
Depresívne ochorenia a sclerosis multiplex

Vavrušová L.

Psychiatrická klinika SZU, FNŠP, Bratislava

SOUHRN

Prevalencia depresívnych porúch pri diagnóze sclerosis multiplex je vysoká, nesúvisí so závažnosťou samotného ochorenia sclerosis multiplex. Do istej miery je výskyt depresí pri tomto ochorení podmienený imunosupresívnou liečbou. Depresie však zostávajú neliečené. Predkladáme prehľad možností antidepresívnej liečby a zaujímavú kazuistiku, v ktorej sa premietli mnohé otázky na ktoré musia reagovať neurológ spolu so psychiatrom.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, depresia, antidepresíva, imunosupresívna liečba.

SUMMARY

Vavrušová L.: Depressive Diseases and Multiple Sclerosis

Prevalence of depressive disorders in multiple sclerosis patients is high and is not correlated with severity of multiple sclerosis symptoms. Depressive symptoms are probably associated with the immunosuppressive treatment used. Depression remains usually unrecognized and untreated. We present a review of antidepressants available for the treatment of depression in multiple sclerosis patients and we also present an interesting case report in which many questions were raised that had to be answered by neurologist and psychiatrist in cooperation.

Key words: multiple sclerosis, depression, antidepressants, immunosuppressants.

Čes. a slov. Psychiat., 105, 2009, No. 4, pp. 173–176.

ÚVOD

Spektrum depresívnych porúch sa u pacientov trpiacich sa sclerosis multiplex vyskytuje pomerne často, častejšie než v bežnej populácii. Zostávajú naďalej málo diagnostikované, a preto sa aj adekvátne neliečia.

Epidemiológia

Bodová prevalencia veľkej depresívnej poruchy u pacientov so sclerosis multiplex sa pohybuje na úrovni 14 percent, ale môže byť aj vyššia [7]. Celoživotné riziko veľkej depresívnej poruchy u pacientov so sclerosis multiplex je až 50-percentné a pre depresívne poruchy v širšom slova zmysle je ešte väčšie [2]. Takmer všetky porovnávacie štúdie uvádzajú vyšší výskyt depresie u pacientov so sclerosis multiplex než u pacientov s inými chronickými ochoreniami, vrátane iných neurologických ochorení [9]. Lekári, ktorí sa starajú o pacientov so sclerosis multiplex, by si mali uvedomovať, že pracujú so skupinou pacientov, ktorá trpí na depresívne poruchy častejšie než iní pacienti trpiaci na chronické somatické ochorenia. Depresívna symptomatika sa objavuje kedykoľvek v priebehu ochorenia sclerosis multiplex, a to aj pri veľmi ľahkých

formách ochorenia. Prítomnosť depresívnej symptomatiky nekoreluje so závažnosťou neschopnosti spôsobenej neurologickým ochorením (merané Kytzkeho škálou). Vieme, že depresívne poruchy väčšinou spontánne neodoznajú, naopak dochádza k ich zhoršovaniu. Treba poznamenať, že súčasná liečba sclerosis multiplex je predovšetkým imunologicky aktívna liečba – túto liečbu predstavujú kortikoidy, ineterferóny beta, glatiramer acetát a iné imunosupresíva [8]. U kortikoidov a niektorých interferónov sa predpokladá, že menia náladu – prinajmenšom u niektorých jedincov [5].

Imunosupresívna liečba a depresia

Pri relapse sclerosis multiplex sa kortikosteroidy zvyčajne používajú vo vysokých dávkach a v týchto dávkach vyvolávajú celú paletu psychopatologických príznakov. Depresívna symptomatika sa môže objaviť po nasadení kortikosteroidov ako aj v priebehu dlhodobej liečby kortikoidmi, alebo po ich vysadení [14].

Už prvé štúdie s interferénom-beta 1b, imunomodulačného cytokínu, ktorý sa používa na liečbu sclerosis multiplex v dlhodobej liečbe, ukázali vyšší výskyt depresí po zahájení liečby ako aj suicidálnych pokusov [10]. Novšia štúdia [4] ukázala, že depresívne príznaky pri liečbe interferonom beta-

b1 súvisia skôr s depresívnou symptomatikou, ktorá bola prítomná už pred zahájením liečby interferónom beta b1. V prospektívnej štúdií [13] sa zistilo, že príznaky ťažkej veľkej depresívnej poruchy, u pacientov, ktorí boli liečení interferónom, klesli pri užívaní antidepresív po jednom roku sledovania podľa 2a HAMD (Hamiltonova škála depresie) z 21 bodov na 6 bodov, ak užívali antidepresíva.

