

MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

PSYCHIATRICKÁ KLINIKA

**PSYCHOFARMAKOLOGICKÉ A
KLINICKÉ KORELÁTY
AFEKTIVNÝCH PORÚCH: VEDECKO-
VÝSKUMNÝ POHLAD V
PSYCHIATRII**

**HABILITAČNÍ PRÁCE Z OBORU PSYCHIATRIE
SOUBOR KOMENTOVANÝCH PRACÍ**

MUDr. Dagmar Breznoščáková, Ph.D.

Brno, 2025

ČESTNÉ VYHLÁSENIE

Čestne vyhlasujem a svojím podpisom potvrdzujem, že habilitačná práca: „Psychofarmakologické a klinické koreláty afektívnych porúch: vedecko-výskumný pohľad v psychiatrii“ je originálna práca, ktorú som vypracovala samostatne, na základe vlastných výsledkov a s použitím uvedenej literatúry.

.....

MUDr. Dagmar Breznoščáková, Ph.D.

Pracoviská:

- Ústav sociálnej a behaviorálnej medicíny, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta
- Centrum pre psychické funkcie, Vranov nad Topľou

Pod'akovanie

Ďakujem všetkým učiteľom, školiteľom a spolupracovníkom za ich vzácny čas, intelektuálny vklad, cenné rady a odborné usmerňovanie, ktorými významne prispeli k môjmu osobnému i odbornému rastu, k zlepšeniu profesionálneho rozvoja a vedecko-pedagogickej činnosti počas môjho pôsobenia. Osobitne sa chcem poďakovať rodine a priateľom za ich lásku, trpezlivosť, psychickú podporu, oporu, pomoc a porozumenie. Moja vďaka patrí všetkým ľuďom, ktorí napriek psychickým poruchám dokážu za podpory a odbornej pomoci na svojich tvárach a v živote znovu vyčariť a šíriť úsmev, ktorý napriek ťažobe krídel sa poznove denne rodí so vzletom a letom ľahkosti albatrosa.

.....

MUDr. Dagmar Breznoščáková, Ph.D.

Obsah

ČESTNÉ VYHLÁSENIE	2
POĎAKOVANIE	3
OBSAH.....	4
SÚHRN.....	6
SUMMARY	7
ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK	8
ZOZNAM POUŽITÝCH TABULIEK	9
ÚVOD.....	10
1 AFEKTÍVNE PORUCHY	13
1.1 EPIDEMIOLOGIA	13
1.2 ETIOPATOGENÉZA	15
1.3 DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA	16
2 LIEČBA AFEKTÍVNYCH PORÚCH	23
2.1 LIEČBA DEPRESÍVNEJ PORUCHY	23
2.1.1 Farmakoterapia depresívnej poruchy	24
2.1.2 Psychoterapia depresívnej poruchy.....	26
2.2 LIEČBA BIPOLÁRNEJ AFEKTÍVNEJ PORUCHY	27
3 KOMORBIDITY A KOMPLIKÁCIE AFEKTÍVNYCH PORÚCH.....	30
3.1 KOMORBIDITY AFEKTÍVNYCH PORÚCH.....	30
3.2 KOMPLIKÁCIE AFEKTÍVNYCH PORÚCH	31
4 SÚBOR KOMENTOVANÝCH PRÁC	33
4.1 DIAGNOSTIKA AFEKTÍVNYCH PORÚCH.....	33
4.1.1 Tear fluid biomarkers in major depressive disorder: Potential of spectral methods in biomarker discovery.....	33
4.2 TERAPIA AFEKTÍVNYCH PORÚCH: PSYCHOTERAPIA, FARMAKOTERAPIA	43
4.2.1 In-person psychoeducational intervention to reduce rehospitalizations and improve the clinical course of major depressive disorder: a non- randomized pilot study	43
4.2.2 Autogenic Training in Mental Disorders: What Can We Expect?.....	58
4.2.3 Farmakologická liečba depresívnych porúch. In: Základná farmakológia a farmakoterapia II75	
4.2.4 Vplyv antidepresív na lipidový profil.....	88
4.2.5 Klinický manažment pacienta s depresívnou epizódou v súčasnej psychiatrickej praxi	92
4.2.6 Case report: Uncovering hidden glucose patterns in medicated versus unmedicated bipolar disorder and comorbid type 1 diabetes mellitus	100
4.3 KOMPLIKÁCIE A KOMORBIDITY AFEKTÍVNYCH PORÚCH.....	110
4.3.1 Suicidalita u hospitalizovaných pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (10-ročné sledovanie)	110
4.3.2 Kardiovaskulárne riziko v psychiatrii.....	114
4.3.3 Výskyt depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením..	125
4.3.4 Bipolar disorder and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship	129
4.3.5 Uncovering the Untold Emotional Toll of Living with Diabetes in the COVID-19 Era.....	142

4.3.6	<i>What mental health experts in Slovakia are learning from COVID-19 pandemic?</i>	145
ZÁVER.....		154
ZOZNAM LITERATÚRY POUŽITEJ V ÚVODE DO PROBLEMATIKY A	V	
KOMENTÁROCH.....		157

Súhrn

Predkladaná habilitačná práca pozostáva zo súboru publikovaných prác týkajúcich sa diagnostiky, terapie, komplikácií a komorbidít afektívnych porúch, ktoré sú doplnené stručným komentárom.

V úvodnej časti práce je predstavený aktuálny prehľad poznatkov z oblasti epidemiológie, etiopatogenézy, diagnostiky a diferenciálnej diagnostiky afektívnych porúch, predovšetkým depresívnej poruchy a bipolárnej afektívnej poruchy. Ďalšiu časť habilitačnej práce tvoria vybrané publikácie rozdelené do troch oblastí – diagnostika afektívnych porúch, terapia afektívnych porúch, komplikácie a komorbidity afektívnych porúch. V oblasti diagnostiky sú vyzdvihnuté originálne inovatívne diagnostické možnosti depresívnej poruchy. V rámci terapie afektívnych porúch sa zdôrazňuje dôležitosť komplexnej a najmä farmakologickej liečby a zároveň málo známa úloha autogénneho tréningu pri afektívnych poruchách. Z výsledkov našej prierezovej kvantitatívno-kvalitatívnej analýzy vyplýva, že implementácia štandardných diagnostických a terapeutických postupov depresívnych porúch v slovenskej praxi je uspokojivá. Prostredníctvom prvej písomnej zmienky využitia kontinuálneho monitorovania glukózy pri bipolárnej afektívnej poruche a diabetes mellitus I. typu odhaľujeme nepoznané glykemické výkyvy pri nemedikovanej vs medikovanej poruche s vyzdvihnutím metabolických benefitov antipsychotík. Komplikácie a komorbidity afektívnych porúch sú výrazne problematickou a páľčivou témou najmä z dôvodu ich chronického priebehu a priam istého výskytu týchto komplikácií. Preto akákoľvek možnosť znížiť riziko ich výskytu v súvislosti so suicidalitou, kardiovaskulárnym rizikom či diabetom pojednávaná v predkladaných prácach, má potenciál zlepšiť kvalitu života a znížiť morbiditu aj mortalitu ľudí s afektívnymi poruchami.

Práca môže obohatiť súčasné a budúce horizonty dlhodobo udržateľného komplexného individualizovaného manažmentu afektívnych porúch.

Kľúčové slová: afektívne poruchy, depresívne poruchy, bipolárna afektívna porucha, terapia, komplikácie, komorbidity

Summary

The submitted habilitation thesis consists of a set of published works on diagnosis, therapy, complications and comorbidities of affective disorders, which are supplemented with brief commentaries. The introductory part of the thesis briefly introduces the field of epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and differential diagnosis of affective disorders, especially depressive and bipolar disorders. The next part of the habilitation work consists of selected publications from three areas - diagnosis of affective disorders, therapy of affective disorders, complications and comorbidities of affective disorders. As for the diagnostics, original and innovative diagnostic options for depressive disorder are highlighted. With respect to the pharmacotherapy of affective disorders, the complex treatment is emphasized. In addition, the role of autogenic training is highlighted. The results of our cross-sectional quantitative-qualitative analysis show that the implementation of standard diagnostic and therapeutic procedures for depressive disorders in Slovak practice is satisfactory. We published a first report of the use of continuous monitoring in bipolar disorder and comorbid type 1 diabetes mellitus. In the report, we reveal unknown glycemic fluctuations in unmedicated vs. medicated bipolar disorder, highlighting the metabolic benefits of antipsychotics. Complications and comorbidities of affective disorders are a highly problematic topic, mainly because of their chronic course and certain occurrence of these complications. Therefore, any possibility to reduce the risk of their occurrence in connection with suicide, cardiovascular risks or diabetes discussed in the presented thesis has the potential to improve the quality of life and reduce the morbidity and mortality of people with affective disorders.

The habilitation thesis can thus enrich the current and future horizons of long-term sustainable complex individualized management of affective disorders.

Keywords: affective disorders, depressive disorders, bipolar disorder, treatment, complications, comorbidities

Zoznam použitých skratiek

AP2, antipsychotiká II. generácie

BAP, bipolárna afektívna porucha

BDI, Beckov dotazník depresie (Beck Depression Inventory)

CNS, centrálny nervový systém

COVID-19, ochorenie spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2

DALY, Disability Adjusted Life Years

DP, depresívne poruchy

DSM-5, Diagnostický a štatistický manuál duševných porúch Americkej psychiatrickej spoločnosti

DSM-5-TR, diagnostické kritéria, revízia

HAM-D, Hamiltonova hodnotiaca škála depresie (Hamilton Rating Scale for Depression)

HDL, vysokodenzitný lipoproteín

KBT, kognitívno-behaviorálna terapia

LDL, nízkodenzitný lipoproteín

MADRS, Montgomeryho a Asbergovej hodnotiaca škála depresie (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)

MKCH, medzinárodná klasifikácia chorôb

OFC, kombinácia olanzapín a fluoxetín

PHQ-9, Pacientsky dotazník zdravia, modul pre depresi (The Patient Health Questionnaire)

PTSD, posttraumatická stresová porucha

SAD, Sezónna afektívna (depresívna) porucha (Seasonal affective disorder)

SNRI, inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu

SSRI, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu

WHO, Svetová zdravotnícka organizácia

Zoznam použitých tabuliek

Tabuľka č. 1: Diagnostické kritériá pre depresívnu epizódu podľa MKCH-10 (World Health Organization, 2019)	18
Tabuľka č. 2: Diagnostické kritériá pre depresívnu epizódu podľa DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022)	20

Úvod

Habilitačná práca je súborom publikovaných vedeckých prác doplnených komentármi. Prvá časť práce je úvodom do problematiky afektívnych porúch týkajúcich sa epidemiológie, etiopatogenézy, terapie a nakoniec aj ich komplikácií a komorbidít. Afektívne poruchy, ktorých spoločným znakom je predovšetkým patologická porucha nálady, prinášajú mimoriadne utrpenie, majú tendenciu sa vracieť či prebiehať chronicky, vyskytujú sa v každom veku, celosvetovo postihujú milióny ľudí, predstavujú nielen dôležitý medicínsky, ale aj spoločenský a ekonomický problém. Z údajov Centra zdravotníckych informácií SR za rok 2022 vyplýva, že zo všetkých psychických porúch boli afektívne poruchy najčastejším dôvodom vyhľadania psychiatrickej pomoci (31,4%) a tretím dôvodom na hospitalizáciu (14,5%). Cieľom liečby depresie je dosiahnuť remisiu a následné uzdravenie, zotavenie (recovery). Afektívne poruchy výrazne ovplyvňujú aj zdravotný a sociálny systém. Celkové ročné náklady na pacientov s afektívnymi poruchami v rámci Slovenska predstavujú viac ako 71 miliónov eur. Problémom sú aj neliečení pacienti. Na Slovensku je diagnostikovaný a adekvátne liečený priemerne iba každý piaty človek s afektívnou poruchou. Liečba afektívnych porúch by mala byť vždy komplexná, so zastúpením biologických aj nebiologických terapeutických postupov v rôznych fázach liečby. Základným pilierom biologickej liečby týchto porúch je farmakoterapia, v indikovaných prípadoch sa využíva aj elektrokonvulzívna liečba, repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia, stimulácia nervus vagus, fototerapia a niektoré ďalšie postupy. Psychoterapia ako nebiologická terapeutická metóda patrí medzi štandardné liečebné postupy pri afektívnych poruchách. S výskytom afektívnych porúch sa spája viacero psychiatrických komorbidít. Pri depresívnej poruche sa najčastejšie vyskytujú úzkostné poruchy, dystýmia, PTSD a hrozí vyššie riziko samovražedného správania a zo somatických komorbidít sú to dorzopatie, hypertenzia, metabolické ochorenia a tiež migréna, skleróza multiplex a poruchy spánku.

Druhá časť habilitačnej práce sa venuje predovšetkým komplikáciám a komorbiditám afektívnych porúch cez možnosti inovatívnej diagnostiky zdôrazňujúc dôležitosť farmakologickej liečby depresívnych porúch a zároveň málo známu úlohu autogénneho tréningu pri duševných poruchách. Tieto výskumné výsledky sú dokumentované vo vedeckých prácach doplnených komentárom. Spektroskopické metódy by mohli predstavovať užitočný nástroj v psychiatrii, najmä pri stanovení diferenciálnej diagnózy, monitorovaní progresie ochorenia a účinku liečby. V predloženej práci boli na analýzu

ľudskej slznej tekutiny subjektov s depresívnou poruchou použité metódy hmotnostnej spektrometrie, zymografie, synchronnej fluorescenčnej spektroskopie, spektroskopie kruhového dichroizmu, infračervenej spektroskopie s Fourierovou transformáciou a mikroskopie atómovej sily slznej tekutiny. Výsledky preukázali, že proteóm ľudskej slznej tekutiny by mohol byť nápomocný pri rozlišovaní medzi skupinou jedincov s depresívnou poruchou a zdravými kontrolami. Z viacerých štúdií vyplynula konzistentná účinnosť autogénneho tréningu pri znižovaní úzkosti a strednodobých pozitívnych účinkov na miernu až stredne ťažkú depresiu. Ako doplnková intervenčná psychoterapeutická technika s priaznivým výsledkom na psychofyziologické fungovanie predstavuje autogénny tréning sľubnú cestu k rozšíreniu výskumných poznatkov o prepojení mozgu a tela za súčasné hranice prevencie a klinického manažmentu mnohých duševných porúch. Podiel účinku antidepresív a kauzálny spolupodiel depresívnej poruchy v etiopatogenéze dyslipidémií nie sú v súčasnosti dostatočne objasnené, preto cieľom ďalšej práce bolo zistiť vplyv jednotlivých typov antidepresív na zmeny hodnôt lipidového profilu u hospitalizovaných a ambulantných pacientov počas šiestich mesiacov. Základným predpokladom zlepšenia aktuálneho zdravotného stavu je dôsledná implementácia na dôkazoch založených postupov v diagnostike, liečbe a v celkovom manažmente depresívnej poruchy. Od 01.05.2020 sú na Slovensku platné oficiálne odporúčania pre diagnostiku a liečbu depresívnej epizódy, ktoré vydalo Ministerstvo zdravotníctva pod názvom Depresívna epizóda– diagnosticko-liečebný štandard. Predložený článok uvádza výsledky prierezovej kvantitatívno-kvalitatívnej analýzy informácií z klinickej praxe o manažmente diagnostiky a liečby depresívnej epizódy u dospelých na Slovensku rok po zavedení štandardného a terapeutického postupu pri depresívnej poruche, pričom možno konštatovať, že tento postup je dobre implementovaný v praxi. V prezentovanej unikátnej prípadovej štúdii sa uvádzajú východiskové a následné výsledky kontinuálneho monitorovania glukózy u ženy stredného veku s bipolárnou afektívnou poruchou II a diabetes mellitus 1. typu, ktorá prerušila dlhodobú liečbu antipsychotikami stabilizujúcimi náladu. Obzvlášť cenná v tomto prípade je schopnosť odhaliť skryté odchýlky glukózy pri medikovanej vs. neliečenej bipolárnej afektívnej poruche, ktorá je relevantná pre klinickú prax. Nové poznatky totiž môžu pomôcť objasniť súvislosti medzi výkyvmi nálady a súvisiacimi výkyvmi glykémie. Komplikácie a komorbidity afektívnych porúch sú výrazne problematickou témou najmä z dôvodu ich chronického priebehu a výskytu týchto komplikácií priam hraničiacich so 100% istotou. Preto akákoľvek možnosť odhalenia zníženia rizika ich výskytu v súvislosti so suicidalitou, kardiovaskulárnym rizikom či diabetom pojednávaná v predkladaných prácach, má

potenciál zlepšiť kvalitu života a znížiť morbiditu aj mortalitu ľudí s afektívnymi poruchami. V retrospektívnej analýze za 10-ročné obdobie sme zistili, že u žien sa suicidiálne myšlienky a pokusy vyskytovali trikrát častejšie ako u mužov. O 50% bol vyšší výskyt suicidálnych myšlienok u žien s bipolárnou afektívnou poruchou, ktoré neužívali lítium, čo je v súlade s doposiaľ publikovanými výsledkami. V etiopatogenéze kardio-metabolických ochorení sa uplatňujú genetické a početné epigenetické rizikové faktory. K modifikovateľným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení patrí napr. obezitogénne prostredie, ťažší prístup k zdravej strave, životný štýl s poklesom fyzickej aktivity, preobezita, obezita, chronický stres, nedostatok spánku, fajčenie, nadmerné užívanie alkoholu, zvýšený príjem soli a nedostatočne kontrolovaná artériová hypertenzia, dyslipidémia a hyperglykémia pri diabetes mellitus, ktoré významne zhoršujú aj ich dlhodobú prognózu. K zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku v psychiatrii prispieva aj široké spektrum kardiovaskulárnych účinkov psychofarmák (najmä antipsychotík a antidepresív) a nie ojedinelé závažné liekové interakcie, ktoré súvisia najmä so zvyšujúcim sa vekom, polymorbiditou a polyfarmáciou. Znamky úzkosti v rámci longitudinálneho výskytu depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami pri prvom meraní v našom sledovaní vykazovalo 62 % a pri druhom meraní 63 % pacientov. Výsledky naznačujú, že depresívna symptomatika je vysoko prevalentná u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a s odstupom času narastá, čo by mohlo poukazovať na užšiu potrebu spolupráce kardiológa a psychiatra. Cieľom práce v súvislosti s COVID-19 bolo kriticky zhrnúť stav po viac ako dvoch rokoch trvania pandémie a vyhodnotiť vplyv a rôznorodosť účinkov pandemického stresu na výsledky duševného zdravia ľudí s diabetom (skrining porúch duševného zdravia, suicidiálne myšlienky, symptómy generalizovanej úzkosti, depresívne symptómy). V rámci Slovenska sme identifikovali patologický vplyv pandémie COVID-19 najmä u pacientov s afektívnymi a úzkostnými poruchami.

1 Afektívne poruchy

1.1 Epidemiológia

Najvýraznejšie zastúpenie afektívnych porúch tvoria depresívne poruchy (DP) a bipolárna afektívna porucha (BAP) s veľmi komplexnou klinickou manifestáciou, pričom v popredí klinického obrazu je porucha nálady. Depresívne poruchy patria medzi najčastejšie duševné poruchy nielen v psychiatrii, ale v medicíne vôbec (nejakú formu depresívnej poruchy zažije celoživotne takmer 15% obyvateľstva celosvetovo), ktoré prináša chorému mimoriadne psychické utrpenie a má tendenciu vracat' sa či prebiehať chronicky (až u 14% pacientov) (Alonso and Lépine, 2007). Vyskytujú sa v každom veku, postihujú milióny ľudí na celom svete a majú nepriaznivé sociálne dôsledky, teda predstavujú nielen dôležitý medicínsky, ale aj spoločenský a ekonomický problém. Depresívne poruchy môžu závažným spôsobom znížiť schopnosť chorého človeka primerane pôsobiť vo svojom sociálnom prostredí, v práci, rodine, spoločnosti. Nerozpoznaná a neliečená depresia predlžuje utrpenie, podmieňuje dlhodobú práceneschopnosť a zvyšuje riziko samovraždneho konania (Forgáčová, 2010).

Ak sa špecificky zameriame na depresívnu epizódu podľa štandardných diagnostických kritérií, je jej celoživotná prevalencia 4-6%. Na Slovensku sa podľa štúdie EPID zistila 6-mesačná prevalencia depresie v širšom chápaní u 12,8% dospelého obyvateľstva. Depresívne poruchy sú častejšie u žien ako u mužov (v pomere približne 2:1). Najvyššia prevalencia je vo vekovej skupine 40 – 55 rokov. Predpokladá sa, že výskyt depresii sa bude zvyšovať s rýchlymi civilizačnými zmenami, s predlžovaním ľudského veku, zvýšeným výskytom chronických chorôb a častejším užívaním látok s depresogénnymi účinkami (Heretik et al., 2003). Metodikou štatistického odhadu sa v rámci realizovaného výskumu na Slovensku v období rokov 2002 – 2015 vypočítalo, že až 67% ľudí s depresívnymi príznakmi nie je diagnostikovaných a nelieči sa. Autori štúdie určili počet neliečených ako rozdiel medzi počtom liečených pacientov na Slovensku a mediánovým výskytom porúch v európskych krajinách (Brazinova et al., 2019).

Depresívna porucha aj BAP prináša so sebou riziko suicídia, významné riziko zhoršenia funkčnosti pacienta v jeho každodennom živote, riziko zhoršenia či dokonca vzniku závažných telesných ochorení (napr. kardiovaskulárnych), preto ich Svetová kardiologická asociácia zaradila medzi významné nezávislé rizikové faktory kardiovaskulárnej morbidity aj mortality (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and

Prevalence Collaborators, 2016). Podľa analýzy WHO (World Health Organization, 2017) bola unipolárna depresia na základe hodnotenia straty rokov zapríčinených chorobou (ukazovateľ DALY – Disability Adjusted Life Years) na treťom mieste medzi všetkými ochoreniami s predpokladom, že v roku 2030 bude v tomto rebríčku negatívnych dôsledkov dokonca na prvom mieste – pred takými diagnostickými kategóriami ako ischemická choroba srdca, následky dopravných nehôd či cerebrovaskulárne ochorenia. BAP je v rebríčku neuropsychiatrických ochorení podľa WHO na štvrtom mieste výskytu podľa straty produktívnych rokov života. Depresívna porucha aj BAP predstavujú pre celú spoločnosť vážny ekonomický problém v dôsledku potreby liečby, prezenteizmu, ale aj zvyšujúceho sa počtu stratených pracovných dní v produktívnej populácii či predčasnej invalidizácii (Kleine-Budde et al., 2013, Ssegona et al., 2019).

Prevalencia BAP závisí od ohraničenia rôznych podtypov BAP. DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2013) uvádza prevalenciu do 0,6 % s mierne vyšším výskytom u žien. Pre bipolárnu poruchu II je uvádzaná prevalencia 0,8 % v USA, ale 0,3 % podľa medzinárodných sledovaní. Aj na podklade metaanalýz je reálny celkový odhad prevalence BAP do 2 % (Clemente et al., 2015). Významným nálezom je častý začiatok v adolescencii, kedy bývajú príznaky poruchy zamieňané za očakávané poruchy správania v tomto vekovom období.

Primárnou prevenciou depresívnych porúch vo všeobecnosti sú postupy zamerané na zvyšovanie odolnosti a psychického zdravia, ako je zdravá životospráva s dostatkom odpočinku a relaxácie, eliminácia stresu a posilňovanie životných postojov, ktorými sú ľudia schopní lepšie zvládať záťažové situácie. Sekundárna prevencia zahŕňa psychoedukáciu zameranú na dodržiavanie zdravého a vyváženého životného štýlu, podporu adhérence k liečbe vrátane manažmentu potenciálnych nežiaducich účinkov liečby. K terciárnej prevencii patria psychiatrické rehabilitačné postupy u pacientov po prekonaní akútnej fázy s narušením sociálnej adaptácie. Postupy primárnej prevencie pri BAP nie sú známe. Vo všeobecnosti sú ale prospešné postupy zamerané na zvyšovanie odolnosti a psychického zdravia, ako je zdravá životospráva s dostatkom odpočinku a relaxácie, eliminácia stresu a posilňovanie životných postojov, ktorými sú ľudia schopní lepšie zvládať záťažové situácie. Sekundárna prevencia zahŕňa psychoedukáciu zameranú na dodržiavanie zdravého a vyváženého životného štýlu, podporu adhérence k liečbe a posilnenie sociálnych rytmov vrátane manažmentu potenciálne nežiaducich účinkov a self-manažmentu, monitorovania včasných varovných príznakov. Terciárna prevencia zahŕňa psychorehabilitačné postupy

u pacientov po prekonaní akútnej fázy s narušením sociálnej adaptácie, nácvik komunikačných zručností a zvládania stresu (Ministerstvo zdravotníctva SR, 2023).

1.2 Etiopatogenéza

Napriek tomu, že etiopatogenéza depresívnych porúch doposiaľ nie je úplne objasnená, určite ide o multifaktoriálne podmienené ochorenie, na ktoré možno v celosti aplikovať tzv. bio-psycho-sociálny model vzniku. Úlohu hrajú biologické faktory (vrátane genetických, nededí sa však porucha ako taká, ale tzv. dispozícia, teda vyššia náchylnosť k nej, v prípade depresívnej poruchy ide napríklad o polymorfizmy génu pre sérotonínový transportér a ďalšie). Okrem toho dochádza aj k iným neurobiologickým abnormalitám, ako sú zmeny aktivity osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky, dysregulácii autonómneho nervového systému s prevahou sympatika či dysregulácii neurotransmiterových systémov v CNS (v prípade depresie najmä systému sérotonínergického, noradrenergického a dopamínergického). Najpreferovanejšími sú neurochemické hypotézy patofyziológie depresie, pretože sa nimi vysvetľuje mechanizmus účinku antidepresív; skúma sa vzťah medzi depresívnym syndrómom a aktivitou glutamatergického prenosu, hormonálnou reguláciou, zápalovými procesmi, oxidatívnym stresom, gastrointestinálnymi faktormi, imunitnými procesmi, atď. (Hosák, 2016). Pozornosť sa venuje aj vzťahu depresívnych porúch a somatických ochorení, ako sú kardiovaskulárne ochorenia, reumatoidná artritída, onkologické ochorenia, systémový lupus erythematosus, atď. Pokračuje sa v hľadaní biomarkerov, indikátorov fyziologických a/alebo patologických biologických procesov či liečebnej odpovede. Biomarkery sú určite známejšie v oblasti somatickej medicíny, na poli psychiatrie sú menej známe. Výsledky výskumov naznačujú, že v prípade psychických porúch nepôjde o jeden univerzálny marker, ale očakáva sa identifikácia skupiny markerov, ktoré pomôžu riešiť heterogenitu psychických porúch (Hosák, 2016). V neposlednom rade sa pracuje aj s inými teóriami vzniku depresie, napr. kognitívno-behaviorálne, interpersonálne a psychoanalytické teórie depresie a koncept naučenej bezmocnosti. Veľmi pravdepodobne ide o rôznu mieru kombinácie viacerých rizikových faktorov či mechanizmov, kde sa na biologicky zmenenom - predisponovanom - teréne uplatňujú psychologické asociálne faktory, pričom dôležité sú tiež vlastnosti osobnosti chorého, napr. miera jeho odolnosti voči stresu, vzorce zvládania záťažových situácií a iné (Kráľová et al., 2023).

V prípade BAP genetické štúdie poukazujú na význam CLOCK génov, preukázala sa znížená aktivita prefrontálnych kôrových oblastí a odchýlky v aktivite ďalších štruktúr CNS (Yatham and Maj, 2010). Žiadna zo známych neurobiologických odchýlok nie je dostatočne špecifická na to, aby mohla byť zaradená medzi diagnostické kritériá. Na druhej strane táto porucha patrí k najviac geneticky podmieneným. Viacero dysregulovaných dráh súvisiacich s imunitnou zápalovou odpoveďou, nervovým systémom, reakciou na stres, energetickými systémami a ďalšími rizikovými faktormi (nepriaznivé rodinné prostredie v detstve, nevhodná strava, nedostatočná fyzická aktivita, iatrogénne účinky v dôsledku liekov a iné), môžu sprostredkovať spojenie medzi BAP a fenotypmi jej komorbidít (Bharadhwaj et al., 2023). Napriek najnovším poznatkom a výsledkom klinických štúdií v snahe porozumieť týmto vzťahom, zostávajú klinické prediktory komorbidít BAP stále nedostatočne preskúmané.

1.3 Diagnostika a diferenciálna diagnostika

Pokusy triediť depresiu z rôznych hľadísk siahajú do dávnych čias. Na základe etiologického prístupu sa tradičná schéma depresií manifestujúcich sa pestrou psychopatologickou symptomatikou, triedila na psychogénne depresie (reaktívne, neurotické, jednoduchý depresívny vývoj), endogénne depresie (unipolárna fázická depresia, bipolárna manicko-depresívna choroba, involučná depresia, zmiešaná schizoafektívna a depresívna psychóza a depresia pri schizofrénii), ale prebiehali aj pod obrazom telesných porúch - somatogénne depresie (organické a symptomatické depresie) (Kielholz, 1965).

Poruchy nálady (afektívne poruchy) sú podľa záväznej Medzinárodnej klasifikácie chorôb – 10. Revízie združené v sekcii F30-F39, ktorá obsahuje tak jednotlivé kategórie unipolárnej depresie, ako aj bipolárnu afektívnu poruchu (World Health Organization, 2019). Táto klasifikácia je výsledkom nielen vedeckého bádania, ale aj množstva konzultácií s klinikmi a ďalšími pracovníkmi z praxe. Na rozdiel od MKCH-10 v klasifikácii Americkej psychiatrickej asociácie, čiže v 5. revízii Diagnostického a štatistického manuálu duševných porúch (DSM-5-TR), sú bipolárna afektívna porucha a unipolárna depresia, v DSM-5 nazývaná „Veľká depresívna porucha“ rozdelené do samostatných podkapitol (viď v tab. č. 1) (American Psychiatric Association, 2022, World Health Organization, 2019). Základným prejavom klinického obrazu afektívnych porúch je patologická nálada.

Tabuľka č. 1: Diagnostické kritériá pre depresívnu epizódu podľa MKCH-10 (World Health Organization, 2019)

Všeobecné diagnostické kritériá MKCH-10 pre depresívnu epizódu F32
G1. Depresívna epizóda by mala trvať aspoň dva týždne.
G2. V priebehu života jedinca sa nikdy nevyskytli príznaky, ktoré by stačili k naplneniu kritérií pre hypomanickú alebo manickú epizódu (F30.-)*
G3. <i>Najpoužívanejšia vylučujúca podmienka.</i> Epizóda nie je spôsobená užívaním psychoaktívnych látok (F10-F19) alebo organickou duševnou poruchou v zmysle F00-F09.
<i>Poznámka:</i> depresívna epizóda sa môže vyskytovať v rámci jedinej depresívnej epizódy v živote (F32), rekurentnej depresívnej poruchy (F33) a bipolárnej afektívnej poruchy (F31).
<i>*toto kritérium má byť splnené, ak ide o depresívnu epizódu v rámci unipolárnej depresie (F32 - depresívna epizóda; F33 – rekurentná depresívna porucha); toto kritérium nie je splnené, ak ide o depresívnu epizódu v rámci bipolárnej afektívnej poruchy - F31</i>
Ľahká depresívna epizóda F32.0
A. Musia byť splnené hlavné kritériá pre depresívnu epizódu
B. Musia byť prítomné aspoň dva z nasledujúcich troch príznakov:
- depresívna nálada v jednoznačnej abnormálnej miere pre daného jedinca, prítomná vo väčšine dňa a takmer každý deň, značne ovplyvnená okolnosťami a trvajúca aspoň 2 týždne; - strata záujmu alebo potešenie pri aktivitách, ktoré sú normálne príjemné; - pokles energie alebo zvýšená unaviteľnosť.
C. Z nasledujúceho zoznamu prídavných symptómov by mali byť prítomné jeden alebo viac:
- strata sebadôvery alebo sebaúcty; - bezpredmetné prežívanie výčitiek proti sebe samému alebo pocity nadmernej a bezdôvodnej viny; - opakované myšlienky na smrť alebo samovraždu alebo nejaké suicidálne správanie; - sťažnosti alebo dôkazy svedčiace o zníženej schopnosti myslieť alebo sústrediť sa o nerozhodnosti alebo váhavosti; - zmena psychomotorickej aktivity s agitovanosťou alebo spomalením (hodnotené subjektívne alebo objektívne); - poruchy spánku akéhokoľvek typu; - zmena chuti k jedlu (znížená alebo zvýšená) s odpovedajúcimi zmenami hmotnosti.

Pre diagnózu je treba ,aby boli celkove prítomné štyri príznaky zo skupiny B a C.
Stredne ťažká depresívna epizóda F32.1
A. Musia byť splnené hlavné kritéria pre depresívnu epizódu
B. Musia byť prítomné aspoň dva z troch príznakov uvedených v kritériu B pre ľahkú depresívnu epizódu
C. Musí byť prítomný taký počet prídavných symptómov uvedených v kritériu C pre ľahkú depresívnu epizódu, aby ich celkový počet bol aspoň šesť
Ťažká depresívna epizóda bez psychotických príznakov F32.2
A. Musia byť splnené hlavné kritériá pre depresívnu epizódu
B. Musia byť prítomné všetky tri príznaky uvedené v kritériu B pre ľahkú depresívnu epizódu
C. Musí byť prítomný taký počet prídavných symptómov uvedených v kritériu C pre ľahkú depresívnu epizódu, aby ich celkový počet bol aspoň osem
D. Nesmú byť prítomné halucinácie, bludy alebo depresívny stupor
Ťažká depresívna epizóda s psychotickými príznakmi F32.3
A. Musia byť splnené hlavné kritériá pre depresívnu epizódu
B. Musia byť splnené kritériá pre ťažkú depresívnu epizódu bez psychotických príznakov, s výnimkou kritéria D.
C. Nie sú splnené kritériá pre schizofréniu alebo schizoafektívnu poruchu, depresívny typ
D. Musí byť prítomný ktorýkoľvek z nasledujúcich okruhov: a) Bludy alebo halucinácie, iné než uvádzané ako typické schizofrénné v rámci kritéria G1(1)b, c a d pre F20.0-F20.3 (tzv. bludy iné ako úplne absurdné alebo kultúrne neadekvátne, halucinácie ktoré sú v tretej osobe alebo ktoré neustále komentujú); najčastejšie majú depresívny, sebaobviňujúci, hypochondrický, nihilistický, paranoidný alebo perzekučný obsah b) Depresívny stupor

Piate kódovacie číslo môže byť použité k určeniu psychotických príznakov - zodpovedajúce alebo nezodpovedajúce nálade: F32.30 *S psychotickými príznakmi zodpovedajúce nálade*, t.j. bludy previnenia, menejcennosť, telesné ochorenie alebo hroziace nešťastie, výsmešné alebo odcudzujúce sluchové halucinácie.F32.31 *S psychotickými príznakmi nezodpovedajúce nálade* t.j. perzekučné alebo paranoidné bludy a halucinácie s obsahom nezodpovedajúcim nálade. F32.8 Iné depresívne epizódy.

Tabuľka č. 2: Diagnostické kritériá pre depresívnu epizódu podľa DSM-5-TR(American Psychiatric Association, 2022)

A. Päť (alebo viac) z nasledujúcich symptómov je prítomných počas kontinuálneho dvojtýždňového obdobia a predstavujú zmenu oproti predchádzajúcemu spôsobu fungovania; najmenej jeden z príznakov je buď(1) depresívna nálada alebo (2) strata záujmu a potešenia. <i>Poznámka:</i> Nezaraďujú sa symptómy, ktoré sú jasným dôsledkom telesnej choroby. (1) depresívna nálada po väčšinu dňa, takmer každý deň, ako to vyplýva buď zo subjektívnych údajov (napríklad pocity smútku, prázdnoty alebo beznádeje) alebo z pozorovania iných osôb (napríklad vyzerá uplakane). <i>Poznámka:</i> U detí a adolescentov môže byť nálada podráždená. (2) Zreteľné zníženie záujmu a potešenia zo všetkých alebo takmer všetkých činností po väčšinu dňa, takmer každý deň, ako to vyplýva buď zo subjektívnych údajov ,alebo pozorovania iných osôb); (3) Významný úbytok hmotnosti bez toho, že by sa dodržiavala diéta alebo prírastok hmotnosti (napríklad zmena o viac ako 5% telesnej hmotnosti za mesiac) alebo zníženie či zvýšenie chuti do jedla takmer každý deň. <i>Poznámka:</i> U detí zvažte aj chýbanie očakávaného hmotnostného prírastku; (4) Nespavosť alebo nadmerná spavosť takmer každý deň; (5) Psychomotorický nepokoj alebo spomalenie takmer každý deň (pozorovateľné inými osobami, nie iba subjektívne pocity nepokoja alebo spomalenosti); (6) Únava alebo strata energie takmer každý deň; (7) Pocity bezcennosti alebo nadmernej a neadekvátnej viny (ktoré môžu byť bludné) takmer každý deň (nejde iba o sebaobviňovanie sa alebo pocit viny za chorobu); (8) Znížená schopnosť myslieť alebo sústrediť sa alebo nerozhodnosť takmer každý deň (buď subjektívne referované pacientom alebo pozorované inými osobami); (9) Opakované myšlienky na smrť (nie iba strach zo smrti), opakované samovražedné predstavy bez konkrétneho plánu, alebo samovražedný pokus či konkrétny plán na spáchanie samovraždy;
B. Symptómy spôsobujú klinicky významné ťažkosti alebo postihnutie v sociálnej, pracovnej alebo inej dôležitej oblasti fungovania.

C. Epizóda nie je dôsledkom priamych účinkov nejakej látky ani telesnej choroby. <i>Poznámka:</i> kritériá A-C predstavujú veľkú depresívnu epizódu; veľké depresívne epizódy sú časté pri BP I, ale nie sú nevyhnutné pre stanovenie diagnózy BP I. <i>Poznámka:</i> Reakcie na významné straty (napr. úmrtie, finančný krach, straty v dôsledku prírodných katastrof, vážne ochorenie alebo postihnutie) môžu zahŕňať pocity intenzívneho smútku, ruminácie nad stratou, insomniu, zníženú chuť do jedla, a chudnutie spomenuté v kritériu A, čo môže pripomínať depresívnu epizódu. I keď sú tieto symptómy pochopiteľné alebo považované za adekvátne strate, musí byť tiež dôkladne zvážená aj event. prítomnosť veľkej depresívnej epizódy. Posúdenie vyžaduje zhodnotenie individuality pacienta a kultúrnych noriem pre vyjadrenie zármutku nad stratou.
D. Prítomnosť veľkej depresívnej epizódy nie je lepšie odôvodniteľná schizoafektívnou poruchou, schizofréniou, schizofreniformnou poruchou, bludovou poruchou alebo iným špecifikovaným alebo nešpecifikovaným ochorením schizofrénneho spektra alebo iného psychotického ochorenia.
E.<i>(platí len pre unipolárnu depresiu)</i> Nikdy predtým sa nevyskytla manická alebo hypomanická epizóda. <i>Poznámka:</i> To neplatí pre epizódy podobné mánii alebo hypománii, ktoré sú spôsobené pôsobením látky alebo ako fyziologický účinok inej telesnej choroby.

Bipolárna afektívna porucha je podľa MKCH 10 charakterizovaná dvoma alebo viacerými epizódami afektívnej poruchy, pričom aspoň jedna epizóda musí spĺňať kritériá pre manickú/hypomanickú epizódu. Zriedka sa u jedincov vyskytujú len manické/hypomanické epizódy, aj v tom prípade je porucha klasifikovaná ako BAP (kód F31.8). Členenie jednotlivých foriem podľa MKCH 10 je nasledovné: F31.0 Bipolárna afektívna porucha, terajšia hypomanická fáza, F31.1 Bipolárna afektívna porucha, terajšia manická fáza bez psychotických príznakov, F31.2 Bipolárna afektívna porucha, terajšia manická fáza s psychotickými príznakmi, F31.3 Bipolárna afektívna porucha, terajšia fáza alebo fáza strednej miernej depresie, F31.4 Bipolárna afektívna porucha, terajšia fáza hlbokkej depresie bez psychotických príznakov, F31.5 Bipolárna afektívna porucha, terajšia fáza hlbokkej depresie s psychotickými príznakmi, F31.6 Bipolárna afektívna porucha, terajšia zmiešaná epizóda, F31.7 Bipolárna afektívna porucha, teraz v remisii, F31.8 Iné bipolárne afektívne poruchy - zahŕňa bipolárnu afektívnu poruchu II typu a klinický obraz, keď sa vyskytujú u jedinca opakovane manické/ hypomanické epizódy bez dôkazu o výskyte depresívnej epizódy, F31.9 Nešpecifikovaná bipolárna afektívna porucha. Klasifikácia Americkej psychiatrickej spoločnosti (American Psychiatric Association, 2013) uvádza mierne odlišnú terminológiu a umožňuje stanoviť ďalšie podtypy BAP, čo môže mať

význam pre klinickú prax. Dôležité formy a s tým súvisiaca terminológia sú: Bipolárna porucha I - pri ktorej bola identifikovaná manická epizóda/epizódy, Bipolárna porucha II – pri ktorej bola identifikovaná hypomanická, ale nie manická epizóda/ epizódy, Bipolárna afektívna porucha vyvolaná užitím psychoaktívnych látok/ liekov, Bipolárna afektívna porucha spôsobená somatickým ochorením. Okrem toho sa opisuje forma bipolárnej poruchy s častým výskytom epizódy (tzv. rýchle cyklovanie – rapid cycling), podľa definície s najmenej štyrmi epizódami za roka zriedkavé formy s veľmi rýchlymi zmenami (ultra rapid cycling), keď sa výskyt alebo striedanie krátkych manických a depresívnych epizód vyskytuje aj v priebehu jedného dňa (Fountoulakis et al., 2013).

Najmä v ambulancii lekára prvého kontaktu, je možné využiť sebaopisovacie škály – dotazníky – ktoré prinášajú časovú aj personálnu úsporu, v žiadnom prípade však nejde o diagnostické nástroje, teda stanovenie diagnózy sa musí opierať o klinické vyšetrenie. Takýmito škálami sú napr. Beckov dotazník depresie (Beck Depression Inventory, BDI) alebo Pacientsky dotazník zdravia, modul pre depresiu (The Patient Health Questionnaire, PHQ-9). Na posúdenie závažnosti depresie a jej zmien v priebehu liečby môže psychiater (resp. v používaní takejto škály vyškolená osoba) využiť objektívne hodnotiace inštrumenty, ako je Montgomeryho a Asbergovej hodnotiaca škála depresie (Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS) alebo Hamiltonova hodnotiaca škála depresie (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D). Opäť nejde o diagnostické nástroje, ale o škály na posúdenie hĺbky depresie, na základe nich je však napr. „technicky“ definovaná terapeutická odpoveď a remisia. Ďalším vyšetrením v diagnostike najmä rekurentnej depresívnej poruchy je psychodiagnostické vyšetrenie (najmä projektívne metódy), ktoré realizuje klinický psychológ (Králová et al., 2023).

Klinický obraz BAP zodpovedá prejavom depresívnej epizódy a manickej alebo hypomanickej epizódy, pre ktoré sú stanovené diagnostické kritériá. U väčšiny jedincov k prvým prejavom ochorenia dochádza v adolescencii a včasnej dospelosti, vo veku 15-30 rokov. Depresívna epizóda pri BAP sa niektorými charakteristikami odlišuje od depresívnej epizódy pri rekurentnej depresívnej poruche (unipolárnej) depresii (Motovsky and Pecenak, 2013, Moťovský et al., 2013). Oproti depresívnej epizóde pri rekurentnej depresívnej poruche sa pri bipolárnej depresii častejšie vyskytuje vyšší počet epizód, kratšia dĺžka cyklu, častejšia komorbidita so syndrómom závislosti, vyššie riziko suicidálneho správania, častejšie psychotické príznaky, horšie ovládanie impulzov, častejšie vyhľadávanie nových podnetov, vyššia rozvodovosť, častejšia prítomnosť mánie u príbuzných prvého stupňa, dlhšia dĺžka spánku (voľne podľa (Goodwin et al., 1990). Zmiešaná epizóda je

charakterizovaná neodkloniteľnou dysfóriou a podráždenosťou, extrémnou únavnosťou, zrýchleným myslením, úzkosťou, možné sú prítomné panické ataky, suicidálne nutkavé myšlienky a impulzy. Hypertýmny temperament predstavuje dlhodobé osobnostné nastavenie, jedinci s týmto ladením sú považovaní za veľmi spoločenských a často socioekonomicky úspešných. Ich riskantné správanie ich však často privádza do problémov so zákonom, vo vzťahoch či v zamestnaní (Seifertová et al., 2008). Hypomanická epizóda sa od manickej epizódy odlišuje v minimálnom trvaní (hypomanická najmenej 4 dni, manická najmenej týždeň) a v miere vyjadrených príznakov, ktoré vedú len k „určitému narušeniu“ funkčnosti pacienta. Pri klinickom vedení pacienta s BAP sa zohľadňujú faktory aktuálne (aktuálny klinický obraz) a dlhodobé (frekvencia, závažnosť a vyústenie predchádzajúcich epizód). 1. Psychiatrické vyšetrenie – príznaky depresie (depresívna nálada, poruchy spánku) – príznaky hypománie/ mánie (emočná labilita, znížená potreba spánku, pocit zvýšenej energie) - príznaky zneužívania a závislosti od návykových látok (impulzivita, narušenie sociálnych vzťahov, nespavosť), 2. zhodnotenie rizika pacienta pre neho samotného ako aj okolie a určenie formy liečby 15 – 19 % pacientov s BAP suiciduje - rizikové faktory (prítomnosť suicidálnych ideácií a tendencií, prístup k prostriedkom umožňujúcim suicídium, prítomnosť psychotických príznakov – imperatívnych halucinácií a bludov, výrazná úzkosť, komorbidita závislosti, v anamnéze pozitívne suicidálne pokusy v anamnéze, pozitívna hereditárna záťaž), 3. vytvorenie a udržanie terapeutického spojenectva, 4. sledovanie zmien psychického stavu pacienta v priebehu liečby, 5. edukácia pacienta a jeho rodiny, 6. zlepšenie spolupráce (kompliancie) pri liečbe, 7. eliminácia špecifických stresorov – podpora pravidelného životného režimu (aktivity a spánku), 8. spolupráca s pacientom pri rozpoznaní včasných príznakov relapsu, 9. zhodnotenie narušenia sociálneho fungovania a jeho zvládnutie. Najčastejšími komplikáciami sú riziko prešmyku do hypománie v priebehu liečby depresívnej epizódy, nedostatočná adherencia k liečbe, rýchle cyklovanie epizód, abúzus návykových látok. Zneužívanie a závislosť na alkohole a iných návykových látkach je prítomná až u 60 % pacientov s BAP (Breznoščáková et al., 2023).

Diferenciálna diagnostika afektívnych porúch je dôležitá aj z hľadiska liečby, ktorá môže byť značne odlišná od napr. liečby porúch schizofrénneho spektra. Tejto problematike bol venovaný aj náš nedávny vedecký karentový príspevok výsledkov dát špecifik liečby klopazínom z viac ako 20 krajín strednej a východnej Európy (Sagud et al., 2024).

2 LIEČBA AFEKTÍVNYCH PORÚCH

2.1 Liečba depresívnej poruchy

Svetové psychiatrické inštitúcie, národné psychiatrické spoločnosti, psychofarmakologické sekcie a iné psychiatrické zoskupenia produkujú špecifické terapeutické usmernenia (guidelines) alebo odporúčania (recommendations), ktoré sa opierajú o nové vedecké poznatky z oblasti psychofarmakologického klinického výskumu unipolárnej (veľkej) depresie. Liečba unipolárnej depresie je spracovaná vo viacerých aktualizovaných terapeutických usmerneniach.

Liečba depresívnej poruchy by mala byť vždy komplexná, so zastúpením biologických aj nebiologických terapeutických postupov v rôznych fázach liečby. Základným pilierom biologickej liečby depresie je farmakoterapia, v indikovaných prípadoch sa využívajú aj elektrokonvulzívna liečba, repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia, stimulácia nervus vagus, fototerapia a niektoré ďalšie postupy. Vo farmakoterapii sa využívajú na prvom mieste antidepresíva, psychofarmaká pôsobiace primárne na patologicky zmenenú depresívnu náladu a ďalšie súčasti depresívneho syndrómu. Prevažujúcim mechanizmom účinku antidepresív je rôzne selektívna blokáda transportérov pre jeden alebo viaceré z trojice monoamínov - sérotonín, noradrenalin a dopamín, k iným mechanizmom patria napr. zásahy do ich biodegradácie (inhibícia degradačných enzýmov) alebo priame ovplyvnenie receptorov (Králóvá et al., 2023).

