

# FARMAKOTERAPIE A PSYCHOTERAPIE ÚZKOSTNÝCH PORUCH

MUDr. Jiřina Kosová

Psychiatrické centrum Praha, 3. LF UK, Centrum neuropsychiatrických studií, Praha

Úzkostné poruchy patří k nejčastějším psychickým poruchám, vysoký počet těchto pacientů ale stále ještě není adekvátně léčen. Kromě odstranění příznaků očekáváme od léčby i zvládnutí komorbidit, zlepšení kvality života, snížení celkové vulnerability a eliminaci relapsů. U pacientů s mírnou až středně těžkou symptomatologií by měla být na prvním místě využívána psychoterapie. Kognitivně behaviorální terapie je podle výsledků kontrolovaných studií vysoce účinná v krátkodobé i dlouhodobé léčbě. Cílem by mělo vždy být dosažení plné remise, jinak se zvyšuje riziko relapsu. Medikaci volíme podle všeobecně doporučených postupů, u kterých bychom si měli uvědomovat i jejich nedostatky. Před benzodiazepiny upřednostňujeme antidepresiva, v současné léčbě dominují inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

**Klíčová slova:** úzkostné poruchy, farmakoterapie, kognitivně behaviorální terapie.

## PHARMACOTHERAPY AND PSYCHOTHERAPY OF ANXIETY DISORDERS

The anxiety disorders are the most common mental disorders, yet many of these patients are still not treated effectively. The goal of treatment is not only to alleviate symptoms but also management of co-morbidities, improvement of quality of life, decrease of overall vulnerability and elimination of relapses. In patients with symptoms of mild to moderate intensity the first choice of evidence-based treatments should be psychotherapy. Cognitive behavioral therapy has been proven in controlled clinical trials as highly effective option in both short-term and long-term treatment. The aim of the treatment should always be achievement of a full remission; otherwise there is an increased risk of relapse. Drugs used to treat anxiety disorders should be chosen based on generally accepted guidelines and their adverse reactions and limitations should always be considered from person to person. Antidepressants are preferred to benzodiazepines, with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) as the first choice.

**Key words:** anxiety disorders, pharmacotherapy, cognitive behavioral therapy.

Úzkostné poruchy patří mezi nejfrekventovanější psychická onemocnění. Podle epidemiologických studií průměrně 1 ze 4 jedinců v USA za svůj život prožije úzkostnou poruchu; během 6měsíčního období se v celkové populaci objevila úzkostná porucha asi u 6% mužů a 13% žen. Celoživotní prevalence panické poruchy se pohybuje kolem 1,5–3,5%, sociální fobie 2,4–13,3% a generalizované úzkostné poruchy 4,1–6,6%. Jsou rozšířené celosvětově a mají velký ekonomický a sociální dopad. Přitom předpokládáme, že adekvátní léčbu vyhledá méně než 30% nemocných. Nejčastěji jsou tito pacienti léčeni lékaři primární péče, kde stále velmi často dochází k chybám – nerozpoznání, špatné diagnostice, neadekvátně vedené léčbě, přehlížení komplikujících faktorů, například komorbidit – 75% pacientů s úzkostnou poruchou splňuje kritéria ještě pro jinou psychiatrickou diagnózu (15, 16). Podle jedné studie se z celkového počtu 2316 pacientů dostavilo za lékařem primární péče jen 5% přímo s psychickým problémem, ale ze všech ostatních jich ještě 42,5% splňovalo kritéria pro depresivní či úzkostnou poruchu (2).

Úzkostné poruchy jsou typicky chronické s remisemi a relapsy a mohou být exacerbovány stresujícími událostmi. Objevují se častěji než v celkové populaci u pacientů s chronickým somatickým onemocněním (např. hypertenzí, chronickou plicní obstrukcí, syndromem

dráždivého tračníku, diabetem) a obráceně – pacienti s úzkostnou poruchou častěji než jiní onemocní nějakou tělesnou potíží. Přítomnost úzkostné poruchy pak může prodlužovat trvání a komplikovat léčbu somatické nemoci. Pacienti s úzkostnou poruchou mají i větší mortalitu. Je také známo, že úzkostní lidé využívají častěji než ostatní lékařskou péči, opakovaně podstupují různá medicínská vyšetření a nákladné diagnostické testy, své zdraví popisují jako stále špatné. Najdeme mezi nimi více kuřáků a lidí závislých.