Interferón 1a má tiež podľa FDA varovanie pred depresiou a suicidiami. V súhrne prác publikovaných v oblasti internej medicíny, zaoberajúcich sa afektívnymi poruchami a interferónmi, sa ukázalo, že novo vzniknuté veľké depresie dosiahlo u pacientov, liečených interferónmi pre infekcie a malígne syndrómy, takmer 50 percent pacientov [5]. Zatiaľ nie sú údaje o tom, že liečba glatiramer acetátom vyvoláva depresívne vedľajšie účinky [5].

Pacienti s komorbiditou depresie a sclerosis multiplex dosahujú horšie výsledky ako pacienti so sclerosis multiplex bez depresie – v kognitívnych testoch sa štandardnými metodikami u nich zistila nižšia kvalita života, skoršie a častejšie boli práce neschopní, zhoršila sa sociálna podpora a podpora rodinného zázemia. V dlhodobom priebehu depresie nepriaznivo ovplyvňujú spoluprácu (adherenciu) s farmakoterapeutickou liečbou sclerosis multiplex.

Depresia pri sclerosis multiplex a antidepresívna liečba

Nevie sa, či emočné zmeny, vrátane depresie, môžu ovplyvniť neurobiologický priebeh sclerosis multiplex. Pred exacerbáciou sclerosis multiplex boli opakovane pozorované emočne stresujúce udalosti [1]. Počet suicidií pri sclerosis multiplex je vysoký. Štatistiky uvádzajú, že až 15 percent pacientov s diagnózou sclerosis multiplex ukončí svoj život suicidiom [5].

Depresívne poruchy majú pri sclerosis multiplex vysokú prevalenciu. Sollom a Kneebone [17] sledovali, koľkí pacienti boli v danej štúdií, aj napriek známej dobrej odpovedi na liečbu antidepresívami, liečení. Pre depresívnu poruchu bolo liečených len minimálne množstvo pacientov, 17,5 percent (všeobecným lekárom, neurológom); pacienti neboli zvyčajne konzultovaní ohľadom liečby so špecialistom-psychiatrom.

Mohr a kolektív [12] publikovali štúdiu, v ktorej zisťovali jednak prevalenciu depresie u pacientov s diagnózou sclerosis multiplex, ale aj spôsoby liečby. Do sledovania bolo zaradených 260 pacientov, ktorých liečilo spolu 35 neurológov. Celkom 25,8 percent pacientov spĺňalo kritériá pre veľkú depresívnu poruchu, 65,6 percent týchto pacientov nedostalo žiadnu antidepresívnu liečbu, 4,7 percent pacientov dostalo antidepresívnu liečbu, ale v nedostatočných dávkach, 26,6 percent pacientov bolo liečených dávkami na hranici účinnosti a 3,1

percent pacientov dostávalo dávky vyššie ako sú doporučené. Všetkým pacientom antidepresíva predpisovali neurológovia. Zistenie, že väčšina pacientov s veľkou depresívnou poruchou, ktorí boli liečení, dostávala nedostatočné dávky, ukazuje, že lekári neovládajú doporučenia pre liečbu depresie ako takej. Aj pacienti s komorbiditou veľkej depresívnej poruchy a sclerosis multiplex musia mať depresiú liečenú ako takú, ako samostatné ochorenie, a to preto, aby dosiahli remisiu depresívnych príznakov. Lekári, ktorí nie sú špecialistami pre liečbu psychických porúch, nedodržiavajú doporučenia pre liečbu depresie čo sa týka dávkovania a potrebnej dĺžky liečby. Spôsob liečby, ktorý používajú neurológovia, sa líši od liečby, ktorou depresie liečia psychiatri. Prečo sa depresia u pacientov s diagnózou sclerosis multiplex nelieči, respektíve prečo sa nedodržiavajú doporučené postupy pre liečbu depresie, nie je celkom jasné. Pravdepodobne je to aj obava o zvyšovanie dávok kvôli nežiadúcim účinkom, alebo kvôli liekovým interakciám. Autorom sa nepodarilo zistiť, či nedostatočné dávkovanie antidepresív bolo v dôsledku rozhodnutia pacienta alebo neurológa. Nemyslia si, že by neurológov nezaujímal psychický stav pacientov, lebo depresiú predsa len liečili, sú predsa lekármi, ktorí sa v prvom rade (viac ako iní) zaoberajú liečbou pacientov so sclerosis multiplex. Psychiatri dodržiavajú doporučenia pre liečbu depresie až v 90 percentách, kým iní lekári dosahujú komplianciu s doporučeniami menej ako 20 percent [12]. Žiaľ, až 20 percent pacientov odoslaných na psychiatrické vyšetrenie sa na toto vyšetrenie nikdy nedostaví, a preto liečba depresie predsa len zostáva na neurológovi.