Cieľom liečby depresívnej epizódy je dosiahnutie ústupu a vymiznutia klinických príznakov, dosiahnutie návratu pôvodnej funkčnosti pacienta a predídenie relapsu resp. rekurencii depresie. *Terapeutická odpoveď* (odpoveď na liečbu) je definovaná ako ≥ 50 % redukcia symptómov oproti východiskovému stavu, pri ktorej dochádza k zreteľnému zmierneniu depresívnych príznakov ($\geq 50\%$ -ný pokles východiskového skóre v HAM-D alebo MADRS). *Čiastočná odpoveď* na liečbu je definovaná ako redukcia symptómov o 25-49 %. *Nedostatočná/chýbajúca* odpoveď na liečbu je redukcia príznakov o < 25 %. *Rezistencia* je opakovane žiadna odpoveď na liečbu (Rush and Kupfer, 2001). *Remisia* je vymiznutie všetkých depresívnych príznakov, alternatívne kritérium remisie je > 75 % zlepšenie depresívnych príznakov (pokles skóre v MADRS na ≤ 10 či pokles skóre v 17-položkovej HAM-D škále na ≤ 7). K definícii remisie sa zvyčajne vyžaduje aspoň trojtýždňové bezpríznakové obdobie. *Úzdrava* je stav dlhodobej remisie, ktorý trvá najmenej

štyri mesiace. *Relaps* je návrat symptómov v období remisie, t. j. nové vzplanutie príznakov pôvodnej depresívnej epizódy. *Rekurencia* je návrat symptómov v období úzdravy, t. j. nová epizóda depresívnej poruchy (Bauer et al., 2015).

Antidepresívna liečba depresívnej poruchy sa delí na tri etapy- akútna liečba, pokračujúca/ udržiavacia a dlhodobá/ profylaktická liečba (Frank et al., 1991):

a) akútna fáza liečby - na potlačenie symptómov depresívnej epizódy a dosiahnutie remisie; v prípade priaznivej odpovede na liečbu trvá 8 - 12 týždňov. Odporúča sa titrovať dávku antidepresíva do maximálnej tolerovanej dávky u respondérov aj u nonrespondérov. Maximálna doba liečby jedným antidepresívom bez dosiahnutia aspoň parciálnej odpovede býva štyri až osem týždňov.

b) udržiavacia/pokračujúca fáza liečby - na udržanie a prevenciu vzniku relapsu po dosiahnutí remisie; má trvať aspoň šesť mesiacov. V prípade ťažkej depresie, suicidálneho pokusu, komplikovaného telesného stavu či komplikovanej životnej situácie pacienta s neustálou prítomnosťou spúšťacích faktorov depresie je vhodné ju predĺžiť (niekedy až do fázy profylaktickej).

c) profylaktická/dlhodobá liečba - na prevenciu vzniku rekurencie depresívnej poruchy; svojou dĺžkou má presahovať obdobie medzi dvomi epizódami (väčšinou tri až päť rokov). Spravidla je určená pacientom, ktorí už viackrát v minulosti prekonali depresiu. Antidepresívum má byť podávané v dávke, ktorá bola účinná v akútnej fáze liečby, pričom po ukončení liečby sa antidepresíva vysadzujú postupne. Profylaktická liečba redukuje riziko relapsu o 70 – 80%.

Liečba ľahkej a stredne ťažkej depresie prebieha spravidla ambulantnou formou. Hospitalizácia sa odporúča resp. preferuje v prípadoch ťažkej depresie, suicidálneho rizika či závažnejšej klinickej symptomatiky, komplikovaného priebehu, prítomnosti dekompenzovaného telesného ochorenia, u pacientov staršieho veku, polymorbídnych, osamelo žijúcich, bez dostatočnej sociálnej podpory, u pacientov v komplikovanej životnej situácii s prítomnosťou aktuálneho stresora, ak nie je zaručená dostatočná adherencia k liečbe, dostatočný príjem tekutín a potravy a v ďalších situáciách podľa zhodnotenia lekára (Králová et al., 2023).

2.1.1 Farmakoterapia depresívnej poruchy

V liečbe stredne ťažkej a ťažkej depresívnej epizódy je liečbou prvej voľby farmakoterapia. Preferujeme monoterapiu antidepresívom, plánovanú terapeutickú dávku dosahujeme obvykle titráciou nahor v priebehu týždňa, u viacerých antidepresív je však

úvodná dávka aj dostatočnou terapeutickou dávkou. Dôležité je vždy informovať pacienta o možnom zhoršení príznakov v úvode liečby (napr. zvýraznenie úzkosti pri sérotonínergických antidepresívach) a tiež o tom, že účinok antidepresíva nastupuje s latenciou (zvyčajne najmenej 10-dňovou). Významné sú častejšie kontroly počas prvých týždňov liečby s monitorovaním prípadných nežiaducich účinkov. Terapeutický účinok sa vyhodnocuje po minimálne 2-3 týždňovom trvaní liečby terapeutickými dávkami antidepresíva (Králová et al., 2023).

Liekmi prvého výberu v liečbe depresívnej epizódy a v liečbe rekurentnej unipolárnej depresívnej poruchy sú antidepresíva. Pri výbere antidepresíva sa musia brať do úvahy viaceré klinicko-farmakologické ukazovatele. Z hľadiska lieku sú dôležité: účinnosť, bezpečnosť, znášanlivosť, rýchlosť nástupu účinku, farmakokinetika a liekové interakcie. Z hľadiska pacienta hrá úlohu vek, predchádzajúca odpoveď na liečbu, forma depresie, komorbidná porucha, nepsychiatrická liečba, suicidalita, dostupnosť lieku, preferencie pacienta, u žien potenciálne tehotenstvo, tehotenstvo. Hlavným kritériom pri výbere antidepresíva je bezpečnosť liečby s ohľadom na potenciálne riziko nežiaducich účinkov (Bauer et al., 2002).

Antidepresíva ovplyvňujúce najmä sérotonín majú výraznejší účinok na náladu a anxiolytický efekt, zlepšujú spánok a apetít, impulzivitu a obsedantné príznaky. Ak je cieľom noradrenalin, antidepresívum má aktivačný efekt a zlepšuje čulosť. V prípade dopamínu sa pravdepodobne zlepši najmä dynamogénia, psychomotorika a hedónia. Antidepresíva s duálnym účinkom na sérotonínergický aj noradrenergický systém majú výraznejší nezávislý analgetický efekt (Pečeňák et al., 2016).

Napriek rozširujúcim sa možnostiam modernej farmakoterapie problémom ostáva nedostatočná účinnosť - až u 30 % pacientov v akútnej fáze ochorenia a u 20 % pacientov v dlhodobej liečbe sa remisia príznakov nedosiahne. Metaanalýza, ktorá porovnávala účinnosť a prijateľnosť 21 v súčasnosti najpoužívanějších antidepresív (agomelatín, amitriptylín, bupropión, citalopram, desvenlafaxín, duloxetín, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, klomipramín, levomilnacipran milnacipran, mirtazapín, nefazodón, paroxetín, reboxetín, sertralín, trazodón, venlafaxín, vilazodón, vortioxetín), preukázala superiornu účinnosť všetkých sledovaných antidepresív v akútnej liečbe depresívnej epizódy u dospelých pacientov v porovnaní s placebom, prítomná bola väčšia variabilita v prijateľnosti liečby medzi jednotlivými liečivami (Cipriani a kol., 2018).

V prípade tzv. Sezónnej afektívnej (depresívnej) poruchy (SAD; Seasonal affective disorder) patrí okrem antidepresív skupiny SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu) medzi metódy prvej voľby i liečba pomocou fototerapie.

2.1.2 Psychoterapia depresívnej poruchy

Pre pacientov s miernou alebo stredne ťažkou depresívnou poruchou je psychoterapia veľmi účinnou metódou, dokonca môže byť rovnako účinná ako farmakoterapia. Pri stredne ťažkých, ťažkých a chronických depresívnych poruchách je kombinácia farmakoterapie a psychoterapie účinnejšia ako každá forma liečby samostatne (Busch et al., 2006). Psychoterapia je tiež účinná v udržiavacej a profylaktickej liečbe depresíí. Nové problémy v manažmente závažnej depresívnej poruchy zahŕňajú nedodržiavanie liečby a zlyhania liečby, recidívu a relapsy depresie, nesprávnu identifikáciu prichádzajúcich exacerbovaných fáz a následne chronifikáciu depresie. V našej nerandomizovanej komparatívnej, pragmatickej štúdii dospelých s nepsychotickou stredne ťažkou alebo ťažkou depresívnou epizódou sme realizovali dvojročnú psychoedukačnú intervenciu založenú na upravenom Munozovom kurze prevencie depresie, pričom sme identifikovali nižšiu mieru rehospitalizácií do jedného roka, menej rehospitalizácií po roku, nižšiu mieru pretrvávajúcej práceneschopnosti, menej osôb so zdravotným postihnutím v dôsledku depresívnej poruchy počas 1-ročného sledovania a menej neadherentných jedincov, ktorí sami prerušili liečbu v porovnaní s kontrolnou skupinou (Breznoscakova et al., 2024)– článok v súbore komentovaných prác.

Podporná psychoterapia depresívnych porúch je najmä v akútnej fáze liečby zameraná na upokojenie pacienta a prijatie liečby, jej trvanie závisí od stavu pacienta. Podporná psychoterapia môže byť krátkodobá alebo dlhodobá (intermitentná alebo sústavná). Cieľom je dosiahnutie zlepšenia príznakov, dosiahnutie zmeny pacientovho konania a prevencia relapsov. Súčasťou podporného vedenia je motivácia pacienta užívať lieky podľa odporúčania, psychoedukácia zameraná na dynamiku symptómov a osvojenie si stratégií ich zvládania, s pozitívnym účinkom na zvýšenie sebavedomia. Podporné psychoterapeutické vedenie spolu s poskytovaním informácií je legitímnym postupom aj u pacientov s výrazným narušením nálady pohybujúcim sa v oblasti ťažkej depresívnej epizódy (Kryl, 2007). V posledných rokoch rastie záujem o používanie digitálnych nástrojov na poskytovanie starostlivosti o duševné zdravie zameranej na človeka. Technikou štruktúrovaného denníka na zaznamenávanie aktuálnych zmien v správaní u človeka s depresívnou poruchou sme sa spolu s nemeckými, belgickými a škótskymi kolegami

v recentnej hybridnej štúdii zamerali na implementáciu efektivity v podobe intervencie digitálneho mobilného duševného zdravia (DMMH) a ďalších implementačných stratégií (Reininghaus et al., 2024).

Psychoterapia môže byť individuálna alebo skupinová. Pri výbere plánovanej individuálnej psychoterapie a psychoterapeutických postupov rozhoduje predovšetkým forma a hĺbka depresie, komorbidita, inteligencia a osobnosť pacienta. Absolútna kontraindikácia k individuálnej psychoterapii depresívnych pacientov neexistuje. Skupinová terapia je vhodná u pacientov s miernou depresiou a dystýmiou. Skupinová terapia môže poskytnúť emocionálnu podporu, spätnú väzbu, korektívnu emocionálnu skúsenosť, náhľad, nové informácie, sociálne zručnosti a iné; pacientom umožňuje v atmosfére bezpečia a dôvery odreagovať svoje emócie, prelomiť svoju izoláciu a znovu nadobudnúť spolubytie s ostatnými ľuďmi (Králová et al., 2023).

2.2 Liečba bipolárnej afektívnej poruchy

Vzhľadom k výraznej heterogenite tejto poruchy, širokému diapazónu klinickej symptomatiky a často latentnej chronológii identifikácie črt bipolárneho spektra, môžeme BAP považovať za jednu z najťažšie liečiteľných porúch s veľmi náročne kladenými požiadavkami na stabilizovanú liečbu. Na druhej strane majú pacienti s touto poruchou možnosť výrazne pozitívne ovplyvniť liečbu už len tým, že ju budú užívať a budú dostatočne kompliantní na to, aby dokázali referovať o svojich tzv. varových príznakoch a umožnili lekárovi včas upraviť liečbu.

Akútna fáza liečby (trvanie približne dva mesiace od začiatku liečby) sa zameriava na liečbu príznakov akútnej epizódy. Základom je čo najskôr aplikovať tymostabilizátory, aj napriek neexistencii ideálneho stabilizátora nálady (SN) (Aubry et al., 2007). *Stabilizačná a udržiavacia (profylaktická) fáza liečby* je zameraná na prevenciu relapsu poruchy nálady (pokiaľ je indikácia aj celoživotné podávanie SN), jej cieľom je zabrániť rekurencii poruchy a liečba subsyndromálnych prejavov poruchy nálady.

Z najnovších terapeutických postupov vyplýva, že pre akútnu epizódu bipolárnej depresiesú najviac odporúčané antipsychotiká II. generácie (AP2) - kvetiapín, kombinácia olanzapín a fluoxetín (OFC), lurasidón a/alebo lítium + podľa možností zvážiť kombináciu s kognitívno-behaviorálnou terapiou (KBT). V tomto prípade sa neuvažuje o KBT ako o monoterapii, možno augmentovať lamotrigín. Ďalším krokom je pridať SSRI (escitalopram alebo fluoxetín) alebo bupropión k prebiehajúcej liečbe. Na liečbu komorbidnej úzkosti je možné pridať paroxetín, kvetiapín, valproát a zvážiť tréning

pozornosti ako doplnok k prebiehajúcej liečbe. Pri nedostatočnom efekte či prevyšujúcej manifestácii vedľajších nežiaducich účinkov nasleduje kombinácia dvoch stabilizátorov nálady s atypickým antipsychotikom/ antidepresívom a do úvahy prichádza aj elektrokonvulzívna liečba (NICE National Institute for Health and Care Excellence, 2020, Yatham et al., 2018, Kořínková et al., 2011, Raboch et al., 2014, Grunze et al., 2010).

Pre akútnu epizódu mánie a zmiešané epizódy sa v prvom rade odporúča prerušiť liečbu antidepresívami, abstinovať od alkoholu, kofeínu a iných návykových látok. Je dôležité zvážiť anamnézu psychotických stavov/príznakov. Preferuje sa liečba atypickými antipsychotikami (aripiprazolom, kvetiapiénom, risperidónom v monoterapii) alebo valproátom (preferenčne pri zmiešaných fázach). Vhodné je zvážiť možnosť psychoedukácie, podpornej, interpersonálnej terapie a terapie sociálnymi rytmi ako doplnok k psychofarmakologickej liečbe podľa klinického úsudku, preferencií a dostupnosti pre pacienta. Nepoužívať interpersonálnu terapiu a terapiu sociálnymi rytmi ako monoterapiu. Ak pretrváva agitovanosť, pridať liečbu benzodiazepínmi. V nasledujúcom kroku sa odporúča monoterapia olanzapínom, lítiom, karbamazepínom alebo haloperidolom, v ďalšom kombinácia lítia valproátom, lítia alebo valproátu a atypické antipsychotiká (aripiprazol, olanzapín, kvetiapín alebo risperidón) ev. lítium s karbamazepínom alebo valproát plus atipsychotiká I. generácie (AP1). Ďalším krokom môže byť elektrokonvulzívna liečba popri psychofarmakologickej liečbe. Poslednými krokmi sú kombinácia lítia s karbamazepínom alebo valproátu s karbamazepínom + karbamazepín alebo antipsychotikum I. generácie s karbamazepínom. Finálnym krokom je pridať klozapín a samozrejme do úvahy prichádzajú rôzne kombinácie liekov podľa klinickej odpovede a tiež elektrokonvulzívna liečba (NICE National Institute for Health and Care Excellence, 2020, Yatham et al., 2018, Fountoulakis et al., 2017, Grunze et al., 2018, Goodwin et al., 2016).

Liečba udržiavacej fázy BAP závisí od typu ostatnej epizódy a od prevládajúcich epizód podľa anamnézy. Prvou voľbou je lítium alebo valproát alebo atypické antipsychotiká v monoterapii alebo v kombinácii s klinickou odpoveďou v akútnej fáze. Druhým krokom je pridať fluoxetín (preferenčne pri ostatnej depresívnej fáze alebo prevažujúcich depresívnych fázach) a nakoniec treba zvážiť kombinácie terapie na základe poznatkov o predchádzajúcej klinickej účinnosti (NICE National Institute for Health and Care Excellence, 2020, Yatham et al., 2018, Fountoulakis et al., 2017, Goodwin et al., 2016, Raboch et al., 2014).

V psychoterapii BAP sa uplatňuje podporná terapia ako súčasť celkového prístupu k chorému. Pacienta metódou rozhovoru vraciame k jeho kompetentnému a autonómne

správaníu a prežívaníu, zdôrazňujeme jeho kvality, o ktoré sa pri riešení situácie môže oprieť. Vytvárame tak predpoklady pre pochopenie a prijatie poruchy a potrebu liečby, rozpoznávania včasných varovných príznakov ochorenia alebo jeho spúšťačov (Breznoščáková et al., 2023). Kľúčovou otázkou je schopnosť či ochota spolupracovať počas závažnej symptomatiky. Počas mánie je vysoko pravdepodobné, že špecifická psychoterapia sa nedá realizovať, do úvahy prichádza možnosť podpornej psychoterapie. Ale po odoznení najťažšej symptomatiky je zvyčajne špecifický, najčastejšie kognitívne – behaviorálny prístup možný a to aj v dobe, kedy je pacient ešte hospitalizovaný (Breznoščáková, 2013).

Pri oboznámení pacienta a jeho rodinných príslušníkov je účinné postupovať metódou racionálnej psychoterapie, ktorej podstatnou súčasťou je vysvetlenie podstaty ochorenia, liečby, duševnej hygieny a pod. Jednou z najúčinnějších nefarmakologických metód v liečbe BAP je KBT. Cieľom je edukácia, schopnosť sebaopozorovaním rozpoznávať včasné príznaky mánie alebo depresie pri relapsoch a vytvorenie stratégií prevencie relapsu. Behaviorálnymi technikami (sledovanie a plánovanie činností, relaxácia), kognitívnymi technikami (kognitívna rekonštrukcia, práca s automatickými myšlienkami a pod.) alebo komplexnými technikami (nácvik sociálnych zručností) pomáhame pacientovi s BAP s dlhodobým manažmentom ochorenia vrátane zmien v životnom štýle a efektívnejším vysporiadaním sa so stresujúcimi faktormi. Taktiež sa využíva interpersonálna terapia a terapia sociálnych rytmov. Cieľom je oslabenie symptómov a zlepšenie vzťahov s ostatnými ľuďmi. Rodinná terapia u pacienta s BAP pomáha porozumieť tomu ako sa v rodinnej situácii môže rozvíjať symptomatické správanie, prípadne pomáha znižovať záťaž, ktorú kladie samotná existencia BAP na rodinných príslušníkov (Breznoščáková et al., 2023).

3 Komorbidity a komplikácie afektívnych porúch

3.1 Komorbidity afektívnych porúch

Ak sa BAP nelieči, môže viesť k dlhším a závažnejším zmenám nálady. Napríklad epizódy bipolárnej depresie môžu trvať až 12 mesiacov a manické epizódy môžu trvať až 6 mesiacov bez pokračujúcej liečby. U ľudí s BAP existuje vyššie riziko vzniku týchto komplikácií: zneužívanie návykových látok (napríklad alkoholu alebo drog), vyššie riziko vzniku úzkosti, srdcových a kardiovaskulárnych ochorení, diabetu, preobezity a obezity, sklerózy multiplex, samovražedných myšlienok a správania (Pahwa et al., 2023, Crump et al., 2013).

Depresívne poruchy môžu skomplikovať a zhoršiť existenciu vážnych ochorení, ako sú kardiovaskulárne ochorenia (Mejía et al., 2023) alebo onkologické ochorenia (Martinez-Calderon et al., 2024). Taktiež môžu viesť k zvýrazneniu či vzniku bolestivých stavov, zníženiu sexuálneho apetítu a výkonu a významným poruchám spánku.

Medzi fyzickou bolesťou a depresívnou poruchou existuje silné spojenie, a to v súvislosti so spoločne zdieľanými niektorými neurotransmitermi a nervovými dráhami v mozgu. Metaanalýza experimentálnych štúdií (Thompson et al., 2016) naznačuje, že potenciálne účinky depresívnej poruchy na vnímanie bolesti sú variabilné a pravdepodobne závisia od modality a viacerých ďalších, neidentifikovaných faktorov. Prah bolesti bol zvýšený pri depresii pre exteroceptívnu (kožnú) stimuláciu, ale znížený pre interoceptívnu (ischemickú) stimuláciu (Thompson et al., 2016).

S výskytom DP sa spája viacero psychiatrických komorbidít. Meta-analýzou celogenómovej asociačnej štúdie > 1,3 milióna jedincov (371 184 s depresívnou poruchou) sa identifikovalo 243 rizikových lokusov, vrátane génov kódujúcich glutamátové a GABA receptory, ktoré sú cieľmi pre antidepresíva (Als et al., 2023). V meta-analýze sa zistilo, že DP je vysoko polygénna s približne 11 700 variantmi jednonukleotidového polymorfizmu, ktoré vysvetľujú 90 % dedičnosti, pričom sa odhaduje, že > 95 % rizikových variantov iných psychiatrických porúch (úzkosť, schizofrénia, BAP a porucha pozornosti s hyperaktivitou) ovplyvňuje riziko vzniku DP. Tiež sa preukázalo 5-krát vyššie absolútne riziko recidívy a 32-krát vyššie absolútne riziko psychiatrickej komorbidity medzi prípadmi depresie s najvyššou polygénnou záťažou, so značnými pohlavnými rozdielmi (Als et al., 2023). V dielčich štúdiách bol pri DP preukázaný vyšší výskyt úzkostných porúch (21,1%), najmä panickej poruchy (6,8 %), agorafóbie (5,8 %), OCD (4,7 %), sociálnej fóbie (3,7 %), komorbidnej

dystýmie (19,5%), PTSD (4,2%), psychotických porúch (1,6%) a vyššie riziko samovraždy (32,1%); pacienti so zvýšeným rizikom samovraždy mali vyššiu komorbidnú úzkosť a psychotické symptómy (Thaipisuttikul et al., 2014).

Depresívne poruchy často sprevádzajú aj rôzne somatické ochorenia. V štúdií Steffena a kolegov založenej na údajoch od takmer kompletnej dospelajúcej a dospeljej populácie v Nemecku sa pri DP vyskytovali tri najrozšírenejšie somatické komorbidné diagnostické skupiny „iné dorzopatie“ (M50 – M54), „hypertenzívne choroby“ (I10 – I15) a „metabolické poruchy“ (E70 – E90) (Steffen et al., 2020). V štúdií sa zároveň odhalili aj silné asociácie s chorobami centrálného nervového systému (skleróza multiplex) a niektorými neurologickými chorobami ako poruchy spánku, migréna a epilepsia, pričom väčšina z nich vykazuje aspoň 2- až 3-krát vyššiu prevalenciu DP v porovnaní s kontrolami (Steffen et al., 2020).

Pri neurologických ochoreniach (cievne mozgové príhody, úrazy hlavy, nádory mozgu, zápalové ochorenia CNS, sclerosis multiplex a ďalšie) a pri endokrinologických poruchách (hypotyreóza, hypertyreóza, Addisonova a Cushingova choroba a ďalšie) sa s depresiou stretávame často. Depresia sa môže vyskytnúť aj pri hypovitaminóze B 12 alebo deficite kyseliny listovej. Imitovať depresiu môže exhaustívny syndróm napr. pri závažných anémiách, kardiálnom zlyhavaní, onkologických a ďalších závažných ochoreniach. Dôležité je myslieť na možnosť farmakogénnej depresie pri hormonálnej a imunomodulačnej liečbe, liečbe antihypertenzívami, antipsychotikami, benzodiazepínmi a ďalšími liečivami (Králová et al., 2023).

3.2 Komplikácie afektívnych porúch

Vysoké riziko samovražedného správania je jedným z hlavných dôvodov skorej úmrtnosti ľudí s BAP (Kessler et al., 2005, Serra et al., 2022). Dokonané suicídium patrí medzi najtragickejšie udalosti v ľudskom živote a zároveň predstavuje veľký ekonomický problém pre celú spoločnosť (Rihmer and Kiss, 2004). Každý rok sa zaznamená približne jeden milión samovrážd a celosvetový počet pokusov o samovraždu sa odhaduje na 10 – 15 miliónov ročne (Wasserman, 2001). Z viacerých štúdií vyplynulo, že približne u 15 až 20% pacientov s depresívnou poruchou hrozí významné riziko samovražedného správania. Ukázalo sa, že riziko samovražedného správania sa v prípade unipolárnej depresie preceňuje a naopak, podceňuje pre diagnózu bipolárnej depresie /Goodwin & Jamison, 1990/, teda BAP je spojená so značnou frekvenciou dokončených samovrážd a tiež pokusov o

samovraždu. Dvadsaťpäť percent až 60 % všetkých bipolárnych pacientov sa aspoň raz v živote pokúsi o samovraždu a 19 % úmrtí medzi pacientmi s BAP je spôsobených samovraždou. Dôležitým zistením je, že cieľenou personalizovanou liečbou môžeme predísť riziku samovraždy až u 50 % pacientov (Goodwin & Jamison, 1990).

Takmer u 50 % pacientov možno predísť samovražednému správaniu adekvátnou liečbou (Breznoščáková et al., 2009). Breznoščáková a kol. (Breznoščáková et al., 2009) zistili, že v sledovanom súbore pacientov (N=125) bol u mužov vyšší počet epizód v rámci BAP, muži užívali v priemere vyššie celkové denné dávky lítia ako ženy, ale v porovnaní so ženami mali nižšie plazmatické koncentrácie lítia. Samovražedné úvahy boli zistené u 74 % žien a 54 % mužov, pričom ich výskyt bol častejší počas depresívnej fázy. U žien sa suicidálne myšlienky a pokusy vyskytovali trikrát častejšie ako u mužov. O 50 % bol vyšší výskyt suicidálnych myšlienok u žien s BAP, ktoré neužívali lítium, čo je v súlade s doposiaľ publikovanými výsledkami viacerých autorov. Štvornásobne vyšší výskyt suicidálnych pokusov u žien s BAP bez liečby lítiom v porovnaní so ženami, ktoré lítium užívali poukazuje na potrebu zvážiť opodstatnenosť profylaxie lítiom a dôkladne posúdiť výhody (pokles frekvencie suicidálnych myšlienok a/alebo pokusov) aj nevýhody (možné nežiaduce účinky?) tejto liečby. Výsledky poukazujú na to, že užívanie lítia rozhodne nepatrí medzi tzv. obsolentné formy liečby napriek skutočnosti, že už sú k dispozícii aj nové tymoprofylaktiká, prevažne antiepileptiká 3. generácie (Breznoščáková et al., 2009).

4 SÚBOR KOMENTOVANÝCH PRÁC

4.1 Diagnostika afektívnych porúch

4.1.1 *Tear fluid biomarkers in major depressive disorder: Potential of spectral methods in biomarker discovery*

Krajčíková K, Semančíková E, Zakutanská K, Kondrakhova D, Mašlanková J, Stupák M, Talian I, Tomašovičová N, Kimáková T, Komanický V, Dubayová K, **Breznoščáková D**, Pálová E, Semančík J, Tomečková V. *Tear fluid biomarkers in major depressive disorder: Potential of spectral methods in biomarker discovery*. J Psychiatr Res. 2021 Jun;138:75-82. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33836432

Accessible at doi:[10.1016/j.jpsychires.2021.03.038](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.038)

KRAJČÍKOVÁ, Kristína (7%) - SEMANČÍKOVÁ, Erika (Korešpondenčný autor) (7%) - ZAKUŤANSKÁ, Katarína (7%) - KONDRAKHOVA, Daria M. (7%) - MAŠLANKOVÁ, Jana (7%) - STUPÁK, Marek (7%) - TALIAN, Ivan (7%) - TOMAŠOVIČOVÁ, Natália (7%) - KIMÁKOVÁ, Tatiana (5%) - KOMANICKÝ, Vladimír (7%) - DUBAYOVÁ, Katarína (7%) - **BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (5%)** - PÁLOVÁ, Eva (7%) - SEMANČÍK, Juraj (6%) - TOMEČKOVÁ, Vladimíra (7%).

Indikátor časopisu: IF = 5,250; median IF PSYCHIATRY – SSCI 3,411; according to IF PSYCHIATRY Q2; according to AIS PSYCHIATRY – SSCI Q1

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 5 % - výber a identifikácia subjektov, informovaný súhlas, revízia konceptu textu publikácie.

Komentár: Napriek v súčasnosti relatívne dobre dostupnej klinickej diagnostike depresívnych porúch, stále chýbajú „hmatateľnejšie“ diagnostické dôkazy. Spektroskopické metódy by mohli predstavovať užitočný nástroj v psychiatrii, najmä pri stanovení diferenciálnej diagnózy, monitorovaní progresie ochorenia a účinku liečby. Ide o analytické metódy, ktoré demonštrujú vysoký potenciál pri poskytovaní klinicky relevantných diagnostických informácií, akými sú biochemické, funkčné alebo štrukturálne zmeny makromolekulových komplexov v dôsledku patologických procesov alebo terapeutického

zásahu. V predloženej práci boli na analýzu ľudskej slznej tekutiny subjektov s depresívnou poruchou použité metódy hmotnostnej spektrometrie, zymografie, synchronnej fluorescenčnej spektroskopie, spektroskopie kruhového dichroizmu, infračervenej spektroskopie s Fourierovou transformáciou a mikroskopie atómovej sily slznej tekutiny. Výsledky preukázali, že proteóm ľudskej slznej tekutiny by mohol byť nápomocný pri rozlišovaní medzi skupinou jedincov s depresívnou poruchou a zdravými kontrolami. Využitie potenciálu identifikovať jemné neurobiologické abnormality pri depresívnych poruchách by mohlo byť klinické využitie v prediktívnej, preventívnej a personalizovanej medicíne a slúžiť aj ako základ pre ďalšie skúmanie depresívnych porúch v psychiatrii.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires

Tear fluid biomarkers in major depressive disorder: Potential of spectral methods in biomarker discovery

Kristína Krajčíková^a, Erika Semančíková^{b,c,*}, Katarína Zakutanská^d, Daria Kondrakhova^e, Jana Mašlanková^a, Marek Stupák^a, Ivan Talian^f, Natália Tomašovičová^d, Tatiana Kimáková^g, Vladimír Komanický^e, Katarína Dubayová^a, Dagmar Breznoščáková^h, Eva Pálová^{c,h}, Juraj Semančíkⁱ, Vladimíra Tomečková^a

^a Department of Medical and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Trieda SNP 1, Košice, 040 11, Slovakia

^b 2nd Department of Psychiatry, L. Pasteur University Hospital, Rastislavova 43, Košice, 040 11, Slovakia

^c EPAMED s.r.o., Private Psychiatric Practice, Hlavná 68, Košice, 040 01, Slovakia

^d Institute of Experimental Physics, Department of Magnetism, Slovak Academy of Sciences, Watsonova 47, Košice, 040 01, Slovakia

^e Institute of Physics, Department of Condensed Matter Physics, Faculty of Science, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Park Angelinum 9, Košice, 041 54, Slovakia

^f Department of Medical and Clinical Biophysics, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Trieda SNP 1, Košice, 040 11, Slovakia

^g Department of Public Health and Hygiene, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Srobarova 2, 041 80, Košice, Slovakia

^h 1st Department of Psychiatry, L. Pasteur University Hospital, Trieda SNP 1, Košice, 040 11, Slovakia

ⁱ 4th Clinic of Internal Medicine, L. Pasteur University Hospital, Trieda SNP 1, Košice, 040 11, Slovakia

ARTICLE INFO

Keywords:

Major depressive disorder

Tear fluid

Diagnostics

MALDI-TOF

Mass spectrometry

ABSTRACT

Spectroscopic methods represent a group of analytical methods that demonstrate high potential in providing clinically relevant diagnostic information, such as biochemical, functional or structural changes of macromolecular complexes that might occur due to pathological processes or therapeutic intervention. Although application of these methods in the field of psychiatric research is still relatively recent, the preliminary results show that they have the capacity to detect subtle neurobiological abnormalities in major depressive disorder (MDD). Methods of mass spectrometry (MALDI-TOF MS), zymography, synchronous fluorescence spectroscopy (SFS), circular dichroism (CD) spectroscopy, Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy and atomic force microscopy (AFM) were used to analyze the human tear fluid of subjects with MDD. Using MALDI-TOF MS, two diagnostically significant peaks (3747 and 16 411 m/z) were identified with an AUC value of 0.89 and 0.92 in tear fluid of subjects with MDD vs controls, respectively. We also identified various forms of matrix metalloproteinase 9 in subjects with MDD using zymography and synchronous fluorescence spectra (SFS) showed a significant increase in fluorescence intensity at 280 nm. CD spectra were redshifted in tear fluid of subjects with MDD vs healthy controls. FTIR spectroscopy showed changes in the positions of peaks for amide A, I, II in tear fluid of subjects with MDD vs controls. Moreover, atomic force microscopy (AFM) showed different pattern in the crystal structures of tear fluid components in subjects with MDD. SFS, CD, FTIR spectroscopy, AFM and MALDI-TOF MS confirmed, that the human tear fluid proteome could be helpful in discriminating between the group of subjects with MDD and healthy controls. These preliminary findings suggest that spectral methods could represent a useful tool in clinical psychiatry, especially in establishing differential diagnosis, monitoring illness progression and the effect of psychiatric treatment.

1. Introduction

In the last two decades, spectral methods were systematically and continuously implemented into the experimental research of human body fluids (Birková et al., 2014; Paraskevaidi et al., 2018; Sitnikova

et al., 2020). Their complex approach enables identification of potential biomarkers for particular psychiatric disorders. Many of these methods have already been helpful in better understanding of psychiatric disorders from the molecular point of view, such as mass spectrometry (MS) (Martins-de-Souza et al., 2010; Stelzhammer et al., 2015; Webhofer

* Corresponding author. EPAMED s.r.o., Private Psychiatric Practice, Hlavná 68, 040 01, Košice, Slovakia.

E-mail address: tasiik@gmail.com (E. Semančíková).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.038>

Received 16 July 2020; Received in revised form 9 March 2021; Accepted 19 March 2021

Available online 29 March 2021

0022-3956/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

et al., 2013), nuclear magnetic resonance (NMR) (Chen et al., 2014; Sethi et al., 2017; Tasic et al., 2017) and infrared (IR) (Paraskevaidi et al., 2017) or Raman spectroscopy (Ryzhikova et al., 2015).

In this study, we focused on the identification of potential biomarker candidates in subjects with MDD from human tear fluid. Because tear fluid is more accessible (non-invasive sampling) and less complex than other body fluids (e.g. plasma or serum), it shows great potential as a sampling material. It consists of water, salts, proteins, lipids, hormones, vitamins, nucleic acids, and other diagnostically important molecules (Foster and Lee, 2013; Kenny et al., 2019; Lu et al., 2015; Pieragostino et al., 2017). Currently, dry eye syndrome has already been diagnosed from tear fluid (Lanza et al., 2016) and there is also a possibility of high diagnostic value of tear fluid in systemic diseases (Glinská et al., 2019; Hagan et al., 2016). Tear fluid also shows a possibility to reflect the levels of several biomarkers present in blood and cerebrospinal fluid (Openkova et al., 2013; Salvisberg et al., 2014; Yavuz et al., 2006).

Despite its complexity, each type of data provides a list of differences associated with the particular mental disorder. The analysis of only one type of data is, therefore, limited and mostly reflects reactive processes rather than the causative ones. To get a more complex view on patients with MDD, we decided to not only use standard methods, such as matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), but also spectral methods, like synchronous fluorescence spectroscopy (SFS), circular dichroism (CD) spectroscopy, Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy and we also used atomic force microscopy (AFM) and zymography.

Assessment of a psychiatric disorder in daily psychiatric practice consist mostly of standardized psychiatric interview, with semi-structured questionnaires and self-assessing scales included. Information obtained this way may be rather subjective. Therefore, the combination of the above-mentioned methods used in this study could be helpful in providing a more objective and valid psychiatric assessment that could be integrated into the clinical work-up, although integration of this various data creates another challenge.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

The consent to research this study was granted by Ethics committee of the Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Slovakia. The study was performed following the Declaration of Helsinki. Signed written informed consent was obtained from all participants. Healthy control subjects ($n = 21$) and inpatients with MDD ($n = 10$) were enrolled in the study. Healthy controls were students of dentistry of the Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Slovakia (selected randomly, Table 1).

Patients with MDD were selected from the 1st Department of Psychiatry at Louis Pasteur University Hospital in Košice, Slovakia (Table 2).

Exclusion criteria for healthy and subjects with MDD included

Table 1
Healthy control group characteristics.

Control demographic group characteristics ($n = 21$)		
Gender	Male	10
	Female	11
Age (years)	Mean $\pm$ SD	20.2 $\pm$ 0.4
	Min-max	20–21
Education	Students of dentistry*	21
Medical history or medication	Students of dentistry*	21
	None	

*Students of dentistry at the Faculty of Medicine, University of Pavol Jozef Šafárik, Košice, Slovakia.

Table 2
Inpatient MDD group characteristics.

Inpatient MDD group characteristics ($n = 10$)		
Gender	Male	1
	Female	9
Age (years)	Mean $\pm$ SD	57.7 $\pm$ 9.7
	Min-max	41–75
Diagnosis (ICD-10)	F33.1*	3
	F33.2**	5
	F32.2***	2
Medication (p.o., daily dose)	Venlafaxine 75 mg	4
	Paroxetine 20 mg	4
	Mirtazapine 15 mg	2
	Alprazolam 75 mg	6
CGI-S****	4 (Moderately ill)	1
	5 (Markedly ill)	6
	6 (Severely ill)	3

*F33.1 Major depressive disorder, recurrent, moderate.

**F33.2 Major depressive disorder, recurrent, severe without psychotic features.

***F32.2 Major depressive disorder, single episode, severe without psychotic features.

****Clinical Global Impression - Severity scale.

presence of severe ophthalmological disease, use of contact lenses and the presence of severe systemic diseases (e.g., cancer, cardiovascular diseases, neurodegenerative or autoimmune diseases).

2.2. Collection of tear fluid samples

The tear fluid was obtained by two methods. Sugi® cellulose microsponges (Kettenbach, Eschenburg, Germany) were used to obtain tear fluid samples for the gelatin zymography. The microspoon's tip was placed into the tear fluid of the subject's conjunctival sac which was, subsequently, placed into the plastic microtube and stored at $t = -80$ °C. For the elution of microspoon's content, 50 μ L of saline solution was added on the microspoon. The microtube was then pierced and fixed in the bigger tube according to Lee et al. (2015) and centrifugated at 21 000 $\times$ g for 5 min at room temperature. After centrifugation, another 50 μ L of saline solution was added and the whole procedure was repeated.

Tear fluid samples obtained by flushing method were used for MALDI-TOF MS, SFS, CD spectroscopy, FTIR spectroscopy and AFM. The flushing was used instead of microsponges here, due to high sensitivity of spectral methods.

The method of flushing with saline solution (B. Braun, Melsungen, Germany) was conducted with 100 μ L of saline solution that was added to the conjunctival sac of a subject. Tear content was then collected by the automatic pipette.

All tear samples were immediately transported on ice and stored at $t = -80$ °C until further analysis.

2.3. MALDI-TOF MS measurements

All samples of the tear fluid were subjected to MALDI-TOF MS (MALDI TOF/TOF MS, UltrafleXtreme, Bruker Daltonics GmbH, Germany) analysis. Mass spectra were gained in positive linear ion mode at an interval of mass to charge ratio values (m/z) 1500 – 20 000. The parameters were set as follows: matrix suppression, m/z 0–1000; laser shots, 2×1000 ; calibrated between each sample with protein standard (Bruker Daltonics GmbH, Germany).

2.3.1. MS matrix preparation

Ready-made Bruker Biotyper MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics

GmbH, Germany) protocol was adopted for the matrix preparation. A sample volume of 1 μL of tear fluid was placed onto an MTP 384 polished steel target (Bruker Daltonics GmbH, Germany) and air-dried at room temperature before being overlaid with 1 μL of α -cyano-4-hydroxycinnamic acid solution (saturated matrix solution in acetonitrile/water, 1:1, v/v prepared with 2.5% trifluoroacetic acid) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Each sample was spotted twice onto the target.

2.3.2. MS data analysis and model generation

The ClinProTools (version 3.0; Bruker Daltonics GmbH, Germany) was employed for data analysis. The software provides an analytic framework to the design of models for the automatic classification derived from differences in MALDI-TOF MS spectra from both a patient and control cohorts and recognition of the potential biomarkers that are indicative of a specific disease state.

The peak list calculation was performed within the range from 1500 to 20 000 m/z . To define the optimal model allowing the discrimination of the tear fluid samples, at first, raw data were pretreated as follows: baseline subtraction – top hat baseline, 10% minimal baseline width; smoothing – Savitzky-Golay smoothing filter, width set to 4 m/z , smoothing cycles, 20; recalibration – 1000 ppm maximal peak shift, 10% match to calibration peaks, exclusion of not recalibrated spectra; total average spectra calculation – resolution, 300; peak picking on total average peak list – signal-to-noise threshold, 4; peak calculation – intensities. The pretreatment procedures applied to samples were executed automatically using default values without user involvement. A total average spectrum calculated from the preliminarily processed spectra improved the signal-to-noise ratio for peak picking procedure as well as allowed to take into account the peaks that might be neglected on single spectra. The pretreated data were later used for visualization, statistical analysis, pattern determination, evaluation, and spectra classification as well as for identification of particular peaks to differentiate between the examined groups.

The peak intensity differences were evaluated based on their statistical significance, as followed from either a student t-test or Wilcoxon test as the statistical methods to select discriminative peaks. The Anderson–Darling test was used for a determination of whether peak intensities data follow a normal distribution. In all experiments, a cut-off of statistical significance was considered to be $p \leq 0.05$.

Furthermore, the discriminatory quality for each assumed biomarker of the tear polypeptide/protein ions was evaluated by the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) plot (AUC) that graphically represents the specificity versus the sensitivity of a putative differential peak.

For the classification of mass spectra from the model generation classes of healthy controls and subjects with MDD in tear fluid samples, the following mathematical algorithms were employed: Quick Classifier (QC), Genetic Algorithm (GA), and Supervised Neural Network (SNN). 20 peaks in the averaged spectra were used in model generation. A Genetic Algorithm for the generation of a model for the analysis of mass spectra contained the following parameters: ≤ 50 generations, ≤ 20 peaks in the model, 0.2 mutation rate, 0.5 crossover rate, varying random seed, and 5 neighbors. A Supervised Neural Network parameters used for model analyses and the selection of polypeptide/protein peaks accommodated ≤ 2000 generations with the number of prototypes set to 5. A univariate sorting algorithm of a Quick Classifier used the automatic detection procedure to pick the optimal number of peaks to be incorporated into the model. For prediction models, cross-validation and recognition capability as criteria of the robustness of the generated models were calculated. For all models being generated, the cross-validation rate was set to random mode with 5% spectra to leave out.

2.4. Gelatin zymography measurements

The samples of tear fluid were mixed with sample buffer under non-reducing conditions. The samples were fractionated in 10%

polyacrylamide gels containing 2% gelatin with electrophoresis running at 120 V until the color dye reached the end of the gel. After electrophoresis, the gels were washed with 2.5% Triton X-100 for 2×30 min in agitation and incubated in development buffer (10 mM CaCl_2 , 0.005 mM ZnCl_2 , 100 mM Tris-HCl pH 7.4) for 39 h at 37 °C. After incubation, the gels were stained with 0.5% Coomassie Brilliant Blue G-250 in the solution of 40% isopropanol and 10% acetic acid for 1 h at room temperature and destained for 4 h in the solution of 40% methanol and 10% acetic acid and in the solution of 5% methanol, 10% acetic acid for 20 h. Gelatinolytic activities were defined as white bands on a blue background. Proteolytic activity for matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), dimer of MMP-9 and MMP-9 + NGAL in the gel were visualized as clear white bands at 92 kDa, 210 kDa respectively 130 kDa against the blue background. The zymogram of each sample was run in duplicate.

2.5. Synchronous fluorescence spectroscopy measurements

The 3-D synchronous fluorescence spectra were acquired using spectrofluorometer PerkinElmer Luminescence Spectrophotometer LS 55 (PerkinElmer, Buckinghamshire, United Kingdom). Measurements of tear fluid were carried out in a quartz cuvette (0.5 cm). The 3-D synchronous spectra of tear fluid were measured in the wavelength range $\lambda_{\text{ex}} = 250\text{--}500$ nm at $\Delta\lambda = 20\text{--}160$ nm. The distance between the simple spectra was $\Delta = 20$ nm and total number of scans was 8. The rate of scans was 400 nm/min, the excitation and emission slits of both 3.5 nm. The spectra were processed with in FL WinLab Software. The data were tested for normality using Shapiro-Wilk test. The groups were compared using t – test for the independent means and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

2.6. Circular dichroism spectroscopy measurements

Measurements of circular dichroism were performed on a Jasco J-815 spectropolarimeter (JASCO Corporation, Tokyo, Japan). The spectra represent an average of 3 consecutive scans recorded with a scanning rate of 50 nm/min. A cuvette of 1 mm path length was used for far UV region 200–250 nm at room temperature. The whole apparatus was kept under an inert nitrogenous atmosphere. The tear fluid was used without further purification, diluted with saline solution to a suitable concentration.

2.7. FT infrared spectroscopy measurements

The sample of tear fluid ($V = 30$ μL) was applied on the ZnSe base and dried in the refrigerator for two days. The dried samples were analyzed by FTIR spectroscopy Vertex 80-v (Bruker, Bremen, Germany) in the transmission mode in air and ambient temperature. The infrared spectra of the samples were processed by OPUS and Origin Software.

2.8. Atomic force microscopy measurements

Tear fluid sample ($V = 10$ μL) was smeared on the microscopic glass slide and dried at room temperature without fixative and analyzed by atomic force microscope Dimension Icon® (Bruker, California, USA) in tapping mode with silicon tips (MicroMash NSC35 series, California, USA). The radius of curvature was 10 nm. The results were processed by ScanAsyst™ Software.

3. Results

3.1. MALDI TOF MS

To the best of our knowledge, this is the first study to report proteomics of human tear fluid in subjects with MDD using MALDI-TOF MS. Polypeptide/protein mass fingerprints of each sample at m/z ranging from 1500 to 20 000 Da were generated and loaded into ClinProTools

and processed. After filtering the noise and clustering, a total of 68 unique protein peak clusters were identified. In a univariate statistical analysis, the top-scored 23 peaks exhibited significant differences between the two sets of samples ranked by *p*-values from the nonparametric Wilcoxon test. The ROC curves were used to analyze the diagnostic capacity of these 23 peaks further. The AUC for evaluation of the discrimination of the groups was calculated. The top-scored 12 peaks ($AUC > 0,8$) were selected. Cluster analysis by 2D peak distribution for the best separating peaks for healthy subjects and subjects with MDD was identified at 3747 *m/z* (Peak/integration region: 35) and 16 411 *m/z* (Peak/integration region: 66), respectively, were plotted according to peak intensity (Fig. 1). As a diagnostic panel, these two peaks of 3746,8 and 16 410,95 *m/z* with the AUC value of 0,894 286 and 0,917 143, respectively, representing remarkable accuracy in discriminating a diseased state (Fig. 2). These findings point to the possibility of the application of this classification model as a sensitive and specific diagnostic tool and reduce the complexity of classifiers decreasing the possible inter-laboratory variations and allowing the more feasible clinical strategies.

Subsequently, the recognition models for the discrimination of patients with MDD from the healthy controls were generated. Three algorithms were tested (Quick Classifier, Genetic Algorithm and Supervised Neural Network - SNN). The SNN algorithm showed the best performance (data not shown) and was further used to find the most relevant series of discriminatory peaks. The best predictive SNN model provided sixteen protein ion signatures with the recognition capability of 100% and cross-validation of 77,7%. The peaks/integration regions put into the classification models for discrimination of patients with MDD are shown in Table 3.

The study is limited by the absence of sequence identification of the peptides from discriminating peaks that will specify the protein biomarker candidates involved in MS pattern changes caused by MDD.