Od komplexní léčby úzkostných poruch očekáváme: rychlou odpověď, odstranění úzkostných a zvládnutí komorbidních příznaků, posílení adaptačních schopností a dovedností, zlepšení kvality života, snížení vulnerability, eliminaci relapsů – udržení dlouhodobého efektu i po přerušení léčby, žádnou závislost, dobrou tolerabilitu, málo nežádoucích účinků (NÚ), dostatečnou adherenci, snadnost aplikace a nízkou cenu.

### Psychoterapie

Pacienti s mírnou či středně těžkou symptomatologií by měli být na prvním místě léčeni psychologickými prostředky. Ačkoliv je z klinické praxe všeobecně dobře známo, že mnoho psychoterapeutických technik je v léčbě úzkostných poruch účinných a nepostradatelných, dostatek literatury obsahující

objektivní zpracování dat je k dispozici pouze u kognitivních a behaviorálních terapií, které jsou také nejvíce studovanými psychologickými intervencemi pro úzkostné poruchy a které se staly nezbytnou součástí jejich léčby (4). Síla těchto technik spočívá v logice a odvozenosti z vědecky podpořených teoretických modelů úzkosti, z přímého vztahu mezi léčebnými strategiemi a příznaky choroby.

Behaviorální teorie úzkostných poruch učí, že patologický strach je získán za pomoci klasického podmiňování a udržován vyhýbavým chováním prostřednictvím operantního podmiňování. Behaviorální terapie používá experimentálně odvozené procesy učení k utlumení úzkostných odpovědí na neadekvátní strachové podněty. Nejrozšířenější behaviorální technikou je systematická expozice situacím či stimulům, které vyvolávají patologický strach. S opakovanou a prodlužovanou expozicí se úzkostné odpovědi postupně zmírňují, což je proces známý jako habituace. Jiní teoretici tvrdí, že expozice „funguje“ hlavně na principu získávání korektivních zkušeností.

Kognitivní teorie říká, že k poruše emocí vede maladaptivní myšlení. Úzkostné poruchy jsou výsledkem narušených představ (myšlenek) zaměřených na fyzické či psychické ohrožení a zvýšení osobnostní vulnerability. Například pacienti se sociální úzkostí často přehánějí pravděpodobnost, že je ostatní negativně hod-

notí; zatímco ti s panickou poruchou chybně interpretují benigní tělesné pocity jako signály život ohrožujícího narušení. Kognitivní terapie pomáhá pacientům identifikovat a opravit tyto chybné kognice a tak redukovat strach, vidět obavy realističtěji, umožnit lépe plánovat a používat strategie na zvládnání úzkosti. Vede ke zjištění, že vyhýbání se a prokrastinace nejsou efektivními způsoby, jak řešit problém (8, 9).

Kognitivně behaviorální terapie (KBT) je například u panické poruchy s/bez agorafobie (PP/A) účinná samostatně i v kombinaci s medikací. V randomizované dvojité slepé, placebem kontrolované studii srovnávající KBT, imipramin a jejich kombinaci v akutní (3 měsíce) i udržovací (6 měsíců) léčbě u 312 pacientů s panickou poruchou se jak psychoterapie, tak imipramin ukázaly jako účinné strategie. Jejich kombinace byla v některých parametrech měření ještě lepší, s menším počtem relapsů (5). Celkem bylo u PP/A v posledních 12 letech provedeno 7 meta-analýz, ze kterých vyplývá, že KBT je efektivní; účinná je i samotná behaviorální terapie, o použití samotné kognitivní terapie máme málo kontrolovaných dat. Kombinace KBT s farmaky ne vždy vykazala lepší výsledky, ale rozhodně může mít protektivní účinek (7, 18). Existuje určitý názor, že KBT je lepší u agorafobie, anticipační úzkosti a vyhýbavého chování, kdežto léky jsou lepší u neočekávaných atak.

KBT generalizované úzkostné poruchy (GAD) je zaměřená hlavně na kognitivní rekonstrukce obav, na intoleranci nejistoty, pocity nekontrolovatelnosti či ohrožení. Podle výsledků kontrolovaných studií je KBT účinná v krátkodobé i dlouhodobé léčbě GAD a snižuje množství relapsů (14). Fischer a Durham reanalyzovali 6 randomizovaných kontrolovaných studií psychoterapie u GAD; celkovou úzdavou u 50–60% pacientů se v půlročním sledování mohla pochlubit individuální KBT, aplikovaná relaxace, techniky zaměřující se na přehnané obavy a úzkostnou vybuzeňnost – arousal (10).