Antidepresívna liečba

Bola publikovaná jedna 6-týždňová, kontrolovaná štúdia porovnávajúca desimipramín s placebom v liečbe veľkej depresie u pacientov so sclerosis multiplex. K signifikantnému zlepšeniu došlo pri liečbe pacientov desimipramínom. Vzhľadom na anticholinergné vedľajšie účinky bolo dávkovanie desimipramínu, tricyklického antidepresíva, limitované [16]. Ďalej bola publikovaná otvorená štúdia o účinnosti setralínu, antidepresíva zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), v liečbe 11 pacientov so sclerosis multiplex. Všetkých 11 pacientov liečbu tolerovalo pri dávke 100 mg sertralínu pro die, počas 3 mesiacov liečby. U 10 pacientov došlo k zlepšeniu depresívnej psychopatologickej symptomatiky [15]. V 16-týždňovej porovnávajúcej štúdií, do ktorej bolo zaradených 63 pacientov s komorbiditou sclerosis multiplex a veľkej depresívnej poruchy, boli pacienti randomizovaní pre kognitívne behaviorálnu terapiu, podpornú psychoterapiu, alebo sertralín v dávke 150 mg pro die. Kognitívne behaviorálna terapia a liečba sertralínom boli rovnocenné a obidve boli signifikantne účinnejšie ako samotná

podporná psychoterapia [11]. V ďalšej štúdii [6] sa sledovali ukazovatele kvality života v 16-týždňovej randomizovanej štúdii, v ktorej boli pacienti randomizovaní pre liečbu kognitívne-behaviorálnou terapiou, skupinovú psychoterapiou a sertralínom. Ukazovatele kvality života boli hodnotené škálami MSQOL-54. Liečba signifikantne priaznivo ovplyvnila štyri podšlály MSQOL-54 – zvládanie sociálnych situácií, udržiavanie vzťahov, zmysel života, akceptovanie seba samého. Liečba sertralínom, okrem účinku na depresívnu symptomatiku, signifikantne priaznivo ovplyvnila všetky uvedené podšlály hodnotenia kvality života. To znamená, že antidepresívna liečba, okrem preliečenia depresie, zlepšila aj podstatné otázky kvality života, s ktorými sa musia vyrovnávať pacienti s diagnózou sclerosis multiplex. Napriek lepšej bezpečnosti selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu oproti starším skupinám antidepresív, neboli tieto ešte sledované v dvojito-slepých, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli ďalej publikované práce s liečbou depresie pri sclerosis multiplex fluoxetínom, moclobemidom a bupropriónom. SSRI majú sexuálne vedľajšie účinky, ale buproprión, ktorý ich nemá, vzhľadom na iný mechanizmus antidepresívneho účinku, nepreukázal účinnosť v liečbe depresie pri sclerosis multiplex [3].

KAZUISTIKA

Inžinierka D. J., narodená v roku 1969. Má ukončené vysokoškolské vzdelanie, je toho času na invalidnom dôchodku z neurologickej a diabetologickej indikácie. Pacientka je vydatá, manželstvo harmonické, teraz má 2 deti.

Rodinná anamnéza bez pozoruhodností.