3.2. Gelatin zymography

Gelatin zymography is the substrate electrophoresis for the detection of gelatinolytic proteases, mainly MMP-2 and MMP-9. These enzymes are extracellular proteases responsible for the degradation of the extracellular matrix and leukocyte migration. They are produced as inactive pro-form (zymogen) and, subsequently, are activated in the extracellular space. We detected significant upregulation of MMP-9 in subjects with MDD and, interestingly, no MMP-9 forms were detected in

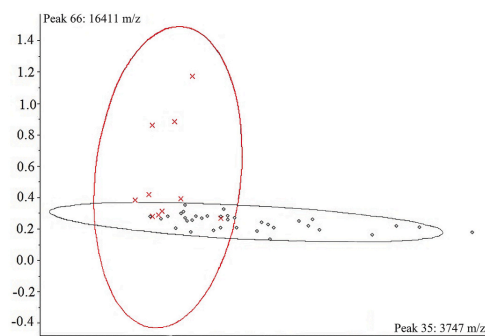


Fig. 1. The cluster analysis of MALDI-TOF MS outcomes by 2D peak distribution for the best separating peaks for healthy controls (black) and subjects with MDD (red) at 3747 *m/z* and 16 411 *m/z*. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

healthy controls (Fig. 3). It is possible to detect different forms of MMP-9 present in the tear fluid of patients with MDD. NGAL protects MMP-9 from proteolytic degradation and enhances its enzymatic activities by binding and forming the MMP-9/NGAL complex. Therefore, NGAL, MMP-9 and their complex MMP-9/NGAL have been proposed as soluble biomarkers for numerous malignancies.

3.3. Synchronous fluorescence spectroscopy

SFS provides sensitive information about fluorophores of a complex mixture. Their advantage lies in the detailed characterization of body fluid with a subsequent comparison with a control sample as a new diagnostic option. Indeed, tear fluid of patients with MDD compared to controls did show several differences. The most differences were observed at SFS $\Delta\lambda = 60$ nm. The main peak was located at $\lambda_{ex} \sim 280$ nm in the synchronous fluorescence spectrum with the average fluorescence intensity of subjects with MDD ($F = 637$) that was significantly increased ($p < 0.00001$) when compared to healthy controls ($F = 321$) (Fig. 4).

3.4. Circular dichroism

CD analysis is routinely used for the determination of a protein secondary structure (the changed content of α -helices or β -sheets) in the given conditions. In this study, tear fluid CD spectra exhibited one significant negative band at about 208 nm. Tear fluid CD spectra of patients with MDD showed a redshift of the main band in comparison to tear fluid CD spectra of healthy control subjects (Fig. 5). The wavelength range of a minimum for healthy controls was between 208 and 209 nm, while in the case of patients with MDD, it ranged between 209 and 214 nm. Furthermore, we observed a different shape of CD spectra for both groups. Importantly, the spectral uniformity of healthy controls indicates that CD spectral changes in subjects with MDD could be related to the disease.

3.5. FT infrared spectroscopy

IR spectroscopy represents a valuable tool in protein analysis providing data about the structure, reactions, folding, unfolding and misfolding of proteins. Yet the concept of using infrared spectroscopy in clinical practice is not entirely new (Finlayson et al., 2019). In our study, the IR spectra of tear fluid of subjects with MDD showed different results when compared to healthy controls (Fig. 6). Shift of amide A to higher frequencies and amide I to lower frequencies was detected in subjects with MDD vs controls. Furthermore, the loss of amide II signal was also observed in the MDD group.

3.6. Atomic force microscopy

Atomic force microscopy is scanning microscopy with high resolution generally used for measurements of morphology and roughness of various surfaces. The surface of dried tear fluid from subjects with MDD showed differences in comparison to healthy controls (Fig. 7). The tear fluid of healthy controls showed a fine crystal formation of a dendritic-like structure. The main branches had a thickness of ~ 4 μm and a length of more than 100 μm . Individual large crystals were not observed. The crystals were combined into threads with a thickness of about 1–1.5 μm . The height of the crystals was above 100 nm, but there were some crystals that were higher than 250 nm. A continuous network of dendrites consisting of separate tiny crystals was observed in tear fluid of subjects with MDD. The surface roughness was less than 100 nm and the main branches had a thickness of ~ 4 μm and length of 90 μm . The width of individual crystals in the main branches was 3–4 μm on average. Large crystals had a well-defined longitudinal symmetry. It should be noted that a solid network of crystals does usually not merge into clusters. Dendritic growth is common in nature and the characteristic fractal-like pattern is formed.

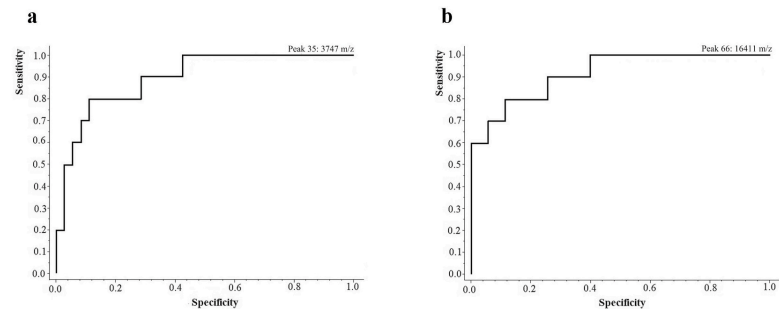


Fig. 2. The AUC ROC curve of (a) peak 35 with 3747 *m/z* and AUC 0,894286 and (b) peak 66 with 16 411 *m/z* and AUC 0,917143.

Table 3
The tear fluid protein ion signatures from the SNN model for the discrimination of subjects with MDD and healthy controls.

Peak/Integration region	<i>m/z</i> (Da)	AUC/ROC
1	1521.06	0.525714
17	2490.67	0.711429
26	3335.38	0.782857
27	3370.01	0.785714
28	3391.29	0.800000
29	3440.96	0.722857
30	3461.12	0.76514
33	3675.65	0.774286
49	6952.10	0.622857
52	8440.86	0.545714
54	9383.18	0.648571
56	9804.43	0.760000
61	12687.53	0.908571
64	14684.41	0.605714
66	16410.95	0.917143
67	16858.49	0.851429

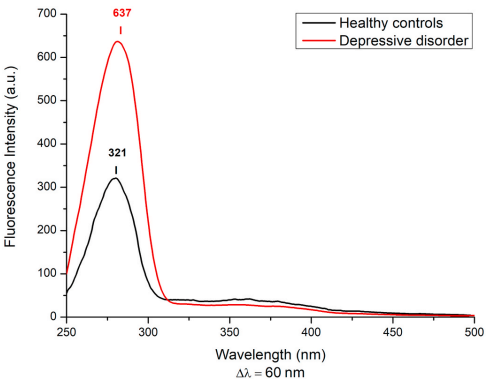


Fig. 4. The section of tear fluid synchronous fluorescence spectra (SFS) at $\Delta\lambda = 60$ nm of the subjects with MDD (red) and healthy controls (black). The subjects with MDD showed increased average fluorescence intensity at $\lambda_{ex} \sim 280$ nm compared to healthy controls ($p < 0.00001$). . (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

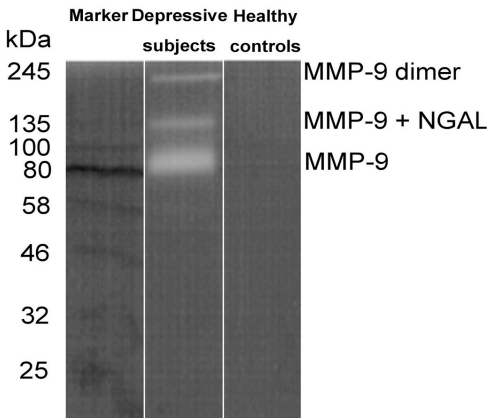


Fig. 3. Gelatin zymogram showing the changes of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) activity in the tear fluid of subjects with MDD and healthy controls.

4. Discussion

In this study, we identified significant proteomic changes in human tear fluid in subjects with MDD in comparison with healthy controls in the stage of basic research. Two diagnostically important protein ions were revealed using MALDI-TOF MS and the significant changes of proteins as a complex in tear fluid of MDD subjects were detected using SFS, CD spectroscopy, FTIR spectroscopy, AFM, and zymography. Although these experimental methods are not yet commonly used in clinical diagnostic laboratories, they represent a fast, simple and environmentally friendly way to diagnose MDD using tears.

Interestingly, different forms of MMP-9 occurred only in the tear fluid of subjects with MDD. Matrix metalloproteinases are of special interest in MDD, because on one hand, they regulate neurogenesis, oligodendrogenesis and brain plasticity in developing brain and on the other hand, they regulate pathological processes like neurodegeneration, vascular and inflammatory disorders (Agrawal et al., 2008; Opendakker et al., 2003). Furthermore, different MMPs were also detected in tear fluid of patients with bipolar disorder (results are not included in this paper) therefore, it is important to study their regulation in different neuropsychological conditions. Nevertheless, a strong signal

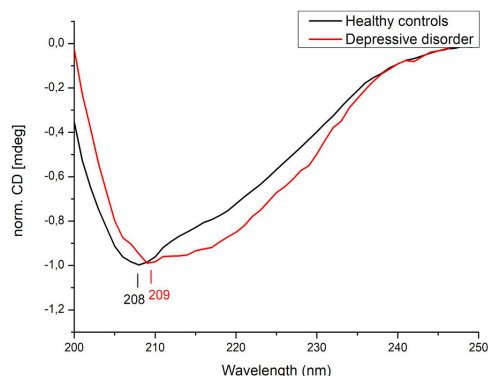


Fig. 5. The average representative circular dichroism (CD) spectra of the tear fluid of subjects with MDD (red) and healthy controls (black). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

of MMP-9 was detected in subjects with MDD (subjects with current moderate/severe depressive episode) and it may be useful for monitoring of an improvement in cognitive function (Bobińska et al., 2016), response to treatment (Alaiyed et al., 2020), or the risk of relapse (Shibasaki et al., 2018). The role of MMP-9 was studied also in other neurological diseases revealing its function in CNS. In case of sclerosis multiplex, upregulation of MMP-9 increases the permeability of the brain-blood barrier, what facilitates the infiltration of leucocytes into the CNS, following degradation of myelin sheath and causing complex neuronal damage (Kobayashi et al., 2008). A recent study (Dwir et al., 2019) suggests that various mechanism in the pathophysiology of schizophrenia appear to converge to an oxidative stress “hub”, that subsequently leads to induced microglia activation and MMP-9 stimulation. This overactivated MMP-9 pathway may further mediate redox dysregulation and neuroinflammation, what may have a negative impact on parvalbumine-expressing interneurons (PVI) and their perineuronal nets (PNN). Dysfunction of PVI and PNN probably contributes to several neuro-psychiatric disorders, including schizophrenia, Alzheimer’s disease, autism spectrum disorder, bipolar disorder, several neurodegenerative disorders and aging-related cognitive changes as well (Ruden et al., 2021).

Considering spectroscopic methods, SFS captured tear fluid proteomic changes between MDD and control subjects. The main peak was located at $\lambda_{\text{ex}} \sim 280$ nm, $\Delta\lambda = 60$ nm is typical for tryptophan residue signal in proteins. Interestingly, this parameter was also detected to be

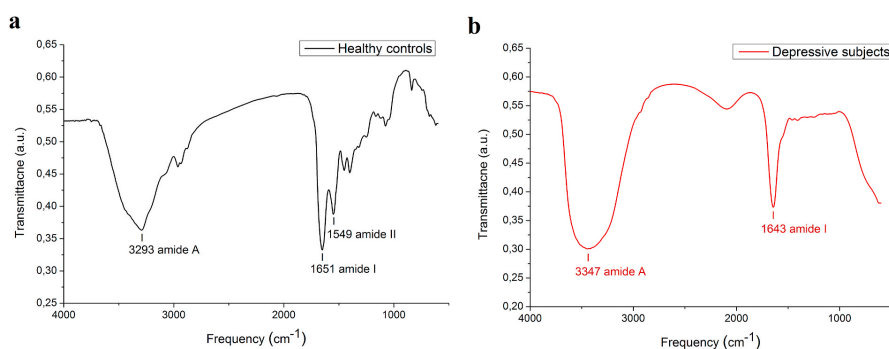


Fig. 6. The representative IR spectra of the tear fluid of (a) a healthy control case (black) and (b) a case with MDD (red).

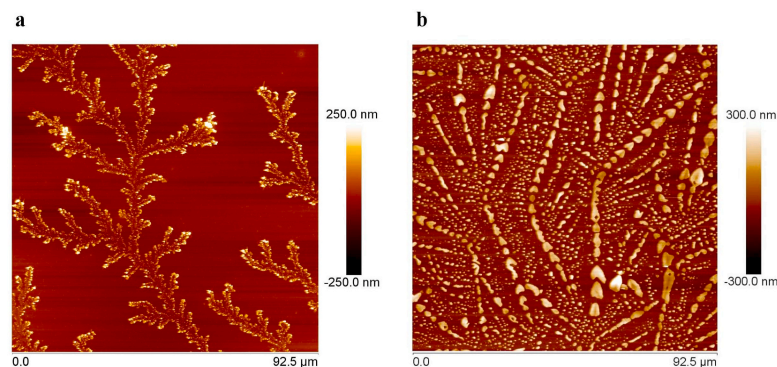


Fig. 7. The AFM surface images of the tear fluid of (a) healthy controls and (b) subjects with MDD (right).

higher in patients with Alzheimer's disease suggesting the role in psychiatric disorders (Kalló et al., 2016).

Tyrosine and derivatives of these amino acids (such as melatonin, serotonin, catecholamines) also contribute to the rise of the tear fluid fluorescence signal of inpatients with MDD. The catecholamines in tear fluid of inpatients can be elevated as result of electroconvulsive therapy (Mann et al., 1990).

According to CD spectroscopy, spectra of biological samples are influenced by differential light scattering and absorption flattening making them difficult for interpretation (Miles and Wallace, 2016). However, the observed shifts and changes of spectral shape were particularly present in MDDs making CD outcome a useful distinguishing tool.

In accordance with previous results, IR spectroscopy confirmed the changes on the protein level of MDD subjects.

For AFM, there are two main factors influencing the final pattern, protein concentration, composition (Mendoza-Barrera et al., 2016) and interaction with other residues present (Gew and Misran, 2014). These results suggest a possibility of changed protein composition in tear fluid between subjects with MDD and controls. Thus, also AFM represents a method for that could be promising in monitoring changes of human tear fluid composition. For diagnostic purposes, its potential was examined in breast cancer (Burian et al., 2019), diabetes mellitus (Buys et al., 2013) or even osteoarthritis (Stolz et al., 2009).

Our preliminary results show that human tear fluid has great potential as a sampling material in clinical diagnostics, including psychiatric research. It is critical to state a few drawbacks of this experimental work as well. Because of the relatively small sample size, follow-up studies and further investigations need to be performed to confirm the results and facilitate their evaluation and validation. Moreover, the study is limited by the absence of sequence identification of the peptides from discriminating peaks that will specify the protein biomarker candidates involved in MS pattern changes in subjects with MDD. Furthermore, it is important to mention that several antidepressants, mainly SSRIs, cause dry eye disease as a side-effect, what can make the collection of tear fluid rather unfeasible. Nonetheless, the study shows significant proteomic differences of MDD tear fluid and the potential of spectroscopic methods for diagnostics of MDD that could lead to a diagnostically valuable biomarker for MDD.

5. Conclusion

Identification of potential biomarker candidates for MDD has already been acknowledged as an absolute need in psychiatry. Growing demand for rapid and precise diagnosis has brought the focus towards less routinely used body fluids, such as human tear fluid, an alternate approach which is minimally invasive and accessible.

Our preliminary findings suggest that SFS, CD, FTIR spectroscopy and AFM of human tear fluid can discriminate subjects with MDD from healthy controls and thus can be useful to assist in MDD clinical diagnosis. MALDI-TOF MS fingerprinting also allowed differentiation of patients with MDD and healthy controls with high sensitivity and specificity and confirmed the merit of proteomic profiling. Moreover, data obtained from SFS, CD, FTIR spectra and AFM surface images could serve as input data for the computational model in diagnostics. The integration of data obtained by the above-mentioned methods could become a valuable clinical aid in the predictive, preventive and personalized medicine and could also serve as the base for further investigation of MDD in psychiatry.

Credit author statement

Kristína Krajčíková: sample collection, conducting the experiments, data analyses, interpretation of the results, writing the manuscript draft; Erika Semančíková: selecting and informing the subjects, interpretation of the results, editing and reviewing the manuscript; Katarína

Zakutanská: conducting the experiments, data analyses, reviewing the manuscript; Daria Kondrakhova: conducting the experiments, data analysis, reviewing the manuscript; Jana Mašlanková: data analysis, reviewing the manuscript; Marek Stupák: conducting the experiments, data analysis, reviewing the manuscript; Ivan Talian: conducting the experiments, data analysis, interpretation of the results, editing and reviewing the manuscript; Natália Tomašovičová: conducting the experiments, data analysis, reviewing the manuscript; Tatiana Kimáková: funding acquisition, data analysis, reviewing the manuscript; Vladimír Komanický: funding acquisition, data analysis, reviewing the manuscript; Katarína Dubayová: data analysis, reviewing the manuscript; Dagmar Breznošáková: selecting and informing the subjects, reviewing the manuscript; Eva Pálová: selecting and informing the subjects, reviewing the manuscript; Juraj Semančík: data analysis, reviewing the manuscript; Vladimíra Tomečková: supervision, funding acquisition, sample collection, editing and reviewing the manuscript.

Acknowledgments

We want to thank to Dr. Diana Fedunová who provided circular dichroism facilities and to Marcela Petrenková and Anna Zimová for technical assistance.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.038>.

Funding

This work was supported by The Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic Grants VEGA 1/0559/18, VEGA 1/0204/18, KEGA 005UPJŠ-4/2019, VEGA 1/0333/20.

Declaration of interest

The authors confirm that there are no conflicts of interest.

References

- Agrawal, S.M., Lau, L., Yong, V.W., 2008. MMPs in the central nervous system: where the good guys go bad. *Semin. Cell Dev. Biol.* 19, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2007.06.003>.
- Alaiyed, S., McCann, M., Mahajan, G., Rajkowska, G., Stockmeier, C.A., Kellar, K.J., Wu, J.Y., Conant, K., 2020. Venlafaxine stimulates an MMP-9-dependent increase in excitatory/inhibitory balance in a stress model of depression. *J. Neurosci.* 40, 4418–4431. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2387-19.2020>.
- Birková, A., Grešová, A., Steffeková, Z., Kraus, V., Ostró, A.V., Tóth, R., Mareková, M., 2014. Changes in urine autofluorescence in ovarian cancer patients. *Neoplasma* 61, 724–731. <https://doi.org/10.4149/neo.2014.088>.
- Bobínska, K., Szemraj, J., Czarny, P., Galecki, P., 2016. Role of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 in the development of recurrent depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 205, 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.068>.
- Burian, R., Jizawi, A., Zihlmann, G., Appenzeller, T., Oertle, P., Ræz, C., Lim, R.Y., Forte, S., Dellas, S., Muenst, S., Vlahjic, T., Obermann, E., Ricci, M., Grimm, K., Niedermann, F., Loparic, M., Plodinec, M., 2019. A prospective, double-blinded clinical study using atomic force microscopy for fast diagnosis and subtyping of low and high-risk breast cancers. *Canc. Res.* 79 (Suppl. 1) <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-3140>, 3140.
- Buys, A.V., Van Rooy, M.-J., Soma, P., Van Papendorp, D., Lipinski, B., Pretorius, E., 2013. Changes in red blood cell membrane structure in type 2 diabetes: a scanning electron and atomic force microscopy study. *Cardiovasc. Diabetol.* 12, 25. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-25>.
- Chen, J.-J., Liu, Z., Fan, S.-H., Yang, D.-Y., Zheng, P., Shao, W.-H., Qi, Z.-G., Xu, X.-J., Li, Q., Mu, J., Yang, Y.-T., Xie, P., 2014. Combined application of NMR- and GC-MS-based metabolomics yields a superior urinary biomarker panel for bipolar disorder. *Sci. Rep.* 4, 5855. <https://doi.org/10.1038/srep05855>.
- Dwir, D., Giangreco, B., Xin, L., Tenenbaum, L., Cabungcal, J.-H., Steullet, P., Goupil, A., Cleusix, M., Jenni, R., Chtarto, A., Baumann, P.S., Klausner, P., Conus, P., Tirouvanziam, R., Cuenod, M., Do, K.Q., 2019. MMP9/RAGE pathway overactivation mediates redox dysregulation and neuroinflammation, leading to inhibitory/excitatory imbalance: a reverse translation study in schizophrenia patients. *Mol. Psychiatry* 25, 2889–2904. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0393-5>.

- Finlayson, D., Rinaldi, C., Baker, M.J., 2019. Is infrared spectroscopy ready for the clinic? *Anal. Chem.* 91, 12117–12128. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02280>.
- Foster, J.B., Lee, W.B., 2013. The tear film: anatomy, structure, and function. In: Holland, E.J., Mannis, M.J., Lee, W.B. (Eds.), *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film*. Saunders, Philadelphia, pp. 17–21.
- Gew, L.T., Misran, M., 2014. Albumin-fatty acid interactions at monolayer interface. *Nanoscale. Res. Lett.* 9, 218. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-218>.
- Głinska, G., Krajičková, K., Zakutanská, K., Shylenko, O., Kondrakhova, D., Tomašovičová, N., Komanický, V., Mašlanková, J., Tomečková, V., 2019. Noninvasive diagnostic methods for diabetes mellitus from tear fluid. *RSC Adv.* 9, 18050–18059. <https://doi.org/10.1039/c9ra02078k>.
- Hagan, S., Martin, E., Enríquez-de-Salamanca, A., 2016. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J.* 7, 15. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0065-3>.
- Kalló, G., Emri, M., Varga, Z., Ujhelyi, B., Tózsér, J., Csutak, A., Csősz, É., 2016. Changes in the chemical marker composition in tears in Alzheimer's disease reveal potential tear diagnostic biomarker. *PLoS One* 11, e0158000. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158000>.
- Kenny, A., Jiménez-Mateos, E.M., Zea-Sevilla, M.A., Rabano, A., Gili-Manzanaro, P., Prehn, J.H.M., Henshall, D.C., Ávila, J., Engel, T., Hernández, F., 2019. Proteins and microRNAs are differentially expressed in tear fluid from patients with Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 9, 15437. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51837-y>.
- Kobayashi, H., Chattopadhyay, S., Kato, K., Dolkas, J., Kikuchi, S., Myers, R.R., Shubayev, V.I., 2008. MMPs initiate Schwann cell-mediated MBP degradation and mechanical nociception after nerve damage. *Mol. Cell. Neurosci.* 39, 619–627. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.08.008>.
- Lanza, N.L., Valenzuela, F., Perez, V.L., Galor, A., 2016. The matrix metalloproteinase 9 point-of-care test in dry eye. *Ocul. Surf.* 14, 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.ios.2015.10.004>.
- Lee, C.H., Yeo, A., Kim, T.I., Seo, K.Y., Kim, E.K., Lee, H.K., 2015. Comparison of the effectiveness between sampling methods for protein analysis of tear fluids. *Kor. J. Ophthalmol.* 56, 1677–1683. <https://doi.org/10.3341/jkos.2015.56.11.1677>.
- Lu, X., Elizondo, R.A., Nielsen, R., Christensen, E.I., Yang, J., Hammock, B.D., Watsky, M. A., 2015. Vitamin D in tear fluid. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 56, 5880–5887. <https://doi.org/10.1167/iov.15-17177>.
- Mann, J.J., Manevitz, A.Z.A., Chen, J.-S., Johnson, K.S., Adelsheimer, E.F., Azima-Heller, R., Massina, A., Wilner, P.J., 1990. Acute effects of single and repeated electroconvulsive therapy on plasma catecholamines and blood pressure in major depressive disorder. *Psychol. Res.* 34, 127–137. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(90\)90014-V](https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90014-V).
- Martins-de-Souza, D., Maccarrone, G., Wobrock, T., Zerr, I., Gormanns, P., Reckow, S., Falkai, P., Schmitt, A., Turck, C.W., 2010. Proteome analysis of the thalamus and cerebrospinal fluid reveals glycolysis dysfunction and potential biomarkers candidates for schizophrenia. *J. Psychol. Res.* 44, 1176–1189. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.014>.
- Mendoza-Barrera, C., Martínez-Ortigoza, G.E., Altuzar, V., Meléndez-Lira, M.A., Tinoco-Magaña, J.C., Muñoz-Aguirre, S., 2016. Structural characterisation of protein microarrays by means of optical profilometry and AFM. *Superficies y Vacío.* 29, 43–48.
- Miles, A.J., Wallace, B.A., 2016. Circular dichroism spectroscopy of membrane proteins. *Chem. Soc. Rev.* 45, 4859–4872. <https://doi.org/10.1039/c5cs00084j>.
- Opdenakker, G., Nelissen, I., Van Damme, J., 2003. Functional roles and therapeutic targeting of gelatinase B and chemokines in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2, 747–756. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00587-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00587-8).
- Openkova, Y.Y., Korobeinikova, E.N., Rykin, V.S., Vinkova, G.A., 2013. The analysis of status of biochemical indicators in blood serum and lacrimal fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Klin. Lab. Diagn.* 5, 8–11.
- Paraskevaidi, M., Morais, C.L.M., Lima, K.M.G., Snowden, J.S., Saxon, J.A., Richardson, A.M.T., Jones, M., Mann, D.M.A., Allsop, D., Martin-Hirsch, P.L., Martin, F.L., 2017. Differential diagnosis of Alzheimer's disease using spectrochemical analysis of blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114, E7929–E7938. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701517114>.
- Paraskevaidi, M., Ashron, K.M., Stringfellow, H.F., Wood, N.J., Keating, P.J., Rowbottom, A.W., Martin-Hirsch, P.L., Martin, F.L., 2018. Raman spectroscopic techniques to detect ovarian cancer biomarkers in blood plasma. *Talanta* 189, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.06.084>.
- Pieragostino, D., Agnifili, L., Cicalini, L., Caliendo, R., Zuccherelli, M., Mastropasqua, L., Sacchetta, P., Del Boccio, P., Rossi, C., 2017. Tear film steroid profiling in dry eye disease by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 1349. <https://doi.org/10.3390/ijms18071349>.
- Ruden, J.B., Dugan, L.L., Konradi, C., 2021. Parvalbumin interneuron vulnerability and brain disorders. *Neuropharmacology* 46, 279–287. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0778-9>.
- Ryzhikova, E., Kazakov, O., Halamkova, L., Celmins, D., Malone, P., Molho, E., Zimmerman, E.A., Lednev, I.K., 2015. Raman spectroscopy of blood serum for Alzheimer's disease diagnostics: specificity relative to other types of dementia. *J. Biophot.* 8, 584–596. <https://doi.org/10.1002/jbio.201400060>.
- Salvisberg, C., Tajouri, N., Hainard, A., Burkhard, P.R., Lalive, P.H., Turck, N., 2014. Exploring the human tear fluid: discovery of new biomarkers in multiple sclerosis. *Proteomics. Clin. Appl.* 8, 185–194. <https://doi.org/10.1002/prca.201300053>.
- Sethi, S., Pedrini, M., Rizzo, L.B., Zeni-Graiff, M., Dal Mas, C., Cassinelli, A.C., Noto, M. N., Asevedo, E., Cordeiro, Q., Pontes, J.G.M., Brasil, A.J.M., Lacerda, A., Hayashi, M. A.F., Poppi, R., Tasic, L., Brietzke, E., 2017. ¹H-NMR, ¹³C-NMR T₂-edited, and 2D-NMR in bipolar disorder metabolic profiling. *Int. J. Bipolar. Disord.* 5, 23. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0088-2>.
- Shibasaki, C., Itagaki, K., Abe, H., Kajitani, N., Okada-Tsuchioka, M., Takebayashi, M., 2018. Possible association between serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and relapse in depressed patients following electroconvulsive therapy (ECT). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 236–241. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx086>.
- Sitnikova, V.E., Kotkova, M.A., Nosenko, T.N., Kotkova, T.N., Martynova, D.M., Uspenskaya, M.V., 2020. Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis. *Talanta* 214, 120857. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120857>.
- Stelzhhammer, V., Alsaif, M., Chan, M.K., Rahmoune, H., Steeb, H., Guest, P.C., Bahn, S., 2015. Distinct proteomic profiles in *post-mortem* pituitary glands from bipolar disorder and major depressive disorder patients. *J. Psychol. Res.* 60, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.022>.
- Stolz, M., Gottardi, R., Raiteri, R., Miot, S., Martin, I., Imer, R., Staufer, U., Raducanu, A., Düggelin, M., Baschong, W., Daniels, A.U., Friederich, N.F., Aszodi, A., Aebi, U., 2009. Early detection of aging cartilage and osteoarthritis in mice and patient samples using atomic force microscopy. *Nat. Nanotechnol.* 4, 86–192. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.410>.
- Tasic, L., Pontes, J.G.M., Carvalho, M.S., Cruz, G., Dal Mas, C., Sethi, S., Pedrini, M., Rizzo, L.B., Zeni-Graiff, M., Asevedo, E., Lacerda, A.L.T., Bressan, R.A., Poppi, R.J., Brietzke, E., Hayashi, M.A.F., 2017. Metabolomics and lipidomics analyses by ¹H nuclear magnetic resonance of schizophrenia patient serum reveal potential peripheral biomarkers for diagnosis. *Schizophr. Res.* 185, 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.024>.
- Webhofer, C., Gormanns, P., Reckow, S., Lebar, M., Maccarrone, G., Ludwig, T., Pütz, B., Asara, J.M., Holsboer, F., Sillaber, I., Ziegglansberger, W., Turck, C.W., 2013. Proteomic and metabolomic profiling reveals time-dependent changes in hippocampal metabolism upon paroxetine treatment and biomarker candidates. *J. Psychol. Res.* 47, 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.003>.
- Yavuz, S., Toker, E., Bicakcigil, M., Mumcu, G., Cakir, S., 2006. Comparative analysis of autoantibodies against a-fodrin in serum, tear fluid, and saliva from patients with Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 33, 1289–1292.

4.2 Terapia afektívnych porúch: psychoterapia, farmakoterapia

4.2.1 *In-person psychoeducational intervention to reduce rehospitalizations and improve the clinical course of major depressive disorder: a non- randomized pilot study*

Breznoscakova D, Pallayova M, Izakova L, Kralova M. *In-person psychoeducational intervention to reduce rehospitalizations and improve the clinical course of major depressive disorder: a non- randomized pilot study*. Front Psychiatry. 2024 Jul 9;15:1429913. eCollection 2024. PMID: 39045547

Accessible at doi:10.3389/fpsyt.2024.1429913

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (40%) -**PALLAYOVÁ**, Mária (Korešpondenčný autor)(35%) - **IZÁKOVÁ**, Lubomíra (15%) - **KRÁLOVÁ**, Mária (10%).

Indikátor časopisu: in 2023 IF = 3,200; median IF PSYCHIATRY – SSCI 2,450; according to IF PSYCHIATRY Q2; according to AIS PSYCHIATRY – SSCI Q2.

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 40 % - koncept, výber a práca s pacientmi, informovaný súhlas, analýza dát, text publikácie.

Komentár: Zatiaľ čo antidepresíva predstavujú štandard starostlivosti v liečbe depresívnej poruchy, stále sú potrebné účinné psychosociálne intervencie na zníženie rehospitalizácií a iných nežiaducich udalostí. Nové problémy v manažmente depresívnej poruchy zahŕňajú nedodržiavanie liečby a zlyhania liečby, recidívu a relapsy depresie, nesprávnu identifikáciu prichádzajúcich exacerbovaných fáz a následne chronifikáciu depresie. V tejto nerandomizovanej komparatívnej, pragmatickej štúdii s nepsychotickou stredne ťažkou alebo ťažkou epizódou sa primárne skúmali účinky a vplyv implementácie štruktúrovanej psychoedukačnej intervencie na klinický priebeh depresívnej poruchy prospektívne počas dvoch rokov. Účastníci štúdie boli zaradení buď do intervenčnej skupiny ($N=49$) alebo do kontrolnej skupiny ($N=47$), na základe ich preferencie. Psychoedukačná intervencia bola založená na upravenom Munozovom kurze prevencie depresie. Zistené absolútne zmeny v Beckovej inventarizačnej škále úzkosti, Zungovom dotazníku depresie a v celkovom skóre Montgomeryho a Åsbergovej škály hodnotenia depresie (MADRS) boli pri 6-mesačnom sledovaní medzi týmito dvoma skupinami porovnateľné. Nižšia bola miera rehospitalizácií do jedného roka (2,1 % vs. 16,7 %; $P<0,001$) a menej rehospitalizácií po roku (6,3 % vs. 25

%; $P<0,001$), nižšia miera pretrvávajúcej práceneschopnosti (11,5 % vs. 29,2 %; $P<0,001$), menej osôb so zdravotným postihnutím v dôsledku depresívnej poruchy počas 1-ročného sledovania (1 % vs. 11,5 %; $P=0,002$) a menej neadherentných jedincov, ktorí sami prerušili liečbu (6,3 % vs. 28,1 %) medzi účastníkmi v intervenčnej skupine v porovnaní s kontrolnou skupinou. Výsledky naznačujú, že psychoedukačná intervencia založená na upravenom Munozovom kurze prevencie depresie má priaznivé účinky u dospelých s depresívnou poruchou aj po ústavnej psychiatrickej liečbe a môže ponúknuť nový prístup k prevencii recidív depresívnej poruchy.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Klara Latalova,
Palacký University Olomouc, Czechia

REVIEWED BY
Eva Ceskova,
Masaryk University, Czechia
Libor Ustohal,
Masaryk University, Czechia

*CORRESPONDENCE
Maria Pallayova
✉ maria.pallayova@upjs.sk

RECEIVED 08 May 2024
ACCEPTED 28 June 2024
PUBLISHED 09 July 2024

CITATION
Brenzoscakova D, Pallayova M, Izakova L and
Kralova M (2024) In-person
psychoeducational intervention to reduce
rehospitalizations and improve the clinical
course of major depressive disorder: a non-
randomized pilot study.
Front. Psychiatry 15:1429913.
doi: 10.3389/fpsyt.2024.1429913

COPYRIGHT
© 2024 Brenzoscakova, Pallayova, Izakova and
Kralova. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

In-person psychoeducational intervention to reduce rehospitalizations and improve the clinical course of major depressive disorder: a non-randomized pilot study

Dagmar Brenzoscakova^{1,2}, Maria Pallayova^{3,4*},
Lubomira Izakova⁵ and Maria Kralova⁵

¹Center for Mental Functions, Vranov nad Topľou, Slovakia, ²Department of Social and Behavioural Medicine, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Kosice, Slovakia, ³Department of Psychiatry, University Hospital of Louis Pasteur, Kosice, Slovakia, ⁴Department of Human Physiology, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Kosice, Slovakia, ⁵Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Comenius University and University Hospital Bratislava, Bratislava, Slovakia

Background: Emerging issues in the management of major depressive disorder (MDD) comprise a nonadherence to treatment and treatment failures, depressive recurrence and relapses, misidentification of incoming exacerbated phases and consequently, a chronification of depression. While antidepressant drugs constitute the standard of care for MDD, effective psychosocial interventions are needed to reduce rehospitalizations and other adverse events. The present study primarily investigated the effects and impact of implementing a structured psychoeducational intervention on the clinical course of MDD.

Methods: A non-randomized comparative, pragmatic, pilot, single-center study of adults with nonpsychotic moderate or severe episode of MDD recently discharged from a psychiatric hospitalization. The consecutive subjects were allocated either to the intervention group ($N=49$) or to the attention control group ($N=47$), based on their preference. The psychoeducational intervention was based on a modified Munoz's Depression Prevention Course. Subjects were followed up prospectively for two years.

Results: The absolute changes in Beck anxiety inventory scale, Zung's depression questionnaire, and Montgomery and Åsberg depression rating scale (MADRS) total scores at 6-month follow-up were comparable between the two groups. There were lower rates of the rehospitalization within one year (2.1% vs. 16.7%; $P<0.001$) and less rehospitalizations after one year (6.3% vs. 25%; $P<0.001$), lower rates of the ongoing sickness absence (11.5% vs. 29.2%; $P<0.001$), less persons with disability due to MDD at 1-year follow-up (1% vs. 11.5%; $P=0.002$), and less nonadherent subjects who self-discontinued treatment (6.3% vs. 28.1%; $P<0.001$) among participants in the intervention group compared to the control group. The disability due to MDD at 1-year follow-up was predicted by the absence of the psychoeducational intervention ($P=0.002$) and by the MADRS total score at 6-month follow-up (OR 1.10; 95% CI 1.003–1.195; $P=0.044$). Qualitative data

indicated the intervention was desired and appreciated by the participants, as well as being practical to implement in Slovakian clinical settings.

Conclusion: The results suggest the psychoeducational intervention based on a modified Munoz's Depression Prevention Course has beneficial effects in adults with MDD recently discharged from a psychiatric hospitalization. The findings implicate the psychoeducational intervention may offer a new approach to the prevention of depressive relapses.

KEYWORDS

depression, psychoeducation, antidepressant treatment, sickness absence, rehospitalizations

Introduction

Depression is one of the most common public health challenges. The associated considerable disability and reduced quality of life underline the importance of acting on depression. The treatment of depression is multifaceted and usually involves a combination of pharmacological and non-pharmacological interventions. Nowadays, antidepressant treatment is effective, safe, and available (1). Yet, it is time-consuming, financially challenging, and human demanding. Emerging issues in the management of patients with major depressive disorder (MDD) comprise a nonadherence to treatment and treatment failures, depressive recurrence and relapses (2), misidentification of incoming exacerbated phases and consequently, a chronification of depression. As a result, we are facing a difficult question how to effectively prevent relapses of depression, rehospitalizations, and disability-related sickness absence.

Different factors appear to be associated with failure to achieve remission in patients with MDD and with subsequent relapse in patients who do achieve remission. Some of the known risk factors for depression relapse include male sex, being married or living as a couple, age of onset and severity of depressive symptomatology, number and duration of previous depressive episodes, time in remission, anxiety disorders, sexual dysfunction, patient-reported cognitive dysfunction, neuroticism, obesity, cortisol levels, childhood maltreatment, and comorbid psychiatric disorders (3–9). Despite therapeutic advances 50–70% of patients with MDD fail to achieve remission after 6–12 weeks of treatment with currently available antidepressants (9–11). According to a large STAR*D study (12) approximately a third of patients failed to achieve remission after trials of as many as four different antidepressants. In a naturalistic multisite 3-year follow-up study of initially hospitalized tertiary care patients ($N=784$) with MDD, 36% maintained remission from discharge to 3-years, and 12% of all patients never reached remission (13). Remission seems to be more likely in women, in those without a prior history of suicide attempt, and in those with lower baseline anxiety (11).

Medication non-adherence and early self-discontinuation of antidepressants are frequently reported in MDD. Data from a recent meta-analysis (14) suggest that 42% (95% confidence interval/CI 30%–54%) of individuals with MDD do not take their medication as prescribed. Nonacceptance of antidepressant treatment has been reported to be more common among patients with a low level of education (odds ratio/OR 2.6; 95% CI 1.1–5.9) and in patients who reported nonspecific possible drug side effects like fatigue, stress, and restlessness (OR 2.7; 95% CI 1.4–5.5) (3). According to a large nationally representative English primary care cohort study, early discontinuation of antidepressants increases in the post-retirement years and is higher in those without dementia and those living in urban areas (15). The findings implicate that a more active patient follow-up should be considered in these circumstances to help achieve or maintain depression remission. Alternative treatment strategies such as non-drug therapies and psychoeducational interventions may help prevent worsening of depressive symptoms both prior to and following a patient's recovery.

According to Solmi and colleagues (16) multi-disciplinary interventions targeting both patient and prescriber, aimed at improving antidepressant adherence, include psychoeducation, psychotherapy and providing the patient with clear behavioral interventions to prevent/minimize poor adherence (16). In-person psychoeducation as a psychosocial treatment adjunct to pharmacological therapy is increasingly recognized for its value in facilitating adaption to a chronic disease diagnosis (17). Findings indicate that increased knowledge about depression and its treatment is associated with better prognosis in depression, as well as with the reduction of the psychosocial burden for the family (18). Limited evidence exists to suggest psychoeducation is effective in improving the readiness to attend treatment and medication adherence in adults with MDD.

While antidepressant drugs constitute the standard of care for MDD, effective psychosocial interventions are needed to reduce rehospitalizations and other adverse events. The present study primarily investigated the effects and impact of implementing an

in-person structured psychoeducational intervention on the clinical course of nonpsychotic MDD in adults recently discharged from a psychiatric hospitalization.

Methods

Study design and setting

This was a non-randomized comparative, pragmatic, pilot, single-center study. The recruitment occurred during the in-hospital period. The recruited consecutive adult subjects with a nonpsychotic moderate or severe episode of MDD were allocated either to the intervention group with a psychoeducational intervention or to the attention control group, based on their preference. The intervention was based on a modified Munoz's Depression Prevention Course (19) intended as a preventative educational experience for patients with depression. Study participants were followed up prospectively for two years.

The research was conducted in real-life settings. The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. All procedures involving human subjects were approved by the independent Ethics committee of the Presov self-governing region (approval number: 04028/2023/OZ-45). Written informed consent was obtained from all subjects.

The report of this non-randomized study adheres to the Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND) recommendations (20).

Study population

Participants were recruited from the inpatient psychiatric clinic in Slovakia. Inclusion criteria were as follows: (i) adults (≥ 18 years) of any sex and gender; (ii) diagnosis of a MDD with a single or repeated episodes of moderate or severe depression without psychotic features; (iii) subjects agreeing to participate to study; and (iv) provision of subject informed consent. Exclusion criteria were psychotic symptoms, higher risk of suicide (≥ 4 points in variable „Suicidal thoughts” of Montgomery-Åsberg depression rating scale), psychiatric comorbidity, comorbid endocrine, cerebrovascular, systemic autoimmune and other somatic diseases hampering the comprehension and following of the study, and subjects not understanding Slovak.

The diagnosis of a MDD was established by two independent psychiatrists according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) criteria (21).

The enrolled study participants were allocated either to the intervention group with a psychoeducational intervention based on a modified Munoz's Depression Prevention Course or to the attention control group. The group allocation was based on the preference of each subject. The participants in the intervention

group actively participated in psychoeducational sessions. Only subjects who completed at least three of four sessions of the psychoeducational intervention were included in the final analysis. The attention control group did not receive the psychoeducational intervention. Subjects in both groups were receiving antidepressant medications (selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, other antidepressants) in line with the standard guidelines.

Recruitment of participants, the psychoeducational intervention and evaluations were performed by psychiatrists, psychotherapists, and psychologists.

Study visits

Data on anxiety, depression, and clinical course were collected at study visits.

The baseline visit (V1) was conducted towards the end of the initial hospitalization. Psychopathological symptoms of participants were evaluated in all recruited subjects based on clinical interviews and questionnaires. The subjects in the intervention group attended the first session of the psychoeducational intervention.

The first follow-up visit (V2) occurred six months after hospital discharge, following the completion of the intervention. The second follow-up visit (V3) occurred 12 months (one year) following the hospital discharge/intervention. Questionnaire-based changes in psychopathology were evaluated in both groups at the 6-month follow up. Clinical, treatment, and outcome data (including data on psychiatric rehospitalization/unplanned hospital readmission and sickness absence) were collected from electronic medical records.

The final follow-up visit (V4) was an electronic visit based on available medical records 24 months following the hospital discharge/intervention.

Psychoeducational intervention

The psychoeducational intervention in the present study was based on a modified Munoz's Depression Prevention Course (19) intended as a preventative educational experience for patients with depression. The Slovak version/the Slovak translation of the original Munoz's Depression Prevention Course was published by Kühner Christine and Weber Iris in 2003 (22). A Slovak manual for the therapist and a manual for the patient were created and are part of the Kühner's publication. While the original course consisted of eight sessions, the present intervention was condensed into four sessions. The Slovak manuals for the modified Munoz's Depression Prevention Course were created and are not published. Each intervention session was intended to be delivered once a week. One session lasted approximately 90 minutes. It consisted of the theoretical part (45 minutes) and the practical part (45 minutes) with a short break in between. The intervention was delivered to small groups of 5–8 subjects. The topics of the sessions were as follows:

Session 1: Initial education, introduction to the theoretical base of depression, covering some of the basics of how to prevent depression, exercises from book learning to real-life.

Session 2: How thoughts influence mood, learning to change your thoughts.

Session 3: How activities affect mood, increasing pleasant activities.

Session 4: How contacts with people affect mood, increasing interpersonal activities, planning for the future: preventing depression.

Each session consisted of readings, discussion, review, in-class exercise, feedback from participants, homework assignment and encouraging study subjects to practice relaxation and other exercises at home on regular basis, begin self-monitoring, tracking and keeping track of mood and thoughts. The main goal was to gain greater control over one's mood by teaching individuals to use cognitive approaches based on social learning theory, social skills training and increasing pleasant activities. The intervention was to be completely delivered over a 1-month period. The psychoeducational intervention sessions were provided by psychiatrists, psychotherapists, and psychologists. All of the staff has been trained to perform the intervention and carry out a range of associated tasks. To increase compliance and adherence, subjects were phone called and reminded about the follow-up visits.

Evaluation of anxiety and depression

The Beck Anxiety Inventory (BAI) (23, 24) was used as a self-report measure of anxiety. The BAI is a 21-item self-report instrument for assessing the severity of anxiety in adults with psychiatric disorders. The BAI is scored by summing the severity ratings across all 21 symptoms. The total scores can range from 0 to 63. A score of 0–7 indicates normal state, 8–15 indicates mild anxiety, 16–25 indicates moderate anxiety and 30–63 indicates severe anxiety (23).

The Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) was administered to assess affective, cognitive, behavioral, and somatic symptoms of depression (25, 26). The SDS is a 20-item measure, with each item rated on a 4-point scale. The summary score of <50 is considered normal. Ranges for mild to moderate depression, moderate to severe depression, and severe to extreme depression are 50–59, 60–69, and 70 and over, respectively (26). An index for the SDS (derived from the summary score divided by a maximum possible score of 80) ranges from 0.25 to 1.

The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (27, 28), a 10-item diagnostic questionnaire, was used to objectively measure the severity of depressive episodes in study participants. The rating was based on a clinical interview moving from broadly phrased questions about 10 symptoms (apparent sadness, reported sadness, inner tension, reduced sleep, reduced appetite, concentration difficulties, lassitude, inability to feel, pessimistic thoughts, suicidal thoughts) to more detailed ones for a more precise rating of severity (27). Each MADRS item yields a score of 0–6, and the overall score ranges from 0 to 60. The summary score of <7 is considered normal (depressive symptom absent). Ranges for mild depression, moderate depression, and severe depression are 7–19, 20–34, and 35–60, respectively (27).

Outcome measures

The primary outcome measures included baseline and 6-month follow up summary scores of the three diagnostic questionnaires

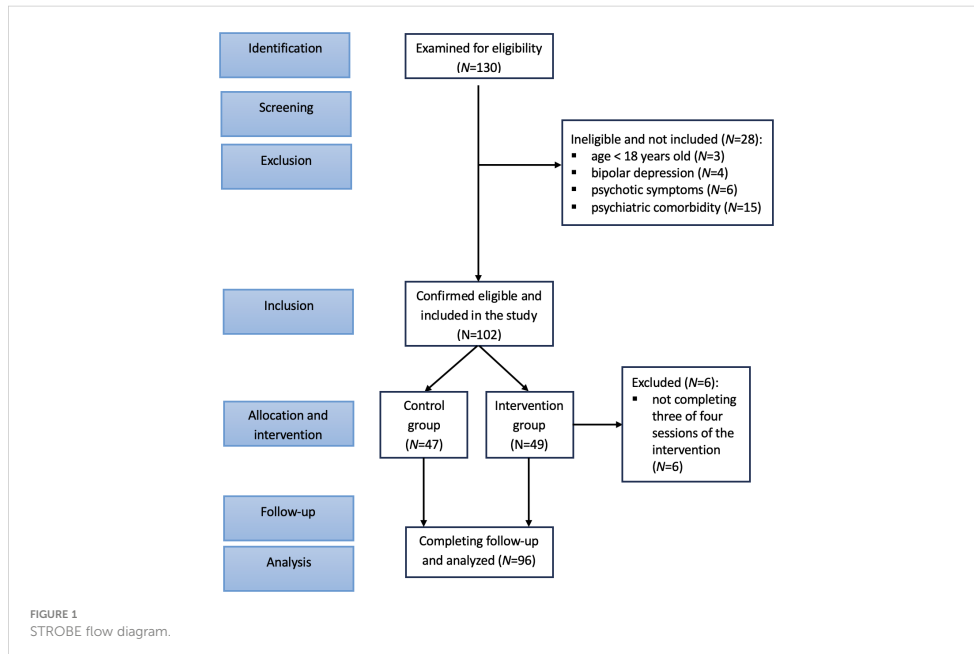
(BAI, SDS, MADRS) for evaluation of the anxiety and depression (see herein). For all questionnaires, summary scores were used for statistical analysis. The secondary outcomes were the antidepressants self-discontinuation at 1-year follow-up, the rates of the rehospitalization within one year (at 1-year follow-up) and of the rehospitalization after one year (at 24-month follow-up) following the hospital discharge/intervention, the ongoing sick leave since the baseline psychiatric hospitalization discharge, and the disability due to MDD at 1-year follow-up.