### Psychofarmaka

Farmakologická léčba se v praxi opírá hlavně o doporučené postupy – tzv. evidence-based medicínu (EBM). Jedná se o sjednocené výsledky kontrolovaných studií a vůbec dostupné literatury a seřazení výstupů podle jejich důležitosti a ověřenosti. U většiny poruch tak máme k dispozici „kuchařky“ – jak správně terapeuticky postupovat. I když ale standardy léčby, které se opírají o EBM, jsou asi to nejlepší, co pro rychlou orientaci máme, musíme současně myslet i na jejich nedostatky a úskalí. Kontrolované studie například často neberou v potaz vysokou variabilitu v průběhu úzkostných poruch a jejich

Tabulka 1. Kritéria remise úzkostných poruch (podle 3)

Úzkostná porucha	Požadavky na remisi
Panická porucha	žádné panické ataky (PDSS ≤ 3)
	žádné či jen mírné agorafobické vyhýbání
	žádná či jen mírná volně plynoucí úzkost (HAMA ≤ 7-10)
	žádné funkční postižení (SDS ≤ 1) HAMD ≤ 7
Sociální fobie	žádná sociální úzkost (LSAS ≤ 30)
	žádná či jen minimální celková úzkost (HAMA ≤ 7-10)
	žádné funkční postižení (SDS ≤ 1) HAMD ≤ 7
Generalizovaná úzkostná porucha	žádná či jen minimální úzkost (HAMA ≤ 7-10)
	žádné funkční postižení (SDS ≤ 1)
	HAMD ≤ 7
Obsedantně kompulzivní porucha	žádné či jen minimální obsese a kompulze (Y-BOCS ≤ 8)
	žádná či jen minimální úzkost (HAMA ≤ 7-10)
	žádné funkční postižení (SDS ≤ 1) HAMD ≤ 7
Posttraumatická stresová porucha	žádné či jen minimální příznaky PTSD (TOPS-8 ≤ 5 nebo 6)
	žádná či jen minimální úzkost (HAMA ≤ 7-10)
	žádné funkční postižení (SDS ≤ 1) HAMD ≤ 7

Legenda: PDSS – Panic Disorder Severity Scale, HAMA – Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAMD – Hamilton Rating Scale for Depression; SDS – Sheehan Disability Scale; LSAS – Liebowitz Social Anxiety Scale; Y-BOCS – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; TOPS-8 – Treatment Outcome PTSD Scale

komorbiditu. Dále si musíme uvědomit, že největší ekonomické zázemi mají výzkumy financované velkými farmaceutickými firmami, a tak často může být kvalita nahrazena kvantitou; naopak řada terapií nemá dost kontrolovaných výstupů (například dynamická psychoterapie), což rozhodně neznamená jejich nedostatečnou účinnost. Největším problémem ale zůstává vynucená „krátkozrakost“ EBM, studie totiž bývají zaměřeny hlavně na akutní fázi onemocnění a velmi úzce vymezené skupiny pacientů (přísná vstupní i výstupní kritéria), kterých rozhodně v běžné praxi není většina. Řada studií také vypovídá jen o tzv. dobré terapeutické odpovědi na použitý léčebný prostředek. Nejčastěji je za dobrou terapeutickou odpověď považován 50% pokles symptomů, což ale vlastně vypovídá jen o tom, že je lék aktivní, že funguje na vybrané příznaky. Ale z praxe dobře víme, že například pokles frekvence panických atak ještě nemusí znamenat zvládnutí úzkosti, či dokonce vyléčení panické poruchy.

Na rozdíl od terapeutické odpovědi – **remise** vyžaduje úplné zvládnutí příznaků a funkčního postižení, pacient se subjektivně musí cítit zdravý. Dosažení remise v léčbě úzkostných poruch je nutné hned z několika důvodů. Tyto poruchy jsou obecně chronické, vracející se a jako všechna chronická onemocnění, mají velký ekonomický dopad. Navíc pacienti býva-

jí nemocní již dlouho před léčbou – například u GAD může být doba od počátku příznaků do první léčby i 15 let, což často vede k netrpělivosti, předčasnému vysazování léků apod. Ukončení terapie u klientů, kteří jsou zlepšeni pouze částečně, zvyšuje množství relapsů a další průběh onemocnění komplikuje. Proto se někteří autoři pokusili přesně definovat remisi u jednotlivých úzkostných poruch, aby bylo jasné, čeho je v akutní léčbě nutno dosáhnout. Důraz byl položen nejen na zlepšení symptomů, ale také na dosažení úrovně fungování před onemocněním a jeho udržení po dostatečně dlouhou dobu (3). Kritéria remise u jednotlivých úzkostných poruch jsou uvedena v tabulce 1.