V roku 1995 diagnostikovaný diabetes mellitus I. typ, na inzulínoterapii. V januári roku 2000 diagnostikovaná retrobulbárna neuritída. V decembri roku 2002 stanovená diagnóza sclerosis multiplex, remitujúca forma. Pacientka bola neurologicky liečená interferónom beta 1a v dávke 30 ug raz do týždňa. V roku 2005 preliečený atak sclerosis multiplex 5-metyl-prednisolonom v injekčnej forme, potom nastavená na tabletovú formu. V júni roku 2005 bola pacientka prijatá na Neurologickú kliniku SZU s rozvinutou depresívnou symptomatikou a preložená na Psychiatrickú kliniku SZU s nasledujúcim klinickým obrazom. Depresívna nálada, afektívny stlm, anherónia, psychomotorická inhibícia, znížený asociačný prísun, výrazný bradypsychizmus, mikromanická bludná produkcia, autoakuzácie, suicidálne myšlienky a tendencie (prestala si pichať inzulín, lebo nevidela zmysel svojej ďalšej existencie), poruchy konania v dôsledku bludného myslenia, insomnia, hyporexia, záujmová

redukcia, poruchy vnímania sa nemanifestovali, lucidne vedomie.

Psychologické vyšetrenie po prijatí: Nemožno potvrdiť organické poškodenie CNS.

Neurologické vyšetrenie pri preklade na Psychiatrickú kliniku SZU: depresívna, pri vedomí, orientovaná, šija neoponuje, dolné Mingaziniho príznaky negatívne, izokória, okulomotorika v norme, inkonštantný nystagmus pri pohľade doprava, šlachovo-okostnicové reflexy živé, s prevahou vľavo, s rozšírenou reflexnou zónou, taxia vľavo menej presná, brušné reflexy výbavné, sporne nižší horný a stredný vpravo, Babinski vľavo pozitívny, vpravo naznačený, taxia bilaterálne menej presná, taktilná hypestéza, ladičku bilaterálne nediferencuje.

Po prijatí na Psychiatrickú kliniku SZU bola liečba interferónom beta-1a vysadená a bola zahájená liečba venlafaxínom XR v dávkach 300 mg pro die a quetiapínom 400 mg pro die, pokračovala v inzulínoterapii. Kombináciu antidepresíva a antipsychotika sme volili pre obraz ťažkej veľkej depresívnej poruchy s psychotickými príznakmi. Po mesáčnom preliečení bola pacientka prepustená do ambulantnej liečby, pokračovala v nezmenenom dávkovaní psychofarmák, dosiahla remisiu príznakov.

Pacientka otehotnela, a vzhľadom na to, že bola v remisii, znížili sme postupne psychofarmakoterapiu, zostala zo psychiatrického hľadiska na liečbe venlafaxínom XR 75 mg pro die. V septembri 2008 porodila zdravé dieťa, ktoré bolo po pôrode bez ťažkostí (a je doteraz). U pacientky došlo k rekurencii ťažkej depresívnej epizódy, preto sme sa opäť vrátili k liečbe venlafaxínom XR 300 mg pro die, quetiapínom 400 mg pro die a alprazolamom 1,0 mg pro die. Psychický stav sa podarilo stabilizovať v decembri 2008 a vysadili sme alprazolam a znížili dávku quetiapínu. Po pôrode došlo súčasne k zhoršeniu prejavov sclerosis multiplex.

DISKUSIA

Naša pacientka trpí tromi potenciálne letálnymi ochoreniami – diabetes mellitus I. typ, sclerosis multiplex, rekurentná ťažká depresívna porucha so suicidálnymi myšlienkami a tendenciami. Pri liečbe diabetes mellitus a rekurentnej depresívnej poruchy nenachádzame kontraindikácie. Problém nastáva pri výbere liečby pre sclerosis multiplex, ak pacient súčasne trpí na rekurentnú depresívnu poruchu s ťažkými depresívnymi epizódami. Z neurologického hľadiska je pri depresii vhodnejšie podávanie glatiramer acetátu injekcie 20 mg denne s.c., ktorý má iný mechanizmus účinku ako interferóny. V prípade agresívnych prejavov ochorenia je v súčasnosti dostupný natalizumab. Ide o monoklonálnu protilátku, ktorá blokuje prestup zápalových buniek do mozgu.