Statistical analyses

The descriptive and inferential statistics was used for the data analysis. Categorical data are presented as absolute and relative counts. Interval data are presented as mean $\pm$ standard deviation or median and interquartile range. Comparison of interval variables between two groups has been performed by Student t-test or Mann-Whitney U-test and categorical variables by chi-squared test. Changes in the values of the patient outcomes in each group were compared over time using paired t-tests (for normally distributed data) or Wilcoxon matched-pairs signed-rank test (for non-normally distributed data) for dependent samples. The relationship between outcome variables and their predictors was explored by logistic regression for categorical dependent variables. The postestimation marginal means, predictive margins, and marginal effects were computed. The prediction graphs were created to reflect the adjusted predicted probabilities of the dependent variables of interest along with their 95% CIs for the significant outcomes. Besides the stratification, multiple regression analyses were performed to determine whether unadjusted associations persisted after controlling for potential confounders. Findings were considered to be statistically significant at the 5% level. Statistical analyses were performed using Stata Special Edition statistical software Version 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

Figure 1 depicts the participant flow through each stage of the study. The study comprised 102 subjects who were initially recruited. The intervention group consisted of 49 participants, and the attention control group included 47 individuals. Six subjects were excluded from final analyses for they did not complete at least three out of four sessions of the psychoeducational intervention. Table 1 presents the baseline demographic and clinical characteristics of study participants with comparisons between the two study groups. The cohort was predominantly female (74%) and middle-aged, with an age range of 21–74 years. There was no statistically significant difference in age and in body mass index (BMI) between the intervention group and the control group. Out of 96 study participants, 34 (35.4%) were diagnosed with recurrent depressive disorder with moderate or severe current episode (without manifested psychotic symptoms), and 62 (64.6%) subjects with nonpsychotic moderate or severe single depressive episode. Both the intervention and the control



group were similar with respect to severity of depressive disorder based on 2024 ICD-10-CM Codes (Table 1) (29). Regarding the marital status (Figure 2), more subjects in the intervention group were married/in a domestic partnership and less were single or divorced compared to the control group ($P=0.028$).

Table 2 shows antidepressant medications used at baseline and at 6-month follow-up. The psychopharmacological treatment did not change at 6-month follow-up. The 1-year follow-up medications were not examined.

Table 3 presents the questionnaires' summary scores at baseline and at 6-month follow-up in the two groups. Despite the comparable severity of MDD, compared to the intervention group the subjects in the control group had higher baseline total scores of the BAI ($P=0.043$), SDS ($P=0.019$), and MADRS ($P<0.001$). Compared to the control group, the intervention group had lower 6-month follow-up scores of BAI ($P=0.043$), SDS ($P=0.011$), and MADRS ($P<0.001$) questionnaires. We observed significant and clinically meaningful follow-up improvements in all patient-reported outcome measures (decreases in the BAI, SDS, and MADRS total scores) in both groups. Compared to females, males in the intervention group had greater improvements/decreases in the MADRS total score at 6-month follow-up ($P=0.044$). Importantly, there were lower rates of the rehospitalizations within one year (at 1-year follow-up) ($P<0.001$) and after one year (at 24-month follow-up) ($P<0.001$), lower rates of the ongoing sickness absence since the baseline psychiatric hospitalization discharge ($P<0.001$), less persons with disability due to MDD at 1-year follow-up ($P=0.002$), and less subjects who self-discontinued treatment ($P<0.001$) in the intervention group (Table 4).

Figure 3 depicts the absolute changes in BAI, SDS, and MADRS total scores at 6-month follow-up with comparisons between the two groups. The absolute changes were comparable between the two groups (all $P>0.05$). There was a trend towards a higher absolute change in SDS total score in the control group ($P=0.064$). Specifically, the average 6-month follow-up BAI total score decreased by -42.9% in the intervention group and by -30.4% in the control group. Regarding the SDS scale, the intervention group improved by -25.4% and the control group by -27.1%. The total score of MADRS decreased by -59.4% in the intervention group, compared to a -55% decrease in the control group.

Figure 4 shows the adjusted predictions of changes in MADRS total score at 6-month follow-up for probability of antidepressants self-discontinuation at 1-year follow-up in the non-educated control group ($N=47$). The graph displays the computed predicted probability of the treatment self-discontinuation with its 95% CI for the absolute change in MADRS total score at 6-month follow-up in the control group ranging from 11 to 31 points. The findings suggest that each 2–4 points of improvement in MADRS total score at 6-month follow-up are associated with an approximately 10% decrease in the probability of antidepressants self-discontinuation at 1-year follow-up in the non-educated control group.

There was a considerably higher rate of the sick leave among participants in the non-educated control group ($P<0.001$). The disability due to MDD at 1-year follow-up was predicted by the absence of the psychoeducational intervention ($P=0.002$) and by the MADRS total score at 6-month follow-up (OR 1.10; 95% CI 1.003–1.195; $P=0.044$; $N=96$). Figure 5 graphs the estimated predictive

TABLE 1 Baseline demographic and clinical characteristics of study participants.

	Total population (N=96)	Control group (N=47)	Intervention group (N=49)	P-value
Age, years	49 ± 12.2	49 ± 12.0	48 ± 12.5	0.934
BMI, kg/m ²	25.8 ± 5.19	26.3 ± 5.27	25 ± 5.05	0.274
Sex				
• Males	25 (26)	13 (13.5)	12 (12.5)	0.724
• Females	71 (74)	34 (35.4)	37 (38.5)	
Diagnosis*				
• F32.1	47 (49)	22 (22.9)	25 (26)	0.451
• F32.2	15 (15.6)	6 (6.3)	9 (9.4)	
• F33.1	26 (27.1)	16 (16.7)	10 (10.4)	
• F33.2	8 (8.3)	3 (3.1)	5 (5.2)	
Level of education				
• Primary education	12 (12.5)	5 (5.2)	7 (7.3)	0.150
• Secondary education	72 (75)	39 (40.6)	33 (34.4)	
• Tertiary education	12 (12.5)	3 (3.1)	9 (9.4)	
Marital status				
• single	15 (15.6)	11 (11.5)	4 (4.2)	0.028
• married/in a domestic partnership	53 (55.2)	19 (19.8)	34 (35.4)	
• divorced	22 (22.9)	14 (14.6)	8 (8.3)	
• widowed	6 (6.3)	3 (3.1)	3 (3.1)	

*2024 ICD-10-CM Codes (29).

Data expressed as N (%) or mean ± standard deviation.

P-values are based on independent t-test or Mann-Whitney U-test for continuous and chi-square test for categorical variables.

BAI, Beck Anxiety Inventory; BMI, body mass index; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Scale; N, number; SDS, Zung Self-Rating Depression Scale.

margins for sick leave at levels of the 6-month follow-up MADRS total score from 7 through 34 for probability of disability due to MDD at 1-year follow-up. In a multivariate logistic regression model adjusting for age, sex, and marital status, both the absence of psychoeducational intervention and the ongoing sick leave predicted disability due to MDD at 1-year follow-up ($P=0.006$).

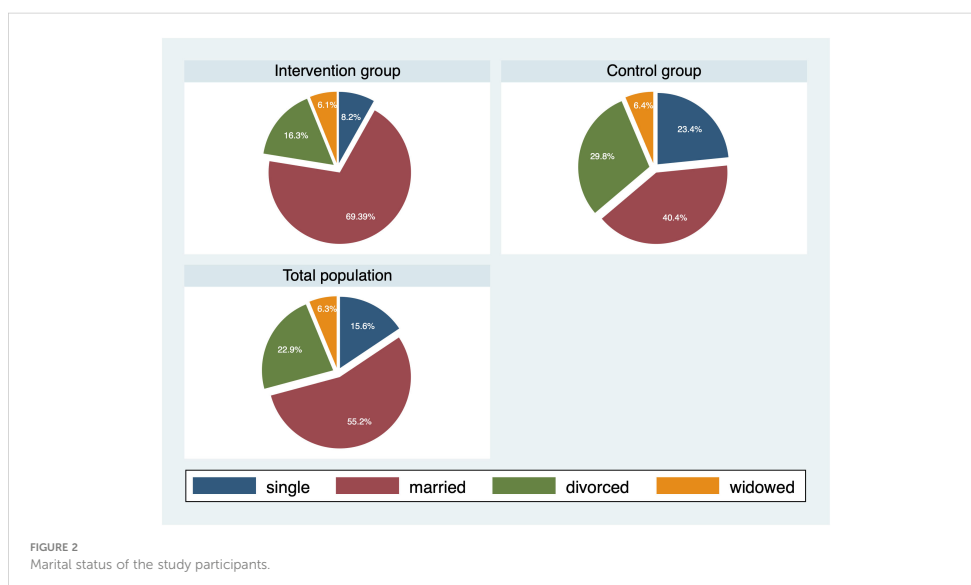
As for the qualitative results at 6-month follow-up, most participants from the intervention group stated that all intervention sessions had been very supportive, helpful, and useful for them. The subjects reported additional improvements in decision making and in organizing their daily activities. They were more successful in preventing depression, skepticism, pessimistic thoughts and perceived that “they had their life more in their hands”. They associated these improvements with skills learned at the psychoeducational sessions. Reviewing notes taken at the sessions was helpful as well. Specifically, during the third intervention session, the participants reported considerable improvements in mood and in sleep with reduction in tearfulness and envision an optimistic future. Objectively during the psychiatric examination, there were improvements in concentration and sleep with less pessimistic thoughts than before. Further, at the fourth intervention session the participants reported they were feeling less fatigued, more energized, and more inclined to help someone in

need. Objectively, there were considerable improvements in ability to feel pleasure and to engage in pleasant activities.

Discussion

The primary finding of the present study is the beneficial effect of the in-person psychoeducational intervention on clinical course of MDD in both the short and long term. Specifically, the intervention based on a modified Munoz's Depression Prevention Course was associated with significant and clinically meaningful short-term and long-term follow-up improvements in all patient-reported outcome measures (decreases in the BAI, SDS, and MADRS total scores, lower rates of the rehospitalizations within one year and after one year, lower rates of the ongoing sickness absence, less persons with disability due to MDD at 1-year follow-up, and less subjects who self-discontinued treatment). The results confirm and substantiate findings from previous studies exploring the effects of psychoeducational programs in the treatment and prevention of depressive relapses in different settings (30–36).

Of particular interest is the dynamics of the mood improvements between the psychoeducational sessions. Specifically, between the



second and the third intervention session, we have observed considerable improvements in the subscales of the MADRS questionnaires the “Concentration difficulty”, the “Reduced sleep”, and the “Pessimistic thoughts” and improvements in the subscale of the SDS item 3 “I have crying spells or feel like it” in the intervention group compared to the control group. Furthermore, between the third and the fourth intervention session, we have observed significant improvements in the subscale of the MADRS the

“Inability to feel” and improvements in the subscales of the SDS item 10 “I get tired for no reason” and the item 17 “I feel that I am useful and needed” in the intervention group compared to the control group. Improvements in these symptoms are generally difficult to achieve in clinical practice. As a result, they improve more slowly and often tend to persist as residual ones. Our findings indicate that the in-person group psychoeducational intervention can be an effective tool to boost happiness and reduce anxiety.

TABLE 2 Antidepressant treatment at baseline and at 6-month follow-up.

	Total population (N=96)	Control group (N=47)	Intervention group (N=49)
SSRI	45 (46.9)	20 (20.8)	25 (26.1)
SNRI	31 (32.3)	21 (21.9)	10 (10.4)
NaSSA	2 (2.1)	0 (0)	2 (2.1)
NaRI	5 (5.2)	1 (1)	4 (4.2)
SARI	12 (12.5)	3 (3.1)	9 (9.4)
NDRI	3 (3.1)	1 (1)	2 (2.1)
TCA	5 (5.2)	3 (3.1)	2 (2.1)
combination antidepressants	9 (9.4)	3 (3.1)	6 (6.3)

Data expressed as N (%).

SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.

SNRI, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors.

NaSSA, Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants.

NaRI, Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitors.

SARI, Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors.

NDRI, Noradrenaline and Dopamine Reuptake Inhibitors.

TCA, Tricyclic Antidepressants.

Sex differences in psychological and physiological manifestations of MDD may contribute to the disease severity and outcomes. While MDD represents a global mental health concern, it disproportionately affects women who are more likely to be diagnosed than men. According to the American Psychiatric Association (37), women are 1.5–3 times more likely to suffer from depression. In Slovakia and in most other countries, the male-female ratio of MDD is 1:2 (38, 39). In our study, males in the intervention group had significantly greater improvements in the MADRS total score at 6-month follow-up than females. This observation was not explained by any of the examined outcomes. Significantly more subjects in the intervention group were married/in a domestic partnership and less were single or divorced compared to the control group. Given the preference of the subjects to be allocated in the intervention group, this finding may support previous observations that married individuals are more likely to volunteer, be involved in their community, and have more civic responsibility (40).

Since its inception, the psychoeducation appears to be a promising tool to improve the effectiveness of psychiatric treatments and to achieve a better prognosis even in individuals at clinical high risk for psychosis (41) and in persons with psychotic disorders (42, 43). Our findings are in good agreement with those of Pekkala and colleagues (43) who meta-analyzed 10 randomized controlled studies on

TABLE 3 Questionnaires' total scores at baseline and at 6-month follow-up in the two groups.

	Baseline	6-months follow-up	P-value
Control group (N=47)			
BAI score	23 (15–36)	16 (11–22)	<0.001
SDS score	70 (65–73)	51 (45–59)	<0.001
MADRS total score	40 (34–45)	18 (14–26)	<0.001
Intervention group (N=49)			
BAI score	21 (13–30)	12 (8–21)	<0.001
SDS score	63 (56–68)	47 (41–54)	<0.001
MADRS total score	32 (28–40)	13 (9–18)	<0.001

Data expressed as median (interquartile range).

P-values are based on Wilcoxon matched-pairs signed-rank test.

BAI, Beck Anxiety Inventory; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Scale; N, number; SDS, Zung Self-Rating Depression Scale.

psychoeducation compared to standard care to demonstrate that psychoeducation of patients with schizophrenia significantly reduced relapse or readmission rates at 9-month to 18-month follow-up. Our results also confirm previous findings that psychoeducation could have a positive impact on knowledge gain, adherence to medication, and global level of functioning (43). In our study, there was a statistically significant difference in self-discontinuation of antidepressants between

the intervention group and the control group. The results are consistent with the study by van Geffen and colleagues (44), who reported 22% rate of nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. Fear of adverse effects (44) and the actual lack of education were main reasons for not accepting antidepressants.

One of the major scientific challenges of the twenty-first century is the prevention of mental disorders and their unfavorable clinical course. Managing depression is the bread and butter of psychiatry (45). The acute and the maintenance treatment of MDD consist of pharmacotherapy and psychological approaches such as psychoeducation and adherence monitoring (46). Several treatments have been developed, particularly those of a pharmacotherapeutic and psychotherapeutic nature, which have been shown to be effective in ameliorating acute episodes of MDD. What remains to be addressed is the challenge of preventing recurrence after an acute episode abates. Relapse and recurrence of depressive disorders are common in clinical psychiatry. They contribute to an increased need of medical care, sickness absence, and hospitalizations. Therefore, they require further attention. Similar to report of Young's intervention based on interpersonal psychotherapy model (47) is our finding of considerable differences in relapses of depression leading to rehospitalizations within 1 year (2.1% vs. 16.7%; $P<0.001$) and to rehospitalizations after 1 year (6.3% vs. 25%; $P<0.001$). Particularly for the treatment of recurrent depressive disorder Keller and colleagues (48) recommend the combination of pharmacotherapy, psychotherapy, and psychoeducation.

The current evidence from controlled studies suggests that even short-lasting psychotherapeutic and psychoeducational programs are

TABLE 4 Comparisons of the follow-up outcomes between the two groups.

	Total population (N=96)	Control group (N=47)	Intervention group (N=49)	P-value
Ongoing sick leave at 6-month follow-up				
Yes	39 (40.62)	28 (29.17)	11 (11.46)	<0.001
No	57 (59.38)	19 (19.79)	38 (39.58)	
Antidepressants self-discontinuation at 1-year follow-up				
Yes	33 (34.38)	27 (28.12)	6 (6.25)	<0.001
No	63 (65.62)	20 (20.83)	43 (44.79)	
Rehospitalization within one year (at 1-year follow-up)				
Yes	18 (18.75)	16 (16.67)	2 (2.08)	<0.001
No	78 (81.25)	31 (32.29)	47 (48.96)	
Rehospitalization after one year (at 24-month follow-up)				
Yes	30 (31.25)	24 (25.0)	6 (6.25)	<0.001
No	66 (68.75)	23 (23.96)	43 (44.79)	
Disability due to MDD at 1-year follow-up				
Yes	12 (12.5)	11 (11.46)	1 (1.04)	0.002
No	84 (87.5)	36 (37.5)	48 (50)	

Data expressed as N (%).

P-values are based on the chi-squared test.

MDD, major depressive disorder; N, number.

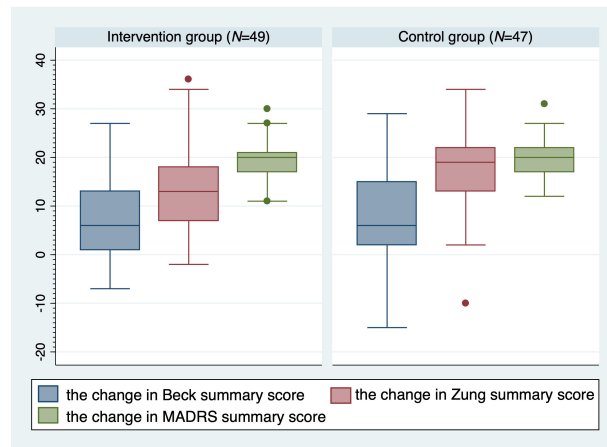


FIGURE 3
Absolute changes in Beck, Zung, and MADRS total scores at 6-month follow-up with comparisons between the two groups. MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Scale; N, number.

safe and effective in treating and preventing depression (30–33). The psychoeducational intervention in our study was short-lasting and completely delivered over a 1-month period. Our findings confirm previous results (34) and extend them beyond increasing participants' knowledge to a positive effect on medication adherence. The

important finding of the present study is that subjects in both groups improved the self-reported anxiety, the self-reported depressive symptoms, and the clinician-rated depressive symptoms in the short term (up to six months), while continuing the usual care with antidepressant medication. This observation can be explained by

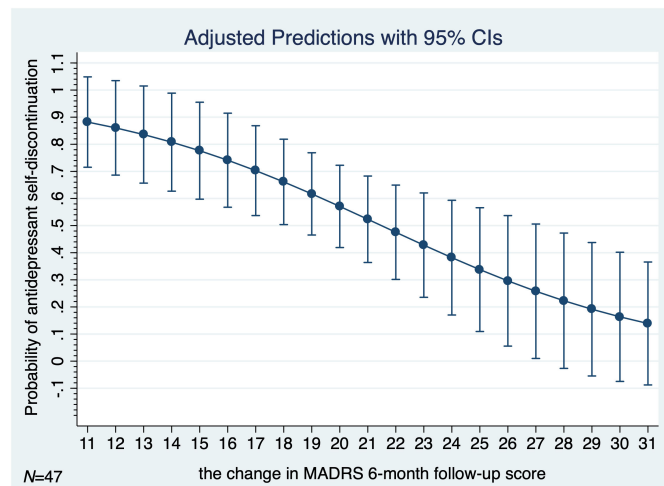
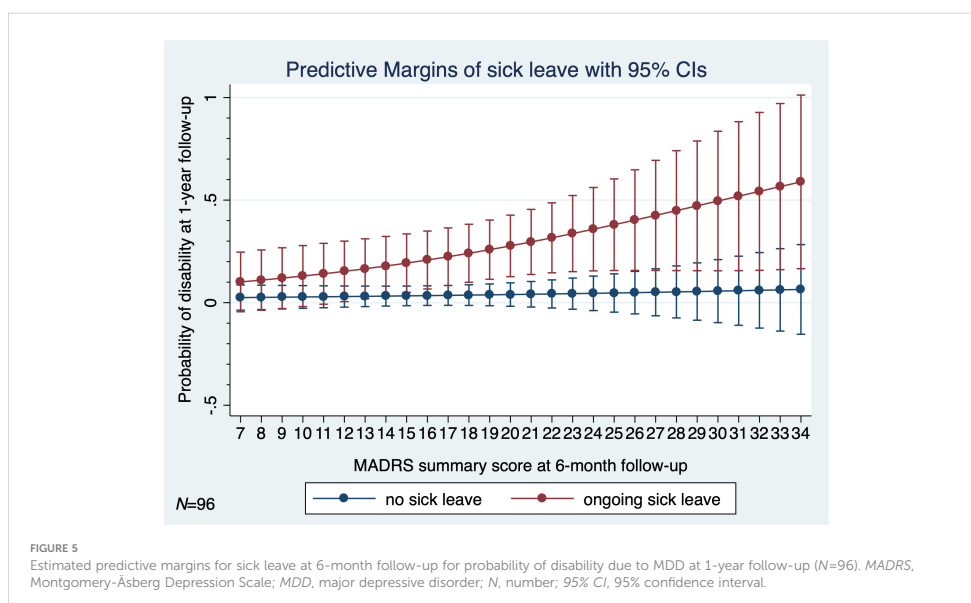


FIGURE 4
Adjusted predictions of change in MADRS total score at 6-month follow-up for probability of antidepressants self-discontinuation at 1-year follow-up in the non-educated control group (N=47). MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Scale; N, number; 95% CI, 95% confidence interval.



the fact that all subjects were taking antidepressants during the first six months following the baseline psychiatric hospitalization discharge, and this antidepressant treatment is effective without the necessity of ongoing psychoeducation. The findings also suggest that pharmacotherapy of MDD is safe for the short-term treatment of MDD. This is consistent with previous findings (1). On the other hand, from the long-term perspective, the psychoeducation gains importance as a tool to improve the overall functioning, adherence to treatment, and relapse prevention. The analyses of rates of rehospitalizations, disability, and treatment self-discontinuation after six months following the hospitalization discharge provided evidence of the benefit of adding psychoeducation to usual care in the medium term (6–12 months) and long term (longer than 12 months). The lower rates of sickness absence and disability in the intervention group favored the addition of psychoeducation to usual care with antidepressant medication compared with usual care alone. The differences between the two groups in rates of rehospitalizations, disability, and treatment self-discontinuation after six months indicate that the psychoeducational intervention had a positive impact on persons with MDD beyond the short-term effects. It appears that this effect is mediated by changes in participants' thinking and activity patterns as being a result of the adoption of psychoeducational techniques and a modified lifestyle.

Globally, the present findings correlate favorably with the results of Linde and colleagues (35), who meta-analyzed 37 studies with psychological treatments in 7,024 patients. The meta-analysis has demonstrated that the face-to-face cognitive behavioral therapy (CBT; OR 1.80; 95% credible interval 1.35–2.39), face-to-face counselling and psychoeducation (1.65; 1.27–2.13), remote

therapist lead CBT (1.87; 1.38–2.53), guided self-help CBT (1.68; 1.22–2.30) and no/minimal contact CBT (1.53; 1.07–2.17) were superior to usual care or placebo, but not face-to-face problem-solving therapy and face-to-face interpersonal therapy in primary care (35). Findings suggest that psychological interventions in particular those with a cognitive behavioral approach are promising. While psychoeducation is a simple and illness-focused therapy with prophylactic efficacy in all major mood disorders, it assumes a proper setting, including open-door policy, team effort and empowerment of the therapeutic alliance (31).

The psychoeducational intervention based on a modified Munoz's Depression Prevention Course has been chosen because it is one of the most complex, most comprehensible, and easily adoptable educational programs that consists of both theoretical and practical parts. The intervention includes some elements of cognitive behavioral therapy along with some specific features. Specifically, the intervention comprises social learning, targets acquiring self-control strategies, cognitive techniques for dealing with depressogenic thoughts, and planning and developing enjoyable activities. It also supports an ongoing training of social skills, social competences, planning the future, and dealing with expected life events. To facilitate the process, the subjects also utilize activity worksheets and work on practice sheets.

In brief, the present study has demonstrated that the in-person psychoeducational intervention based on a modified Munoz's Depression Prevention Course was effective in reducing depression levels in adults recently discharged from a psychiatric hospitalization. The psychoeducational intervention we used appear to produce clinically and statistically significant improvements of the clinical

course of MDD. The subjects learned methods to gain greater control over their mood, specifically by increasing pleasant activities, social skills training, and cognitive approaches. This observation concurs well with Zeiss and colleagues (36). Only six out of 54 participants in the intervention group had not completed at least three sessions and were therefore excluded from analyses. We find this pattern of results encouraging. The results lend support to targeting the in-person approach that promotes participation, interaction and collaboration, personalized learning, and doubt resolution. Yet, the intervention is time consuming and human demanding. As reported by Dowrick and colleagues (49), the evidence we found points to effectiveness of group psychoeducation in prevention of depression in healthcare and community settings. The findings implicate that psychoeducation should be a standard part of the treatment of depression, as it significantly contributes to an improved clinical course of MDD. Based on the current observations, the modified Munoz's Depression Prevention Course appears to be especially efficient for preventing depressive disorders. Substantial evidence suggests that depression is preventable (50, 51). Given the existing barriers, innovative depression prevention programs are needed.

One of the strengths of the present study is that it represents a comprehensive longitudinal examination of the adults with MDD recently discharged from a psychiatric hospitalization based on the in-depth analysis of the selected demographic and clinical variables controlling for key covariates in analyses. Selection of the follow-up outpatient data avoids bias that may potentially result from the sole use of inpatient data and improves the generalizability of the results to the target population. Another strength of the study is the detailed processing and dedication to patients by professionals. A certain disadvantage is that the study was not randomized. This is mainly because randomization between preferring a treatment/intervention and not is impossible. Therefore, the group allocation was based on the preference of each subject. Importantly, the absence of randomization did not produce groups that would differ in important ways. We did not observe any imbalance in baseline prognostic factors between arms of this non-randomized study. Another limitation was the relatively small sample size. To avoid the bias and improve the reliability of results, only subjects with stable symptoms of nonpsychotic depression without any psychiatric or somatic comorbidity hampering the comprehension and following of the study were included. Of note, subjects with psychotic symptoms and/or with a higher risk of suicide were excluded given the policy and ethical considerations. Individual data about smoking, physical activity, or other direct lifestyle measurements were unavailable. Also, detailed information about the types of antidepressants was not considered in analyses. The study did not report the number of persons with different types of antidepressants that could enable to further investigate differences in outcomes. The findings should be interpreted with caution also because of possible confounding by other unmeasured factors. Yet, it was a pragmatic study, and all subjects had a usual care with pharmacological treatment of MDD. Specific underlying mechanisms of depressive relapse and depressive recurrence remain not completely understood and warrant additional

studies using longitudinal sociodemographic and clinical data. Further research is needed to demonstrate the effectiveness of the depression prevention program delivered in a range of settings including different ethnic and cultural groups by a range of practitioners.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the independent ethics committee of the Presov self-governing region. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

DB: Conceptualization, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing. MP: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing. LI: Investigation, Writing – review & editing. MK: Investigation, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Köhler-Forsberg O, Stiglbauer V, Brasanac J, Chae WR, Wagener F, Zimbalski K, et al. Efficacy and safety of antidepressants in patients with comorbid depression and medical diseases: an umbrella systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. (2023) 80:1196–207. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.2983
- Bockting C, Bredveit J, Brouwer M. Relapse prevention. In: *Comprehensive Clinical Psychology*, 2nd ed. Cambridge MA, United States: Elsevier (2022). p. 177–93.
- Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. (2020) 25:321–38. doi: 10.1038/s41380-019-0585-z
- Berwian IM, Walter H, Seifritz E, Huys QJ. Predicting relapse after antidepressant withdrawal - a systematic review. *Psychol Med*. (2017) 47:426–37. doi: 10.1017/S0033291716002580
- Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev*. (2018) 64:13–38. doi: 10.1016/j.cpr.2018.07.005
- Bredveit J, Warren FC, Segal Z, Kuyken W, Bockting CL. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. (2021) 78:868–75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0823
- Böttcher L, Bredveit J, Warren FC, Segal Z, Kuyken W, Bockting CLH. Identifying relapse predictors in individual participant data with decision trees. *BMC Psychiatry*. (2023) 23:835. doi: 10.1186/s12888-023-05214-9
- Moriarty AS, Meader N, Snell KIE, Riley RD, Paton LW, Chew-Graham CA, et al. Prognostic models for predicting relapse or recurrence of major depressive disorder in adults. *Cochrane Database Systematic Rev*. (2021) 12–17. doi: 10.1002/14651858.CD013491.pub2
- Saragoussi D, Touya M, Haro JM, Jönsson B, Knapp M, Botrel B, et al. Factors associated with failure to achieve remission and with relapse after remission in patients with major depressive disorder in the PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. (2017) 13:2151–65. doi: 10.2147/NDT
- Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, van Oers HJ, Schutte AJ, Simmons JH. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. (2010) 25:189–98. doi: 10.1097/YIC.0b013e328330adb2
- Kim JM, Kim SW, Stewart R, Kim SY, Yoon JS, Jung SW, et al. Predictors of 12-week remission in a nationwide cohort of people with depressive disorders: the CRESCEND study. *Hum Psychopharmacol*. (2011) 26:41–50. doi: 10.1002/hup.1168
- Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. (2007) 9:449–59. doi: 10.1007/s11920-007-0061-3
- Seemüller F, Obermeier M, Schennach R, Bauer M, Adli M, Brieger P, et al. Stability of remission rates in a 3-year follow-up of naturalistic treated depressed inpatients. *BMC Psychiatry*. (2016) 16:153. doi: 10.1186/s12888-016-0851-4
- Lassen RH, Gonçalves W, Gherman B, Coutinho E, Nardi AE, Peres MA, et al. Medication non-adherence in depression: A systematic review and metanalysis. *Trends Psychiatry Psychother*. (2024). doi: 10.47626/2237-6089-2023-0680
- Falcaro M, Ben-Shlomo Y, King M, Freemantle N, Walters K. Factors associated with discontinuation of antidepressant treatment after a single prescription among patients aged 55 or over: evidence from English primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. (2019) 54:1545–53. doi: 10.1007/s00127-019-01678-x
- Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro A, Fornaro M, et al. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Braz J Psychiatry*. (2021) 43:189–202. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0935
- Burke A, Davoren MP, Arensman E, Harrington JM. Psychoeducational interventions for people living with chronic communicable disease: a systematic review. *BMJ Open*. (2024) 14:e077007. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077007
- Tursi MF, Baes C, Camacho FR, Tofoli SM, Jurueña MF. Effectiveness of psychoeducation for depression: a systematic review. *Aust New Z J Psychiatry*. (2013) 47:1019–31. doi: 10.1177/0004867413491154
- Muñoz RF. *The Depression Prevention Course* (Muñoz 1984) *Unpublished manuscript, University of California, San Francisco*1984. University of California, San Francisco/San Francisco General Hospital Latino Mental Health Research Program (2023). Available at: <https://latinomentalhealth.ucsf.edu/depression-prevention-course-mu%C3%B1oz-1984>.
- Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. (2004) 94:361–6. doi: 10.2105/AJPH.94.3.361
- World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision ICD-10 Version (2010). Available online at: <https://icd.who.int/browse10/2010/en/#/>.
- Kühner CH, Weber I. *Preventing depression*. Trenčín: Vydavateľstvo F (2003).
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J consulting Clin Psychol*. (1988) 56:893–7. doi: 10.1037/0022-006X.56.6.893
- Steer RA, Beck AT. Beck anxiety inventory. In: *Evaluating stress: A book of resources*. Scarecrow Education, Lanham, MD, US (1997). p. 23–40.
- Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol*. (2006) 62:123–46. doi: 10.1002/(ISSN)1097-4679
- Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. (1965) 12:63–70. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. (1979) 134:382–9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Peyre F, Martinez R, Calache M, Verdoux H, Bourgeois M. [New validation of the Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) on a sample of 147 hospitalized depressed patients]. *Ann Med Psychol (Paris)*. (1989) 147:762–7.
- ICD10data.com. 2024 ICD-10-CM Codes (2024).
- Benjenk I, Chen J. Effective mental health interventions to reduce hospital readmission rates: a systematic review. *J Hosp Manag Health Policy*. (2018) 2:3–9. doi: 10.21037/jhmp
- Colom F. Keeping therapies simple: psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *Br J Psychiatry*. (2011) 198:338–40. doi: 10.1192/bip.bp.110.090209
- Vos J, Craig M, Cooper M. Existential therapies: a meta-analysis of their effects on psychological outcomes. *J Consult Clin Psychol*. (2015) 83:115–28. doi: 10.1037/a0037167
- American Psychological Association Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts. Adopted as APA Policy Feb. 16, 2019/2019 . Available online at: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>.
- Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. (2018) 5:Cd010558. doi: 10.1002/14651858.CD010558.pub2
- Linde K, Rucker G, Sigterman K, Jamil S, Meissner K, Schneider A, et al. Comparative effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: network meta-analysis. *BMC Family practice*. (2015) 16:103. doi: 10.1186/s12875-015-0314-x
- Zeiss AM, Lewinsohn PM, Muñoz RF. Nonspecific improvement effects in depression using interpersonal skills training, pleasant activity schedules, or cognitive training. *J Consult Clin Psychol*. (1979) 47:427–39. doi: 10.1037/0022-006X.47.3.427
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association (2013). doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
- Heretik A. Affective disorders (mood disorders). In: *Clinical psychology (Klinická psychologie)*. Psychoprof, Nové Zámky (2007). p. 816.
- Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. *Prog Neurobiol*. (2019) 176:86–102. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.01.006
- Catalano SM. *Intimate partner violence, 1993-2010: US Department of Justice, Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics*. Washington. (2012).
- Herrera SN, Sarac C, Philis A, Gorman J, Martin L, Lyallpuri R, et al. Psychoeducation for individuals at clinical high risk for psychosis: A scoping review. *Schizophr Res*. (2023) 252:148–58. doi: 10.1016/j.schres.2023.01.008
- Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res*. (2007) 96:232–45. doi: 10.1016/j.schres.2007.07.022
- Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. (2002) 2002:CD002831. doi: 10.1002/14651858.CD002831
- van Geffen EC, van Hulten R, Bouvy ML, Egberts AC, Heerdink ER. Characteristics and reasons associated with nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. *Ann Pharmacother*. (2008) 42:218–25. doi: 10.1345/aph.1K516
- Malli GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hopwood M, et al. The management of depression: the evidence speaks for itself. *Br J Psychiatry*. (2023) 222:97–9. doi: 10.1192/bjp.2022.133
- Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. (2017) 21:166–76. doi: 10.1080/13651501.2017.1306082
- Young JF, Mulson L, Davies M. Efficacy of Interpersonal Psychotherapy-Adolescent Skills Training: an indicated preventive intervention for depression. *J Child Psychol Psychiatry*. (2006) 47:1254–62. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01667.x
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of

psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med.* (2000) 342:1462–70. doi: 10.1056/NEJM200005183422001

49. Dowrick C, Dunn G, Ayuso-Mateos JL, Dalgard OS, Page H, Lehtinen V, et al. Problem solving treatment and group psychoeducation for depression: multicentre randomised controlled trial. Outcomes of Depression International Network (ODIN) Group. *Bmj.* (2000) 321:1450–4. doi: 10.1136/bmj.321.7274.1450

50. Muñoz RF, Cuijpers P, Smit F, Barrera AZ, Leykin Y. Prevention of major depression. *Annu Rev Clin Psychol.* (2010) 6:181–212. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-033109-132040

51. Muñoz RF, Beardslee WR, Leykin Y. Major depression can be prevented. *Am Psychol.* (2012) 67:285–95. doi: 10.1037/a0027666

4.2.2 *Autogenic Training in Mental Disorders: What Can We Expect?*

Breznoscakova D, Kovanicova M, Sedlakova E, Pallayova M. *Autogenic Training in Mental Disorders: What Can We Expect?* Int J Environ Res Public Health. 2023 Feb 28;20(5):4344. PMID: 36901353

Accessible at doi:10.3390/ijerph20054344

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (45%) - KOVANIČOVÁ, Milana (10%) - SEDLÁKOVÁ, Eva (5%) - PALLAYOVÁ, Mária (Korešpondenčný autor) (40%)

Indikátor časopisu: Review; Category: Health, Toxicology and Mutagenesis – SJR Q2

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 45 % - výber a identifikácia vhodných pacientov, informovaný súhlas, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Autogénny tréning (AT) je relaxačná technika založená na autosugescii. Rastúci počet štúdií AT za posledné dve desaťročia poukazujú na praktickú užitočnosť psychofyzologickej relaxácie v oblasti medicíny. Napriek tomuto záujmu doteraz existujú obmedzené kritické klinické úvahy o aplikácii a účinkoch AT pri duševných poruchách. Predložená publikácia zahŕňa psychofyzologické, psychopatologické a klinické aspekty AT u osôb s duševnými poruchami s dôrazom na dôsledky pre budúci výskum a prax. Na základe formálneho vyhľadávania literatúry bolo identifikovaných 29 štúdií (7 meta-analýz/systematických prehľadov), ktoré skúmali účinky a vplyv AT na duševné poruchy. Medzi hlavné psychofyzologické účinky AT patria autonómne kardiorespiračné zmeny paralelne s modifikáciami aktivity centrálného nervového systému a psychologickými výstupmi. Štúdie preukazujú konzistentnú účinnosť AT pri znižovaní úzkosti a strednodobých pozitívnych účinkov na miernu až stredne ťažkú depresiu. Vplyv na bipolárne poruchy, psychotické poruchy a akútnu stresovú poruchu zostáva nepreskúmaný. Ako doplnková intervenčná psychoterapeutická technika s priaznivým výsledkom na psychofyzologické fungovanie predstavuje AT sľubnú cestu k rozšíreniu výskumných poznatkov o prepojení mozgu a tela za súčasné hranice prevencie a klinického manažmentu mnohých duševných porúch.



Review

Autogenic Training in Mental Disorders: What Can We Expect?

Dagmar Breznoscakova, Milana Kovanicova, Eva Sedlakova and Maria Pallayova

Special Issue

Mindfulness-Based Interventions (MBIs): Mechanisms and Effects

Edited by
Dr. Dexing Zhang



<https://doi.org/10.3390/ijerph20054344>



Review

Autogenic Training in Mental Disorders: What Can We Expect?

Dagmar Breznoscakova ^{1,2}, Milana Kovanicova ³, Eva Sedlakova ⁴ and Maria Pallayova ^{5,*}

¹ Department of Social and Behavioural Medicine, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Trieda SNP 1, 040 11 Kosice, Slovakia

² Center for Mental Functions, Crystal Comfort, LLC, M. R. Stefanika 2427, 093 01 Vranov nad Toplou, Slovakia

³ 2nd Department of Psychiatry, University Hospital of Louis Pasteur, Rastislavova 43, 041 90 Kosice, Slovakia

⁴ Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Trieda SNP 1, 040 11 Kosice, Slovakia

⁵ Department of Human Physiology, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Trieda SNP 1, 040 11 Kosice, Slovakia

* Correspondence: maria.pallayova@upjs.sk

Abstract: Autogenic training (AT) is a well-established self-induced relaxation technique based on autosuggestion. From the past two decades, an increasing number of AT studies strongly suggests the practical usefulness of psychophysiological relaxation in the area of medicine. Despite this interest, to date, limited critical clinical reflection on the application and effects of AT in mental disorders exists. The present paper reviews psychophysiological, psychopathological, and clinical aspects of AT in persons with mental disorders with emphasis on implications for future research and practice. Based on a formal literature search, 29 reported studies (7 meta-analyses/systematic reviews) were identified that examined the effects and impact of AT on mental disorders. The main psychophysiological effects of AT include autonomic cardiorespiratory changes paralleled by central nervous system activity modifications and psychological outputs. Studies demonstrate consistent efficacy of AT in reducing anxiety and medium range positive effects for mild-to-moderate depression. The impact on bipolar disorders, psychotic disorders, and acute stress disorder remains unexplored. As an add-on intervention psychotherapy technique with beneficial outcome on psychophysiological functioning, AT represents a promising avenue towards expanding research findings of brain–body links beyond the current limits of the prevention and clinical management of number of mental disorders.

Keywords: autogenic training; mental disorders; relaxation therapy



Citation: Breznoscakova, D.; Kovanicova, M.; Sedlakova, E.; Pallayova, M. Autogenic Training in Mental Disorders: What Can We Expect? *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 4344. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054344>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 27 December 2022

Revised: 18 February 2023

Accepted: 25 February 2023

Published: 28 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The burden of mental disorders continues to grow with a profound impact on the wellbeing of people around the world. While effective treatments and social support are available in many countries, access to them is limited. Autogenic training (AT) is a well-established self-relaxation technique based on autosuggestion related to passive concentration of bodily perceptions of heaviness and warmth accompanying a slow breath, which elicits a psychophysiological relaxation response [1]. Autogenic training was developed by the German psychiatrist Dr. Johannes Heinrich Schultz, who published the very first evidence-based book about this method in 1932 [2]. Autogenic training belongs to a broader group of methods of autogenic therapy.

Autogenic therapeutic approaches are methods based on the homeostatic self-regulatory brain mechanisms to support and facilitate existing natural self-healing mechanisms, and thus help to regulate and readjust a variety of functional disorders (e.g., stress or trauma) [3,4]. Autogenic therapy utilizes various methods and their combinations to reduce the disturbing consequences of stimulation. Specifically, the autogenic therapy comprises autogenic training, autogenic neutralization, meditative exercises, autogenic modification, graduated active hypnosis, autogenic feedback training, and autogenic behavior therapy [5]. Some of this self-regulatory neutralization or recuperation occurs

naturally during sleep, specifically during rapid eye movement sleep, closely associated with dreaming [6]. We examine these definitions carefully to discover more information about the psychophysiology and the effects of autogenic therapeutic approaches in our findings in the Results section. Figure 1 captures the essence of AT—combinations and procedural interaction with some other methods applied in autogenic therapy [5]. The standard exercises (SE) consist of the passive concentration of the body's own sensations and attempt to improve self-regulation to optimize homeostatic mechanisms [7]. These exercises must be learned progressively and may be taught in a group or individually. In addition to their clinical applications, regular practice of autogenic methods plays an important role in everyday life (e.g., in the areas of education, industry, sports, and creativity) both to improve the efficiency of various bodily and/or mental activities and as a useful psychophysiological stress buster [5,8].

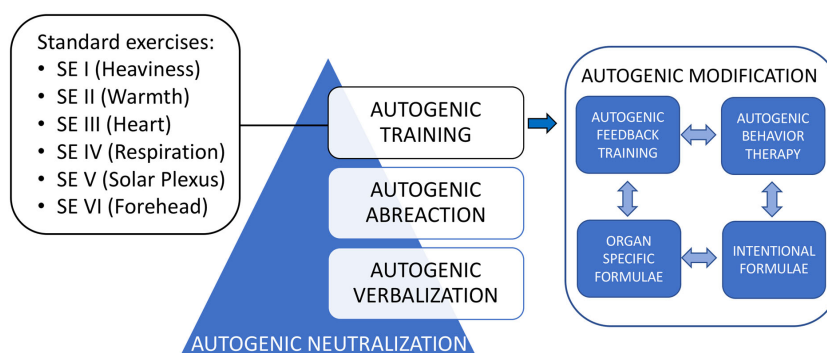


Figure 1. Autogenic training: combinations and procedural interaction. Adapted from Luthe 1979 [5]. SE: standard exercises.

From the past two decades, an increasing number of AT studies strongly suggests the practical usefulness of psychophysiological relaxation in the area of medicine. The beneficial effects of AT have been observed in many somatic disorders, including but not limited to migraine, chronic pain, essential arterial hypertension, preeclampsia, coronary heart disease, bronchial asthma, unspecified type of somatoform pain disorder, Raynaud's disease, and functional sleep disorders [1,3,9,10]. Of importance, AT also improved the subjective perception of physical and psychological health and helped to reduce anxiety levels during the COVID-19 crisis [11,12]. Despite this interest, to date, there has been only limited critical clinical reflection on the application and effects of AT in mental disorders.

The present paper reviews psychophysiological, psychopathological, and clinical aspects of AT in persons with mental disorders. This review focuses on advanced understanding of the effects of AT in mental disorders with emphasis on implications for future research and practice. The practical aspects are preceded by a theoretical overview of autonomic dysfunction in mental disorders and psychophysiology of AT. Finally, the review highlights some promising new strategies for future targeted research to advance science, promote efficacious clinical practice, and thereby ultimately optimize care for persons with mental disorders.

2. Materials and Methods

Based on the search, appraisal, synthesis, and analysis (SALSA) framework [13], the present article represents a narrative literature review with several components of critical review. References were identified through searches of the PubMed electronic database for articles published in English from inception until December 2022 for relevant studies. A methodical selection of search terms based on PubMed's Medical Subject Headings (MeSH)

was carried out prior to the search to build a search string that generated the best possible result. The main search terms (“Autogenic Training” (Mesh) AND “Mental Disorders” (Mesh)), originally selected by the authors were searched in MeSH to identify additional synonyms, related terms, and subterms. In addition to MeSH, searching was carried out using a combination of keywords searched in the fields “Title/Abstract” to ensure the best possible information retrieval. These searches were supplemented by reviewing and examining the reference lists of all relevant articles included. In addition, the expertise of the review team to identify further studies was employed. Searches were not restricted by study design. To be included in the review, AT procedures must have been performed either in the conventional way (with its 6 SE in the standard combination and sequence: 1—heaviness, 2—warmth, 3—calm and regular heart function, 4—self-regulation of respiration, 5—warmth in the upper abdomen area, and 6—agreeable cooling of the forehead; Figure 1) or using the modified techniques. A more detailed description of AT procedures and the psychophysiology of AT are provided in the Results section. No limitation regarding the number and duration of AT sessions was considered. Similarly, no limitations regarding the length, the place, the manner of the intervention (posture for the exercises), or the adaptation of AT to each pathology were considered.

Based on this formal literature search, 29 reported studies (including 7 meta-analyses/systematic reviews) were identified that examined effects and impact of AT on mental disorders (Table 1).

Table 1. Reported studies concerning effects of autogenic training on mental disorders (categorized and sorted chronologically, from most recent to least recent).

Reported Study	Number of Studies	Number of Participants	Outcomes	Results
Anxiety disorders				
de Rivera et al., 2021 [12]	1	75	The effectiveness of autogenic training (AT)	There was an increase in the practice of AT during the COVID-19 pandemic. Autogenic training was very useful for physical and psychological health and for a better understanding of others.
Ramirez-Garcia et al., 2020 [14]	A protocol for a systematic review	Randomized controlled trials to be identified	The efficacy of AT on psychological wellbeing (anxiety, distress, depression) in people with chronic physical health problems	Pending results.
Ozamiz-Etxebarria et al., 2020 [11]	1	44	Generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) scale	Jacobson’s progressive relaxation techniques, Schultz’s AT, abdominal relaxations, and visualizations were effective in lowering the COVID-19 anxiety levels of university students as an alternative to pharmacotherapy.
Seo and Kim, 2019 [15]	Systematic review: 21 meta-analysis: 11	85–327	Anxiety score	Autogenic training decreased anxiety score.
Aivazyan and Zaitsev, 2018 [16]	1	325	The effectiveness of AT	Autogenic training reduced anxiety, tension, negative feelings, stress sensitivity, and improved mood and activity levels in patients affected by chronic somatic diseases.
Bowden et al., 2012 [17]	1	153	“Measure Yourself Medical Outcome Profile” and hospital anxiety and depression scale	Autogenic training reduced anxiety.

Table 1. Cont.