### Benzodiazepiny – CAVE

Pokud bychom postupovali podle historického hlediska, měli bychom ve výpisu farmak využívaných k léčbě úzkostí začít od benzodiazepinů (BZD). Pro svou vysokou oblibenost byly BZD ještě donedávna považovány za léčbu první volby u některých úzkostných poruch (například GAD). V akutní léčbě vykazovaly v kontrolovaných studiích vysoký efekt, rychlý nástup účinku a v neposlední řadě i nízkou cenu. Dlouhodobá účinnost již není tak zázračná a za nechvalně známé komplikace chronického užívání rozhodně nestojí. I když se riziko rozvoje závislosti

s nově vyvíjenými BZD snížilo, přesto nadále trvá, stejně jako výskyt příznaků z vysazení, riziko opětovného vzplanutí úzkosti („rebound anxiety“) po snížení či přerušení léčby, vyšší incidence úrazů a nehod, rozvoj kognitivního deficitu. Primární anxiolytický efekt v akutní léčbě představoval hlavně složku somatickou, po kognitivní stránce a na přidruženou depresivní symptomatologii již byla výhodnější antidepressiva (AD). K naší veliké radosti v různých doporučeních k léčbě již daleko častěji nacházíme rozumnější názor – používat BZD pouze jako adjuvantní léčbu krátce v úvodu terapie, ke zrychlení nástupu efektu a zmírnění případných nežádoucích účinků antidepressiv. Protože se nadále ve své psychiatrické praxi setkáváme se závislostí na BZD (byť třeba mírnější než dříve) a ztrácíme cenný čas v léčbě zvládnutím abstinčních příznaků, přimlouvám se u všech praktiků za to, aby nepředepisovali BZD, pokud nejde o počátek onemocnění a nechystají se v brzké době odeslat pacienta k léčbě na psychiatrii (např. 19).

### **Klasická antidepressiva**

S určitým zpožděním začala hrát prim v léčbě úzkostných poruch antidepressiva. Z tricyklických antidepressiv (TCA) byl hodnocen nejvíce asi imipramin, který vykazoval účinnost u většiny úzkostných poruch (samozřejmě kromě obsedantně kompulzivní poruchy). Problém představovaly hlavně cholinergní nežádoucí účinky, i když pro nás může být překvapením, že v několika porovnáních například s BZD nebyly počty přerušení léčby v důsledku výskytu nežádoucích účinků u TCA vyšší. TCA jsou u generalizované úzkosti stejně, ne-li více účinná jako BZD (21), ale anticholinergní efekt může exacerbovat úzkost u pacientů, kteří mají větší dispozice k úzkostným somatickým příznakům.

### **Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

SSRI se naprosto bezkonkurenčně staly léčbou volby úzkostných poruch pro svou vysokou účinnost a mírnější spektrum nežádoucích účinků (13, 14, 22). Zastoupení jednotlivých představitelů této skupiny se sice v počtech kontrolovaných studií u různých úzkostných poruch liší, přesto usuzujeme, že jejich účinnost je relativně srovnatelná. I když jsou SSRI nejpředepisovanějšími AD na světě, jejich NÚ (které jsou v porovnání s klasickými AD mírné) mají velký vliv na compliance – čili spolupráci při užívání léčiva pacientem, a mohou tak limitovat výsledný terapeutický efekt. Průměrně 33% pacientů léčených SSRI přestane svou medikaci užívat již během 1. měsíce léčení, tento počet se

zvyšuje až na 56% po 4. měsíci léčby (11). Spolupráce může být zlepšena větší informovaností pacienta i rodiny, pečlivým vyšetřením a sledováním každého nežádoucího účinku, výběrem medikace podle předpokládaných NÚ (včetně důkladného porozumění farmakodynamice a farmakokinetice léku).

Nauzea představuje jeden z nejčastějších a nejdříve se vyskytujících NÚ v léčbě SSRI, je popisována u 20–25% pacientů (6). Sice se postupem času GIT příznaky typicky zmírňují, přesto mohou léčbu zbrzdit, buď déle trvá dosažení optimální terapeutické dávky, nebo je důsledkem přímo úplné vysazení léku. SSRI jsou absorbována v horních částech tenkého střeva a ovlivňují serotonergní receptory v submukózním plexu, což vede ke zvýšení peristaltiky a přehnaným kontrakcím. Léky s upraveným – kontrolovaným uvolňováním jsou na tom z tohoto hlediska podstatně lépe; jsou asociovány s významně menším počtem přerušení léčby než léky originální (12).

Sexuální nežádoucí účinky také výrazně a často zhoršují spolupráci v léčbě a vedou k jejímu předčasnému přerušení. Jsou popisovány u 15–50% pacientů užívajících SSRI.