ZÁVER

V liečbe sclerosis multiplex dominuje imunosupresívna liečba a táto máva nežiadúci účinok v zmysle vyvolania rôznych psychopatologických prejavov. Dominujú depresívne stavy. Treba im venovať náležitú pozornosť, depresie pri sclerosis multiplex treba liečiť adekvátnou antidepresívnou liečbou v doporučenom terapeutickom dávkovaní a dostatočne dlhý čas. Zo strany neurológov, ak sa objaví depresívna symptomatika, sa požaduje upraviť dostupnú liečbu sclerosis multiplex tak, aby sa u predisponovaných jedincov našiel taký vhodný liek, ktorý nebude vyvolávať alebo zhoršovať depresiu. Medziodborová spolupráca je pri liečbe sclerosis multiplex nevyhnutnosťou.

LITERATÚRA

1. **Ackerman, K. D., Rabin, B., Heyman, R., Anderson, B. P., Houch, P. R., Frank, E.:** Stressful life events precede multiple sclerosis disease exacerbations. *Psychosomatic Medicine*, 62, 2000, p. 147.
2. **Feinstein, A., Feinstein, K.:** Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. *Journal of Affective Disorders*, 66, 2001, pp. 193-198.
3. **Feinstein, A.:** Multiple sclerosis disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Multiple Sclerosis*, 6, 2000, pp. 343-348.
4. **Feinstein, A., O'Connor, P., Feinstein K.:** Multiple sclerosis, Interferon beta-1b and depression. *J. Neurol.*, 24, 2002, pp. 815-820.
5. Goldman Consensus Group, Goldman Consensus statement on depression in MS. *Multiple Sclerosis*, 11, 2005, pp. 328-337.
6. **Hart, S., Fonareva, I., Merluzzi, N., Mohr, D. C.:** Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in multiple sclerosis patients. *Quality of Life Research*, 14, 2005, pp. 695-703.
7. **Chwastiak, L., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Sullivan, M., Bowden, J. D., Kraft, G. H.:** Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of large community sample. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 1862-1868.
8. **Lisý, L.:** Súčasná imunomodulačná liečba sclerosis multiplex u dospelých. *Neurológia*, 3, 2008, 1, s. 49-55.
9. **Minden, S. L., Orav, J., Reich, P.:** Depression in multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*, 9, 1987, pp. 426-434.
10. **Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Gatto, N., Baumann, K. A., Rudick, R. A.:** Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 1997, pp. 531-533.
11. **Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Islar, J., Hauser, S. L., Genain, C. P.:** Treatment of depression associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 58, 2001, pp. 1081-1086.
12. **Mohr, D. C., Hart, S. L., Fonareva, I., Tasch, E. S.:** Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics, multiple sclerosis in neurology clinics. *Multiple Sclerosis*, 12, 2006, pp. 204-208.
13. **Musselman, D. L., Lawson, D. H., Gumnick, J. F., Manatunga, A. K., Penna, S., Goodkin, R. S.:** Paroxetine for prevention of depression induced by high-dose interferon alpha. *New Engl. J. Med.*, 344, 2001, pp. 961-966.
14. **Patten, S. B., Williams, J. V., Love, E. J.:** Self-reported depressive symptoms following treatment with corticosteroids and sedative-hypnotics. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 26, 1996, pp. 15-24.
15. **Scott, T. F., Nussbaum, P., McConnel, H., Brill, P.:** Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patients using the carrol scale. *Neurol. Research*, 17, 1995, pp. 421-422.
16. **Schiffer, R. B., Wineman, N. M.:** Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am. J. Psychiatry*, 147, 1990, pp. 1493-1497.
17. **Sollom, A. C., Kneebone, I. I.:** Treatment of depression in people who have multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13, 2007, pp. 632-635.
18. **Sullivan, M. J. L., Weinshenker, B., Mikail, S., Bishop, S. R.:** Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 22, 1995, pp. 228-311.

MUDr. Lívia Vavrušová, Ph.D.
Psychiatrická klinika SZU a FNŠP
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: vavrusova@nspr.sk

Psychiatrická klinika Psychiatrického centra Praha www.pcp.lf3.cuni.cz
prijme na denní stacionář pro úzkostné poruchy
psychiatra s funkční specializací v psychoterapii
s datem nástupu dle dohody.
Strukturovaný životopis zasílejte na adresu zateckova@pcp.lf3.cuni.cz