Reported Study	Number of Studies	Number of Participants	Outcomes	Results
Yurdakul et al., 2009 [18]	1	12	Autogenic training experience in anxiety	The cognitive changes reported have implications for anxiety treatments.
Manzoni et al., 2008 [19]	27	1014	Anxiety, psychometric questionnaires	There was consistent and significant efficacy of relaxation training in reducing anxiety.
Kircher et al., 2002 [20]	1	16	Effectiveness of the AT in cognitively impaired, frail elderly	Mentally impaired, frail elderly participants were able to learn the AT. Cognitive impairment was disadvantageous for successful participation.
Stetter and Kupper, 2002 [1]	60	>1500	Anxiety	Medium range positive effects of AT were found for anxiety disorders.
Ernst and Kanji, 2000 [21]	8	245	Anxiety, Spielberger's state-Trait anxiety inventory	Autogenic training reduced stress and anxiety.
Sakai, 1997 [22]	1	55	The impact of AT on anxiety disorders	Twenty-eight patients with anxiety disorders (51%) were cured, fourteen (25%) much improved, eight (15%) improved, and five (9%) unchanged at the end of the treatment. Forty-two patients (76%) were assessed as having had successful treatment.
Mood disorders				
Feruglio et al., 2022 [23]	1	72	Cooperativeness and emotional symptoms (self-reported temperament and character inventory; strengths and difficulties questionnaire for adolescents)	Both mindfulness-oriented meditation training and AT enhanced a cooperative attitude in adolescents and helped reduce their emotional problems.
Rucka and Talarowska, 2022 [24]	1	42	Attention efficiency determined by the perceptual speed index measured using the attention and perceptiveness test	A 15-min-long, one-time AT session improved the efficiency of attention and perceptiveness in people with depression.
Ramirez-Garcia et al., 2020 [25]	1	42	Emotion management, depressive symptoms, and quality of life	Adults living with human immunodeficiency virus reported better emotion management and improvements in depressive symptoms and quality of life following the AT intervention.
Seo and Kim, 2019 [15]	systematic review: 21 meta-analysis: 11	85–327	Depression score	Autogenic training decreased depression score.
Bowden et al., 2012 [17]	1	153	"Measure Your Medical Outcome Profile" and hospital anxiety and depression scale	Autogenic training reduced depression.
Goto et al., 2009 [26]	1	1	Self-rating depression scale, manifested anxiety scale	Depressive state was markedly alleviated following the AT.
Jorm et al., 2008 [27]	systematic review: 15 meta-analysis: 11	48–286	Depressive symptoms	Relaxation techniques (including the AT) were more effective at reducing self-rated depressive symptoms than no or minimal treatment.
Morgan and Jorm, 2008 [28]	2	189	Depressive symptoms	Depression symptoms in the AT group improved significantly more than in the control group, but significantly less than in the psychotherapy group.

Table 1. Cont.

Reported Study	Number of Studies	Number of Participants	Outcomes	Results
Stetter and Kupper, 2002 [1]	60	>1500	Depression/dysthymia	Medium range positive effects of AT were found for mild-to-moderate depression/dysthymia.
Kircher et al., 1997 [29]	1	23	Psychopathological status: brief psychiatric rating scale, geriatric depression scale, the cognitive state (a mini-mental state examination)	Autogenic training was a useful component in psychotherapeutic and psychiatric therapy for elderly multimorbid in- and outpatients.
Schizophrenia and psychotic disorders				
Motoda et al., 1969 [30]	1	30	Visually evoked responses	Recordings of electrical signals generated by the visual cortex in response to visual stimulation suggest the brain activity in schizophrenia may be stabilized by practicing AT.
Shibata, 1968 [31]	1	1	Limits of AT application to schizophrenia	The limits of AT application depend on the selection of schizophrenic patients. The patients in remission should be selected for AT.
Shibata and Motoda, 1967 [32]	1	65	Rehabilitation effects of AT on schizophrenic convalescent patients	All study participants progressed favorably during the SE. After proceeding on to meditation exercises, symptoms aggravated in several patients.
Trauma- and stressor-related disorders				
Louvardi et al., 2021 [33]	4	188	The effect of stress management on stress levels measured using instruments or biochemical assessments	Progressive muscle relaxation might lead to a reduction of stress levels in persons with addictive behaviors, while no such evidence was found concerning guided imagery and AT.
Gordon et al., 2008 [34]	1	82	Posttraumatic stress disorder (PTSD) symptom scores (Harvard trauma questionnaire)	Postwar Kosovar adolescents with PTSD undergoing AT experienced a significant decrease in PTSD symptom scores that was maintained at 3-month follow-up.
Mitani et al., 2006 [35]	1	22	PTSD signs and symptoms (cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activity, impact of event scale—revised questionnaire)	Autogenic training ameliorated disturbances in cardiac autonomic nervous activity and improved self-reported psychological dysfunction secondary to PTSD (intrusion, avoidance, hyperarousal) in fire service workers with PTSD.
Jojic and Leposavic, 2005 [36]	1	31	Adjustment disorder indicators (arterial blood pressure, pulse rate, concentration of cholesterol and cortisol)	Autogenic training significantly decreased the values of physiological indicators of adjustment disorder and diminished the effects of stress in adolescents with adjustment disorder.
Jojic and Leposavic, 2005 [37]	1	35	Adjustment disorder indicators (arterial blood pressure, pulse rate, concentration of cholesterol and cortisol)	Autogenic training significantly decreased the values of physiological indicators of adjustment disorder and diminished the effects of stress in adults with adjustment disorder.

Table 1. Cont.

Reported Study	Number of Studies	Number of Participants	Outcomes	Results
Other mental disorders				
Litwic-Kaminska et al., 2022 [3]	1	22	Sleep quality (the Pittsburg sleep quality index), physiological stress reactions	Sleep quality significantly increased after two-week AT usage in experimental group.
Stanton et al., 2018 [38]	1	25	Genital sexual arousal, subjective sexual arousal, and perceived genital sensations	Autogenic training significantly improved acute subjective arousal and increased perceived genital sensations in premenopausal women with self-reported arousal concerns.
Bowden et al., 2012 [17]	1	153	Sleep questionnaires	Autogenic training improved sleep patterns.
Stetter and Kupper, 2002 [1]	60	>1500	Functional sleep disorders	Medium range positive effects of AT were found for functional sleep disorders.

3. Results

3.1. Autonomic Dysfunction in Mental Disorders

The etiology of mental disorders is multifaceted and complex. The biopsychosocial model considers the interaction of biological, psychological, and social factors that may be contributing to the development of mental illnesses; there are suggestions for dynamic three-dimensional gene-by-environment-by-time interactions [39]. Underlying risk factors include but are not limited to changes in neuropsychology, neuroanatomy, genetics, and neurochemistry that interplay in the development of mental disorders [39]. As a result, changes in autonomic nervous system (ANS) activity have been observed [40]. The role of ANS is critical to maintaining homeostasis—the stable and balanced internal environment of an organism during both resting activities and physical or emotional stress.

Autonomic dysfunction has been observed in a range of mental disorders, including schizophrenia, bipolar disorder, depressive disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, and substance dependence [40–47]. Of importance, the association between psychiatric illness and cardiac autonomic dysfunction is largely driven by psychotropic medication use, mainly antidepressant and antipsychotic use [48,49].

Alvares and colleagues [40] meta-analyzed data from 170 studies that examined changes in ANS functioning in subjects with psychiatric disorders compared to controls. The findings strongly suggest that reductions in ANS functioning are associated with psychiatric disorders compared to controls, irrespective of psychotropic medication use; the association was most robust in the subgroup with psychotic disorders [40]. One of the limitations of this study is the use of a single outcome—heart rate variability (HRV)—without the respiratory activity analysis to quantify ANS output. Furthermore, it is well known that sex, age, caffeine, nicotine and alcohol intake, habitual physical activity levels, and body mass index may modify HRV. Therefore, methodological variations may influence estimates of vagal control and thus limit the external validity of the results. Further studies are needed to also examine the relative effect of mental and physical health disorders and their treatment to determine the overall and specific impact of psychiatric illness on HRV. Considerable medicated comorbidity and overlap between many disorders remain to be addressed in future research. In the meantime, cardiovascular preventative approaches need to be implemented as part of the complex management of individuals with mental disorders early in illness progression. The AT can help to target modifiable cardiovascular risk factors to attenuate this risk in individuals with mental disorders [43].

3.2. The Psychophysiology of Autogenic Training

The AT self-induced relaxation technique is based on autosuggestion. The autosuggestion is a psychophysiological form of psychotherapy that individuals carry out on themselves using passive concentration and certain combinations of mental and physical stimuli [4,7]. Autogenic training is based on three main psychophysiological principles: (i) reduction of exteroceptive and proprioceptive afferent stimulation; (ii) mental repetition of psychophysiological adapted verbal formulae; and (iii) ‘passive concentration,’ or complete, effortless mental immersion in the task [7]. Therefore, AT is based on a strict progression of 6 SE as described by Johannes Schultz and his student Wolfgang Luthe [50]. The exercises are usually taught in several sessions and involve passive concentration on breathing, heartbeat and warmth, and heaviness of body parts. Consequently, AT may be used to relax the body by relaxing the mind [4].

The AT procedures may vary, utilizing, e.g., modified AT phrases, tape recorded AT + music = taped AT phrases, synthesized with music (Luthe’s technique), along with 6 SE [21]:

Heaviness, warmth, breathing, personal formulae (modified Schultz technique);
 Heaviness, warmth, coolness, calmness, and peaceful relaxation (Luthe’s technique);
 Heaviness and warmth (Schultz and Luthe’s technique);
 Heaviness (Budzynski’s technique—taped);
 Heaviness, warmth, breathing patterns, neck and shoulders, mental picture of body alignment (Schultz technique);
 Heaviness and warmth (Luthe’s technique).

In the United Kingdom, clients are taught six simple mental formulae designed to induce a calm state of mind and body, five additional emotional expression exercises, and individually tailored personal formulae for supporting positive change [18]. Each session can be practiced in a position chosen amongst a set of recommended postures (e.g., lying down, sitting meditation, sitting like a rag doll). The procedure usually takes only about 15 to 22 min and ideally should be practiced daily. Autogenic training is the foundation for all other autogenic therapeutic approaches and is therefore the most important and widely used technique. Even if used alone as the only autogenic therapy, it is sufficient for many treatment situations [5].

In 10–20% of patients, a more intensive method called autogenic neutralization may be necessary; autogenic modification, autogenic feedback training, and autogenic behavior therapy (Figure 1) are newer techniques that are the result of interdisciplinary interaction [5]. The autogenic neutralization might promote corrective, unloading discharges of the psychophysiological disturbing loads that result in neuronal over-excitation [5]. The therapeutic effect is achieved by the neutralization of traumatic emotional experiences/disturbing intrapsychic stimuli through free association and the progressive reorganization of the psychic structure to include previously unacceptable mental contents [5]. Through facilitation of abreactive experiences and verbalization of internal disturbances, such neutralization of the disturbing material is made possible [5]. Both intervention methods require proper training and supervision of the therapeutic process.

The main psychophysiological effects of brain–body interaction relaxation techniques include autonomic cardiorespiratory changes paralleled by central nervous system (CNS) activity modifications and psychological outputs.

3.2.1. Effects of Autogenic Training on Autonomic Nervous System

The psychophysiological changes during AT are closely associated with the induced voluntary control of slow breathing. The respiratory sinus arrhythmia is characterized by an increase in heart rate with inspiration and decrease during expiration [51]. As a result, during deep respiration, the heart rate increases and decreases with each respiratory cycle by as much as 30% [51]. Slow breathing with the prolonged exhalation results in the spillover signals from the medullary respiratory center into the adjacent cardioinhibitory

center (depressor area) that cause an increase in the number of impulses transmitted through the vagus nerves to the heart sinus node [51]. The underlying mechanisms also include an increase in the intrathoracic pressure during the prolonged exhalation, which inhibits venous return to the heart resulting in both reduced atrial expansion and reduced baroreceptor activation [51]. As a result, vagal tone is not suppressed during exhalation compared to inhalation so that it can exert its ability in decreasing heart rate. Parasympathetic stimulation hyperpolarizes the membrane potential of the autorhythmic cell and slows depolarization, decreasing the heart rate [51].

3.2.2. Effects of Autogenic Training on Central Nervous System

Electroencephalogram (EEG) studies show a global increase in low-frequency alpha power (a marker of internal attention) and a local decrease in theta power (a marker of an advanced meditative state) [52]. Park and Park [53] demonstrated that personality traits such as harm avoidance, novelty seeking, persistence, self-directedness, and self-transcendence positively correlated with EEG alpha power over the whole cortex during slow paced breathing as compared to spontaneous breathing.

3.2.3. Effects of Autogenic Training on Psychological Outputs

A systematic review [52] demonstrated evidence of increased psychophysiological flexibility linking parasympathetic activity, CNS activities related to emotional control and psychological wellbeing in healthy adults during slow breathing techniques. Psychological outputs related to the slow breathing comprised increased comfort, relaxation, pleasantness, vigor and alertness, and reduced symptoms of arousal, anxiety, depression, anger, and confusion [52]. Positive correlation of personality traits with EEG alpha power highlights the need to consider individual differences such as personality traits when slow breathing is offered for clinical or experimental purposes [53].

3.3. Clinical Evidence

3.3.1. Effects of Autogenic Training on Anxiety Disorders

Systematic reviews and meta-analyses have demonstrated consistent and significant efficacy of AT in reducing anxiety [1,15,19,21]. Considering the multifaceted etiology of anxiety disorders, both the neurophysiological system and mental processing need to be addressed. Therefore, multiple relaxation methods constitute essential parts of complex therapeutic interventions for anxiety disorders. In particular, the AT and its combinations with other autogenic methods have a significant potential to translate mind–body links into an individually tailored nondrug therapeutic approach to anxiety disorders.

The AT can induce a meditative state and elicit the relaxation response diametrically opposed to changes elicited by stress [54]. During AT, proprioceptive feedback from the body directly contributes to implicational meaning. Based on the interacting cognitive subsystems model of affect and cognition [55–57], implicational meaning does not map directly onto language as it is linked to emotions paralleled by senses or feelings that arise with implicit meaning content.

According to Wells' self-regulatory executive function model of generalized anxiety disorder, specific emphasis is placed on metacognitive beliefs and appraisals in the maintenance of worry [58]. Effects on cognition reflected in gained metacognitive, physiological, and mental flexibility in the face of stressors along with a much deeper awareness all contributed to reducing worry and bringing about clearer thinking [18]. Cognitive impairment [20] and an increased level of rigidity [16] decreased the effectiveness of the AT and were disadvantageous for a successful participation in AT. The predictors of the high effectiveness of AT comprised a moderate decrease of the psychological adaptation level together with the ability of the individuals to control their behavior and perseverance in achieving the goal [16].

The intentional anxiety exercise can reduce reported distress associated with anxious thoughts by creating a detached mindfulness with defusion [18]. A detached view of

mental events enables the individual to detach from their negative thoughts and see them as thoughts rather than truths [18]. A widened perspective on daily stressors shifted to seeing problems as a challenge rather than as a threat through learning and consistent re-experiencing of a state of AT relaxation over a period of time. This response appeared to contribute to a reduction in anxiety symptoms [18]. Increased confidence and stable personality changes can follow from regular practice of AT [18,59]. Participants also reported a sense of having a lifeline as a result of acquiring AT [18].

People experiencing significant anxiety often suffer from anxiety-related hypervigilance for bodily sensations. Therefore, anxiety treatments aim to help interrupt cyclical and problematic modes of self-focused processing. Of particular importance is to train an ability to let go of heightened body sensitivity, e.g., through a realization that worrying is neither necessary nor likely to be helpful [18].

A recent study has demonstrated that Schultz's AT and other relaxation techniques were effective in lowering the COVID-19 anxiety levels of young university students [11]. The findings suggest that relaxation techniques help to reduce the levels of anxiety [1,15,17,19,21,22] and can be an alternative to pharmacotherapy in a pandemic crisis, such as the one being experienced worldwide by COVID-19 [11,12].

3.3.2. Effects of Autogenic Training on Mood Disorders

In a meta-analysis of clinical outcome studies, medium range positive effects of AT were found for anxiety disorders, mild-to-moderate depression/dysthymia, and functional sleep disorders [1]. A meta-analysis of 11 studies showed that AT decreased anxiety and depression; calculations observed a reduction effect of anxiety score by 1.37 points ($n = 85$, $SMD = -1.37$; 95% CI -2.07 to -0.67) and a reduction effect on the depression score by 0.29 point ($n = 327$, $SMD = -0.29$; 95% CI -0.50 to -0.07) [15].

Relaxation techniques (including the AT) were more effective at reducing self-rated depressive symptoms than waitlist or no or minimal treatment (5 studies, 136 participants) [27]. However, they were not as effective as psychological (mainly cognitive behavior) treatment in reducing self-rated depressive symptoms [27]. Depression symptoms in the AT group improved significantly [26,28] more than in the delayed-treatment control group, but significantly less than in the psychotherapy group [28]. The psychopathological status improved significantly in 23 multimorbid, gerontopsychiatric patients during the 7-week supportive AT course (brief psychiatric rating scale $p < 0.001$; geriatric depression scale $p < 0.001$) [29]. Bowden and colleagues [17] have demonstrated that AT significantly reduced anxiety and depression and improved sleep patterns for patients with various health conditions. These findings suggest that AT may help tackle the vicious triangle of insomnia, anxiety, and depression, and this novel approach could be incorporated into primary care [17].

A recent study examined the attention efficiency as determined by the perceptual speed index measured using the attention and perceptiveness test in people with depression [24]. The results showed that a 15-minute-long, one-time AT session improved the efficiency of attention and perceptiveness in individuals diagnosed with depressive disorders [24]. The pilot study by Ramirez-Garcia and colleagues [25] has demonstrated that participants affected by human immunodeficiency virus (HIV) reported better emotion management and improvements in depressive symptoms and quality of life following the AT intervention. The findings suggest that a randomized trial to test the effectiveness of progressive muscle relaxation and AT on depressive symptoms and quality of life in people living with HIV is feasible [25].

Finally, emotional disorders are common among adolescents. A recent study [23] has demonstrated that both two 8-week mind-body interventions, namely mindfulness-oriented meditation training and AT, resulted in an increased level of adolescents' cooperativeness (i.e., the acceptance of others, compassion, forgiveness) and reduced emotional difficulties (e.g., feeling unhappy, downhearted). The increases in cooperativeness following the AT correlated well with reductions in negative emotional symptoms [23].

To date, to our knowledge, there is no evidence published examining effects of AT on bipolar disorders.

3.3.3. Effects of Autogenic Training on Schizophrenia and Psychotic Disorders

Shibata and Motoda [32] demonstrated that the application of AT to subjects with schizophrenia produced favorable effects on psychological tests results and clinical symptoms. In further research, their results suggested through visual evoked responses recordings that the brain activity of patients with schizophrenia may be stabilized by practicing AT [30]. While the AT has been regarded as one way of rehabilitating schizophrenic patients by making them willing to adjust themselves to reality and assisting their regaining their confidence through enhancing self-esteem, limits for the application of AT to schizophrenia exist [31]. Currently, there is only one review published on effects of mind–body medicine on psychotic disorders [60]. Although supportive evidence was found for music therapy, meditation, and mindfulness techniques, no clinical trials were found for AT in this population [60]. Further research is necessary to assess the validity of applying AT in the treatment of schizophrenia and psychotic disorders.

3.3.4. Effects of Autogenic Training on Trauma- and Stressor-Related Disorders

Both posttraumatic stress disorder (PTSD) and acute stress disorder are marked by increased stress and anxiety following exposure to a traumatic or stressful event. Autogenic training significantly decreased cardiac sympathetic nervous activity and significantly increased cardiac parasympathetic nervous activity along with a significant decrease in the total points of impact of event scale—revised questionnaire in fire service workers with PTSD [35]. In a randomized controlled trial, the intervention group of postwar Kosovar adolescents with PTSD undergoing a mind–body skills group program including AT showed a significant decrease in PTSD symptom scores (measured using the Harvard trauma questionnaire) following intervention that was maintained at 3-month follow-up [34]. To date, there is no published evidence available on the effects of AT on acute stress disorder.

Jojić and Leposavić demonstrated a significant decrease in values of arterial blood pressure, pulse rate, concentration of cholesterol and cortisol following AT intervention as the sole therapy in adolescents [36] and in middle-aged adults [37] diagnosed with adjustment disorder.

A systematic review of the literature was carried out to examine the effect of stress management techniques, specifically of progressive muscle relaxation (PMR), AT, and guided imagery (GI), on stress levels of individuals with addictive behaviors [33]. The findings suggest that PMR might lead to a reduction of stress levels in persons with addictive behaviors, while no such evidence was found concerning GI and AT [33].

3.3.5. Effects of Autogenic Training on Other Mental Disorders

Insomnia, dyssomnia, and other sleep-related problems are commonly associated with depressive disorders, anxiety disorders, or psychological distress. Several studies have consistently demonstrated that AT may improve sleep patterns and increase sleep quality in persons with various health conditions, including functional sleep disorders [1,3,17]. The findings implicate that AT as a widely available self-relaxation procedure could be incorporated into primary care to improve insomnia in many adults, and thus deprescribe sleep medications.

Sexual dysfunction is a common problem among both men and women due to many physical and/or psychological causes. Stanton and colleagues [38] investigated the impact of AT on premenopausal women who self-reported decreased or absent sexual arousal for at least 6 months. The results indicated that one brief (22-min) session of AT significantly improved acute subjective arousal and increased perceived genital sensations from the pre-manipulation erotic film to the post-manipulation erotic film in fertile premenopausal women with self-reported arousal concerns [38].

4. Discussion

4.1. Clinical Gaps

Anxiety-, mood-, and stress-disorders are important challenges worldwide. Identifying novel treatments for mental disorders is urgently needed and is important for tackling their cardiovascular, metabolic, and other somatic sequelae. Given the dramatically increased number of persons affected by mental disorders, it is becoming even more critical to countries worldwide and their future to successfully address challenges associated with mental illnesses and their complications. While the present findings (Table 1) have important implications, particularly for treatment of anxiety and depression symptoms, more research evidence is needed with emphasis on separate mental disorders over longer periods of follow-up. To date, there is still no published evidence on the effects of AT on bipolar disorders, psychotic disorders, and acute stress disorder. Future research should also address the development of randomized controlled trials assessing the effects of AT on different dimensions of anxiety and depression.

The adaptation of AT to each pathology, whether it is carried out in a guided or autonomous, virtual or face-to-face manner, are aspects that may be relevant for the conclusions. After careful reading reports of the reviewed studies, the complete relevant information regarding AT was available in 7 out of 29 papers. Majority of the studies exploring the effects of AT were pragmatic—designed to evaluate the effectiveness of AT in real-life routine practice conditions rather than under optimal situations. Although the detailed description of AT procedures, including the manner of AT is often missing in the published papers, pragmatic studies usually produce results that can be generalized and applied in routine practice settings.

Recent results of the effects of AT on autonomic nervous system imbalance in mental disorders have been very promising. Yet, methodological variations may influence estimates of sympathovagal control and thus limit the external validity of the results. To examine the overall and specific impact of mental and physical health disorders and their treatment on autonomic function, more accurate autonomic function testing is needed. Specifically, for ANS monitoring, HRV should include respiratory parameters. Future studies should examine resting and dynamic ANS balance and ANS imbalances even in asymptomatic patients with mental disorders in order to individually tailor protective cardiovascular treatments early in illness progression.

Previous studies have demonstrated an independent bidirectional link between depression and cardiovascular comorbidity [61,62]. Of particular importance is an independent twofold to threefold increased risk of future cardiac events in individuals with coronary artery disease and depression compared to those without depression [61]. According to the results of the large case controlled INTERHEART study, the presence of psychosocial stressors was the third most important risk factor (odds ratio of 2.67) for developing cardiovascular disease [63]. Following cardiac events, individuals with mental illness experience a 14% lower rate of invasive coronary interventions (47% in the case of schizophrenia) and they have an 11% increased mortality rate [64]. A strong co-occurrence of mood disorders and coronary artery disease is accompanied by a reciprocal worsening of the prognosis for the two conditions [65]. Autogenic training might be a part of the solution, as it has been reported to improve psychological wellbeing in chronic medical patients [14].

Currently, the practice of AT is also recommended to people who live in fear or in anxiety, and to those who are afraid of illness or need to improve the quality of relationships with others [12].

4.2. Future Directions

The majority of participants values AT highly and considers it helpful in maintaining psychological health [12]. Therefore, achieving emotional stability is one of the main reasons for application of AT in clinical psychology [4].

Future research should aim at using the AT as an intervention to also improve autonomic function, and thus control (prevent, slow down, delay, or reverse) the progression

of cardiometabolic complications. If this approach were successful, it would translate into fewer subjects requiring somatic treatments and fewer people progressing to cardiometabolic complications, which is an enormous benefit to individuals and society.

Future studies should also be designed and conducted to test the hypothesis that reduced vagal tone may be an endophenotype for the development of psychotic symptoms in individuals with schizophrenia [66] and a marker for future cardiovascular and other stress-related disease [67]. Dynamic changes in HRV might represent a useful phenotype for psychological and physical comorbidities [68]. If proved in future studies, its testing would be advised to help detect causes and assess the efficacy of prevention and intervention therapies in several psychosomatic and psychiatric dysfunctions on a timely basis. The assessment of the durability and long-term effects of AT treatment on cardiovascular health status will also facilitate development of more efficient, safer, and more cost-effective treatment methods and diagnostic tools.

5. Conclusions

Autogenic training is a widely available self-relaxation procedure with beneficial outcomes on psychophysiological functioning. A strong co-occurrence of the mental illness and cardiometabolic complications highlights the need to diagnose and treat these frequent comorbid conditions early. Autogenic training as an add-on intervention psychotherapy technique represents a promising avenue towards expanding and translating future research findings of brain–body links beyond the current limits of the prevention and clinical management of number of mental disorders. Further clinical research studies in well-characterized patient populations are needed to improve and guide our current understanding of the pathophysiology of mental disorders and to allow identification of novel potential biomarkers and prognostic factors of disease progression based on responses to autogenic therapy interventions. This will also be essential for the identification of patients who may benefit best from an intervention. It is expected that the knowledge to be gained from future studies will inform interventions for mental disorders treatment and help ensure incorporation of findings into psychiatric care pathways and provision of funding to take the intervention directly into clinical practice.

Author Contributions: Conceptualization, D.B., M.K. and M.P.; methodology, M.P.; software, M.P.; validation, M.P.; formal analysis, M.P.; investigation, D.B., M.K., E.S. and M.P.; resources, D.B., M.K., E.S. and M.P.; data curation, M.P.; writing—original draft preparation, M.P.; writing—review and editing, D.B., M.K., E.S. and M.P.; visualization, D.B. and M.P.; supervision, D.B. and M.P.; project administration, D.B. and M.P.; funding acquisition, D.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding. The article processing charge (APC) was funded by Crystal Comfort, LLC.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

Acknowledgments: The authors would like to thank Crystal Comfort, LLC, a healthcare provider specializing in psychiatry, psychotherapy, and outpatient facilities, for providing the APC funding.

Conflicts of Interest: Author D.B. is the owner of Crystal Comfort, LLC, a healthcare provider specializing in psychiatry, psychotherapy, and outpatient facilities that provided the APC funding. The APC funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication. The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Stetter, F.; Kupper, S. Autogenic training: A meta-analysis of clinical outcome studies. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2002**, *27*, 45–98. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Schultz, J.H. *Das Autogene Training (Konzentrierte Selbstentspannung)*; Georg Thieme Verlag Leipzig: Leipzig, Germany, 1932; p. 305.
- Litwic-Kaminska, K.; Kotyśko, M.; Pracki, T.; Wilkość-Dębczyńska, M.; Stankiewicz, B. The Effect of Autogenic Training in a Form of Audio Recording on Sleep Quality and Physiological Stress Reactions of University Athletes-Pilot Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 16043. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Luthe, W.; Schultz, J.H. *Autogenic Therapy: Medical Applications*; Grune and Stratton: New York, NY, USA, 1970.
- Luthe, W. About the Methods of Autogenic Therapy. In *Mind/Body Integration*; Peper, E., Ancoli, S., Quinn, M., Eds.; Springer: Boston, MA, USA, 1979.
- Luthe, W. The dream formula. In *Autogenic Methods*; Luthe, W., Antonelli, F., Eds.; Edizioni Luigi Pozzi: Rome, Italy, 1977.
- Kanji, N. Autogenic training. *Complement. Ther. Med.* **1997**, *5*, 162–167. [\[CrossRef\]](#)
- Caponnetto, P.; Magro, R.; Inguscio, L.; Cannella, M.C. Quality of life, work motivation, burn-out and stress perceptions benefits of a stress management program by autogenic training for emergency room staff: A pilot study. *Ment. Illnes* **2018**, *10*, 7913. [\[CrossRef\]](#)
- Kohlert, A.; Wick, K.; Rosendahl, J. Autogenic Training for Reducing Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Behav. Med.* **2022**, *29*, 531–542. [\[CrossRef\]](#)
- Awad, M.A.; Hasanin, M.E.; Taha, M.M.; Gabr, A.A. Effect of stretching exercises versus autogenic training on preeclampsia. *J. Exerc. Rehabil.* **2019**, *15*, 109–113. [\[CrossRef\]](#)
- Ozamiz-Etxebarria, N.; Santa Maria, M.D.; Munitis, A.E.; Gorroategi, M.P. Reduction of COVID-19 Anxiety Levels Through Relaxation Techniques: A Study Carried Out in Northern Spain on a Sample of Young University Students. *Front. Psychol.* **2020**, *11*, 2038. [\[CrossRef\]](#)
- de Rivera, L.; Ozamiz-Etxebarria, N.; Dosil-Santamaria, M.; de Rivera-Monterrey, L. Autogenic Training Improves the Subjective Perception of Physical and Psychological Health and of Interpersonal Relational Abilities: An Electronic Field Survey During the COVID-19 Crisis in Spain. *Front. Psychol.* **2021**, *12*, 616426. [\[CrossRef\]](#)
- Grant, M.J.; Booth, A. A typology of reviews: An analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Inf. Libr. J.* **2009**, *26*, 91–108. [\[CrossRef\]](#)
- Ramirez-Garcia, M.P.; Leclerc-Loiselle, J.; Genest, C.; Lussier, R.; Dehghan, G. Effectiveness of autogenic training on psychological well-being and quality of life in adults living with chronic physical health problems: A protocol for a systematic review of RCT. *Syst. Rev.* **2020**, *9*, 74. [\[CrossRef\]](#)
- Seo, E.; Kim, S. Effect of Autogenic Training for Stress Response: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Korean Acad. Nurs.* **2019**, *49*, 361–374. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Aivazyan, T.A.; Zaitsev, V.P. The effectiveness of autogenic training in the psycho-corrective treatment of the patients presenting with chronic somatic diseases. *Vopr. Kurortol. Fizioter. I Lech. Fiz. Kult.* **2018**, *95*, 11–15. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bowden, A.; Lorenc, A.; Robinson, N. Autogenic Training as a behavioural approach to insomnia: A prospective cohort study. *Prim. Health Care Res. Dev.* **2012**, *13*, 175–185. [\[CrossRef\]](#)
- Yurdakul, L.; Holtum, S.; Bowden, A. Perceived changes associated with autogenic training for anxiety: A grounded theory study. *Psychol. Psychother.* **2009**, *82 Pt 4*, 403–419. [\[CrossRef\]](#)
- Manzoni, G.M.; Pagnini, F.; Castelnovo, G.; Molinari, E. Relaxation training for anxiety: A ten-years systematic review with meta-analysis. *BMC Psychiatry* **2008**, *8*, 41. [\[CrossRef\]](#)
- Kircher, T.; Teutsch, E.; Wormstall, H.; Buchkremer, G.; Thimm, E. Effects of autogenic training in elderly patients. *Z. Gerontol. Geriatr.* **2002**, *35*, 157–165. [\[CrossRef\]](#)
- Ernst, E.; Kanji, N. Autogenic training for stress and anxiety: A systematic review. *Complement. Ther. Med.* **2000**, *8*, 106–110. [\[CrossRef\]](#)
- Sakai, M. Application of autogenic training for anxiety disorders: A clinical study in a psychiatric setting. *Fukuoka Igaku Zasshi = Hukuoka Acta Med.* **1997**, *88*, 56–64.
- Feruglio, S.; Pascut, S.; Matiz, A.; Paschetto, A.; Crescentini, C. Effects of Mind-Body Interventions on Adolescents' Cooperativeness and Emotional Symptoms. *Behav. Sci.* **2022**, *12*, 33. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Rucka, K.; Talarowska, M. The Impact of One-Time Relaxation Training on Attention Efficiency Measured by Continuous Performance Test in Depressive Disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 6473. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ramirez-Garcia, M.P.; Leclerc-Loiselle, J.; Gagnon, M.P.; Côté, J.; Brouillette, M.J.; Thomas, R. A mixed-method randomized feasibility trial evaluating progressive muscle relaxation or autogenic training on depressive symptoms and quality of life in people living with human immunodeficiency virus (HIV) who have depressive symptoms. *J. Complement. Integr. Med.* **2020**, *18*, 165–174. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Goto, F.; Nakai, K.; Murakami, M.; Ogawa, K. Intractable depression successfully treated with a combination of autogenic training and high-dose antidepressant in department of otorhinolaryngology: A case report. *Cases J.* **2009**, *2*, 6908. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Jorm, A.F.; Morgan, A.J.; Hetrick, S.E. Relaxation for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2008**, *4*, Cd007142. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

28. Morgan, A.J.; Jorm, A.F. Self-help interventions for depressive disorders and depressive symptoms: A systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry* **2008**, *7*, 13. [\[CrossRef\]](#)
29. Kircher, T.; Stetter, F.; Wormstall, H. Use of supportive autogenic training in multiple morbidity in geriatric psychiatry patients. *Z. Gerontol. Geriatr.* **1997**, *30*, 348–353.
30. Motoda, K.; Shibata, J.I.; Inanaga, K.; Isozaki, H. Visual evoked responses in schizophrenics during autogenic training. *Am. J. Clin. Hypn.* **1969**, *12*, 67–74. [\[CrossRef\]](#)
31. Shibata, J.I. Limits of Application of Autogenic Training to Schizophrenia and Selection of the Patients. *Am. J. Clin. Hypn.* **1968**, *11*, 99–100. [\[CrossRef\]](#)
32. Shibata, J.I.; Motoda, K. The Application of Autogenic Training to a Group of Schizophrenic Patients. *Am. J. Clin. Hypn.* **1967**, *10*, 15–19. [\[CrossRef\]](#)
33. Louvardi, M.; Chrousos, G.P.; Darviri, C. The Effect of Stress Management Techniques on Persons with Addictive Behaviors: A Systematic Review. *Mater. Socio-Med.* **2021**, *33*, 213–218. [\[CrossRef\]](#)
34. Gordon, J.S.; Staples, J.K.; Blyta, A.; Bytyqi, M.; Wilson, A.T. Treatment of posttraumatic stress disorder in postwar Kosovar adolescents using mind-body skills groups: A randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **2008**, *69*, 1469–1476. [\[CrossRef\]](#)
35. Mitani, S.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Shirakawa, T. Effect of autogenic training on cardiac autonomic nervous activity in high-risk fire service workers for posttraumatic stress disorder. *J. Psychosom. Res.* **2006**, *60*, 439–444. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Jojic, B.R.; Leposavic, L.M. Autogenic training as a therapy for adjustment disorder in adolescents. *Srp. Arh. Celok. Lek.* **2005**, *133*, 424–428. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Jojic, B.R.; Leposavic, L.M. Autogenic training as a therapy for adjustment disorder in adults. *Srp. Arh. Celok. Lek.* **2005**, *133*, 505–509. [\[CrossRef\]](#)
38. Stanton, A.M.; Hixon, J.G.; Nichols, L.M.; Meston, C.M. One Session of Autogenic Training Increases Acute Subjective Sexual Arousal in Premenopausal Women Reporting Sexual Arousal Problems. *J. Sex. Med.* **2018**, *15*, 64–76. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Arango, C.; Dragioti, E.; Solmi, M.; Cortese, S.; Domschke, K.; Murray, R.M.; Jones, P.B.; Uher, R.; Carvalho, A.F.; Reichenberg, A.; et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: An evidence-based atlas. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc.* **2021**, *20*, 417–436. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Alvares, G.A.; Quintana, D.S.; Hickie, I.B.; Guastella, A.J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* **2016**, *41*, 89–104. [\[CrossRef\]](#)
41. Schiweck, C.; Piette, D.; Berckmans, D.; Claes, S.; Vrieze, E. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychol. Med.* **2019**, *49*, 200–211. [\[CrossRef\]](#)
42. Faurholt-Jepsen, M.; Kessing, L.V.; Munkholm, K. Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *73*, 68–80. [\[CrossRef\]](#)
43. Miu, A.C.; Heilman, R.M.; Miclea, M. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: Trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* **2009**, *145*, 99–103. [\[CrossRef\]](#)
44. de Faria Cardoso, C.; Ohe, N.T.; Bader, Y.; Afify, N.; Al-Homedi, Z.; Alwedami, S.M.; O’Sullivan, S.; Campos, L.A.; Baltatu, O.C. Heart Rate Variability Indices as Possible Biomarkers for the Severity of Post-traumatic Stress Disorder Following Pregnancy Loss. *Front. Psychiatry* **2021**, *12*, 700920. [\[CrossRef\]](#)
45. Sandhya, M.; Mittal, S.; Kathrotia, R.; Rawat, V.S.; Singh, Y.; Srikant, S.; Agrawal, M.; Mohan, L. Cardiovascular Autonomic Function Tests in Patients of Obsessive-Compulsive Disorder: A Cross-Sectional Study. *Indian J. Psychol. Med.* **2022**, *44*, 30–36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Licht, C.M.; de Geus, E.J.; van Dyck, R.; Penninx, B.W. Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom. Med.* **2009**, *71*, 508–518. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Kemp, A.H.; Quintana, D.S.; Gray, M.A.; Felmingham, K.L.; Brown, K.; Gatt, J.M. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: A review and meta-analysis. *Biol. Psychiatry* **2010**, *67*, 1067–1074. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Leung, J.Y.; Barr, A.M.; Procyshyn, R.M.; Honer, W.G.; Pang, C.C. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: The role of the autonomic nervous system. *Pharmacol. Ther.* **2012**, *135*, 113–122. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Licht, C.M.; de Geus, E.J.; van Dyck, R.; Penninx, B.W. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol. Psychiatry* **2010**, *68*, 861–868. [\[CrossRef\]](#)
50. Schultz, J.H.; Luthe, W. *Autogenic Therapy Volume 1 Autogenic Methods*, 1st ed.; Grune & Stratton, Inc.: New York, NY, USA, 1969.
51. Hall, J.E.; Hall, M.E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 14th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020.
52. Zaccaro, A.; Piarulli, A.; Laurino, M.; Garbella, E.; Menicucci, D.; Neri, B.; Gemignani, A. How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Front. Hum. Neurosci.* **2018**, *12*, 353. [\[CrossRef\]](#)
53. Park, Y.J.; Park, Y.B. Clinical utility of paced breathing as a concentration meditation practice. *Complement. Ther. Med.* **2012**, *20*, 393–399. [\[CrossRef\]](#)
54. Luthe, W.; Schultz, J.H. *Autogenic Therapy, Volume 1: Autogenic Methods*; Original work published 1969; British Autogenic Society: London, UK, 2001.
55. Teasdale, J.D.; Barnard, P.J. *Affect, Cognition and Change: Re-Modelling Depressive Thought*; Lawrence Erlbaum Associates: Hove, UK, 1993.
56. Teasdale, J.D. The transformation of meaning: The interacting cognitive subsystems approach. In *The Transformation of Meaning in Psychological Therapies: Integrating Theory and Practice*; Power, M., Brewin, C., Eds.; Wiley: Chichester, UK, 1997.

57. Teasdale, J.D. Metacognition, mindfulness and the modification of mood disorders. *Clin. Psychol. Psychother.* **1999**, *6*, 146–155. [\[CrossRef\]](#)
58. Wells, A.; King, P. Metacognitive therapy for generalized anxiety disorder: An open trial. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* **2006**, *37*, 206–212. [\[CrossRef\]](#)
59. Farne, M.A.; Jimenez-Munoz, N. Personality changes induced by autogenic training practice. *Stress Med.* **2000**, *16*, 263–268. [\[CrossRef\]](#)
60. Helgason, C.; Sarris, J. Mind-body medicine for schizophrenia and psychotic disorders: A review of the evidence. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* **2013**, *7*, 138–148. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
61. Rudisch, B.; Nemeroff, C.B. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol. Psychiatry* **2003**, *54*, 227–240. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Taylor, V.; McKinnon, M.C.; Macdonald, K.; Jaswal, G.; Macqueen, G.M. Adults with mood disorders have an increased risk profile for cardiovascular disease within the first 2 years of treatment. *Can. J. Psychiatry. Rev. Can. Psychiatr.* **2010**, *55*, 362–368. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Rosengren, A.; Hawken, S.; Ounpuu, S.; Sliwa, K.; Zubaid, M.; Almahmeed, W.A.; Blackett, K.N.; Sitthi-amorn, C.; Sato, H.; Yusuf, S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* **2004**, *364*, 953–962. [\[CrossRef\]](#)
64. Mitchell, A.J.; Lawrence, D. Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: Comparative meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **2011**, *198*, 434–441. [\[CrossRef\]](#)
65. Chauvet-Gelinier, J.C.; Trojak, B.; Verges-Patois, B.; Cottin, Y.; Bonin, B. Review on depression and coronary heart disease. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **2013**, *106*, 103–110. [\[CrossRef\]](#)
66. Clamor, A.; Lincoln, T.M.; Thayer, J.F.; Koenig, J. Resting vagal activity in schizophrenia: Meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **2016**, *208*, 9–16. [\[CrossRef\]](#)
67. Weber, C.S.; Thayer, J.F.; Rudat, M.; Wirtz, P.H.; Zimmermann-Viehoff, F.; Thomas, A.; Perschel, F.H.; Arck, P.C.; Deter, H.C. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2010**, *109*, 201–211. [\[CrossRef\]](#)
68. Sgoifo, A.; Carnevali, L.; Alfonso Mde, L.; Amore, M. Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress* **2015**, *18*, 343–352. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

4.2.3 *Farmakologická liečba depresívnych porúch. In: Základná farmakológia a farmakoterapia II*

PÁLOVÁ, Eva - **BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar**: *Farmakologická liečba depresívnych porúch. In: Základná farmakológia a farmakoterapia II*. Recenzenti Juraj Payer, Ján Kyselovič. Košice: Equilibria, 2021. ISBN 9788081432736. S. 947-956 [0,97 AH].

PÁLOVÁ, Eva (50%) - **BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (50%)**

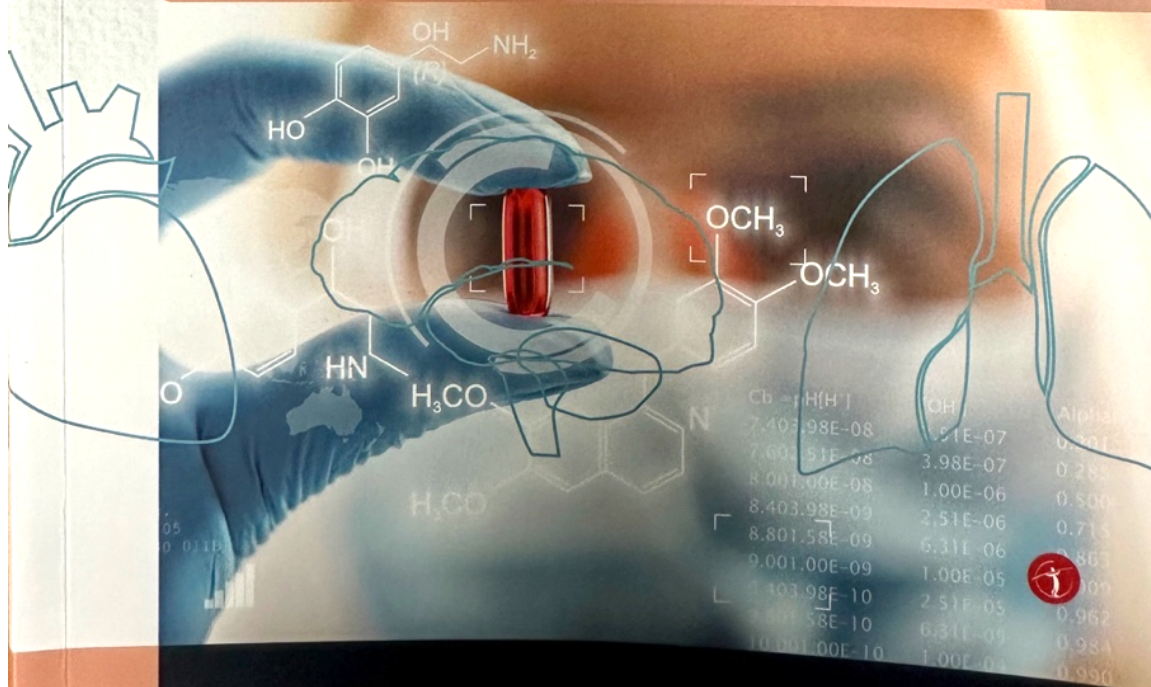
Publikovaná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 50 % - koncept a revízia textu.

Komentár: Komplexná publikácia s detailnými informáciami o liečivách a liekoch, ktorá je primárne určená študentom pregraduálneho stupňa medicínskeho a farmaceutického štúdia, ale je aj užitočným zdrojom informácií v postgraduálnom vzdelávaní a v klinickej či lekárenskej praxi. Autormi učebnice je viac ako 40 odborníkov medicínskeho i farmaceutického zamerania s bohatými praktickými skúsenosťami. Dielo tak spája teoretické poznatky o liečivách prvej časti s možnosťami ich praktického využitia v praxi, pri zvládaní akútnych chorobných stavov i pri dlhodobom manažovaní chronických patologických procesov.

Základná farmakológia a farmakoterapia

II.

LADISLAV MIROSSAY, JÁN MOJŽIŠ
a kolektív



ZÁKLADNÁ FARMAKOLOGICKÁ FARMACEUTIKA

Všetky práva vyhradené. Žiadna časť tejto knihy nesmie byť kopírovaná, ukladaná do informačných systémov, rozširovaná v akejkoľvek forme a to elektronickej, knižnej, kopírovanej, skenovanej, zvukovým záznamom alebo predchádzajúceho písomného povolenia vydavateľa.

Vydavateľ: Copyright © 2021 EQUILIBRIA, s. r. o. • www.equilibria.sk • IQKNFV.SK

Editori: Prof. MUDr. Ladislav Mirossay, DrSc.
Prof. MUDr. Ján Mojžiš, DrSc.

Recenzenti: Prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP
Prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.

Návrh obálky: Claudia Jutková

Ilustrácie: Claudia Jutková

Grafická úprava a sadzba: Claudia Jutková, Diana Matláková, Monika Hrušková

Produktová manažérka: Ing. Jana Ihnátová

Druhé, revidované a rozšírené vydanie: 2021
ISBN 978-80-8143-273-6

24. FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA DEPRESÍVNYCH PORÚCH

Eva Pálová, Dagmar Breznoščáková

Depresívne poruchy patria medzi najčastejšie ochorenia. Celoživotná prevalencia je 10 – 30 % u žien a 7 – 15 % u mužov (pomer 2:1). Nejakú formu depresívnej poruchy zažije celosvetovo približne 15 % obyvateľstva. Na Slovensku sa zistila 6-mesačná prevalencia depresívnych porúch u takmer 13 % populácie. Depresívna porucha sa môže vyskytnúť ako jednotlivá depresívna epizóda, ale často má rekurentný priebeh. Ten býva spojený s vysokou morbiditou, mortalitou a nadmerným využívaním zdravotníckych služieb. Viac ako 50 % pacientov má v živote viac ako jednu depresívnu epizódu. Na Slovensku je to v psychiatrii najčastejšie stanovovaná diagnóza. Afektívne poruchy v r. 2017 predstavovali 30,7 % všetkých vyšetrených osôb (210,9 na 10-tisíc obyvateľov).

Depresívna porucha je aj významným socio-ekonomickým problémom, nakoľko sa celosvetovo podieľa 10 % na zastúpení jednotlivých ochorení. Depresia je najdrahšie ochorenie CNS v EÚ a stojí krajiny EÚ cca 1 % HDP ročne (je to 33 % ceny všetkých ochorení mozgu). Podľa OECD sa takmer 50 % depresívnych epizód nelieči a takmer polovica z tých, ktorí sa liečia, dostáva nedostatočnú liečbu. Riziko predčasného úmrtia u ľudí trpiacich depresiou je o 40 – 60 % vyššie ako v bežnej populácii.

Depresívna porucha zvyčajne začína medzi 20. a 35. rokom veku a je charakterizovaná patologickou depresívnou náladou a komplexom príznakov, hoci nie vždy sa musia vyskytovať všetky depresívne symptómy. Pred zahájením liečby je nevyhnutné stanoviť typ depresívnej epizódy, nakoľko stanovenie správnej diagnózy je základom jej správnej liečby (pri všetkých typoch musia byť splnené hlavné kritériá pre depresívnu epizódu):

- **ľahká depresívna epizóda** (zvládnuteľná zvyčajne v ambulantnej sfére a nie vždy vyžadujúca intervenciu antidepresívami),
- **stredne ťažká depresívna epizóda** (zvyčajne už vyžaduje podávanie antidepresív, býva pri nej často aj zhoršenie fungovania),
- **ťažká depresívna epizóda s/bez psychotických príznakov** (nevyhnutné je podávanie antidepresív a často potreba augmentácie nízkymi dávkami antipsychotík, eventuálne aplikácia elektrokonvulzívnej liečby, občas je nevyhnutná aj hospitalizácia pacienta).

