

Reziduální příznaky depresivní poruchy a jejich význam v běžné klinické praxi

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²KNP LF Univerzity Ostrava

³Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Reziduální příznaky jsou relativně časté a mohou se vykytovat i u nemocných, kteří splňují kritéria remise. Jsou spojeny s horší prognózou, proto bychom je měli identifikovat, odlišit hlavně od nežádoucích účinků léčby a zavčas léčit. Léčba se odvíjí od dominujícího reziduálního příznaku. I když v průměru se účinnost antidepresiv neliší, jsou mezi nimi rozdíly v míře ovlivnění jednotlivých reziduálních příznaků. K léčebným strategiím patří změna antidepresiva, přídatná terapie a kombinace antidepresiv.

Klíčová slova: deprese, reziduální příznaky, prognóza, léčba.

Residual symptoms of depression and their importance in common clinical practice

Residual symptoms in depressive disorder and their importance in common clinical praxis Residual symptoms are common, and they may occur even in patients fulfilling criteria for remission. Residual symptoms are associated with a worse outcome; therefore they should be identified, distinguished from side effects and treated as soon as possible. The treatment depends on the prevailing residual symptom. Although in average the available antidepressants do not differ in efficacy there are differences in the rate of influencing individual residual symptoms. The treatment strategy includes changing to another antidepressant, adjunctive medication and combination of antidepressants.

Key words: depression, residual symptoms, outcome, treatment.

Úvod

Depresivní poruchy jsou velmi časté. Recentní kanadská studie uvádí roční prevalenci 3,9 % a celoživotní prevalenci 9,9 %. Nedávno publikovaná česká průřezová studie uvádí téměř identickou prevalenci, tj. 4 %. Postupně se stává jednou z vedoucích příčin pracovní neschopnosti, a tedy i ekonomickou zátěží (1, 2).

Standardní cíl léčby je dosažení remise, definované dle prahového skóre běžně užívaných škál pro depresi (nejčastěji skóre < 7 HDRS 17, MADRS ≤ 10). Nemocní, kteří dosáhli remise, nemusí být bez příznaků a mohou mít problémy s návratem do práce. Ambicióznější cíl je návrat na premorbidní úroveň fungování.

Výskyt reziduálních příznaků

Ve známé, často citované studii STAR*D pouze jedna třetina léčených dosáhla po první léčbě remise; z těchto více než 90 % mělo minimálně jeden reziduální příznak (3). Identická data udávali i další autoři. Ioveno ve své práci zjistil, že více než 90 % pacientů v remisi mělo minimálně jeden reziduální příznak (medián = 4), podobně v další studii téměř 90 % remitérů mělo minimálně jeden reziduální příznak mírné intenzity (4, 5).

Některé reziduální příznaky jsou častější než ostatní. Patří k nim problémy se spánkem, nedostatek energie, motivace, anhedonie, nesoustředivost (nejčastěji presentovaný příznak kognitivní dysfunkce), úzkost, pokles nálady, změny v chuti jít a hmotnosti (5, 6, 7). Některé ustupu-

jí, jiné dlouhodobě přetrvávají, např. problémy se spánkem, únava a projevy kognitivní dysfunkce. Nedávno publikovaná švýcarská studie ukázala, že méně než polovina pacientů je po roce antidepresivní léčby zcela bez příznaků (7).

Význam reziduálních příznaků

Pacienti se závažnějšími reziduálními příznaky mají větší riziko relapsů, rekurence a chronicity, kratší období mezi epizodami, problémy s fungováním, sníženou kvalitu života, zvýšenou morbiditu a mortalitu a přetrvávající riziko suicidálního jednání ve srovnání s léčenými bez reziduálních příznaků (8, 9, 3, 10, 5, 11).

Zajímavá je studie, zabývající se vlivem specifických reziduálních příznaků na fungování

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eva.cesкова@gmail.com

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2020; 21(2): 62–64

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2020

pacientů. Romera se spoluautory zjistil, že 60 % respondérů (> 50% redukce skóre HDRS 17) po 3 měsících léčby (624/930) normálně fungovalo. Faktory spojené s normálním fungováním zahrnovaly absenci jádrových příznaků (HDRS položky 1, 2, 3, 7 – depresivní nálada, pocity viny, suicidalita, anhedonie), absenci insomnie, kratší trvání epizody (4–24 vs. > 24 týdnů) a lepší pre-morbidní fungování (5). Poslední dva prediktory dobrého fungování nejsou reziduálními příznaky a nejsou ani léčbou ovlivnitelné. Nejčastějším samostatným reziduálním symptomem byla úzkost ve shodě s jinými autory (3). Její absence též zvyšovala šanci na dobré fungování, signifikantně však pouze při absenci bolesti.

