord M, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. Depress Anxiety 2012; 29: 495–505.
- Papakostas GI, Fan H, Tedeschi E. Severe and anxious depression: Combining definitions of clinical sub-types to identify patients differentially responsive to selective serotonin reuptake inhibitor. Eur Neuropsychiatry 2012; 22: 347–355.
- Stein DJ, Ahokas AA, deBodin C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind, placebo controlled study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 561–566.
- Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. CNS Spectr 2009; 14: 536–546.
- Comer JS, Mojtabai R, Olfson M. National trends in the antipsychotic treatment of psychiatric outpatients with anxiety disorders. Am J Psychiatry 2011; 168: 1057–1065.
- Vulink NC, Figee M, Denys D. Review of atypical antipsychotics in anxiety. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 429–449.
- Pies R. Should psychiatrists use atypical antipsychotics to treat nonpsychotic anxiety. Psychiatry 2009; 6: 29–37.

Článek doručen redakci: 9. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2012

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

CEITEC – MU, PK LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
eceskova@fnbrno.cz