24.1 ETIOPATOGENÉZA DEPRESÍVNYCH PORÚCH

Hoci moderná veda umožňuje stále lepšie skúmanie etiopatogenézy depresívnej poruchy, súčasné poznatky ešte neumožňujú jednoznačný výklad jej vzniku. Formulácie hypotéz etiopatogenézy depresívnej poruchy vychádzajú najčastejšie z biologických alebo psychologických poznatkov. Z biologických poznatkov vychádzajú genetické teórie (avšak nie v zmysle dedenia poruchy ako takej, ale skôr v zmysle dedenia tzv. dispozícií, ako je v tomto prípade napr. polymorfizmus génu pre serotonínový transportér a pod.), dysregulačná teória (stres, chronobiológia), neurochemická teória (neuromediátory – serotonín, noradrenalín, dopamín, acetylcholín, GABA; receptory a postreceptorové

Základná farmakológia a farmakoterapia

procesy) a imunoneuroendokrinné teórie (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis – HPA; Hypothalamic-pituitary-thyroid axis – HPT; imunitné funkcie...). Nepochybne však ide o multifaktoriálne podmienenú poruchu, na ktorú je možné aplikovať bio-psycho-sociálny model vzniku.

24.2 DIAGNOSTIKA A KLASIFIKÁCIA DEPRESÍVNYCH PORÚCH

Pri diagnostikovaní depresívnej poruchy sa opierame o Medzinárodnú klasifikáciu chorôb – 10. revíziu (MKCH-10, WHO, 1992). Poruchy nálady (afektívne poruchy) sú tu zaradené v V. kapitole pod sekciu F30 – F39, ktorá okrem kategórií depresívnej epizódy (F32) a rekurentnej depresívnej poruchy (F33) zahŕňa aj kategóriu manickej epizódy (F30), bipolárnej afektívnej poruchy (F31) a pretrvávajúcich afektívnych porúch – cyklotýmia, dystýmia (F34).

Na rozdiel od MKCH-10 ostatná americká klasifikácia duševných porúch oddelila „Bipolárne afektívne a príbuzné poruchy“ od „Depresívnych porúch“ a zadelila ich do samostatných podkapitol. Základné symptómy depresie sú uvedené v Tab. 24.1, pričom na určenie diagnózy depresie je nevyhnutná prítomnosť aspoň jedného z dvoch hlavných príznakov uvedených v prvom bode.

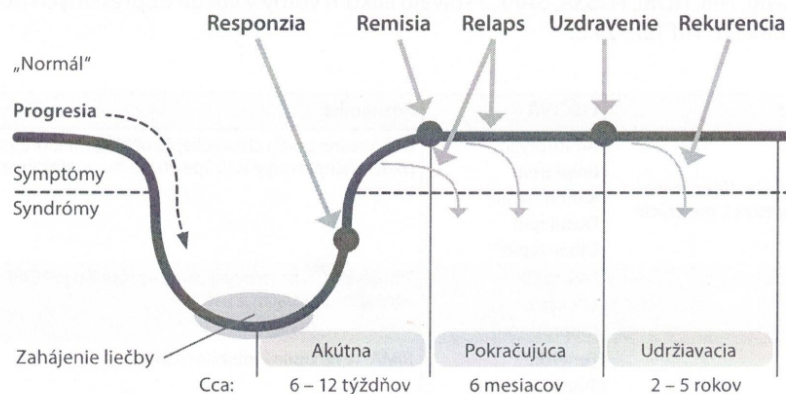
• Depresívna nálada (> 14 dní počas väčšiny dňa) a/alebo výrazný pokles záujmu alebo radosti zo života • Úbytok alebo prírastok na hmotnosti alebo pokles alebo zvýšenie chuti do jedla • Insomnia alebo hypersomnia • Tzv. ranné pesimá, t. j. depresia je najhoršia ráno • Psychomotorická agitovanosť alebo inhibícia • Únava alebo pocit nedostatku energie • Pocity bezcennosti, beznádeje, nadmerný alebo neprimeraný pocit viny • Znížená schopnosť koncentrácie, rozmyšľania, výrazná nerozhodnosť • Opakované myšlienky na smrť, opakované samovražedné myšlienky a samovražedné pokusy • Pokles libida • V priebehu života sa nikdy nevyskytli príznaky, ktoré by stačili na naplnenie kritérií pre hypomanickú alebo manickú epizódu • Epizóda depresie nie je spôsobená užívaním psychoaktívnych látok ani organickou duševnou poruchou
--

Tab. 24.1: Hlavné príznaky depresívnej poruchy.

24.3 LIEČBA DEPRESÍVNYCH PORÚCH

Základným cieľom liečby depresívnych porúch je dosiahnutie remisie symptómov, zlepšenie kvality života a prevencia vzniku relapsov alebo rekurencie depresie. Liečba depresívnej poruchy prebieha v troch fázach – **akútnej** (6 – 12 týždňov), **pokračovacej** (6 a viac mesiacov po nastúpení remisie) a **profylaktickej** (1 rok aj viac). Neoddeliteľnou súčasťou liečby je aj liečba psychiatrickej či somatickej komorbidity, posúdenie možného suicidálneho rizika či posúdenie spolupráce (compliance) pacienta.

Priebeh trvania liečby depresívnej poruchy ilustruje tzv. Kupferova krivka (Obr. 24.1), ktorá poukazuje na vzťah fázy liečby depresívnej poruchy a remisie, relapsu, uzdravenia a rekurencie.



Obr. 24.1: Liečba depresívnej poruchy – fázy a výsledky liečby.

Podľa všeobecne akceptovaných odporúčaní nemajú byť antidepresíva liekom prvej voľby v liečbe ľahkej/miernej depresie. Tu je treba uprednostniť aktívny monitoring, kognitívne-behaviorálnu terapiu (KBT), svojpomocné skupiny.

V liečbe stredne ťažkých a ťažkých depresívnych porúch sú liekmi prvej voľby antidepresíva, ktoré majú celkovú účinnosť cca 50 – 60 %, bez ohľadu na farmakokinetické či farmakodynamické vlastnosti. A hoci zvlášť farmakoterapia depresie v posledných desaťročiach výrazne pokročila, nie je ešte plne efektívna a má stále nežiaduce účinky. Vývoj antidepresív od TCA, IMAO, SSRI, cez RIMA, NRI, sa v súčasnosti posunul k SNRI, NDRI a NaSSA (viď „Antidepresíva“), a prešiel od empiricky získaných antidepresív k cieľnému vývoju preparátov so špecifickým a vopred naplánovaným receptorovým profilom účinku. Napriek množstvu antidepresív, ktoré sú k dispozícii, stojí lekár, ktorý lieči pacienta často pred dilemou: vybrať liek, ktorý má optimálnu účinnosť alebo liek, ktorý je bezpečný, dobre tolerovaný a má pohodlnú dávkovaciu schému?

Pri výbere vhodného antidepresíva sa riadime:

- **účinnosťou** (odvodenou od randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdií – RCTs),
- **tolerabilitou** (profilom nežiaducich účinkov),
- **bezpečnosťou** (vrátane údajov o predávkovaní a liekových interakciách).

24.3.1 FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA DEPRESÍVNEJ PORUCHY

Základom liečby klinickej depresie je antidepresívna terapia. V súčasnosti dostupné antidepresíva sú všetky účinné v liečbe depresie a tvrdenie, že jedno antidepresívum je účinnejšie ako iné nie je ničím podložené. Panuje všeobecný názor, že u antidepresív sa

Základná farmakológia a farmakoterapia

neprejaví naplno ich efekt do 2 – 4 týždňov. To je však mýtus. U všetkých antidepresív sa dostaví najväčšia miera zlepšenia v priebehu 1. – 2. týždňa a najmenšia počas 4. – 6. týždňa. Je však možné tvrdiť, že novšie antidepresíva majú priaznivejší profil nežiaducich účinkov ako staršie, tricyklické či tetracyklické antidepresíva. Preto sa tieto antidepresíva (SSRI, SNRI, NRI, NDRI, NaSSA, SARI...) stávajú liekom voľby v liečbe depresívnych porúch. Ich rozdelenie vid' Tab. 24.2.

Skupina	LIEČIVÁ	Poznámka
TCA Tricyklické antidepresíva/ antidepresíva I. generácie	Amitriptylín Imipramín Klomipramín Dosulepín Dibenzepín*	Definované podľa chemickej štruktúry, niektoré z nich preferenčne ovplyvňujú špecifické monoamínové systémy.
II. generácia	Maprotilín Viloxazín* (Buproprión)	Tetracyklické, heterocyklické. Buproprión je NDRI, viloxazín sa približuje k NRI.
IMAO Inhibitory MAO	Fenelzín* Tranylcypromín* Moklobemid (RIMA)	RIMA- reverzibilný inhibitor MAO-A.
SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors)	Citalopram Escitalopram (ASRI) Fluvoxamín Fluoxetín Paroxetín Sertralín	Selektívna inhibícia spätného vychytávania serotonínu, jednotlivé lieky sa od seba mierne, ale klinicky významne odlišujú (ASRI - Allosteric Serotonin Reuptake Inhibitor).
SNRI (Serotonin and Norepinephrine Re-uptake Inhibitors)	Duloxetín Milpaciapran* Venlafaxín	Jednotlivé liečivá majú rôzny podiel inhibície transportu serotonínu a noradrenalínu.
NRI (Norepinephrine Re-uptake Inhibitors)	Reboxetín* (Atomoxetín)	Atomoxetín s rovnakým mechanizmom účinku je indikovaný na liečbu ADHD.
NDRI (Norepinephrine and Dopamine Re-uptake Inhibitors)	Buproprión	Aj niektoré antidepresíva, označované ako selektívne (SSRI) blokujú pri vyšších dávkach transportéry pre noradrenalín a dopamín.
NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants)	Mirtazapín Mianserín	Blokujú presynaptický noradrenergický receptor a špecifické postsynaptické serotonínové receptory.
SARI (Serotonin Antagonist and Re-uptake Inhibitors)	Trazodón	Nefazodón s podobným mechanizmom účinku bol deregistrovaný pre nežiaduce účinky.
Ostatné	Tianeptín Agomelatín Vortioxetín	Potencuje re-uptake serotonínu do presynaptického neurónu – SRE (Serotonin Reuptake Enhancer). Má agonistický účinok na melatonínové receptory a antagonistický efekt na 5-HT _{2C} receptor. Označovaný ako MASSA (Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist). Zasahuje do cirkadiánnych rytmov. Blokuje re-uptake serotonínu a má účinok na viacero serotonínových receptorov. Označovaný ako SMS (Serotonin Modulator and Stimulator).

Tab. 24.2: Klasifikácia antidepresív podľa mechanizmu účinku. *Neregistrované v SR.

24.3.1.1 INHIBÍTORY MAO (IMAO)

Inhibítory MAO boli „pionieri“ liečby depresie a ich antidepresívna účinnosť bola spozorovaná u pacientov s TBC, ktorí boli pri liečbe izoniazidom nadmerne a neprimerane veselí. Mechanizmus účinku je reverzibilná alebo ireverzibilná inhibícia MAO, ktorá odbúrava amíny (serotonín, noradrenalin a dopamín), čo vedie k ich zvýšenej koncentrácii v synapse, hoci terapeutický účinok IMAO môže nastúpiť až v 3. týždni liečby. Delíme ich na:

- a) **ireverzibilné** (fenelzín, izokarboxazid, tranlycypromín) – ich hlavným nedostatkom je interakcia s tyramínom, ktorý je súčasťou mnohých potravín (napr. syr, červené víno), čo môže zapríčiniť hypertenzné krízy, ktoré môžu byť veľmi nebezpečné. Aj preto neboli v praxi často používané. V súčasnosti sa niekedy ešte používajú v liečbe rezistentných stavov a atypických depresíí, ale klasické IMAO u nás nie sú dostupné.
- b) **reverzibilné** (moklobemid) – nemá interakcie s tyramínom, nevyžaduje diétne opatrenia a má nízky liekový interakčný potenciál. Je vhodný o pacientov, kde je polyfarmácia nevyhnutná a aj u pacientov vo vyššom veku.

24.3.1.2 TRICYKLICKÉ ANTIDEPRESÍVA (TCA – ANTIDEPRESÍVA I. GENERÁCIE)

Tricykllické antidepresíva sú označované aj ako antidepresíva I. generácie. Prvým antidepresívom z tejto skupiny bol imipramín (derivát chlórpromazínu), ktorý bol sprvu skúšaný ako antipsychotikum, ale bez účinnosti. Jeho antidepresívny efekt sa však stal signálom na tvorbu ďalších liekov s podobnou chemickou štruktúrou a terapeutickým účinkom (Tab. 24.2; Tab. 24.3), čo zase posunulo chápanie mechanizmu účinku antidepresív. Tricykllické antidepresíva blokujú spätné vychytávanie noradrenalinu a serotonínu do presynaptických zakončení v rôznom pomere. Po dlhých desaťročiach boli TCA najčastejšie predpisovanými liekmi v liečbe depresívnych porúch, a hoci sa amitriptylín ešte stále často používa pri liečbe chronických bolestí a klomipramín v liečbe hospitalizovaných pacientov s ťažkou depresiou, v posledných rokoch sú nahrádzané novšími antidepresívami, ktoré sú lepšie tolerované a bezpečnejšie. Je viditeľný trend ich postupného nahrádzania duálne pôsobiacimi antidepresívami (venlafaxín, milnacipram, duloxetín), ktoré nemajú niektoré nežiaduce účinky typické pre TCA (Tab. 24.4).

Už pri bežných terapeutických dávkach môžu TCA spôsobiť arytmiu, poruchy rytmu, prevodové poruchy alebo tachykardiu a sú kontraindikované pri galukóme a ileózných stavoch. Nepodávame ich u pacientov s KV ochorením alebo v období po prekonanom infarkte myokardu. Rovnako je treba byť opatrný u pacientov so samovražednými myšlienkami. Predávkovanie TCA môže byť kardiotoxické (výrazný anticholinergický účinok a chinidínu – podobný účinok môže spôsobiť zástavu srdca, závažné arytmiu až náhle úmrtie).

Tricykllické antidepresíva znižujú prah záchvatovosti. Tento efekt môže byť u niektorých TCA závislý na dávke (maprotilín je kontraindikovaný u pacientov so záchvatovým ochorením a mal by byť podávaný rozdelený vo viacerých denných dávkach). Zvýšená opatrnosť je potrebná aj u pacientov vyššieho veku (> 65 rokov), kde je pravdepodobnosť komplikácií vyššia.

Skupina/liek	Spätné vychytávanie NA	Spätné vychytávanie 5-HT	Terapeutické rozpätie (mg/d)	Účinná plazmatická hladina (ng/ml)
Terciárne amíny				
Amitriptylín	++	+++	50 – 300	110 – 250
Klomipramín	++	+++++	25 – 250	80 – 100
Doxepín	+	++	25 – 300	100 – 200
Imipramín	++	+++	30 – 300	200 – 350
Trimipramín	+	+	50 – 300	180
Dosulepín	++	++	25 – 250	??
Sekundárne amíny				
Desipramín	++++	++	25 – 300	125 – 300
Nortriptylín	++	+++	30 – 100	50 – 150
Protriptylín	++++	++	15 – 60	100 – 200
Amoxapín	+++	++	50 – 600	200 – 500
Tetracyklické				
Maprotilín	+++	0/+	50 – 225	200 – 300

Tab. 24.3: Rozdelenie TCA.

Receptor	Najčastejšie nežiaduce účinky
Cholínergický	Suché ústa, zápcha, neostré videnie, retencia moča, kognitívne zhoršenie u starších pacientov
Histamínový H ₁	Sedácia, príberanie na hmotnosti
Serotonínový	Sexuálna dysfunkcia
α ₁ -adrenergický	Ortostatická hypotenzia, závraty

Tab. 24.4: Bežné nežiaduce účinky TCA.

Pri liečbe TCA sa odporúča začať jednou dávkou a tú postupne zvyšovať až po dosiahnutie žiaduceho terapeutického efektu. Zvyšovanie dávky (titrácia) by malo byť postupne po 1 – 2 týždňoch liečby po dosiahnutí plného terapeutického efektu.

24.3.1.3 SELEKTÍVNE INHIBÍTORE SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SEROTONÍNU (SSRI)

Výskum sa postupne začal uberať smerom, cieľom ktorého bolo vyvinúť antidepresívum so schopnosťou selektívnej inhibície spätného vychytávania podľa možnosti iba jedného neurotransmiteru. Vzhľadom k určitému preceneniu obáv z možných negatívnych účinkov noradrenergických preparátov pôsobiach na KV systém, sa pozornosť presmerovala na sérotonínergické preparáty. Vznikla skupina liekov, ktoré na rozdiel od TCA nepôsobili na niekoľko rôznych receptorov, ale takmer výlučne inhibovali spätné vychytávanie serotonínu, a preto dostali názov SSRI – **S**elective **S**erotonine **R**euptake **I**nhibitors (Tab. 24.5). Spôsobujú zvýšenie aktivity serotonínu v synapse, pričom len nevýrazne blokujú spätné vychytávanie noradrenalínu a dopamínu a majú minimálny efekt na cholínergické, histamínové, GABA a α- alebo β- adrenergické receptory.

Veľkou výhodou SSRI je pohodlné dávkovanie raz denne a skutočnosť, že pre väčšinu pacientov je úvodná dávka (t. j. 1 tableta alebo tobolka) zároveň dostatočnou účinnou dávkou v akútnej aj pokračujúcej fáze liečby. Sú lepšie tolerované ako TCA a nemajú ani ich anticholínergické alebo KV nežiaduce účinky. Ich podávanie však pomerne často sprevádzajú GI nežiaduce účinky (nauzea, vomitus), zvlášť počas prvých 2 týždňov aplikácie, po ktorých tieto obtiaže zvyčajne spontánne vymiznú.

Terapeutická účinnosť SSRI nie je vyššia ako u TCA, avšak ich lepšia tolerovateľnosť ich robí pre pacienta oveľa prijateľnejšími a teda aj vhodnejšími v liečbe depresie.

Pri liečbe SSRI hovoríme o nedostatočnej terapeutickej odpovedi ak:

- po 4 týždňoch liečby je len minimálna odozva,
- po 8 týždňoch liečby je len parciálna odozva,
- po 8 týždňoch liečby nie je odozva,
- dôjde k relapsu počas dlhodobej liečby. V prípade nedostatočnej odpovede je možné uvažovať o **augmentácii liečby** SSRI, pričom sa najčastejšie používajú lítium, tyreoidálne hormóny, stimulanciá, antipsychotiká (prevažne 2. generácie), antikonvulzíva, buspirón, TCA v malých dávkach, estrogény, pindolol, resp. iné nefarmakologické postupy (fototerapia, spánková deprivácia). Pri komedikácii je treba brať do úvahy možné interakcie vyplývajúce z inhibície CYP 450, pričom každé SSRI inhibuje iný CYP enzým.

V súčasnosti sú SSRI lieky prvej voľby v liečbe depresívnych porúch. Sú účinné aj v liečbe depresívnych porúch s úzkostnými prejavmi a sú výhodné aj v liečbe depresívnych pacientov so somatickou komorbiditou (KV ochorenia, náhla CMP, chronické bolesti a pod.). Ich obrovskou výhodou v liečbe depresívnych pacientov je vynikajúca bezpečnosť (aj pri predávkovaní) a tolerabilita. Takmer neovplyvňujú EKG parametre a TK. Nežiaduce účinky pri užívaní SSRI sú zvyčajne prechodné a najčastejšie ide o závraty, tremor, potenie, bolesti hlavy, hnačky a vracanie. Sexuálne dysfunkcie, ktoré sa vyskytujú pri liečbe SSRI sú nepríjemnou komplikáciou a často si vyžadujú úpravu/zmenu terapie.

Liek	Spätné vychytávanie D	Spätné vychytávanie NA	Spätné vychytávanie 5-HT	Denné rozpätie dávky (mg)
Paroxetín	0	0/+	+++++	20 – 60
Fluoxetín	0	0/+	+++++	20 – 80
Sertralín	0/+	0/+	+++++	50 – 200
Fluvoxamín	0	0/+	++++	50 – 300
Citalopram	0	0	+++++	20 – 60
Es-citalopram	0	0	+++++	10 – 20

Tab. 24.5: Inhibítory spätného vychytávania serotonínu. D – dopamín, NA – noradrenalín, 5-HT – serotonín.

Aj napriek tomu, že SSRI sú v súčasnosti najčastejšie predpisovanými antidepresívami, antidepresívny účinok noradrenalínu sa nedá v liečbe depresí ignorovať. Klinické skúsenosti aj početné klinické štúdie potvrdili, že pacienti so stredne ťažkými až ťažkými depresívnymi poruchami lepšie reagovali na duálne pôsobiace antidepresíva, t. j. ovplyvňujúce noradrenalín aj serotonín, ktoré ale nepôsobí na postsynaptické receptory a tým

sa vyhnú navodeniu mnohých nežiaducich účinkov. Predstaviteľmi tejto skupiny sú **venlafaxín, duloxetín, milnacipram, mirtazapín, mianserín, bupropión a trazodón**.

24.3.1.4 INHIBÍTORE SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SEROTONÍNU A NORADRENALÍNU (SNRI)

Venlafaxín blokuje spätné vychytávanie serotonínu aj noradrenalínu, v dávkach do cca 100 mg/deň blokuje prevažne serotonín a až pri zvyšovaní dávky dochádza aj k blokade spätného vychytávania noradrenalínu. Liečba zvyčajne začína dávkou 50 – 75 mg/deň a postupne sa zvyšuje až na 375 mg denne. Je metabolizovaný CYP 2D6, zvyčajne dobre tolerovaný (zvlášť forma s pomalým uvoľňovaním) a nežiaduce účinky (prevažne zo strany GIT) zvyčajne spontánne vymiznú v úvode liečby.

Duloxetín má pomer afínit k noradrenalinovému (**Norepinephrine Transporter** – NET) a serotonínovému (**Serotonin Transporter** – SERT) transportéru podstatne vyrovnanejší ako má venlafaxín. Blokuje navyše aj Na⁺ kanály, čo by mohlo byť súčasťou jeho analgetického účinku. Za jeho hlavný mechanizmus pri zmiernení chronickej bolesti sa však považuje blokáda SERT a NET v špecifickom pomere, a tým ovplyvnenie descendných modulačných dráh pre bolesť. Má aj vplyv na vyprázdňovanie močového mechúra. Podáva sa v dávkach 60 – 120 mg/deň.

Milnacipram blokuje vychytávanie serotonínu aj noradrenalínu zhruba rovnako (*in vitro*). Nemá sedatívny účinok a zvyčajná denná dávka je 100 mg (v dvoch dávkach). Výborne je tolerovaný, má len mierne nežiaduce účinky (GIT) a minimálne spôsobuje sexuálne dysfunkcie. V súčasnosti však nie je v SR registrovaný.

24.3.1.5 NORADRENERGICKÉ A ŠPECIFICKÉ SEROTONÍNÉRGICKÉ ANTIDEPRESÍVA (NASSA)

Mirtazapín zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu a serotonínu blokádou presynaptických α_2 -adrenergických autoreceptorov aj heteroreceptorov. Blokuje aj niektoré postsynaptické receptory (5-HT₂ a 5-HT₃) a histamínové H₁-receptory. Pozitívnym dôsledkom toho je, že nežiaduce účinky mediované týmito receptormi (nauzea a sexuálne dysfunkcie) sú výrazne redukované. Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie uvádzajú sedácia a prírastok na hmotnosti (H₁-receptor). Mirtazapín je účinný aj v liečbe závažných depresí, a takisto v ovplyvnení určitých úzkostných symptómov. Jeho priaznivý vplyv na spánok je často možné pozorovať už po prvej dávke. Zvyčajná počiatočná dávka je 15 – 30 mg/deň, v prípade potreby je možné dávku zvýšiť až na 45 mg denne. Radí sa medzi nestimulujúce antidepresíva. Našiel využitie aj ako antiemetikum pri chemoterapii.

Mianserín má vzhľadom na svoj mechanizmus účinku priaznivý vplyv na spánok a redukuje úzkosť. Dávka sa pohybuje v rozmedzí 30 – 90 mg/deň. Je vhodné užívať dávku jednorazovo, večer. K najčastejším nežiaducim účinkom patria ospalosť, xerostómia, hypotenzia, pre zriedkavo navodenú neutropéniu sa odporúča pred liečbou vyšetriť diferenciálny KO, ktorý je potrebné opakovať každé 4 týždne počas prvých 3 mesiacov.

24.3.1.6 INHIBÍTORE SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA NORADRENALÍNU A DOPAMÍNU (NDRI)

Bupropión inhibuje spätné vychytávanie noradrenalínu a dopamínu. Terapeutický účinok má porovnateľný s TCA alebo SSRI. Denná dávka je najčastejšie 150 mg/deň,

maximálna dávka je 300 mg/deň. Je vhodný u pacientov s inhibovanou depresiou, hypersomniou a intoleranciou SSRI. V USA je registrovaný aj na liečbu sezónnej afektívnej poruchy v dávke 300 mg/deň. Bupropión je registrovaný FDA aj na odvykanie od fajčenia tabaku. Používa sa tiež v liečbe obezity pri BMI > 27. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú poruchy spánku, nauzea a suchosť v ústach. Jeho výhodou je minimálne riziko navodenia sexuálnych porúch. Nie je vhodný u pacientov s epilepsiou a kognitívnym deficitom.

24.3.1.7 ANTAGONISTA A INHIBÍTOR SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SEROTONÍNU (SARI)

Trazodón odvodzuje svoj mechanizmus účinku od blokády viacerých receptorov a SERT, má však zanedbateľný anticholínergický účinok. Jeho účinok sa mení v závislosti od dávky od mierne sedatívneho, hypnotického a anxiolytického pri nižších dávkach až po plne vyjadrený antidepresívny účinok pri vyšších dávkach. Dávkovanie sa pohybuje v rozmedzí 150 – 300 mg/deň, u hospitalizovaných pacientov môže byť denná dávka až 600 mg/deň.

24.3.1.8 INÉ (NEZARADENÉ) ANTIDEPRESÍVA

Tianeptín má medzi antidepresívami osobitné postavenie pre svoj paradoxný mechanizmus účinku – zvyšuje vychytávanie serotonínu zo synaptickej štrbiny, aj preto sa niekedy označuje ako SRE (**S**erotonin **R**euptake **E**nhancer). Zasahuje do regulácie stresovej osi a pozoruhodný je aj vplyv na neuroplasticitu. K jeho najvýznamnejším účinkom patrí ochranný vplyv na zmeny buniek hipokampu pod vplyvom stresu a aj pozitívny vplyv na vetvenie a rast izolovaných hipokampálnych buniek. Odporúčaná dávka je 3 x 12,5 mg/deň. K jeho najčastejším nežiaducim účinkom patria poruchy spánku zápcha a bolesť žalúdka.

Agomelatín pôsobí agonisticky na melatonínových MT₁- a MT₂-receptoroch a blokuje 5-HT₂-receptor. Mechanizmus účinku agomelatínu zasahuje do regulácie cirkadiánnych rytmov, ktoré sú pri depresii narušené. Z nich sú najvýraznejšie poruchy rytmu spánku a bdenia. Počiatočná dávka je 25 mg/deň a je možné zvýšiť ju na 50 mg/deň. Agomelatín je najvhodnejšie podávať pred spaním. Pred začiatkom liečby je potrebná kontrola transamináz a potom v stanovených intervaloch, nakoľko najzávažnejším nežiaducim účinkom pri podávaní je hepatotoxicita. Fajčenie tabaku znižuje dostupnosť agomelatínu.

Vortioxetín je antidepresívum s afinitou k SERT, viacerým 5-HT receptorovým podtypom, α_1 - a β_1 -receptorom. Označuje sa aj ako multimodálne antidepresívum vzhľadom k ovplyvneniu troch druhov prenosových mechanizmov. Dávkuje sa v rozmedzí 5 – 20 mg/deň, najčastejšími nežiaducimi účinkami sú nauzea a insomnie, vplyv na sexuálne funkcie je závislý na dávke. U nás je to ostatné registrované antidepresívum, jeho výhodou je aj skutočnosť, že pri jeho užívaní nedochádza k výraznému zvýšeniu hmotnosti.

Depresívna porucha ostáva významným zdravotným, sociálnym aj ekonomickým bremenom v takmer každej spoločnosti, hoci v posledných dekádach nastal výrazný pokrok v liečbe tejto poruchy. Avšak aj napriek existencii účinnej liečby len asi 1/3 pacientov dosiahne po monoterapii pôvodným antidepresívom kompletnú remisiu. Za zmienku stojí, že toto číslo je pomerne stabilné, bez ohľadu na účinnosť a lepšiu tolerabilitu stále novších antidepresív. Ešte neuveriteľnejšie sú údaje o výraznom podhodnotení výskytu depresie v populácii a v celkom zanedbateľnom percente ľudí, ktorí v konečnom dôsledku dostávajú adekvátnu liečbu (7 – 10 %, WHO). Vzhľadom k tomu, že liečba depresie je

zvyčajne v rukách psychiatra alebo všeobecného lekára, aj tu platí známe klinické pravidlo, že liek môže byť účinný len vtedy, ak je správne indikovaný, porucha správne diagnostikovaná a pacient ordinovaný liek aj užíva.

Neustále zlepšovanie profilu antidepresív a hlbšie poznávanie etiopatogenézy depresie sú sľubnou výhliadkou na ešte účinnejšiu, bezpečnejšiu a lepšie tolerovanú liečbu depresie.

4.2.4 *Vplyv antidepresív na lipidový profil*

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar - CHYLOVÁ, Martina - MACEKOVÁ, Klára. *Vplyv antidepresív na lipidový profil*. Psychiatria pre prax. ISSN 1335-9584. Roč. 12, č. 4 (2011), s. 157-159.

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (85%) - CHYLOVÁ, Martina (10%) - MACEKOVÁ, Klára (5%).

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 85 % - výber a identifikácia subjektov, informovaný súhlas, analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Poruchy lipidového spektra a metabolizmu lipidov sú častým nálezom u pacientov s metabolickým syndrómom i pri psychických poruchách. Súčasný výskyt oboch ochorení preto významne zvyšuje kardiovaskulárne riziko a asociovanú morbiditu i mortalitu. Podiel účinku antidepresív a kauzálny spolupodiel depresívnej poruchy v etiopatogenéze dyslipidémií nie sú v súčasnosti dostatočne objasnené. Cieľom predloženej práce bolo zistiť vplyv jednotlivých typov antidepresív (SNRI a SSRI) na zmeny hodnôt lipidového profilu – triglyceridov, LDL a HDL– u hospitalizovaných a ambulantných psychiatrických pacientov počas šiestich mesiacov. Výsledky môžu napomôcť ďalšiemu klinickému výskumu v predmetnej oblasti, a tak napomôcť rozšíriť ďalšie perspektívy bezpečnej liečby pacientov s dyslipidémiou a komorbidnou depresívnou poruchou.

Vplyv antidepresív na lipidový profil

MUDr. Dagmar Breznoščáková, Mgr. Martina Chylová, PhD., Klára Maceková

1. psychiatrická klinika LF UPJŠ a UN LP, Košice

Porucha lipidového metabolizmu je súčasťou metabolického syndrómu a systémových porúch metabolizmu, ktorých výskyt u daného jednotlivca sa vzájomne podmieňuje, ale presná kaskáda vzniku nie je dosiaľ jasná. Účinok antidepresív alebo patofyziológia depresie v lipidovom metabolizme nie sú taktiež dostatočne objasnené. V našej práci sme si dali za cieľ zistiť vplyv jednotlivých typov antidepresív (SNRI a SSRI) práve na zmeny hodnôt lipidového profilu – triglyceridov, LDL a HDL.

Kľúčové slová: SNRI, SSRI, depresia, triglyceridy, LDL, HDL.

The effect of antidepressants on serum lipid parameters

The disorder of lipid metabolism is part of the metabolic syndrome and systemic metabolic disorders, which affects the individual are mutually conditional, but the exact cascade formation is not yet clear. Effect of antidepressants and the pathophysiology of depression in lipid metabolism are not well enough understood. In our work we had to determine the effect of different types of antidepressants (SNRIs and SSRIs) to change the values of lipid profile – triglycerides, LDL and HDL.

Key words: SNRIs, SSRIs, depression, triglycerides, LDL, HDL.

Úvod

Americká diabetologická asociácia podľa najnovších guidelineov odporúča štandardný skríning depresie u pacientov s diabetom, poruchou glukózovej tolerancie či inzulínovej rezistencie. Toto odporúčanie vyvstalo z výskumov dokumentujúcich vysokú prevalenciu komorbidnej depresie a diabetu a ich nepriaznivý dopad na samotné symptómy, sebestačnosť, celkové fungovanie, diabetické komplikácie a kvalitu života (1). Na druhej strane, podľa Mezuka a kol. je depresia spojená so 60 % zvýšením rizika rozvoja diabetu mellitus najmä 2. typu (2), takže *circulus vitiosus* sa uzatvára. Aj to je jeden z dôvodov, prečo je dôležité sledovať problematiku výskytu zmien v lipidovom metabolizme pri liečbe antidepresívami v našich podmienkach a tiež to, že tejto problematike sa aspoň pre nás z dostupnej literatúry venuje menej pozornosti ako napr. zmenám metabolických parametrov pri liečbe antipsychotikami. Porucha lipidového metabolizmu je súčasťou metabolického syndrómu a systémových porúch metabolizmu, ktorých výskyt u daného jednotlivca sa vzájomne podmieňuje, ale presná kaskáda vzniku nie je dosiaľ jasná, keďže sa do metabolického syndrómu dopĺňajú stále nové jednotky, čo len zväčšuje komplexnosť a náročnosť problematiky (3). Pri metabolickom syndróme pozorujeme častejší výskyt depresie spolu so schizofréniou a ďalšími psychickými poruchami, nie je však jasné, ktoré ochorenie je primárne.

Podľa Svačinu je popri fajčení a vysokej frakcii LDL najvýznamnejším rizikovým faktorom vzniku kardiovaskulárnych ochorení práve komorbidita metabolického syndrómu a depresívnej poruchy. Najúžšiu súvislosť s kardiovaskulárnymi rizikami zohrávajú hlavne LDL a HDL kompo-

nenty. Predpokladá sa, že centrálné pôsobiace psychofarmaká môžu ovplyvňovať metabolické deje vplyvom na CNS alebo priamo na periférii (5). Z doteraz realizovaných štúdií vyplýva, že tricyklické antidepresíva hladiny sérových triglyceridov a cholesterolu môžu zvyšovať, znižovať alebo sú bez vplyvu. Pri SSRI preparátoch (citalopram, fluoxetín, sertralín, fluvoxamín) sa pozoroval nesignifikantný pokles plazmatických triglyceridov a celkového cholesterolu v porovnaní s kontrolami. Predpokladá sa, že efekt antidepresív na lipidovú homeostázu je sprostredkovaný zmenami telesnej hmotnosti (6). V Plzeňskej štúdií (PILS III, Pilsen Longitudinal Study) u 1 050 dobrovoľníkov bol dokázaný vzťah medzi metabolickým syndrómom a depresívnou poruchou. Indikovaná liečba sertralínom priniesla pozitívne výsledky ako pri depresívnej poruche, tak pri niektorých zložkách metabolického syndrómu. U 21 % žien a 10 % mužov zo súboru bola diagnostikovaná depresívna porucha – dvojnásobok prevalence depresie u žien oproti mužom bol už popísaný vo viacerých štúdiách. Osoby s metabolickým syndrómom mali takmer dvakrát vyšší výskyt depresívnej poruchy oproti osobám bez metabolického syndrómu (odds ratio = 1,78; 1,02 – 3,03). V tejto sledovanej skupine boli preukázané vyššie hladiny sérového IL-6, čo u osôb s metabolickým syndrómom a depresívnou poruchou predstavuje vysoké kardiovaskulárne riziko. Lipidový profil nebol ovplyvnený, dokonca došlo k významnému zvýšeniu HDL-cholesterolu, teoreticky sa pripúšťa možné ovplyvnenie abstinenciou od alkoholu (4). V štúdií Papakostasa a kol. (7) s fluoxetínom bol skúmaný možný priebeh ochorenia v závislosti od zmien v sérovom cholesterole. V štúdií s nortríptylínom sa zistilo, že pacienti s farmakorezistentnou

depresiou mali vyššie hladiny baseline triglyceridov než pacienti odpovedajúci na liečbu.

Hlavnými výsledkami Kopfovej (a kol.) štúdie bolo, že antidepresívna liečba zlepšuje aterogénny profil LDL frakcie, zmeny v triglyceridoch sú paralelné so zmenami v telesnej hmotnosti počas liečby, že u pacientov s normálnou hmotnosťou je inzulínová rezistencia úzko spätá s HHO a že u pacientov s nadváhou je HHO inverzne spätá s celkovým a LDL cholesterolom. Prezentovali, že tri hlavné faktory – telesná hmotnosť, hyperkortizolizmus a inzulínová rezistencia majú vzťah k lipidovým parametrom v súvislosti s depresiou a antidepresívnou terapiou (8). Pri užívaní duloxetínu boli zmeny v lipidových parametroch nevýrazné, u pacientov dochádzalo k malému poklesu v LDL a celkového cholesterolu. Iba pri hodnotách HDL boli popísané signifikantné zmeny oproti placebo. Telesná hmotnosť počas terapie klesala, bez ohľadu na veľkosť dávkovania duloxetínom. Bola popísaná negatívna korelácia medzi zmenou telesnej hmotnosti a baseline (9).

Súbor a metodika vlastného sledovania

Išlo o šesťmesačné sledovanie ambulantných alebo hospitalizovaných pacientov na 1. psychiatrickej klinike UN LP Košice, u ktorých bola diagnostikovaná depresia (F32 a F33 podľa MKCH-10). Chceli sme zistiť, do akej miery má antidepresívna liečba vplyv na lipidový profil. Bola nastolená hypotéza, že antidepresíva typu SNRI a SSRI nezhoršujú laboratórne parametre LDL, HDL či triglyceridy. Vylučujúcim kritériom bola prítomnosť diabetu, glukózovej intolerancie či inzulínovej rezistencie, porucha metabolizmu lipidov, závažné somatické ochorenia v akútnom štádiu či poruchy

Psychiatr. prax; 2011; 12 (4): 157–159

elektrolytov. Súhlas s prieskumom udelila Etická komisia pri LF UPJŠ a UN LP Košice.

Organizácia zberu dát prebiehala v období marec 2010 – september 2011. Celkovo bolo do sledovania zaradených 74 pacientov, pričom boli rozdelení na dve skupiny, podľa toho, či im bolo (na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára) nasadené antidepresívum zo skupiny SNRI (sledovaná skupina) alebo SSRI (kontrolná skupina) vo flexibilnom dávkovaní, pričom pacienti užívali iba jedno antidepresívum, prípustná bola liečba anxiolytikami a hypnotikami. Laboratórne odbery (nalačno) týkajúce sa HDL a LDL cholesterolu, triglyceridov, merania BMI a vyplňanie samoposudzovacieho Zungovho dotazníka depresie a Beckovho dotazníka anxiety či MADRS sme realizovali pri zaradení, v 3. týždni, v 3. a 6. mesiaci liečby.

Na spracovanie získaných údajov bol použitý u-test dvoch nezávislých výberov. Výsledky boli spracované pomocou štatistického programu SPSS (verzia 16.0).

Výsledky

Podľa očakávania aj korelujúc s literatúrou v oboch súboroch prevažovali ženy (trojnásobne) a na druhej strane menej očakávané preparáty typu SNRI boli nasadzované celkovo u pacientov s vyšším priemerným vekom (tabuľka 1).

Čo sa týka posúdenia depresie a responzie na liečbu, u pacientov sme realizovali samoposudzovací Zungov dotazník depresie, pričom SDS index na začiatku liečby bol u pacientov v sledovanej skupine 66,8 a po polroku 52,4; v kontrolnej skupine bol SDS index na začiatku liečby 67,3 a po polroku 49,4. Priemerné skóre MADRS bolo na začiatku liečby v sledovanej skupine 36,9 a po polroku 17,9 a v kontrolnej skupine na začiatku liečby 37,2 a po polroku 17,0. Na hodnotenie úzkosti sme použili Beckov dotazník anxiety, pričom skóre v sledovanej skupine na začiatku liečby bolo 24,1 a po polroku 16,5 a v kontrolnej skupine 23,3 a po polroku 15,2. Taktiež nás zaujímali zmeny v hodnotách BMI aj v súvislosti s lipidovým profilom, pričom sme zistili, že BMI na začiatku liečby bolo v sledovanej skupine 26,8 a po polroku 27,1 a v kontrolnej skupine na začiatku 25,5 a po polroku 26,2 (tabuľka 2).

Hodnoty HDL cholesterolu celkovo sa po polročnom užívaní antidepresív zlepšili (1,32 vs 1,37 /SNRI/ a 1,37 vs 1,51 /SSRI/) (graf 1).

Hodnoty LDL cholesterolu sa celkovo signifikantne nezmenili po polročnom užívaní antidepresív (3,1 vs 3,2 /SNRI/ či 3,4 /SSRI/) (graf 2).

Pri hodnotách triglyceridov (TG) sme zaznamenali štatisticky významný rozdiel týkajúci sa merania na začiatku a po polroku liečby medzi kontrolnou skupinou (SSRI) a sledovanou skupi-

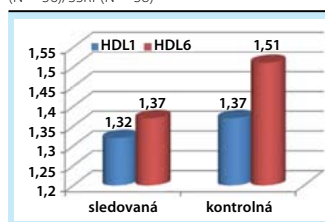
Tabuľka 1. Rozloženie mužov/žien a priemerného veku v súbore pacientov

N = 74	Sledovaná skupina (SNRI)	Kontrolná skupina (SSRI)
Pohlavie (ženy/muži)	27/9	28/10
Vek	52,7 (28 – 73)	41,7 (20 – 64)

Tabuľka 2. Priemerné skóre v dotazníkoch na začiatku a konci sledovania

	Skupiny podľa liekov	N	Priemer
Beckov dot. anxiety vstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	38 36	23,29 24,14
Beckov dot. anxiety výstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	38 36	15,18 16,50
Zungov dot. depresie SDS vstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	38 36	67,26 66,83
Zungov dot. depresie SDS výstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	38 36	49,39 52,44
MADRS vstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	38 36	37,21 36,89
MADRS výstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	38 36	16,95 17,89
BMI vstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	38 36	25,539 26,758
BMI výstup	kontrolná SSRI skúmaná SNRI	37 36	26,222 27,100

Graf 1. Hodnoty HDL pri nasadení liečby (HDL 1) a po 6 mesiacoch (HDL 6) u pacientov so SNRI (N = 36)/SSRI (N = 38)



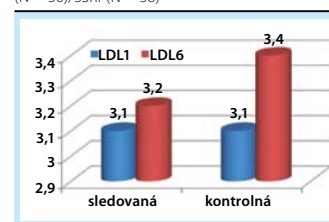
nou (SNRI) v prospech SSRI, ktoré parametre TG zlepšili (Mann-Whitney U = 496,000 Asymp. Sig. /2-tailed/ = 0,042 = p ≤ 0,05) (graf 3).

Diskusia a hodnotenie výsledkov

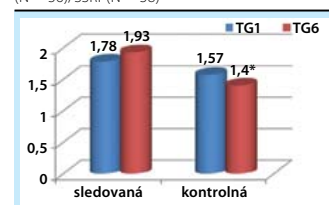
Môžeme konštatovať, že antidepresívna liečba v oboch skupinách bola účinná, čo sa týka zmierňovania depresívnych aj anxiózných príznakov.

Zaznamenali sme signifikantný rozdiel – pokles, čo sa týka triglyceridov v prospech SSRI (p ≤ 0,05), čo koreluje so sledovaním Flechtnera-Morsa taktiež pri SSRI preparátoch, čo je dôležité najmä z toho hľadiska, že vyššie hodnoty triglyceridov sú považované za primárne poruchy v etiológii, ktoré majú vzťah k oxidačnému stresu a zvýšeniu hodnôt LDL (6). Antidepresívna liečba nemala signifikantný vplyv na BMI, hoci na druhej strane nedošlo k jeho poklesu, podobne ako v Kopfovej štúdií, kde poukázal na to, že u pacientov s nadváhou (podobne ako v našom súbore pacientov) je HHO inverzne spätá s celkovým a LDL cholesterolom (8), čo ko-

Graf 2. Hodnoty LDL pri nasadení liečby (LDL 1) a po 6 mesiacoch (LDL 6) u pacientov so SNRI (N = 36)/SSRI (N = 38)



Graf 3. Hodnoty TG pri nasadení liečby (TG 1) a po 6 mesiacoch (TG 6) u pacientov so SNRI (N = 36)/SSRI (N = 38)



rešponduje s tým, že hodnoty LDL cholesterolu sa v našom súbore pacientov signifikantne nezmenili po polročnom užívaní antidepresív. Pozorovali sme zvýšenie HDL v oboch skupinách, čo korešponduje s údajmi Svačinu a Hardyho (3, 9). Tieto zistenia sú dôležité najmä z toho dôvodu, že najužšiu súvislosť s kardiovaskulárnymi rizikami zohrávajú hlavne LDL a HDL komponenty (7). Na druhej strane, nemôžeme vyvodzovať jednoznačné kauzálne závery vzhľadom na obmedzenia týkajúce sa predovšet-

kým velikosti souboru a samotné délky sledování. V konečném důsledku nemožno generalizovat výsledky na celou populaci pacientů s depresí, protože do sledování byla zahrnutá jen její malá část z celé populace.

Závěr

V našem sledování jsme potvrdili hypotézu, že antidepresiva typu SSRI či SSRI nehoršují lipidové parametry týkající se triglyceridů (právě naopak, při SSRI došlo k jejich poklesu), HDL (v obou skupinách se po léčbě zlepšilo) či LDL, přičemž navzájem se obe skupiny významně nelišily i v hodnotě triglyceridů. Můžeme konstatovat v súlade s obmedzenými literárnymi údajmi, že liečba antidepresivami SSRI či SSRI preparátmi je nielen

účinná, ale aj dostatočne bezpečná u pacientov s depresiou vzhľadom na to, že lipidový profil tieto preparáty nielenže nehoršujú, ale v určitom smere dokonca zlepšujú, čo ponúka možnosť perspektívy bezpečnej liečby aj pre pacientov s komorbidnou depresiou a poruchou metabolizmu tukov či cukrov či vôbec metabolickým syndrómom.

Literatúra

1. American Diabetes Association (2007): Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 30: S4–S41.
2. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al. Depression and Type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care 2008; 31: 2383–2390.
3. Svačina Š, et al. Metabolický syndrom. Praha: Triton 2006. 282 s.
4. Čížka R, et al. Interna. Praha: Triton 2010. 855 s.

5. Svačina Š. Lipidy a psychofarmaka. In: Aporoskidenza 2003; 7(3): 118–121.
6. Flechtner-Mors M, et al. Metabolism in adipose tissue in response to citalopram and imipramine treatment – An in situ microdialysis study [online]. Journal of Psychiatric Research 2008; 42: 578–586.
7. Papakostas GJ, et al. Serum cholesterol in treatment-resistant depression [online]. Neuropsychobiology 2003; 47(3): 146–151.
8. Kopf D, et al. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment [online]. J of Clin Psychopharmacology 2004; 4(5): 527–531.
9. Hardy T, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? [online]. Diabetes Care 2007; 30(1): 21–26.

MUDr. Dagmar Breznošáková
1. psychiatrická klinika LF UPJŠ a UN LP
tr. SNP 1, 040 01 Košice
dagmar.breznosakova@upjs.sk



Recenzia

Raudenská J., Javůrková A:

LÉKAŘSKÁ PSYCHOLOGIE VE ZDRAVOTNICTVÍ

Praha: GRADA 2011, ISBN 978-80-247-2223-8, Katalog. č. knihy: 2001, 304 s.