Stanovení depresivních příznaků

Z problematiky reziduálních příznaků vyplývá, že bychom se měli snažit identifikovat a standardně hodnotit jednotlivé depresivní příznaky. Máme k dispozici řadu škál; ze škál hodnocených lékařem je nejvíce používána MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) (12, 13). Ke škálám hodnoceným pacienty patří QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) a PHQ-9 (9-item Patient Health Questionnaire) (14, 15). Pro zhodnocení fungování máme k dispozici SDS (Seehan Disability Scale) a GAF (Global Assessment of Functioning) (16). Pro stanovení kognitivní dysfunkce je volně dostupný, validovaný, pacientem prováděný, počítačový screening (the THING-it) (17).

Odlišení reziduálních příznaků

Reziduální příznaky jsou relativně snadno zaměnitelné za nežádoucí účinky antidepresivní léčby. Nejúčinnějším nástrojem k jejich odlišení je pečlivá anamnéza, zhodnocení psychického stavu a časová posloupnost (dynamika). Měli bychom vzít v úvahu, že většina nežádoucích účinků se vyskytuje v prvních 2 týdnech, zvýšení hmotnosti a sexuální dysfunkce později (18).

Ve studii Freemanové byly hodnoceny depresivní příznaky pomocí QUIDS-SR před zahájením antidepresivní léčby a po 6 týdnech. U responderů na léčbu byly považovány za reziduální příznaky, které přetrvávaly nebo se zlepšily, za nežádoucí účinky nově vzniklé nebo zhoršené příznaky. Reziduální příznaky byly častější a představovaly pro léčené větší zátěž. Autoři

zdůrazňují, že pro rozlišení je zásadní sledování dynamiky příznaků (19).

Farmakoterapeutické strategie zvládání reziduálních příznaků

V současné době je dostupných přibližně 50 antidepresiv (AD). Postupně, jak jsme je v průběhu doby dostávali do rukou, vznikla potřeba je nějakým způsobem dělit. Historicky byla AD dělena dle chemické struktury, doby, kde se dostala do klinické praxe a dle mechanismu účinku. Novější dělení dle počtu mechanismů účinku rozlišuje unimodální a multimodální AD, která mají v jedné molekule minimálně dva mechanismy účinku (inhibici zpětného vychytávání a aktivitu na příslušných receptorech). Pokroky v oblasti neurověd, nové poznatky o biologii a rozšiřující se indikace vedly k návrhu nové, na neurovědných poznatcích založené nomenklatury, která je dostupná ke stažení do chytrých telefonů (20, 21).

Tři hlavní monoaminové systémy jsou považovány za významné pro patofyziologii deprese a efekt AD, tj. serotonin, noradrenalin a dopamin. Jednotlivé příznaky jsou spojovány s jejich dostupností v CNS. Serotoninu je přičítána hlavně modulační funkce, jeho nedostatek je spojován s úzkostí, iritabilitou, hostilitou, impulzivitou, agitovaností a suicidalitou. Noradrenalin má funkci aktivační a jeho deficit podobně jako nedostatek dopaminu je nejvíce asociován s únavou a nedostatkem iniciativy, zájmu a motivace (22).

U reziduálních příznaků můžeme změnit AD nebo přidat další AD, které cíleně ovlivňuje reziduální příznak. Výhodou je dostupnost specifických AD, která nám umožňují volit dle nejvíce obtěžujících reziduálních příznaků. Při únavě a útlumu je možné zvolit AD zvyšující dostupnost noradrenalinu a dopaminu (v našich podmínkách bupropion), při úzkosti a insomnií AD působící sedativně, např. nižší dávky trazodonu a mirtazapin. Zatím opomíjenou strategií představuje změna na multimodální AD. Jednotlivá multimodální AD se vzájemně liší farmakologickým profilem a rozdílným spektrem nežádoucích účinků, což umožňuje individualizovanou volbu dle převažujících reziduálních příznaků. Multimodální AD na rozdíl od nejvíce užívaných specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nezpůsobují sexuální dysfunkci a přírůstek hmotnosti, dále nesnižují hedonii a emoční reaktivitu (nesnižují

noradrenalinovou a dopaminovou transmisí). Více mechanismů účinku nabízí možnost ovlivnit širší spektrum příznaků včetně reziduálních (23). U nás dostupná multimodální AD zahrnují agomelatin, vortioxetin a trazodon v nové formě s pozvolným uvolňováním aktivní látky. V České republice byla realizována observační prospektivní studie s cílem zhodnotit účinnost a snášenlivost nové formy trazodonu, která umožňuje využít plně antidepresivní potenciál trazodonu při dobré snášenlivosti, u pacientů se střední a těžkou depresivní poruchou v běžné praxi. Byl prokázán velmi dobrý efekt s rychlým nástupem účinku, což lze vysvětlit podáváním minimální antidepresivně působící denní dávky (150 mg) od počátku léčby (24). Vortioxetin je zajímavý pro možné pozitivní ovlivnění kognitivní dysfunkce.