### **Venlafaxin**

Venlafaxin – představitel inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) byl prvním lékem, který byl indikován i v dlouhodobé léčbě GAD. Několik placebem kontrolovaných studií prokázalo vysokou účinnost venlafaxinu a venlafaxinu XR (kontrolovaným uvolňováním) na somatické i psychické příznaky úzkosti v akutní i dlouhodobé léčbě. Má relativně rychlý nástup účinku, vyšší tolerabilitu než TCA a dobrou schopnost prevence relapsu (např. 1, 20).

#### **Relativní výhody psychofarmak oproti**

**KBT:** rychlejší počáteční odezva, větší spolehlivost v eliminaci a prevenci atak a snížení celkové úzkosti; prevence i léčba psychických komplikací a sekundární psychopatologie (deprese); snadnější dodržování terapeutického plánu; lepší dostupnost, snadnější aplikace, nižší cena.

#### **Relativní nevýhody psychofarmak oproti**

**KBT:** méně účinné ve snižování vyčerpavosti; NÚ; neučí novým dovednostem a sebedůvěře; mohou vést k závislosti (psychické a/nebo fyzické); méně ovlivňují vulnerabilitu k relapsu a po jejich přerušení – častější relapsy.

Přes vysoký počet zkoumaných sloučenin, které jsou cíleny na další oblasti CNS účastnící se regulace emočních dějů (například GABA, CRF, sigma receptory, neurokininové receptory, CRH-1-receptor, NMDA/glutamátové receptory, neuropeptidy, natriuretické peptidy, melanokortin-Y-receptory, cholecystokinin), pouze malé procento přestoupí první fázi vý-

zkumných studií a z těch ještě méně vykazuje účinnost vyšší než placebo. Přes neustálý vývoj nových a bezpečnějších antidepresiv zůstávají problémem nežádoucí účinky a opožděný nástup účinku. Navíc stále přes 25% pacientů s úzkostnou poruchou na dostupnou léčbu neodpovídá (17). Doufejme, že nové léky ke zvládnání úzkostných poruch, na jejichž vý-

voji se v současnosti pracuje, přinesou kýžený posun i v těchto oblastech.

Podpořeno projektem IGA MZ ČR, identifikační kód: NF 7582-3/2003.

#### Literatura

- Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalized anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled, dose-ranging study. *B J Psychiatry* 2001; 179: 15–22.
- Anseau M, Dierick M, Buntinx F, et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 2004; 78 (1): 49–55.
- Ballenger JC. Treatment of anxiety disorders to remission. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 12): 5–9.
- Barlow DH. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic. New York, Guilford 2002.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:2529–2536.
- Beasley CM Jr, Koke SC, Nilsson ME, Gonzales JS. Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: An updated meta-analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 1319–1330.
- Biondi M, Picardi A. Increased probability of remaining in remission from panic disorder with agoraphobia after drug treatment in patients who received concurrent cognitive-behavioural therapy: A follow-up study. *Psychoter Psychosom* 2003; 72: 34–42.
- Bourin M, Lambert O. Pharmacotherapy of anxious disorders. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17: 383–400.
- Deacon BJ, Abramowitz JS. Cognitive and behavioral treatments for anxiety disorders: A review of meta-analytic findings. *J Clin Psychol* 2004; 60: 429–441.
- Fisher PL, Durham RC. Recovery rates in generalized anxiety disorder following psychological therapy: an analysis of clinically significant change in the STAI-T across outcome studies since 1990. *Psychol Med* 1999; 29: 1425–1434.
- Golgen RN. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 (suppl 1): 176–186.
- Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 577–584.
- Goodman WK. Escitalopram 10 mg/day is effective in the treatment of generalized anxiety disorder. Program and abstracts of the 22<sup>nd</sup> Annual Conference of Anxiety disorders Association of America; March 21–24, 2002; Austin, Texas.
- Gorman JM. Treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 8): 17–23.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8–19.
- Lepine JP. The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 14): 4–8.
- Liebowitz MR, DeMartinis MA, Weihs K, et al. Efficacy of sertraline in severe generalized anxiety disorder: results of double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 785–792.
- Nagida DN, Hensley PL, Uhlenhuth EH. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder. *Depr Anxiety* 2003; 17: 58–64.
- Otto MW, Hong JJ, Safren SA. Benzodiazepine discontinuation difficulties in panic disorder: conceptual model and outcome for cognitive-behavioral therapy. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 75–80.
- Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release of venlafaxine in non-depressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 968–974.
- Rickels K, Rynn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 14): 9–16.
- Sheehan DV, Mao CG. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 (suppl 1): 64–75.