Dvě klinické psychologičky, Jaroslava Raudenská a Alena Javůrková, vydaly v nakladatelství GRADA společně knihu s názvem Lékařská psychologie ve zdravotnictví. Na zadní straně přebalu je uvedeno, že je určena především lékařům a medicím. Je jisté zbytečné nějak zvláště zdůrazňovat, jak hodné je psychologové ve zdravotnictví třeba. Všichni to známe z vlastní patientské zkušenosti – vždyť jde o naše zdraví další kvalitu života; jak tedy doslova neviset na rtech lékaře, zdravotní sestry, jak nebyť až nadměrně vnímavý, jestli si nás dostatečně všimají, jestli lékař nezustane sedět a bude jen sledovat počítač, jestli vstane a podá nám ruku, usměje se a bude se zajímat o nás jako člověka a nejen jako o objekt. O zdravotních sestřičkách to platí naprosto stejně... Už jen proto je každá psychologická edukace ve zdravotnictví potřebná a vítaná.

Autorky pochopitelně nezůstávají u nějakých obecně proklamativních (byť eticky podložených) postojů. Pod supervizí okem nejvýše kvalifikovaných recenzentů (prof. MUDr. Ján Praško a doc. PhDr. Jana Kocourková) sestavily publikaci z řady jednotlivých kapitol, z nichž každá je ucelená, srozumitelně členěná a zakončená shrnutím, závěrem, česko-anglickým slovníkem pojmů, kontrolními otázkami (ano, kniha je zamýšlena i jako učební text!) a bohatým seznamem relevantní literatury. Tuto strukturu má i úvod práce!

Podívejme se ale na obsah práce. Jde o devět kapitol rozdělených do tří částí knihy. První část je obecná (a je také tak nazvaná). A již její první kapitola, „Celostní péče o pacienta“ vytyčuje zásadní způsob uvažování. Autorky procházejí složitostí vztahu psychiky a těla, vzájemnou podmíněnost těchto složek naší celistvosti, definují základní zúčastněné disciplíny, přibližují uvažování v psychosociálním a biopsychosociálním modelu atd. Čtenář si tak může uvědomit, že moderní medicína se ocitá ve dvojí zvláštní pozici: na jedné straně jsme svědky vydělování dílčích oborů a specializací (a s přibývajícím poznatky a technickou oporou to vlastně ani jinak nejde), a na straně druhé je medicína tlačena k syntetickému, komplexnímu uvažování nad vznikem nemoci a jejich terapií, nad posilováním zdraví v jeho biologickém, psychologickém i sociálním chápání. Člověk nebývá nemocen jaksi „v celku“; některé orgány, funkce, schopnosti a dovednosti jsou mnohdy zablokované, tak či onak postižené, ale souběžně je zde celá řada dalších oblastí života, které jsou v normě a jejichž rozvoj může být podstatný pro kvalitu života daného člověka. Druhá kapitola je značně hlubokou sondou do souvislostí vnějšího i vnitřního chování s celou pestrá škálou kognitivních procesů. A jestliže si moderní medicína chce stále více všimnout toho, jak člověk žije a jak jeho způsob života souvisí se zdravím (resp. s nemocí), je právě tento behaviorální pohled zcela zásadní. Autorky zde navíc využívají svoji zkušenost v oblasti tzv. kognitivně behaviorální terapie. Z obecné části knihy ještě alespoň upozorním na kvalitně zpracovanou kapitolu o etice lékařské (a dodejme: každé zdravotnické) profese, o nebezpečí syndromu vyhoření apod. Druhá část knihy se již zaměřuje na vybrané oblasti klinické medicíny, konkrétně na otázky bolesti a dále na onkologickou a dermatologickou onemocnění. A rozumíme: vždy jsou probírané složité vztahy biopsychosociální. Poslední část knihy autorky nazvaly „Aplicace lékařské psychologie v multidisciplinárním pojetí léčby“. Stručně řečeno, zde je probírána celá zdravotnický tým, jeho složení a spolupráce v zájmu co nejkomplexnější a neefektivnější intervence.

Čtenář této recenze jistě pochopí, že hlubší záber by v tuto chvíli již nastíněný obraz spíše komplikoval. Celkově lze knihu jen popírat, aby našla přemýšlivé čtenáře, kterým má věru hodně co říci, a aby jim pomáhala v rozvoji dostatečně širokého, ale stále disciplinovaného myšlení, jak by to snad vyjádřil slavný lékař Eugen Bleuler.

Na závěr však ještě jedna poznámka: přes veškerou snahu obou autorek se nelze domnívat, že by kniha, byť sebezpyšnější, mohla nahradit dlouhodobé a systematické trénování takového komplexního myšlení pod dohledem zkušených a moudrých učitelů. A jedině v této kombinaci kniha splní svůj účel.

doc. PhDr. Jiří Šípek, CSc., Ph.D.



4.2.5 *Klinický manažment pacienta s depresívnou epizódou v súčasnej psychiatrickej praxi*

KRÁLOVÁ, Mária - **BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar**. *Klinický manažment pacienta s depresívnou epizódou v súčasnej psychiatrickej praxi*. Psychiatria pre prax: slovenské vydanie časopisu Psychiatrie pro praxi. ISSN 1335-9584. Roč. 23, č. 3 (2022), s. 118-124.

*KRÁLOVÁ, Mária (Korešpondenčný autor) (50%) - **BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar** (50%)*

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 50 % - analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Depresívna porucha je jednou z najčastejších psychických porúch v populácii a zároveň je treťou najväčšou celosvetovou hrozbou z hľadiska ekonomickej záťaže, invalidity a pracovného zneschopnenia. Základným predpokladom zlepšenia aktuálneho stavu je dôsledná implementácia na dôkazoch založených postupov v diagnostike, liečbe a v celkovom manažmente depresívnej poruchy. Od 01.05.2020 sú na Slovensku platné oficiálne odporúčania pre diagnostiku a liečbu depresívnej epizódy, ktoré vydalo Ministerstvo zdravotníctva pod názvom Depresívna epizóda – diagnosticko-liečebný štandard. Predložený článok uvádza výsledky prierezovej kvantitatívno-kvalitatívnej analýzy informácií z klinickej praxe o manažmente diagnostiky a liečby depresívnej epizódy u dospelých na Slovensku rok po zavedení vyššie uvedeného schváleného štandardu. Do výskumu sa zapojila reprezentatívna vzorka psychiatrických pracovísk z celého Slovenska.

Klinický manažment pacienta s depresívnou epizódou v súčasnej psychiatrickej praxi

MUDr. Mária Kráľová, CSc.¹, MUDr. Dagmar Breznoščáková, Ph.D.^{2,3}

¹Psychiatrická klinika LF UK a UN Bratislava

²Ústav sociálnej a behaviorálnej medicíny UPJŠ LF Košice

³Centrum pre psychické funkcie, Vranov nad Topľou

Jedna z najčastejších psychických porúch v populácii, depresia, je ochorenie s komplexnou klinickou manifestáciou a významným dosahom na fungovanie pacienta. Predstavuje nielen zdravotný, ale aj značný sociálny a ekonomický problém. K snahám zvrátiť túto nepriaznivú situáciu prispieva aj dôsledná implementácia na dôkazoch založených postupov v diagnostike, liečbe a celkovom manažmente depresívnej poruchy. Viaceré štúdie dokumentujú, že manažment starostlivosti o pacientov s depresiou v bežnej praxi, ktorý je v súlade s platnými odporúčaniami, vedie jednoznačne k lepším výsledkom liečby. Od 1. 5. 2020 máme aj na Slovensku platné oficiálne odporúčania pre diagnostiku a liečbu depresívnej epizódy, ktoré vydalo Ministerstvo zdravotníctva pod názvom Depresívna epizóda – diagnosticko-liečebný štandard. Tento článok ponúka výsledky prieskumu, uskutočneného približne rok po schválení štandardu pre depresívnu epizódu, do ktorého sa zapojila reprezentatívna vzorka psychiatrických pracovníkov z celého Slovenska, ktoré zabezpečujú prevenciu, diagnostiku a liečbu pacientov s duševnými poruchami, vrátane depresie.

Kľúčové slová: depresívna epizóda, diagnostika, liečba, odporúčania, adherencia profesionálov k odporúčaniam

Clinical Management of a patient with depressive episode in current psychiatric practice

One of the most prevalent mental disorders in population, depression, is the disorder with very complex clinical manifestation and significant impact on individual's functioning. It represents not only a health issue, but also a considerable social and economical issue. On the efforts to reverse this unfavorable situation contributes also a rigorous implementation of evidence based recommendations for diagnostics, treatment and general management of depressive disorder. Several studies document, that the management of care for patients with depression in common practice, consistent with approved guidelines, leads unambiguously to the better outcomes. Since May 1st 2020 we have also in Slovakia valid official guidelines for the diagnostics and treatment of depressive episode, which was delivered by Ministry of Health under the name Depressive episode – diagnostically-therapeutical standard. This article offers the results of the study performed approximately one year after approval of the standard for depressive disorder, in which participated representative sample of psychiatric working places from whole Slovakia, covering prevention, diagnostics and treatment of patients with mental disorders including depression.

Key words: depressive episode, diagnostics, treatment, guidelines, adherence of professionals to the guidelines

Psychiatr. prax, 2022;23(3):118-124

Úvod

Depresívna porucha je závažné psychické ochorenie s veľmi komplexnou klinickou manifestáciou. Patrí medzi najčastejšie psychické poruchy, aspoň raz za život postihne klinicky významná depresia každého ôsmeho človeka. Závažná depresia nie je len psychickou poruchou s vplyvom na emócie a kogníciu, ale má významný vplyv aj na telesné zdravie. Svetová kardiologická asociácia zaradila depresiú medzi významné nezávislé rizikové faktory kardiovaskulárnej morbidity aj mortality. Vzhľadom na všetky tieto klinické dôsledky nie je prekvapivé, že depresívna porucha dokáže veľmi významne ovplyvniť celkovú výkonnosť a fungovanie človeka, ktorý ňou trpí, a prispieva tak celosvetovo významne k miere celkovej morbidity (1). Podľa analýzy WHO (2) bola unipolárna

depresia na základe hodnotenia straty rokov zapríčinených chorobou (ukazovateľ DALY – Disability Adjusted Life Years) na treťom mieste medzi všetkými ochoreniami s predpokladom, že v roku 2030 bude v tomto rebríčku negatívnych dôsledkov dokonca na prvom mieste – pred takými diagnostickými kategóriami ako ischemická choroba srdca, následky dopravných nehôd či cerebrovaskulárne ochorenia. Depresívne poruchy predstavujú pre celú spoločnosť vážny ekonomický problém v dôsledku potreby liečby, prezentizmu, ale aj zvyšujúceho sa počtu stratených pracovných dní v produktívnej populácii či predčasnej invalidizácie (3, 4).

Je jasné, že je potrebné zvrátiť túto nepriaznivú situáciu všetkými prostriedkami, ktoré máme k dispozícii. Nepochybne k nim patrí aj dôsledná implementácia na dôkazoch zalo-

žených postupov v diagnostike, liečbe a celkovom manažmente depresívnej poruchy. Viaceré štúdie dokumentujú, že manažment starostlivosti o pacientov s depresiou v bežnej praxi, ktorý je v súlade s platnými odporúčaniami, vedie jednoznačne k lepším výsledkom liečby depresie (5). Ani tie najlepšie odporúčania pre prax však nemôžu fungovať, ak sa profesionáli nimi neriadia. Preto je dôležité nielen odporúčania založené na dôkazoch tvoriť, ale aj dbať na ich dôslednú implementáciu a urobiť všetky opatrenia smerujúce k zvýšeniu adherencie odborníkov k nim. Je potrebné analyzovať individuálnu situáciu v danej krajine a zistiť, na ktoré z bariér, ktoré profesionálom komplikujú adherenciu k odporúčaniam, sa treba zamerať. Veľmi často takúto bariéru predstavuje nízka informovanosť odborníkov, ich nedostatočná obozná-

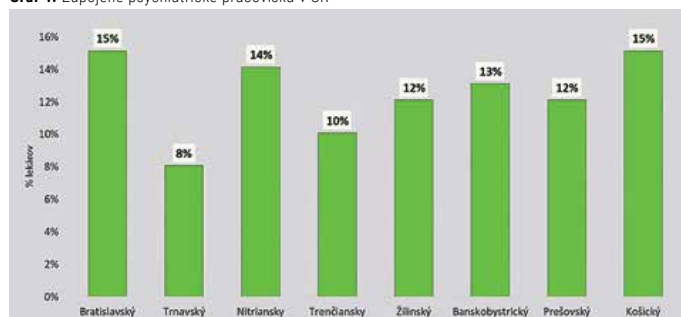
menosť s odporúčaniami, nízka miera stotožnenia sa s nimi, pocit nedostatku požadovaných zručností k naplneniu odporúčaní, ale v mnohých prípadoch najmä neochota profesionálov prekonať rutinu „doterajšej bežnej praxe“ a teda nepochopenie potreby zmeny. Práve proti ostatnému menovanému fenoménu sa bojuje najťažšie. Existuje samozrejme aj množstvo externých bariér, ktoré nedovoľujú aplikovať odporúčania v plnom rozsahu (napr. obmedzené materiálno-technické vybavenie, nedostatok personálu, času na výkon, nedostatok finančných zdrojov, horšia dopravná dostupnosť a ďalšie) (6).

V roku 2016 bol v Cochranovej databáze publikovaný systematický prehľad uplatňovania oficiálnych odporúčaní pre liečbu psychických porúch (7). V prehľade sa konštatuje, že hoci sa stále množia medicínske dôkazy o tom, ako správne postupovať, reálna klinická prax za nimi významne zaostáva. Aby sa vedecké poznatky odrazili aj v bežnej praxi, mnoho krajín tvorí pre jednotlivé psychické poruchy na EBM založené odporúčania – guideliney. Medzi prvými boli vytvorené aj viaceré odporúčania na diagnostiku, liečbu a celkový manažment depresívnej poruchy.

Od roku 2020 ich máme aj na Slovensku, Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. b) zákona 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydalo štandardný postup Depresívna epizóda – diagnosticko-liečebný štandard s účinnosťou od 1. mája 2020, pričom táto aktivita bola podporená grantom z OP Ľudské zdroje MPSVaR SR NFP s názvom: “Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312040J193).

Ako konštatuje aj prehľad v Cochranovej databáze, stále nie je jasné, či majú platné odporúčania v jednotlivých krajinách reálny dosah na bežnú klinickú prax, teda či sa nimi poskytovatelia zdravotnej starostlivosti riadia a či sa adherence k odporúčaniam odráža aj na výsledkoch liečby danej psychickej poruchy. Má preto zmysel realizovať prieskumy adheencie profesionálov k odporúčaným štandardom a poznatky z nich získané využiť

Graf 1. Zapojené psychiatrické pracoviská v SR



na zlepšovanie postupov implementácie EBM postupov do reálnej klinickej praxe.

Cieľom prierezovej kvantitatívno-kvalitatívnej analýzy realizovanej od apríla do augusta 2021 bolo na základe kvalifikovaného odhadu odborníkov z odboru psychiatria získať informácie z bežnej klinickej praxe na Slovensku o manažmente diagnostiky a liečby depresívnej epizódy (Dg. F32) u dospelých vo veku 18 rokov a starších. Údaje sa získavali prostredníctvom online štruktúrovaných dotazníkov, ktoré vyplňali ambulantní aj nemocniční psychiatri. Hlavným cieľom analýzy bolo zistiť, či je manažment starostlivosti o pacientov s depresiou v súlade s aktuálnymi odporúčaniami MZ SR Depresívna epizóda – diagnosticko-liečebný štandard, platnými od 1. 5. 2020. Zámerom bolo zároveň získať základné epidemiologické údaje o počtoch pacientov s diagnózou F32 na vybraných pracoviskách, o diagnostických postupoch pre depresiou v praxi, o manažmente farmakologickej liečby depresívnej epizódy v praxi, o rozhodovacích faktoroch pri indikovaní antidepresívnej liečby, o liečebných postupoch v akútnej a udržiavacej fáze liečby pacientov s depresiou (dg. F32.0-3), o postupoch v dlhodobej profylaktickej liečbe pacientov s depresiou (dg. F32) a tiež zistiť, do akej miery odborníci v praxi postupujú podľa aktuálne platných odporúčaní MZ SR pre depresívnu epizódu, resp. či sú dané odporúčania postačujúce pre diagnostiku a liečbu depresívnej epizódy v podmienkach klinickej praxe na Slovensku.

Zapojené psychiatrické pracoviská v SR

Počet zúčastnených psychiatrov (respondentov) z celej SR v prieskume bol 99. Vybrané psychiatrické pracoviská

(ambulancie, oddelenia/kliniky, nemocnice) predstavujú reprezentatívnu vzorku psychiatrických pracovísk, ktoré zabezpečujú prevenciu, diagnostiku a liečbu pacientov s duševnými poruchami, vrátane depresie. Zastúpenie zapojených pracovísk bolo geograficky vyvážené, prieskumu sa zúčastnili psychiatri z každého kraja v SR. Najväčšie zastúpenie mali bratislavský a košický kraj (zhodne po 15 %) (graf 1).

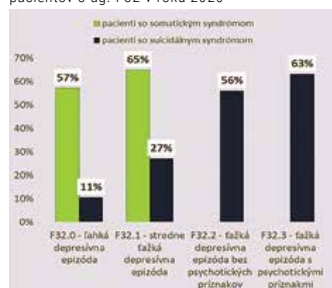
Epidemiologické údaje o počtoch pacientov s diagnózou F32

Zapojené psychiatrické pracoviská (98 lekárov z celkovo 99) poskytli údaje o počte dospelých pacientov s diagnózou F32 (stav aktualizovaný k 31. 8. 2021). U týchto 98 psychiatrov bolo k uvedenému dátumu dispenzarizovaných celkovo 45 931 pacientov s diagnózou depresívnej epizódy akejkoľvek etiológie. Zaujímavý je údaj o počte novodiagnostikovaných pacientov s dg. F32 a porovnanie roku 2019 a roku 2020, ktorý bol už ovplyvnený pandemiou COVID-19. V roku 2019 bolo na zapojených pracoviskách novodiagnostikovaných celkovo 11 437 pacientov s dg. F32, kým v roku 2020 to bolo 12 361 pacientov, čo predstavuje 8 % medziročný nárast.

Klinicko-psychopatologické charakteristiky dg. F32

Spomedzi novodiagnostikovaných pacientov s dg. F32 v roku 2020 bolo 25 % diagnostikovaných s ľahkou depresívnou epizódou (F32.0), 44 % so stredne ťažkou depresívnou epizódou (F32.1), 22 % s ťažkou depresívnou epizódou bez psychotických príznakov (F32.2) a 9 % s ťažkou depresívnou epizódou s psychotickými príznakmi (F32.3).

Graf 2. Podiel pacientov so somatickým a suicidálnym syndrómom u novodiagnostikovaných pacientov s dg. F32 v roku 2020



Pri jednotlivých stupňoch závažnosti depresie sa zisťovala aj prítomnosť somatického syndrómu a suicidálneho syndrómu. Výsledky uvádza graf 2.

Spomedzi všetkých dispenzarizovaných pacientov zapojených pracovísk uvádzali aj údaje o tom, aký je podiel ich pacientov s dg. F32, u ktorých ochorenie aj napriek liečbe prešlo do chronicity. Až 18 % psychiatrov uviedlo, že u viac ako 50 % ich pacientov s prvou depresívnou epizódou sa ochorenie chronifikuje. Celkové výsledky uvádza graf 3.

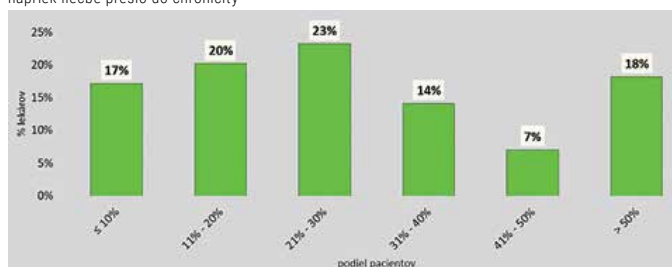
Diagnostika depresie

Na otázku v dotazníku, ktorá znela: Diagnóza F32 sa stanovuje v prípadoch, že u pacienta ide o prvú depresívnu epizódu v živote. Aké sú diagnostické kritériá pre depresívnu epizódu, ktoré najviac zohľadňujete?, uviedlo 98 % respondentov ako najdôležitejšie kritérium aspoň dvojtýždňové trvanie.

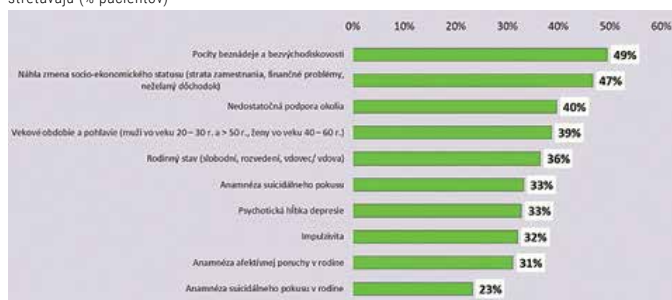
Na otázku: Pre definovanie somatického syndrómu by mali byť prítomné štyri z nasledujúcich príznakov. Ktoré 4 z nich sú vo vašej praxi najfrekvencovanejšie?, respondenti uvádzali ako najčastejšie príznaky, na základe ktorých možno v praxi definovať somatický syndróm, tieto štyri: zreteľná strata záujmu alebo potešenia pri aktivitách, ktoré sú normálne príjemné (73 % pacientov), depresia je ťažšia ráno (63 %), nedostatok emočných reakcií na udalosti alebo aktivity, ktoré normálne vyvolávajú emočnú odpoveď (59 %), ranné prebúdzanie sa o ≥ 2 hodiny pred obvyklou dobou (53 %).

Respondentom bola položená aj nasledujúca otázka: S ktorými rizikovými faktormi suicidality (anamnestické,

Graf 3. Podiel pacientov s dg. F32 v starostlivosti zapojených pracovísk, ktorých ochorenie aj napriek liečbe prešlo do chronicity



Graf 4. Rizikové faktory suicidality u pacientov s depresiou, s ktorými sa lekári v praxi najčastejšie stretávajú (% pacientov)



demografické, klinické) sa u pacientov s depresiou stretávajú v praxi najčastejšie? Z celkového počtu pacientov s depresiou F32 zároveň uviedte podiel tých, u ktorých sa tieto najčastejšie rizikové faktory vyskytujú. Súhrn odpovedí uvádza graf 4.

Lekári uvádzajú, že okrem vyššie uvedených faktorov mieru suicidálneho rizika zvyšuje užívanie návykových látok a konzumácia alkoholu.

Otázka: V praxi je dôležitý prvotný záchyt depresívneho syndrómu už v ambulancii lekára prvého kontaktu. Uvedte % podiel pacientov s depresívnym syndrómom, ktorí sú takto prvotne zachytení u všeobecných lekárov a následne odoslaní do vašej ambulancie.

V priemere 28 % pacientov s depresiou bolo zachytených u všeobecných lekárov a následne odoslaných do starostlivosti špecializovaných psychiatrických pracovísk (priemer na jedného lekára/psychiatra), 22 % lekárov uviedlo, že od všeobecného lekára je odoslaných len do 10 % ich pacientov s depresiou, len 7 % lekárov malo od všeobecného lekára odoslaných viac ako polovicu pacientov.

Liečba depresie

Rozhodovacie faktory pri indikovaní antidepresív

Otázka: Čo je pre vás určujúcim faktorom v rozhodovaní o výbere konkrétneho antidepresíva v akútnej fáze liečby depresie (F32)? Respondenti považovali za najdôležitejšie faktory pri rozhodovaní o výbere konkrétneho antidepresíva v praxi klinické charakteristiky depresie (21 % psychiatrov), farmakológiu liečiva s ohľadom na to, či je cieľom sérotonín, noradrenalin alebo dopamín (20 %) a bezpečnosť a znášanlivosť lieku (18 %). Voľba antidepresíva závisí aj od interakcií lieku (15 %), ako aj od preferencií a spolupráce pacienta, príp. jeho rodiny (14 %). Cena lieku či lieková forma nezohrávajú pri výbere antidepresívnej liečby dôležitú úlohu.

Respondenti dostali tiež otázku, na základe čoho hodnotia účinnosť liečby antidepresívami. Ukázalo sa, že v praxi je účinnosť liečby antidepresívami hodnotená jednoznačne na základe odpovede na liečbu danej zmenou v symptomatike (40 % psychiatrov), dosiahnutím remisie (28 %), adherence k liečbe (17 %) a výskytom nežiaducich účinkov liečby (15 %) (najmä ob-

stipácie a xerostómie). K ďalším kritériám hodnotenia účinnosti liečby patria: zlepšenie funkčnosti a kvality života, zmena v bežnom fungovaní alebo výskyt interakcií.

Pri otázke: Uveďte % podiel vašich pacientov s diagnózou F32, ktorí prestanú užívať lieky ešte pred nástupom terapeutického účinku, sa na základe odpovedí ukázalo, že v priemere 16 % pacientov s diagnostikovanou depresiou prestane užívať lieky ešte pred nástupom terapeutického účinku. Až 22 % psychiatrov uviedlo, že pred nástupom účinku prestane užívať antidepresíva najmenej pätina ich pacientov s dg. F32.

Liečebné postupy pri depresii

Respondentov sme požiadali, aby uviedli, aká je priemerná dĺžka liečby pacientov s prvou depresívnou epizódou (F32) v jednotlivých fázach liečby v ich bežnej praxi.

Priemerná dĺžka liečby pacientov s prvou depresívnou epizódou (F32) v jednotlivých fázach liečby bola nasledovná: v akútnej fáze liečby 4 mesiace, v udržiavacej fáze liečby 11 mesiacov a v profylaktickej fáze liečby 24 mesiacov.

Výsledkom odpovedí na otázku: U akého podielu vašich pacientov s diagnózou F32 indikujete dlhodobú profylaktickú liečbu?, je zistenie, že zo všetkých pacientov s depresiou v starostlivosti vybraných pracovísk je v priemere takmer polovica (46 %) indikovaná dlhodobá profylaktická liečba na prevenciu rekurencie ochorenia (medián 35 % pacientov, 4 lekári uvádzali, že žiadnemu pacientovi, 3 lekári, že všetkým).

Akútna a udržiavacia liečba – Ľahká depresívna epizóda F32.0, Stredne ťažká depresívna epizóda F32.1, Ťažká depresívna epizóda bez psychotických príznakov F32.2

Otázka znela: Uveďte % podiely pacientov s dg. F32.0, F32.1 alebo F32.2 podľa toho, akú liečbu indikujete, z nich % podiely pacientov liečených zároveň psychoterapiou a vyžadujúcich hospitalizáciu. Aký podiel pacientov s týmito diagnózami je možné v praxi liečiť antidepresívami výlučne v monoterapii? V akútnej (s cieľom dosiahnutia remisie) a udržiavacej (prevencia vzniku relapsu) liečbe ľahkej depresívnej epizódy je liečbou prvej voľby psychoterapia. V zložení farmakoterapie dominujú antidepresíva zo

Graf 5. Liečba ľahkej depresívnej epizódy – F32.0 (% pacientov)



Graf 7. Liečba ťažkej depresívnej epizódy bez psychotických príznakov – F32.2 (% pacientov)

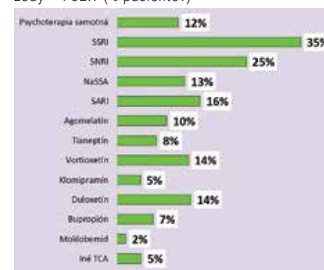


skupiny SSRI (44 % pacientov) a SNRI (17 %), z pacientov s F32.0 na farmakologickej liečbe 42 % vyžaduje zároveň psychoterapiu, 12 % vyžaduje zároveň hospitalizáciu a 45 % je liečených výlučne v monoterapii. V akútnej a udržiavacej liečbe stredne ťažkej depresívnej epizódy je liečbou prvej voľby farmakoterapia, v zložení ktorej dominujú antidepresíva zo skupiny SSRI (35 % pacientov) a SNRI (25 %). Z pacientov s F32.1 na farmakologickej liečbe 32 % vyžaduje zároveň psychoterapiu, 18 % vyžaduje zároveň hospitalizáciu a 27 % je liečených výlučne v monoterapii. V akútnej a udržiavacej liečbe ťažkej depresívnej epizódy bez psychotických príznakov je prvou voľbou farmakoterapia, v zložení ktorej dominujú antidepresíva zo skupiny SSRI (46 % pacientov) a SSRI (45 %). Z pacientov s F32.2 na farmakologickej liečbe 27 % pacientov vyžaduje zároveň psychoterapiu, 33 % pacientov vyžaduje zároveň hospitalizáciu a len 15 % pacientov je liečených výlučne v monoterapii (podrobnejšie v grafoch 5, 6 a 7).

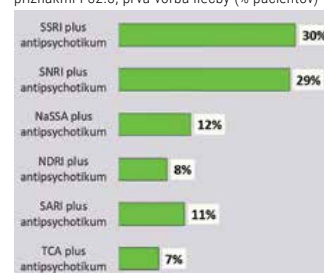
Ťažká depresívna epizóda s psychotickými príznakmi F32.3

Otázka: Uveďte % podiely pacientov s dg. F32.3 podľa toho, akú farmakologickú liečbu v prvej voľbe indikujete, z nich % podiely pacientov liečených zároveň psy-

Graf 6. Liečba stredne ťažkej depresívnej epizódy – F32.1 (% pacientov)



Graf 8. Ťažká depresívna epizóda s psychotickými príznakmi F32.3, prvá voľba liečby (% pacientov)

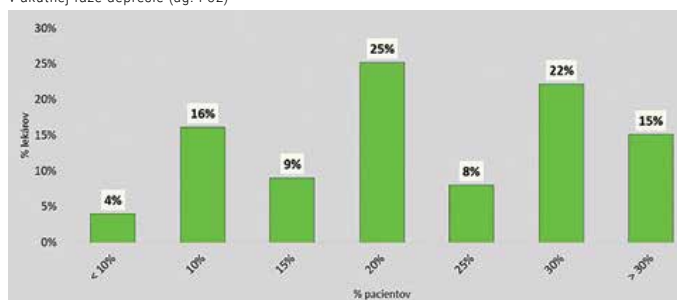


choterapiou a vyžadujúcich hospitalizáciu. U pacientov s ťažkou depresívnou epizódou s psychotickými príznakmi je prvou voľbou liečby kombinácia antidepresív s antipsychotikami. V praxi sú indikované najviac antidepresíva zo skupiny SNRI (46 % pacientov) a SSRI (45 %) v kombinácii s antipsychotikami (graf 8). Z pacientov s F32.3 na farmakologickej liečbe 20 % pacientov vyžaduje zároveň psychoterapiu a 51 % pacientov vyžaduje zároveň hospitalizáciu.

Účinnosť liečby antidepresívami

Na otázku: Podľa akých kritérií hodnotíte účinnosť liečby antidepresívami? Uveďte % dôležitosti. 48 % respondentov odpovedalo, že na prvom mieste zohľadňuje odpoveď na liečbu, teda zmenu v symptomatike, zreteľné zmiernenie depresívnych príznakov, 28 % psychiatrov zohľadňuje v prvom rade dosiahnutie remisie, 17 % psychiatrov adhérenciu k liečbe a 15 % psychiatrov zvažuje nežiaduce účinky. Tieto štyri kritériá sa vyskytovali ďaleko najčastejšie, iné kritériá (napr. zlepšenie funkčnosti a kvality života, cena lieku, obštipácia, cefalea, xerostómia, výskyt interakcií, zmena v bežnom fungovaní) uvádzali ako dôležité pri hodnotení účinnosti liečby len malé počty psychiatrov.

Graf 9. Podiel pacientov s čiastočným alebo žiadnym efektom liečby iniciálnym antidepresívom v akútnej fáze depresie (dg. F32)



Graf 10. Podiely pacientov vyžadujúcich nasledovné zmeny liečebného postupu v prípade parciálnej alebo žiadnej odpovede na prvú voľbu liečby



Graf 11. Rizikové faktory rekurencie pri F32 (% pacientov)



Veľmi dôležitá otázka sa týkala podielu pacientov s dg. F32, u ktorých sa dosiahla len parciálna alebo žiadna odpoveď na prvú voľbu antidepresíva. Otázka znela: Aký je podiel vašich pacientov s nedostatočným alebo žiadnym efektom liečby iniciálnym antidepresívom v akútnej fáze liečby depresie F32? Výsledky uvádza graf 9 – v priemere 24 % pacientov s depresiou

dosiahne parciálnu alebo žiadnu odpoveď na prvú voľbu farmakologickej liečby, až 15 % psychiatrov sa vyjadrilo, že na prvú voľbu antidepresíva neodpovedá alebo len čiastočne odpovedá viac ako tretina ich pacientov s dg. F32.

Ako psychiatri v bežnej praxi postupujú v prípade, že pacient neodpovedá/len parciálne odpovedá na prvú terapeutickú voľbu?

Otázka znela: Ako najčastejšie postupujete v praxi? Uvedte približné % podiely pacientov vyžadujúcich nasledovné zmeny liečebného postupu. Výsledky (graf 10) ukazujú, že u parciálnych respondérov a non-respondérov na prvú voľbu antidepresívnej liečby lekári v praxi najčastejšie pristupujú k zvýšeniu dávky úvodného antidepresíva (44 %), u tretiny pacientov (33 %) k zmene na iné antidepresívum z inej skupiny alebo ku kombinácii dvoch antidepresív z rozdielnych skupín (33 %). Uvedené postupy/zmeny liečebného postupu sú v súlade s odporúčaniami MZ SR, Diagnosticko-liečebného štandardu pre depresívnu epizódu zo dňa 1. 5. 2020.

Dlhodobá profylaktická liečba depresie (F32) – prevencia vzniku rekurencie

Respondentom sme položili otázku, čo považujú za hlavné rizikové faktory rekurencie v prípade prvej depresívnej epizódy. Najčastejšími rizikovými faktormi rekurencie depresie sú: relaps po vysadení liečby (68 % pacientov), reziduálne príznaky počas udržiavacej fázy liečby (44 %) a komorbidity s úzkostnou poruchou (45 %). Podrobnejšie výsledky sú uvedené v grafe 11.

Za najčastejšie indikácie dlhodobej profylaktickej liečby u pacientov s dg. F32 psychiatri na Slovensku považujú prítomnosť rizikových faktorov rekurencie depresie (u 44 % pacientov), pokračovanie v dlhodobej liečbe na vlastné prianie (u 35 % pacientov) a nástup 1 epizódy okolo 60. roku života (u 23 % pacientov).

Na otázku, aké postupy používajú v dlhodobej profylaktickej liečbe dg. F32, psychiatri uvádzali, že sa používajú najmä antidepresíva (u 69 % pacientov). Popri liečbe antidepresívami je 20 % pacientov liečených zároveň tymoprofylaktikami, 31 % pacientov vyžaduje zároveň psychoterapiu a 15 % musí byť hospitalizovaných. Takmer tretina pacientov (31 %) na liečbe antidepresívami postačuje liečba v monoterapii.

Používanie odporúčaní MZ SR v praxi

Na záver dostali respondenti nasledujúcu otázku: Sú podľa vás „Štandardné postupy s názvom Depresívna epizóda – diagnosticko-liečebný štandard, vydané MZ SR“ s účinnosťou od 1. 5. 2020 postačujúce pre diagnostiku a liečbu v klinickej

praxi? Na základe odpovedí, 93 % respondentov považuje Odporúčania vydané MZ SR za postačujúce pre diagnostiku a liečbu depresívnej epizódy v klinickej praxi, v 7 prípadoch (7 % respondentov) znela odpoveď „NIE“. Ako námietky, či pripomienky k štandardu respondenti uvádzali: veľa zbytočného teoretizovania a málo praktických postupov; čo s farmakorezistentnými depresiami a čo s off-label liečbou?; do odporúčaní by bolo vhodné zahrnúť nové lieky a nové postupy; je potrebný rozvoj medicíny v oblasti psychiatrie.

Na otázku: Používate v praxi aj iné odporúčania a štandardizované postupy pre diagnostiku a liečbu depresie (napr. medzinárodné)?, 74 % respondentov uviedlo, že iné odporúčania nepoužíva, 26 % psychiatrov používa aj iné odporúčania a štandardné postupy pre manažment depresie v psychiatrickej praxi (Doporučené postupy psychiatrické péče z roku 2014, NICE odporúčania, Odporúčania svetovej federácie spoločností pre biologickú psychiatriu a ďalšie).

Diskusia

Náš prieskum predstavuje prvý pokus o zmapovanie reálnej praxe manažmentu depresívnej epizódy slovenskými ambulantnými a nemocničnými psychiatrami. Z analýzy odpovedí na väčšinu položených otázok môžeme tiež zistiť (samozrejme len čiastočne), či psychiatri postupujú podľa platných odporúčaní. Ukázalo sa, že adherencia k štandardu diagnostiky a liečby depresívnej epizódy je približne rok po tom, ako vstúpil do platnosti, veľmi uspokojivá, psychiatri odporúčania dodržiavajú a 93 % z našich 99 respondentov považuje odporúčania vydané MZ SR za postačujúce pre diagnostiku a liečbu depresívnej epizódy v klinickej praxi.

V jednej z najnovších štúdií, venovaných tejto problematike (8), pracovná skupina pre tvorbu odporúčaní v oblasti duševného zdravia vykonala systematický prehľad existujúcich odporúčaní pre manažment depresie u dospelých pacientov v 83 krajinách. Identifikovali 82 národných a 13 medzinárodných odporúčaní pre prax z 83 krajín v 27 jazykoch. Zistili, že procesy vypracovania odporúčaní a ich financovanie boli explicitne uvedené len u malého podielu odporúčaní z nízko a stredne

prijímových krajín (u 28 % z nich), kým u vysoko prijímových krajín to bolo v 60 %. Podobne menej odporúčaní (len 7 %) z nízko a stredne prijímových krajín v porovnaní s 38 % odporúčaní z vysoko prijímových krajín malo multidisciplinárny autorský kolektív. Systematický prehľad komparatívnej účinnosti malo 31 % odporúčaní z nízko a stredne prijímových krajín v porovnaní so 71 % z vysoko prijímových krajín. Len 10 % odporúčaní z nízko a stredne prijímových krajín a len 19 % z vysoko prijímových krajín opisovalo plány na hodnotenie indikátorov kvality implementácie alebo adherencie k odporúčaniam. Zmenšovanie rozdielov v tvorbe a implementácii odporúčaní by teda malo byť prioritou najmä v nízko a stredne prijímových krajinách. Všetky budúce odporúčania by už mali prezentovať stratégie implementácie a hodnotenie realizovateľnosti, rentability a celkového dosahu na zdravotný stav ľudí s diagnózou, ktorej sa odporúčanie týka, inak bude náročné posudzovať adherenciu profesionálov k hodnotenému štandardu.

Smolders a kolektív (9) sa vo svojej práci venovali hodnoteniu adherencie profesionálov k na dôkazoch založeným odporúčaniam pre manažment depresívnych a úzkostných porúch. Informácie o manažmente depresívnych a úzkostných porúch sa získavali z elektronických zdravotných záznamov pacientov. Zistilo sa, že v zhode s odporúčaniami bolo liečených len 42 % pacientov s depresívnou poruchou.

V roku 2020 Pedersen so spolupracovníkmi (10) publikovali systematický prehľad intervencií na zvýšenie adherencie k odporúčaniam na liečbu depresie. Jednotlivé štúdie, zahrnuté do prehľadu, hodnotili rozličné intervencie poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ako sú vydávanie a distribúcia odporúčaní pre liečbu depresie poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, vzdelávanie a tréning profesionálov v nových postupoch a kombinácie edukácie s inými postupmi, napr. odstraňovaním bariér v implementácii odporúčaní. Výsledky boli značne heterogénne a vo všeobecnosti táto analýza neidentifikovala žiadne konkrétne typy intervencií, ktoré by boli konzistentne spojené so zlepšením adherencie k odporúčaniam.

Jedna zo starších štúdií, ktoré skúmali adherenciu psychiatrov k odporúčaniam pre manažment depresie (11), hodnotila primeranosť terapeutických rozhodnutí profesionálov v Holandsku (išlo o randomizovanú vzorku 264 profesionálov z holandského zdravotného systému, ktorí sa podieľajú na manažmente pacientov s depresiou, medzi ktorými boli všeobecní lekári, psychiatri, psychoterapeuti a klinickí psychologovia). Autori zistili, že 31 % terapeutických rozhodnutí nebolo s odporúčaniami konzistentných. Značné rozdiely sa zistili medzi profesionálnymi skupinami: psychiatri robili vhodnejšie terapeutické rozhodnutia ako iní profesionáli, aj keď mali najvyššiu mieru nadmerného využívania jednotlivých terapeutických prostriedkov. Záverom autori konštatujú, že pri tvorbe nových odporúčaní je potrebné zamerať sa na presnejšie vymedzenie kompetencií a stanovenie cesty pacienta v celom manažmente depresívnej poruchy.

Adherenciu profesionálov k praktickým odporúčaniam pre manažment depresie a vzťah medzi touto adherenciou a celkovými výsledkami liečby depresie hodnotí len málo štúdií. Cieľom jednej z nich (5) bolo zhodnotiť, do akej miery profesionáli dodržiavajú špecifické odporúčania a zistiť, či je prax v súlade s odporúčaniami spojená so zlepšením výsledkov liečby depresie. Analyzovali sa údaje z troch randomizovaných kontrolovaných štúdií zo 45 pracovísk primárnej starostlivosti v 13 štátoch USA, spolu išlo o 1 131 pacientov s depresiou. Autori štúdie konštatujú, že adherencia k platným odporúčaniam bola pri viac ako polovici stanovených ukazovateľov veľmi nízka, čo poukazuje na nevyhnutnosť zamerať sa pri tvorbe odporúčaní na špecifické oblasti, aby bolo možné zvýšiť kvalitu starostlivosti na požadovanú úroveň. Zároveň sa totiž potvrdilo, že manažment starostlivosti o pacientov s depresiou v bežnej praxi, ktorý je v súlade s platnými odporúčaniami, vedie jednoznačne k lepším výsledkom liečby depresie.

Podobne ďalšia štúdia nemeckých autorov (12) hodnotila liečbu pacientov s depresiou v nemeckých psychiatrických nemocniciach s ohľadom na terapeutický výsledok a adherenciu k odporúčaniam. Súbor tvorilo 1 202 hospitalizovaných

pacientov s depresiou z 10 rôznych nemocníc. Dáta o kvalite liečby boli zbierané pri prijatí, počas hospitalizácie a pri prepustení. Autori konštatujú, že aj keď štúdia preukázala vysoký štandard psychiatrickej liečby hospitalizovaných pacientov s depresiou v nemeckých psychiatrických nemocniciach, je tu stále priestor na zlepšovanie. Rozdiely v adhezii k odporúčaniam a tým rozdiely v kvalite starostlivosti medzi jednotlivými nemocnicami indikujú potrebu individualizovanej implementácie odporúčaní s prihliadnutím na lokálne podmienky a potreby.

K takmer rovnakým záverom dospela aj prehľadová práca (7), ktorá skúmala efektívnosť rozličných stratégií implementácie odporúčaní a ich vplyv na zlepšenie klinickej praxe. Autori upozorňujú, že medzi jednotlivými implementačnými stratégiami existujú len malé rozdiely (to, čo v jednej krajine funguje dobre, v inej nemusí), ale najproblematickejšia – a to aj u úspešných stratégií implementácie – je udržateľnosť adhezencie profesionálov k odporúčaniam v dlhšom časovom horizonte. Zdôrazňujú preto, že implementačné stratégie pre na dôkazoch založené odporúčania je vždy potrebné individualizovať a v každej krajine uplatniť také postupy, ktoré sú v lokálnych podmienkach realizovateľné, ale najmä udržateľné. Poznatkov o miere zotrvania adhezencie profesionálov z rôznych medicínskych odborov k odporúčaniam pre klinickú prax v období viac ako rok po ich implementácii je nedostatok, takže ich nie je možné zovšeobecňovať. V roku 2015 vydal Ament so spolupracovníkmi (13) prehľad dovtedajších prieskumov udržateľnosti adhezencie k štandardom. Zistilo sa, že úplná adhezencia k odporúčaniam po roku od implementácie pretrvávala len približne v polovici štúdií, druhá polovica prieskumov zaznamenala počas roka postupné (niekedy aj výrazné) klesanie adhezencie profesionálov k dodržiavaniu odporúčaní.

V prehľadovej práci Fischer so spolupracovníkmi (14) analyzovali výsledky 69 štúdií, zameraných na identifikáciu bariér úspešnej implementácie odporúčaní, ale aj úspešnosť rozličných stratégií na ich prekonanie. Skonštatovali, že aj najkvalitnejšie odporúčania je niekedy

problematické implementovať do reálnej medicínskej praxe. Úspešnej implementácii odporúčaní do klinickej praxe bránia najmä personálne faktory, faktory spojené so samotnými odporúčaniami a rozličné externé faktory. Ukázalo sa, že najúspešnejšími stratégiami na prekonanie týchto bariér môžu byť kvalitná tvorba a cieľená distribúcia štandardov profesionálom, nasledovaná systematickou edukáciou a tréningom v nových postupoch, ale len za podmienky, že implementácia prebieha s prihliadnutím na lokálne špecifiká, a to postupne a tak, aby bola zabezpečená jej realizovateľnosť bez rozdielov v celej krajine.

Záver

Slovensko sa v roku 2020 pridalo ku krajinám, ktoré majú regulačným orgánom schválené štandardné diagnostické a terapeutické postupy pre jednotlivé ochorenia, vrátane duševných porúch. Štandardný postup Depresívna epizóda – diagnosticko-liečebný štandard vstúpil do platnosti 1. mája 2020. Približne rok po jeho schválení sa uskutočnil prieskum, ktorého výsledky predkladá táto práca. Keďže zapojené psychiatrické pracoviská (ambulancie, oddelenia/kliniky, nemocnice) predstavovali reprezentatívnu vzorku psychiatrických pracovísk, ktoré zabezpečujú prevenciu, diagnostiku a liečbu pacientov s duševnými poruchami (vrátane depresie) na Slovensku a ich zastúpenie bolo geograficky vyvážené, získali sme základné epidemiologické údaje o počtoch pacientov s diagnózou F32, základné údaje o diagnostických postupoch pre depresiu v praxi, o manažmente farmakologickej liečby depresívnej epizódy v praxi, o rozhodovacích faktoroch pri indikovaní antidepresívnej liečby, o liečebných postupoch v akútnej, udržiavacej a profylaktickej fáze liečby pacientov s depresiou rôznych stupňov závažnosti. Z výsledkov sa dá tiež odvodiť, že psychiatri na Slovensku postupujú podľa aktuálne platných odporúčaní, že sa s nimi do veľkej miery stotožnili a považujú ich za dostačujúce pre bežnú klinickú prax. Námitky siedmich psychiatrov (7 % respondentov), ktorí vyjadrili so štandardom nespokojnosť, určite využijeme pri jeho plánovanej aktualizácii.

Potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s týmto článkom: podporené edukačným grantom spoločnosti Angelini.

Literatúra

1. GBD 2015. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545–1602.
2. WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: 2017 [online]. Dostupné na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
3. Kleine-Budde K, Müller R, Kawohl W, et al. The cost of depression – a cost analysis from a large database. *Journal of Affective Disorders* 2013;147(1–3):137–143.
4. Sgegona R, Alaie I, Philipson A, et al. Depressive disorders in adolescence, recurrence in early adulthood, and healthcare usage in mid-adulthood: A longitudinal cost-of-illness study. *J Affect Disord* 2019;258:33–41.
5. Hepner KA, Rowe M, Rost K, et al. The Effect of Adherence to Practice Guidelines on Depression Outcomes *Ann Intern Med*. 2007;147:320–329.
6. Barth JH, Misra S, Moberg Aakre K et al. Why are clinical practice guidelines not followed? The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and European Union of Medical Specialists joint working group on Guidelines. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(7):1133–1139.
7. Bighelli I, Ostuzzi G, Girlanda F et al. Implementation of treatment guidelines for specialist mental health care (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.: CD009780. DOI: 10.1002/14651858.CD009780.pub3.
8. Lee Y, Brietzke E, Cao B, et al. On behalf of the Global Alliance for Chronic Diseases (GACD) Mental Health Guidelines Working Group: Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2020;98:683–697H | doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.251405>
9. Smolders M, Laurant M, Verhaak P, et al. Adherence to evidence-based guidelines for depression and anxiety disorders is associated with recording of the diagnosis. *General Hospital Psychiatry*. 2009;31(5):460–469.
10. Pedersen ER, Kandrack R, Danz M, et al. Provider Interventions to Increase Uptake of Evidence-Based Treatment for Depression: A Systematic Review. *Rand Health Q*. 2020;9(1):6. Published 2020 Jun 15.
11. Tiemeier H, de Vries WJ, van het Loo M, et al. Guideline adherence rates and interprofessional variation in a vignette study of depression *Qual Saf Health Care* 2002;11:214–218.
12. Schneider F, Harter M, Brand S, et al. Adherence to guidelines for treatment of depression in in-patients *Br J Psychiatry*. 2005;187:462–469.
13. Ament SMC, de Groot JJA, Maessen JMC, et al. Sustainability of professionals' adherence to clinical practice guidelines in medical care: a systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e008073. doi:10.1136/bmjopen-2015-008073
14. Fischer F, Lange K, Klose K, et al. Barriers and Strategies in Guideline Implementation – A Scoping Review. *Healthcare* 2016;4:36. doi:10.3390/healthcare4030036

MUDr. Mária Kráľová, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK
a UN Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
macula.kocuro@gmail.com



4.2.6 *Case report: Uncovering hidden glucose patterns in medicated versus unmedicated bipolar disorder and comorbid type 1 diabetes mellitus*

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar - PALLAYOVÁ, Mária. *Case report: Uncovering hidden glucose patterns in medicated versus unmedicated bipolar disorder and comorbid type 1 diabetes mellitus*. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Feb 14;15:1354749. ISSN 1664-2392.