Dále lze přidat látku, která není primárně AD, avšak může reziduální symptomy pozitivně ovlivnit. Sem patří antipsychotika druhé generace. Hlavním důvodem podávání jsou jejich specifické farmakodynamické vlastnosti. U obtížně ovlivnitelné úzkosti a poruch spánku volíme hlavně quetiapin, respektive malé dávky olanzapinu. Na rozdíl od benzodiazepinů nevedou antipsychotika k rozvoji závislosti. U únavy a ztráty motivace je užíván aripirazol. Tato rozhodnutí jsou podpořena otevřenými studiemi. Chybí dlouhodobé studie a problematické mohou být nežádoucí účinky (25).

U přetrvávající úzkosti bývá někdy podáván pregabalin. Pregabalin je lék ze skupiny antiepileptik indikovaný pro léčbu generalizované úzkostné poruchy a neuropatické bolesti. Byla provedena retrospektivní analýza léčby částečně reagujících nemocných s depresivní poruchou a reziduální úzkostí. Autoři došli k závěru, že pregabalin může být úspěšnou augmentací AD v této indikaci (26).

Optimální je prevence reziduálních příznaků. Užitečnou strategií může být léčba od počátku cílená na dominující příznaky, které mají tendenci přetrvávat (insomnie, kognitivní dysfunkce).

Shrnutí a závěr

V běžné klinické praxi je individualizovaná léčba dle specifických příznaků považována za nejúčinnější současnou léčebnou strategii. Cílem léčby by mělo být nejen dosažení remise, ale návrat k plnohodnotnému fungování, pro které je klíčová nepřítomnost reziduálních příznaků.

Předneseno ve zkrácené verzi na konferenci biologické psychiatrie v Luhačovicích 2019

LITERATURA

1. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, et al. Descriptive epidemiology of major depressive disorder in Canada in 2012. *Can J Psychiatry*. 2015; 60(1): 23–30.
2. Formanek T, Kagström A, Cermakova P, et al. Prevalence of mental disorders and associated disability: Results from the cross-sectional CZEch mental health Study (CZEMS). *Eur Psychiatry*. 2019; 60–66.
3. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med*. 2010; 40(1): 41–50.
4. Iovieno N, van Nieuwenhuizen A, Clain A, Baer L, Nierenberg AA. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with fluoxetine and risk of relapse. *Depress Anxiety* 2011; 28: 137–144.
5. Romera I, Perez V, Ciudad A, et al. Residual symptoms and functioning in depression does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 51–61.
6. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 221–225.
7. Nil R, Lütolf S, Seifritz E Residual symptoms and functionality in depressed outpatients: A one-year observational study in Switzerland with escitalopram. *J Affect Disorder* 2016; 197: 245–250.
8. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995; 25: 1171–1180.
9. Nierenberg AA: Residual Symptoms in Depression: Prevalence and Impact. *J Clin Psych*. 2015; 76(11): e1480.
10. Maeshima H, Baba H, Satomur E et al. Residual memory impairment in remitted depression may be a predictive factor for recurrence. *J Clin Psych*. 2016;77: 247–251.
11. Woo JM, Jeon HJ, Noh E, et al. Importance of remission and residual somatic symptoms in health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12: 188.
12. Montgomery SA, Asberg, M.A. new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
13. Hamito, M.A. rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23, 56–62.
14. Reilly TJ, MacGillivray SA, Reid IC, Cameron IM. Psychometric properties of the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2015; 60: 132–140.
15. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16: 606–613.
16. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch. gen. Psychiatry* 1976; 33: 766–771.
17. McIntyre RS, Best MW, Bowie ChR et al. The THINC-Integrated Tool (THINC-it) screening assessment for cognitive dysfunction: Validation in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 873–881.
18. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, Ming E, Lee JY, Fireman B, Markson LE. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 959–965.
10. Freeman MP, Fisher L, Clain A, et al. Differentiating residual symptoms of depression from adverse events among patients initiating treatment with an antidepressant. *Ann Clin Psychiatry* 2017; 29(1): 28–34.
20. Uchida H, Yamawaki S, Bahk WM, Jon DI. Neuroscience-based Nomenclature (NbN) for Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016; 14(2): 115–116.
21. Ustohal L. Nomenklatura založená na neurověděch 2 (NbN-2). *Psychiatrie* 2018; 22 (4): 204–208.
22. Blier P. Neurotransmitter targeting in the treatment of depression. *Clin Psychiatry* 2013; 74 (suppl 2): 14–18.
23. Ceskova E. Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(14): 1835–1837.
24. Ceskova E, Sedova M, Kellnerova R, Starobova O. Once-a day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology* 2018; 102(3–4): 206–212.
25. Citrome LL, McIntyre RS, Manning JS, McIntosh D. Activating and sedating properties of medications used for the treatment of major depressive disorder and their effect on patient functioning. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: lu18052ah1.
26. Vitali M, Tedeschi E, Mistretta M, et al. Adjunctive pregabalin in partial responders with major depressive disorder and residual anxiety. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33(1): 95–98.