Accessible at doi: 10.3389/fendo.2024.1354749

Indikátor časopisu: in 2023 IF = 3,900; median IF ENDOCRINOLOGY & METABOLISM – SCIE 2,900; according to IF ENDOCRINOLOGY & METABOLISM Q2; according to AIS ENDOCRINOLOGY & METABOLISM – SCIE Q2

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (50%) - PALLAYOVÁ, Mária (Korešpondenčný autor) (50%)

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 50 % - analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Zatiaľ čo diabetes mellitus 1. typu je často komplikovaný inými autoimunitnými poruchami a somatickými komorbiditami, menej pozornosti sa venuje neprebádanému vplyvu komorbidných psychiatrických porúch na hladiny glukózy. Konkrétne vplyv rôznych fáz bipolárnej afektívnej poruchy a ich liečby na dysglykémiu predstavuje výzvu ako pre osoby s diabetes mellitus 1. typu, tak aj pre ich poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Symptómy bipolárnej afektívnej poruchy a emocionálna naliehavosť môžu potenciálne ohroziť kontrolu diabetu, najmä pri tzv. "brittle" diabete. Napriek dôkazom, že stresová hyperglykémia je spojená so zlými klinickými výsledkami, rozsah, v akom bipolárna reaktivita vyvolaná náladou môže ovplyvniť skutočné hladiny glukózy a variabilitu glukózy pri diabetes mellitus 1. typu, stále nie je určený a vyžaduje si budúce hodnotenia. Prezentovaná prípadová štúdia uvádza východiskové a následné výsledky kontinuálneho monitorovania glukózy u ženy stredného veku s bipolárnou poruchou II a diabetes mellitus 1. typu, ktorá prerušila dlhodobú liečbu antipsychotikami stabilizujúcimi náladu. Obzvlášť unikátna v tomto prípade je schopnosť odhaliť skryté odchýlky glukózy pri medikovanej vs. neliečenej bipolárnej afektívnej poruche, ktorá je relevantná pre klinickú prax. Nové poznatky môžu pomôcť objasniť súvislosti medzi výkyvmi nálady a súvisiacimi výkyvmi glykémie. Zistenia tak môžu informovať klinickú prax a ďalší výskum s cieľom pokračovať

v skúmaní nových prístupov na prevenciu nepriaznivých výsledkov pri bipolárnej afektívnej poruche a komorbidnom diabetes mellitus 1. typu.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Bagher Larijani,
Tehran University of Medical Sciences, Iran

REVIEWED BY
Sayed Mahmoud Sajjadi-Jazi,
Tehran University of Medical Sciences, Iran
Hamid Reza Aghaei Meybodi,
Tehran University of Medical Sciences, Iran

*CORRESPONDENCE
Maria Pallayova
✉ maria.pallayova@upjs.sk

RECEIVED 12 December 2023
ACCEPTED 24 January 2024
PUBLISHED 14 February 2024

CITATION
Breznoscakova D and Pallayova M (2024)
Case report: Uncovering hidden
glucose patterns in medicated
versus unmedicated bipolar disorder
and comorbid type 1 diabetes mellitus.
Front. Endocrinol. 15:1354749.
doi: 10.3389/fendo.2024.1354749

COPYRIGHT
© 2024 Breznoscakova and Pallayova. This is
an open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](#). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

Case report: Uncovering hidden glucose patterns in medicated versus unmedicated bipolar disorder and comorbid type 1 diabetes mellitus

Dagmar Breznoscakova^{1,2} and Maria Pallayova^{3,4*}

¹Department of Social and Behavioural Medicine, Pavol Jozef Safarik University Faculty of Medicine, Kosice, Slovakia, ²Center for Mental Functions, Vranov nad Toplou, Slovakia, ³Department of Human Physiology, Pavol Jozef Safarik University Faculty of Medicine, Kosice, Slovakia, ⁴1st Department of Psychiatry, University Hospital of Louis Pasteur, Kosice, Slovakia

Introduction: Type 1 diabetes mellitus is characterized by an absolute insulin deficiency requiring the lifetime intensive insulin therapy accompanied by daily self-monitoring, self-management, ongoing education, and complex diabetes care. Regular patient-clinician shared therapeutic decisions based on age, sex, comorbidities, medications, predicted impact of meals, physical activity, stress, hormonal changes, insulin therapy, and patterns of glycemic changes are key for achieving glycemic targets. The impact of various phases of bipolar disorder and their treatment on continuous glucose levels remains unexplored and calls for future assessments.

Case presentation: The present case reports a 41-year-old Caucasian female with an established diagnosis of bipolar II disorder and type 1 diabetes mellitus who discontinued long-term mood-stabilizing pharmacotherapy with quetiapine. Real-time continuous glucose monitoring performed before and 6-months following the discontinuation of quetiapine revealed hidden glucose patterns in medicated versus unmedicated bipolar disorder. Despite the known adverse metabolic effects of quetiapine, the continuous glucose monitoring captured more stable and near-normal continuous glucose values during the antipsychotic treatment compared to unmedicated stages of bipolar disorder with considerably higher glucose values and glucose variability.

Conclusion: The case report highlights the importance of the ongoing psychopharmacotherapy of bipolar disorder in comorbid type 1 diabetes mellitus to reduce mood-induced reactivity, emotional urgency, and non-emotional impulsivity that may contribute to dysglycemia. If not effectively treated, the "bipolar diabetes" is likely to progress to multiple psychiatric and

somatic complications. The bidirectional links between the phases of bipolar disorder and the corresponding continuous glucose patterns can help advance clinical decision-making and yield innovative research that can translate into efficacious clinical practice.

KEYWORDS

bipolar disorder, type 1 diabetes mellitus, case report, continuous glucose monitoring, quetiapine

Introduction

Type 1 diabetes mellitus is predominantly an autoimmune disease (accounting for around 10% of all diabetes cases) characterized by an absolute insulin deficiency requiring the lifetime intensive insulin replacement therapy accompanied by the daily self-monitoring, self-management, ongoing education, and complex diabetes care. Without proper treatment, the condition becomes life-threatening. To achieve glycemic targets, the patient-clinician shared therapeutic decisions must be made regularly based on age, sex, comorbidities, medications, predicted impact of meals, physical activity, stress, hormonal changes, type/ways/characteristics of the administered insulin, and patterns of glycemic changes detected by self-monitoring of blood glucose and/or continuous glucose monitoring.

While type 1 diabetes mellitus is often complicated by other autoimmune disorders and somatic comorbidities, less attention is paid to an unexplored impact of comorbid psychiatric disorders on glucose levels. Specifically, the impact of various phases of bipolar disorder and their treatment on dysglycemia poses a challenge, both for persons with type 1 diabetes mellitus and for their health-care providers. Bipolar disorder is a serious lifelong affective disorder characterized by periodic mood dysregulation with elevated mood states (episodes of mania or hypomania, or episodes with mixed features) with or without depressed mood states and energy levels (1). Bipolar II disorder is one of the types of bipolar disorder (2) marked by at least one hypomanic episode, at least one major depressive episode, and the absence of manic episodes.

Bipolar disorder symptoms and emotional urgency can potentially compromise diabetes control, particularly in brittle diabetes. Despite an evidence that stress hyperglycemia is associated with poor clinical outcomes (3), the extent to which the bipolar mood-induced reactivity may affect actual glucose levels and glucose variability in type 1 diabetes mellitus is still undetermined and calls for future assessments. The present case reports the baseline and follow-up results of continuous glucose monitoring in a middle-aged female with bipolar II disorder and type 1 diabetes mellitus who discontinued long-term mood-stabilizing antipsychotic treatment. Particularly unique about the present case is the ability to uncover the hidden glucose excursions in medicated vs. unmedicated bipolar disorder, which is relevant for

clinical practice. Novel insights may help to clarify the links between mood fluctuations and associated glycemic fluctuations. The findings will thus inform clinical practice and further research to continue to investigate novel approaches to prevent adverse outcomes in bipolar disorder and comorbid type 1 diabetes mellitus.

Case presentation

Ms. K. is a 41-year-old Caucasian female teacher who has been attending mental health services for almost 6 years and has an established diagnosis of bipolar II disorder. She has previously experienced several episodes of illness and undergone one previous hospitalization with severe depression. Her illness has been stable for the past five years since commencing antipsychotic treatment. For the past four years she has been on a monotherapy with quetiapine. The participant's race, ethnicity, female sex, and female gender identity were ascertained by self-report.

Her past medical history (Table 1) included brittle type 1 diabetes mellitus (since 1996) without significant complications that was well-managed with an insulin pump therapy, Hashimoto thyroiditis (since 1996) with hypothyroidism (since 2014), arterial hypertension (since 1998), and antiphospholipid syndrome (since 2023). Owing to the presence of multiple autoimmune diseases and

TABLE 1 Past medical history and current treatment.

past medical history	year of diagnosis	current treatment
type 1 diabetes mellitus	1996	insulin pump therapy, insulin lispro
diabetic axonal polyneuropathy	2012	alpha-lipoic acid, benfotiamine
Hashimoto thyroiditis	1996	none
primary hypothyroidism	2014	levothyroxine
arterial hypertension	1998	bisoprolol
bipolar disorder	2018	quetiapine SR
antiphospholipid syndrome	2023	none

brittle type 1 diabetes, the patient has been fully assessed. An immunological examination detected negative anti-21-hydroxylase autoantibodies, negative antiparietal cell antibodies, negative antibodies against extractable nuclear antigen and positive titers of antibodies to glutamic acid decarboxylase, antithyroid peroxidase and anti-thyroglobulin in the serum. There were normal levels of vitamin B12, normal blood count results, and no symptoms of malabsorption. The results confirmed the presence of the immune-mediated diabetes mellitus with autoimmune thyroiditis (Polyglandular Autoimmune Syndrome type IIIA). The patient was single, denied recreational drug use, did not smoke, and only drank alcohol occasionally. She was highly educated. She was employed as a full-time teacher at the local university. There was a family history of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, and coronary artery disease. Family psychiatric history was positive for cyclothymic disorder, impulsive borderline personality disorder, depressive disorders, and alcohol use disorders.

Since January 2019 till January 2023, the patient's chronic medication therapy included insulin lispro 30-40 IU/day delivered via insulin pump at preset basal rates (40%) and administered in several premeal boluses (60%), levothyroxine 100-125 mcg q.d., bisoprolol 5 mg q.d., and quetiapine SR 200-400 mg q.d. (nightly) (Table 1). Until 2021 she also had aripiprazole 10-30 mg q.d. Her adherence to therapy was excellent. Her diabetes was well-controlled with glycated hemoglobin (HbA1c) values near normal range during the past five years. Her most recent laboratory NGSP HbA1c readings were 6.10% (IFCC HbA1c 43 mmol/mol) in June 2022 and 5.77% (40 mmol/mol) in November 2022. Because of the intensive insulin treatment, she self-monitored her blood glucose daily and regularly performed the real-time continuous glucose monitoring using FreeStyle Libre® system to reveal and manage even hidden glucose excursions. The system is minimally invasive and uses a disposable factory-calibrated glucose sensor inserted into the user's arm. A touchscreen device/reader is then used to scan and retrieve continuously monitored real-time glucose readings. Figure 1 depicts the summary of the continuous glucose monitoring results reflecting the period of consecutive 14 days (October 18-31, 2022) of medicated bipolar disorder. The patient met important glycemic targets, including the time within target range (83%), time above 10.0 mmol/l (7%), and time above 13.9 mmol/l (0%). The average sensor glucose was 6.6 mmol/l, glucose management indicator 6.2% (44 mmol/mol), and glucose variability was 33.8% (defined as percent coefficient of variation). Figure 1 also shows an ambulatory glucose profile, a summary of sensor glucose values from the report period, with median and other percentiles shown as if occurring in a single day. Finally, the Figure 1 provides details on daily glucose profiles with each daily profile representing a midnight-to-midnight period. During this monitoring, the patient's mood was stable, and she was on bimodal mood-stabilizing monotherapy with quetiapine SR 300 mg q.d. (nightly). Other prescribed drugs included levothyroxine 125 mcg q.d., bisoprolol 5 mg q.d., alpha-lipoic acid 600 mg q.d., and benfotiamine 300 mg q.d. On physical examination, her height was 170 cm, and her weight was 63 kg. The body mass index was 21.8 kg/m². Her body weight was stable over the past three years.

Thyroid function tests and the baseline laboratory findings were normal.

In December 2022, her mood deteriorated with a rapid onset of severe depression requiring immediate management plan (Table 2). At the review, it emerges that the depressive episode was triggered by a newly diagnosed health problem the patient does not wish to be disclosed in this report. The patient is not keen to be admitted to hospital, and her friend volunteers to "keep an eye on her for a few days." After discussion, she agrees to have her symptoms managed as an outpatient, and she agrees to gradually increase her dose of quetiapine to a therapeutic dose. Over the coming weeks, her low mood improves, and her mental state settles with quetiapine SR 800 mg nightly.

In January 2023, she underwent a common medical procedure that required a three-day inpatient hospital stay. The procedure went uncomplicated, and the patient was discharged and returned home and back to work. Two weeks later, she had an urgent review for not sleeping at all for several nights with extremely increased goal-directed behavior, impaired judgment, increased energy, and reduced appetite. It emerges that the patient had been reducing her quetiapine dose and completely discontinued her antipsychotic medication in mid-January 2023. Upon discussion, she revealed the reason for stopping her long-term psychopharmacological treatment. She admitted she wanted to make a new distracting problem to forget about her current another health issue she is extremely worried about. When asked to rate the helpfulness of her psychiatric medication prior to attempting discontinuation, she indicated that the medication had been extremely helpful. Since she refused any psychopharmacological alternatives to quetiapine for maintenance treatment of bipolar disorder, she agreed to continue monitoring symptoms, mood and mental state, and report any signs of relapse as soon as possible (Table 2).

Over the following six months of unmedicated bipolar disorder, the patient experiences a relatively unstable period alternating between hypomania lasting for several weeks to a less expansive, irritable mood, and a low mood. During the hypomanic episodes her sleep needs decreased to 1-4 hours per night, she was overtalkative, and her workmates expressed concerns that she had been overfamiliar with students. She reported feeling "fundamentally liberated" and accepted to be a little high. She did not report any delusional ideas and denied other psychotic phenomena. Over the coming weeks, her mood gradually normalized. Regarding the somatic comorbidities, following the discontinuation of quetiapine, the patient's antihypertensive therapy was augmented by the addition of ramipril 5 mg q.d. because of the persisting significantly increased systolic and diastolic blood pressure values. The basal and total doses of insulin increased by 20%. Her follow-up labs were remarkable for significantly elevated NGSP HbA1c 7.26% (IFCC HbA1c 56 mmol/mol) in April 2023 (Table 2). Figure 2 depicts the summary of the continuous glucose monitoring results reflecting the period of unmedicated bipolar disorder (6-months following the discontinuation of quetiapine). The glycemic control was considerably deteriorated, with parameters being outside the targets. The time within target range decreased to only 59%, time above 10.0 mmol/l increased to 28%, and time above 13.9 mmol/l increased to 10%. The average sensor glucose increased to 9.3 mmol/l,

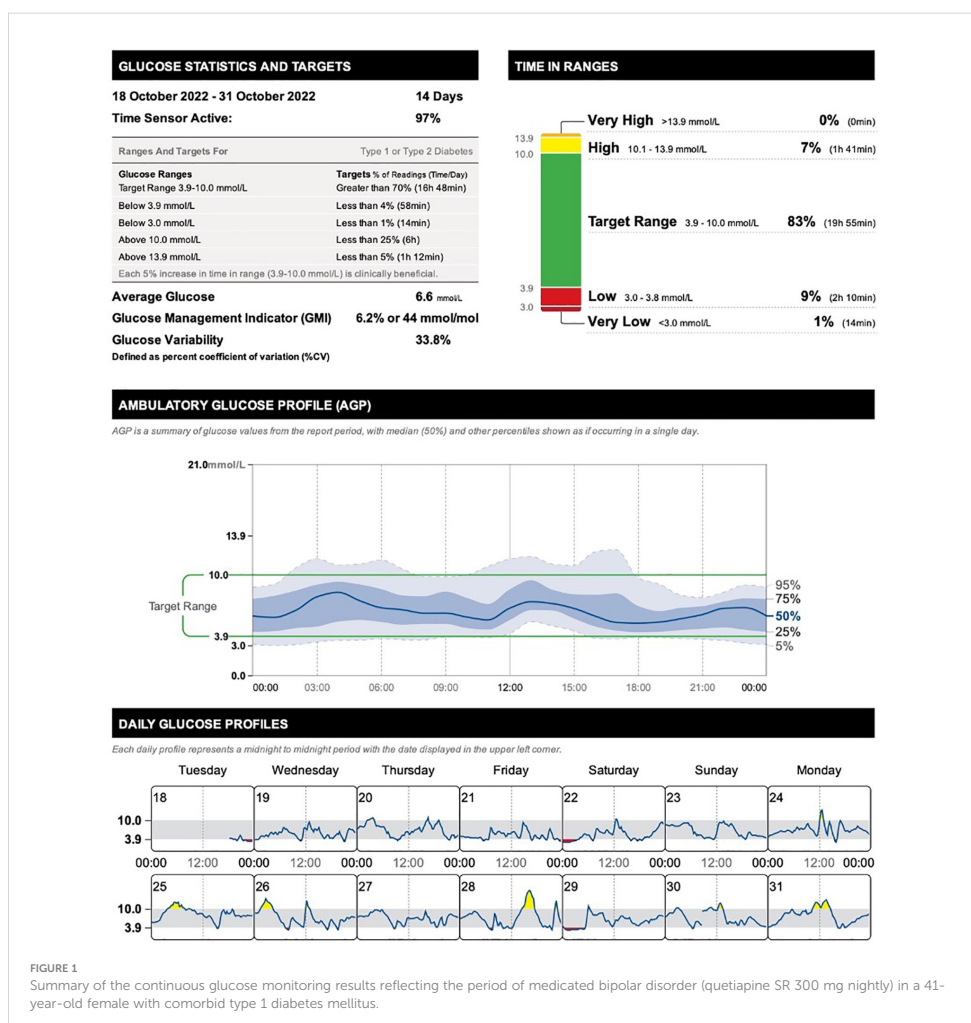


FIGURE 1

Summary of the continuous glucose monitoring results reflecting the period of medicated bipolar disorder (quetiapine SR 300 mg nightly) in a 41-year-old female with comorbid type 1 diabetes mellitus.

glucose management indicator deteriorated to 7.3% (56 mmol/mol), and glucose variability increased to 37.4%. The details of the ambulatory glucose profile and daily glucose profiles are depicted in Figure 2 as well.

In June 2023, the patient's mood worsened considerably, approaching moderate depressive episodes. In July 2023 (Table 2), the patient agreed to commence the psychopharmacotherapy with venlafaxine and quetiapine. Venlafaxine was gradually up titrated to 150 mg daily, and quetiapine SR was up titrated to 400 mg nightly to achieve its antidepressive, antimanic, stabilization, and prophylactic effects. Venlafaxine was discontinued after 23 days because of the onset of hypomanic symptoms at the end of July 2023. The patient continued monotherapy with quetiapine SR 400 mg nightly, and

regular follow-up outpatient mental health appointments were scheduled. The follow-up appointments were spent on monitoring quetiapine dose and on reviewing side effects, goals, coping strategies, and progress. Support and psychoeducation were provided. The patient reported improvements in both mood and glucose control with considerably reduced fluctuations.

Discussion

To our knowledge, this is a first report of the glycemic impact of medicated and unmedicated bipolar disorder on continuously monitored glucose levels in comorbid type 1 diabetes mellitus.

TABLE 2 A timeline of relevant patient-related data from each episode of care.

January 2019 - January 2023	- insulin lispro 30-40 IU/day - levothyroxine 100-125 mcg q.d. - bisoprolol 5 mg q.d. - alpha-lipoic acid 600 mg q.d. - benfotiamine 300 mg q.d. - quetiapine SR 200-400 mg q.d. (nightly) - aripiprazole 10-30 mg q.d. (until 2021)	- excellent adherence to therapy - HbA1c 6.10% (43 mmol/mol) in June 2022 - HbA1c 5.77% (40 mmol/mol) in November 2022 - regular self-monitoring and continuous glucose monitoring (CGM) with excellent results
October 18-31, 2022	- insulin lispro 30-40 IU/day - levothyroxine 125 mcg q.d. - bisoprolol 5 mg q.d. - alpha-lipoic acid 600 mg q.d. - benfotiamine 300 mg q.d. - quetiapine SR 300 mg q.d. (nightly)	- CGM time within target range 83%, time above 10.0 mmol/l 7%, time above 13.9 mmol/l 0% - average sensor glucose 6.6 mmol/l, glucose management indicator 6.2% (44 mmol/mol), glucose variability 33.8%
December 2022	- ongoing diabetes, antihypertensive and thyroid treatment - quetiapine SR dose gradually increased to a therapeutic dose of 800 mg nightly	- severe reactive depression - mental state settles with quetiapine SR 800 mg nightly
January 2023	- ongoing diabetes, antihypertensive and thyroid treatment - quetiapine tapered and discontinued	- hyposomnia/insomnia, increased goal-directed behavior, impaired judgment, increased energy, reduced appetite - continued monitoring of mood/mental state/symptoms/signs of relapse
February-June 2023	- unmedicated bipolar disorder - the basal and total doses of insulin increased by 20% - antihypertensive therapy augmented by addition of ramipril 5 mg q.d. - ongoing thyroid treatment	- hypomanic-mixed-depressed episode - persisting significantly increased systolic and diastolic blood pressure values - follow-up HbA1c 7.26% (56 mmol/mol) in April 2023 - CGM time within target range 59%, time above 10.0 mmol/l 28%, time above 13.9 mmol/l 10% - average sensor glucose 9.3 mmol/l, glucose management indicator 7.3% (56 mmol/mol), glucose variability 37.4%
July 2023	- ongoing diabetes, antihypertensive and thyroid treatment - commencement of venlafaxine and quetiapine treatment - venlafaxine up titrated to 150 mg daily, discontinued after 23 days - quetiapine SR up titrated to 400 mg nightly	- moderate depressive episodes - improvements in mood and glucose control with considerably reduced fluctuations

(Continued)

TABLE 2 Continued

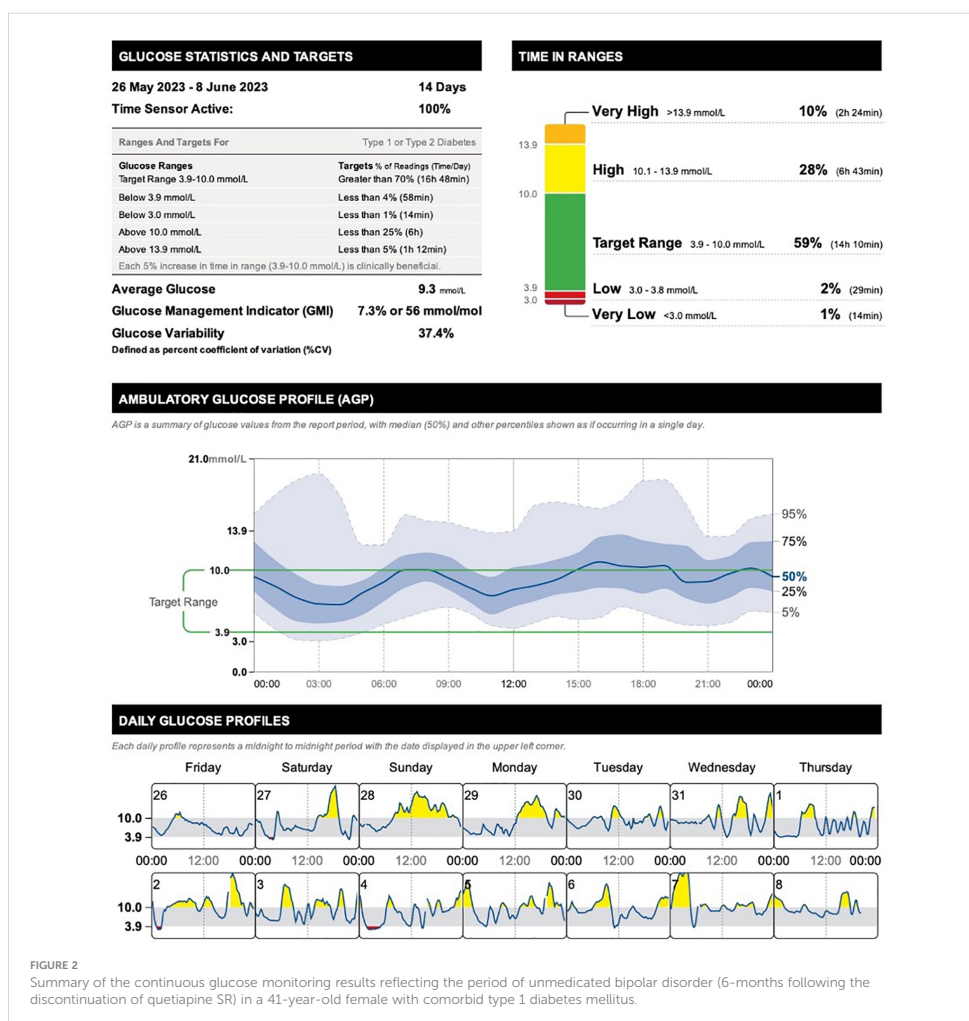
	- continued monotherapy with quetiapine SR 400 mg nightly - regular follow-up outpatient mental health appointments	
--	--	--

Despite the known adverse metabolic effects of quetiapine, we observed more stable real-time continuous glucose values approaching normal glucose targets during the antipsychotic treatment with quetiapine compared to unmedicated stages of bipolar disorder that featured considerably higher glucose values and glucose variability consistent with the unstable mood.

In our previous report (4), we have demonstrated that targeting diabetes distress is critical to successful management of type 1 diabetes mellitus. Bipolar disorder as a psychiatric comorbidity represents and additional stressor through changes in mood that may precipitate dysglycemia in diabetes. The underlying pathophysiology of mood-induced dysglycemia in diabetes remains less well understood. We have already reported the bidirectional links between bipolar disorder and type 2 diabetes mellitus (5). The information regarding associations between type 1 diabetes and bipolar disorder is scarce (6, 7). With respect to long-term glucose control, our case report shares a similarity with the previous case report by Chu and Liang (8) who reported the mood state as a blood glucose modulator in a patient with type 2 diabetes and bipolar disorder based on changes in HbA1c. Specifically, the authors report worsening of glucose control as indicated by increases in a three-month HbA1c that was related to bipolar depressive episodes, whereas improvements in HbA1c accompanied periods of hyperthymia and manic episodes (8). Associations between symptoms of depression and higher HbA1c levels have already been reported (9–11). A large Korean cohort study (12) has demonstrated that high glycemic variability and persistent hyperglycemia were associated with increased incidence of depression and anxiety disorders.

Novel glucose monitoring technologies have been developed to assist individuals with type 1 diabetes mellitus to make intensive therapeutic decisions 24/7, reduce risks, severity, and duration of hypo- and hyperglycemia, and thus help to achieve glucose targets with good precision and accuracy. With respect to the continuous glucose monitoring technology employed in the present case report, the FreeStyle Libre® system utilizes artificial intelligence-based machine learning model to predict glucose variability and risk of imminent hypoglycemia in real-time. Our findings are in line with evidence from a systematic review (13) that has demonstrated a positive impact of the real-time continuous glucose monitoring on glycemic control.

This case report highlights the importance of the ongoing psychopharmacological treatment of bipolar disorder to prevent relapses of hypomania, mixed episodes, and depression, and thus help reduce the mood-induced reactivity, emotional urgency, and stress contributing to dysglycemia in type 1 diabetes mellitus. If not effectively treated, the “bipolar diabetes” is likely to progress to multiple psychiatric and somatic complications. Information about



the course of daytime and nighttime continuous glucose values in type 1 diabetes mellitus comorbid with bipolar disorder has not been reported so far. The associated risks of dysglycemia (hyperglycemia along with the increased glucose variability) during various stages and phases of bipolar disorder and their treatment are not quantified at all. The novel findings of potential bidirectional links between the phases of bipolar disorder and the corresponding continuous glucose patterns reported here can enhance clinical decision-making and yield future innovative clinical research into “bipolar diabetes”.

Type 1 diabetes mellitus is a lifelong condition that requires an ongoing complex care addressing physical, mental, and emotional health. Specifically, it should target not only physical but also

psychiatric comorbidities. Importantly, clinical management of bipolar disorder in persons with type 1 diabetes mellitus calls for balanced assessments of metabolic risks and glycemic benefits. Technology-enabled diabetes management solutions can facilitate this process. Given the risks of untreated bipolar disorder, discontinuation of psychopharmacotherapy should be discouraged. Advancing psychiatrists’ and diabetologists’ knowledge and skills may improve patient-clinician shared therapeutic decision making for persons with type 1 diabetes and comorbid bipolar disorder. Real-time continuous glucose monitoring can help reveal otherwise undetected glucose fluctuations related to mood changes, emotional urgency, and distress in various stages and phases of bipolar disorder. In addition, the continuous glucose profiles may serve as a

motivational tool demonstrating a more stable glucose control in medicated bipolar disorder with a stable and normalized mood, and thus help increase an adherence to psychopharmacotherapy. It is likely that community mental health care may also help to better support patient choice and self-determination regarding the use and discontinuation of psychiatric medication, especially in case of crisis.

The patient has shared her perspective on the treatment she received and stopped receiving at some point to return back to it later: "I walked through hell after discontinuing my psychiatric medication, not sleeping at all, being crazy. My mood was unstable with extreme mood and blood sugar swings, with never-ending ups and downs. I was laughing and crying spells. Later, depressions with suicidal thoughts came back to me again.... There were times I beg for psychiatric treatment and its continuation despite my unwillingness. When I had decided to stop my medication, the only reason to do so was that I really needed to stop thinking about other health issues killing me at that time. I made my choice to artificially create a new problem that would distract me from the other problems. In addition, having a short-term experience to be a medication-free, I was worried that with a psychiatric medication, I would not be myself anymore. I would not be able to fully perceive my emotions. I would not be free anymore because of the decrease in my energy levels. I would stop flying high. I would have to fight with emotional barriers posed by medication, including my intimate life. I would have to bury or at least amputate my creativity. I would be a completely different person. After stopping my bipolar medication, I admitted the medication had been extremely helpful. With the medication, I found the stability that I needed in life. As a person living 25 years with type 1 diabetes, the experience of quetiapine discontinuation has taught me a lesson: My brain and mood have a joint control over my blood sugar that is beyond my control. So, it is my choice - it is up to me: To live longer and better with a stable, normalized mood and without significant diabetes complications or to have fluctuations in mood and fluctuations in blood sugar that will result in countless and serious problems".

Conclusion

The extent of dysglycemia during various stages and phases of bipolar disorder and its treatment remains unexplored in adults with type 1 diabetes mellitus. Continuous glucose monitoring allows to uncover hidden glucose patterns and associate them with mood changes, emotional urgency, and their treatment. Unmedicated bipolar disorder is characterized by less stable and elevated continuous glucose values compared to bimodal mood-stabilizing psychopharmacotherapy with quetiapine. Findings suggest that ongoing bipolar pharmacotherapy can alleviate mood-induced dysglycemia in type 1 diabetes mellitus. Continuous glucose profiles demonstrating a link between stability of glucose control and stability of mood can help boost the motivation of the patient and increase the adherence to psychopharmacotherapy. The enhanced patient-clinician shared clinical decision-making has a potential to yield

future innovative clinical research into individually tailored treatment of "bipolar diabetes". Optimal diabetes care is interdisciplinary and complex. It is to provide continuous medical care with multifactorial risk-reduction strategies to reach a goal of safe near-normal glucose levels and a good quality of life.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the independent ethics committee of the Presov self-governing region. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

Author contributions

DB: Conceptualization, Formal Analysis, Investigation, Methodology, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing. MP: Conceptualization, Data curation, Formal Analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* (2016) 387 (10027):1561–72. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association (APA) (2022).
- Huang YW, Yin XS, Li ZP. Association of the stress hyperglycemia ratio and clinical outcomes in patients with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* (2022) 13:999536. doi: 10.3389/fneur.2022.999536
- Pallayova M, Taheri S. Targeting diabetes distress: the missing piece of the successful type 1 diabetes management puzzle. *Diabetes Spectr* (2014) 27(2):143–9. doi: 10.2337/diaspect.27.2.143
- Breznoscakova D, Pallayova M. Bipolar disorder and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship. *Eur J Psychiatry* (2022) 36(3):152–62. doi: 10.1016/j.ejpsy.2021.11.002
- Oulis P, Karapoulos E, Kouzoupis AV, Masdrakis VG, Kontoangelos KA, Makrilakis K, et al. Oxcarbazepine as monotherapy of acute mania in insufficiently controlled type-1 diabetes mellitus: a case-report. *Ann Gen Psychiatry* (2007) 6:25. doi: 10.1186/1744-859X-6-25
- Sztejn DM, Lane WG. Examination of the comorbidity of mental illness and somatic conditions in hospitalized children in the United States using the kids' Inpatient database, 2009. *Hosp Pediatr* (2016) 6(3):126–34. doi: 10.1542/hpeds.2015-0117
- Chu CW, Liang CS. Mood state as a blood glucose modulator in a patient with bipolar disorder and diabetes mellitus: A case report. *Aust N Z J Psychiatry* (2018) 52 (10):1004–5. doi: 10.1177/0004867418787643
- Sajatovic M, Gunzler D, Einstadter D, Thomas C, McCormick RA, Perzynski AT, et al. Clinical characteristics of individuals with serious mental illness and type 2 diabetes. *Psychiatr Serv* (2015) 66(2):197–9. doi: 10.1176/appi.ps.201300538
- Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* (2000) 23(7):934–42. doi: 10.2337/diacare.23.7.934
- Schmitt A, McSharry J, Speight J, Holmes-Truscott E, Hendrickx C, Skinner T, et al. Symptoms of depression and anxiety in adults with type 1 diabetes: Associations with self-care behaviour, glycaemia and incident complications over four years - Results from diabetes MILES-Australia. *J Affect Disord* (2021) 282:803–11. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.196
- Kwon M, Lee M, Kim EH, Choi D-W, Jung E, Kim KY, et al. Risk of depression and anxiety disorders according to long-term glycemic variability. *J Affect Disord* (2023) 343:50–8. doi: 10.1016/j.jad.2023.09.017
- Jacques-Albuquerque LT, Dos Anjos-Martins E, Torres-Nunes L, Valério-Penha AG, Coelho-Oliveira AC, da Silva Sarandy VL, et al. Effectiveness of using the freeStyle libre® system for monitoring blood glucose during the COVID-19 pandemic in diabetic individuals: systematic review. *Diagn (Basel)* (2023) 13(8):1499. doi: 10.3390/diagnostics13081499

4.3 Komplikácie a komorbidity afektívnych porúch

4.3.1 Suicidalita u hospitalizovaných pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (10-ročné sledovanie)

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar - PÁLOVÁ, Eva - BODNÁR, Boris - DRAGAŠEK, Jozef - ČORBOVÁ, Anna - LOŠONCIOVÁ, Klára. *Suicidalita u hospitalizovaných pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (10-ročné sledovanie)*. In: Psychiatria pre prax. ISSN 1335-9584. Roč. 10, č. 1 (2009), s. 29-31.

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (30%) - PÁLOVÁ, Eva (20%) - BODNÁR, Boris (15%) - DRAGAŠEK, Jozef (15%) - ČORBOVÁ, Anna (10%) - LOŠONCIOVÁ, Klára (10%)

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 30 % - výber a identifikácia subjektov, informovaný súhlas, analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Bipolárna afektívna porucha je závažná psychická porucha s vysokým rizikom suicidálneho správania i dokonanej samovraždy, ktoré sú až 30-krát častejšie počas depresívnej fázy. V predloženej retrospektívnej štúdii sme vyhodnocovali výskyt suicidálnych myšlienok a pokusov u pacientov hospitalizovaných s bipolárnou afektívnou poruchou počas desaťročného obdobia. Vyhodnotených bolo 125 pacientov (67 % žien, 33 % mužov). Vyhodnocovaný bol počet hospitalizácií, počet a typ jednotlivých epizód, rozdiely v preskripcii lítia (v súvislosti s vekom, pohlavím, typom prvej epizódy) a analyzovaná bola suicidalita v súvislosti s frekvenciou liečby lítium, podľa veku, pohlavia, aplikovanej liečby a výskytu samovražedných myšlienok a pokusov počas sledovaného obdobia.

Suicidalita u hospitalizovaných pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (10-ročné sledovanie)

MUDr. Dagmar Breznoščáková, MUDr. Eva Pálová, PhD., MUDr. Boris Bodnár, MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MUDr. Anna Čorbová, MUDr. Klára Lošonciová
I. Psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNLP Košice

Bipolárna afektívna porucha je závažná psychická porucha, klinicky heterogénna, ktorá má takmer v 90 % prípadov rekurentný priebeh. Riziko suicidálneho správania u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou je vysoké, pohybuje sa v rozmedzí 25 – 50 %, riziko dokonanej samovraždy je 10 – 15 % a je až 30-krát častejšie počas depresívnej fázy. Takmer u 50 % pacientov možno predísť samovražednému správaniu adekvátnou liečbou. V práci uvádzame výsledky analýzy charakteristik súboru hospitalizovaných pacientov s diagnózou bipolárnej afektívnej poruchy podľa veku, pohlavia, typu a počtu epizód, aplikovanej liečby a výskytu samovražedných myšlienok a pokusov.

Kľúčové slová: bipolárna afektívna porucha, typ epizódy, suicidálne správanie, liečba, lítium.

Psychiatr. prax; 2009; 10 (1): 29 – 31

Úvod

Bipolárna afektívna porucha (BAP) je závažná psychická porucha s celoživotným priebehom a vysokou invalidizáciou. Celoživotná prevalencia BAP sa podľa ECA a NCS štúdií pohybuje v bežnej populácii od 1 % do 1,6 % (9). Prvý vrchol výskytu je medzi 15. – 19. rokom, druhý medzi 20. – 24. rokom a tretí medzi 45. – 50. rokom (7). BAP je klinicky heterogénna psychická porucha, ktorá má v 90 % prípadov rekurentný priebeh. Vyskytuje sa približne rovnako u mužov aj žien, počet fáz BAP je v priemere osem až desať za život (2, 7). Viac ako 40 % pacientov s diagnózou unipolárnej depresie spĺňa v skutočnosti diagnostické kritériá pre BAP (6). Riziko samovražedného správania u pacientov s BAP je približne 25 – 50 %, riziko dokonaného suicidia je 10 – 15 %, pričom je až 30-krát častejšie počas depresívnej fázy (3). Takzvaný DMX3 faktor (*depression, mania, hypomanic three factors*), t. j. anamnestická prítomnosť mánie aj depresie a aspoň troch

hypomanických faktorov, zvyšuje riziko suicidálneho správania u týchto pacientov až na 90 % (10). Adekvátnou liečbou možno znížiť riziko suicidálneho správania u takmer 50 % pacientov (4). J. Strakowski vo svojej práci poukázal na skutočnosť, že riziko suicidálneho správania v jeho súbore pacientov bolo počas depresívnej fázy BAP takmer 80 % (11). V rozsiahlom súbore takmer 20 000 pacientov bolo u pacientov užívajúcich valproát riziko suicidálneho správania asi 3-krát vyššie ako v skupine pacientov užívajúcich lítium (1).

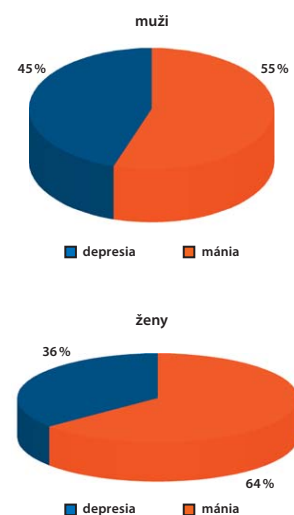
Cieľom našej práce bolo zistiť výskyt suicidálnych myšlienok/pokusov u pacientov s diagnózou BAP podľa MKCH 10, ktorí boli hospitalizovaní na I. Psychiatrickej klinike LF UPJŠ a FNLP Košice v rokoch 1997 – 2007. V našom súbore pacientov sme vyhodnocovali počet hospitalizácií, počet a typ jednotlivých epizód, rozdiely v preskripcii lítia (vzhľadom na vek, pohlavie a typ I. epizódy) a analyzovali sme sui-

cidalitu v súvislosti s frekvenciou liečby lítium počas sledovaného 10-ročného obdobia.

Súbor pacientov

Retrospektívne sme analyzovali dáta pacientov s diagnózou BAP, ktorí boli hospitalizovaní na I. PK LF UPJŠ a FNLP Košice počas desiatich rokov (1997 – 2007). Do vyhodnotenia bolo zaradených 125 chorobopisov pacientov s diagnózou BAP (podľa MKCH-10), z toho 67 % žien a 33 % mužov s diagnózou BAP. Zistovali sme výskyt

Graf 1. Typ 1. epizódy.



Tabuľka 1. Priemerný vek a 1. hospitalizácia.

N = 125	muži	ženy	spolu
Priemerný vek pri poslednej hospitalizácii	35, 4	26, 2	30, 8
Priemerný vek pri 1. hospitalizácii (roky)	25, 2	23, 3	24, 1

Tabuľka 2. Priemerný počet epizód.

	muži	ženy	spolu
Priemerný počet epizód	8, 8	6, 7	7, 6
Depresívne epizódy	5, 0	3, 3	4, 1
Manické epizódy	3, 3	1, 9	2, 6
Zmiešané epizódy	0, 5	1, 5	1, 0

samovražedných myšlienok a/alebo pokusov vo vzťahu k počtu hospitalizácií, typu 1. a aktuálnej epizódy, liečby, ordinácii lítia a laboratórnym parametrom.

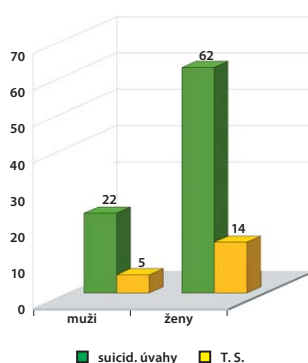
Výsledky sledovania

Priemerný vek v sledovanom súbore bol 30 rokov, u mužov 34 a u žien 26 rokov. Pri prvej hospitalizácii bol priemerný vek u mužov 25 rokov a u žien 23 rokov (tabuľka 1). Prvá epizóda bola aj u mužov aj u žien častejšia depresívna, u žien však bola prvá epizóda depresívna o niečo častejšia ako u mužov – 64 % vs 55 % (graf 1). Priemerný počet epizód BAP bol u mužov takmer 9, u žien 8. Priemerný počet depresívnych epizód u mužov bol 4, u žien 3,3, priemerný počet manických epizód u mužov bol 2,3, u žien 2. Výskyt zmiešaných epizód bol častejší u žien než u mužov – 1,5 vs 0,5 (tabuľka 2).

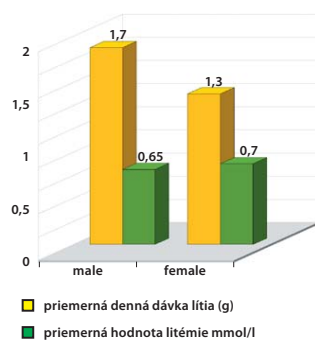
Liečbu lítium absolvovalo počas 10 rokov 84 % mužov a 60 % žien, pri poslednej hospitalizácii už iba 29 % žien a 68 % mužov. Priemerná dávka lítia u mužov bola 1,7g/deň a lítémia 0,65 mmol/l, u žien to bolo 1,3g/deň a lítémia 0,7 mmol/l (graf 2a). V depresívnej fáze bola u mužov priemerná denná dávka lítia 1,29 g a priemerná hodnota lítémie 0,98 mmol/l. U žien bola v depresívnej fáze priemerná dávka lítia 0,57g/deň a priemerná hodnota lítémie 0,64 mmol/l (graf 2b). V manickej fáze u mužov bola priemerná denná dávka lítia 1,37 g a priemerná hodnota lítémie 0,48 mmol/l. U žiadnej ženy nebolo lítium nasadené v manickej fáze.

Počas sledovaného obdobia sa suicidálne myšlienky vyskytli u 22 mužov a 5 mužov malo suicidálny pokus (ten istý pacient mohol mať zároveň aj suicidálne myšlienky aj pokus). Suicidálne myšlienky sme zistili u 62 hospitalizo-

Graf 3a. Suicidálne myšlienky a pokusy (celkovo).



Graf 2a. Denné dávky lítia a lítémia.



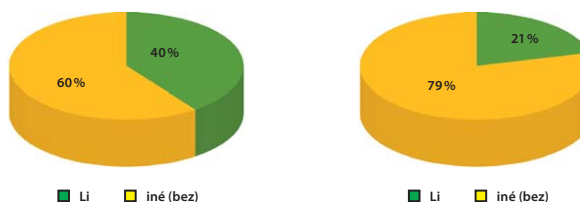
vaných žien s BAP, u 14 žien boli zaznamenané suicidálne pokusy (graf 3a).

Suicidálne úvahy sa vyskytli u 24 žien z 34, ktoré neužívali lítium. U mužov užívajúcich lítium sme naopak zaznamenali vyšší výskyt suicidálnych myšlienok (u 19 z 34 pacientov). 20 mužov (60 %) a 40 žien (79 %), ktorí neužívali lítium, malo v anamnéze suicidálne pokusy (graf 3b).

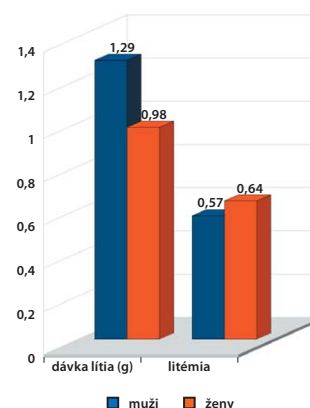
Zistili sme, že v sledovanom súbore pacientov bol u mužov vyšší počet epizód v rámci BAP ako u žien (9 vs 7). Muži užívali v priemere vyššie celkové denné dávky lítia ako ženy (1,7 g vs 1,3 g), ale v porovnaní so ženami mali nižšie plazmatické koncentrácie lítia (0,65 mmol/l vs 0,7 mmol/l). Zaznamenali sme trend poklesu užívania lítia v skupine žien (29 % vs 60 %) aj mužov (68 % vs 84 %), čo je v súlade s pozorovaným dlhodobým trendom v preskripcii lítia, zaznamenali sme ale nárast preskripcie iných tymopropylaktík (kyselina valproová, karbamazepín). Samovražedné úvahy boli zistené u 62 žien (74 %) a 22 mužov (54 %), pričom ich výskyt bol častejší počas depresívnej fázy.

U žien sa suicidálne myšlienky a pokusy vyskytovali trikrát častejšie ako u mužov. O 50 % bol vyšší výskyt suicidálnych myšlienok u žien

Graf 3b. Suicidálne pokusy a liečba (muži a ženy).



Graf 2b. Lítium v depresívnej epizóde.



s BAP, ktoré neužívali lítium, čo je v súlade s doposiaľ publikovanými výsledkami viacerých autorov (4). Štvornásobne vyšší výskyt suicidálnych pokusov u žien s BAP bez liečby lítium v porovnaní so ženami, ktoré lítium užívali (79 % vs 21 %) poukazuje na potrebu zvážiť opodstatnenosť profylaxie lítium a dôkladne posúdiť výhody (pokles frekvencie suicidálnych myšlienok a/alebo pokusov) aj nevýhody možnej nežiaduce účinky tejto liečby.

Naše výsledky však poukazujú na to, že užívanie lítia rozhodne nepatrí medzi tzv. obolené formy liečby napriek skutočnosti, že už sú k dispozícii aj nové tymopropylaktiká, prevažne antiepileptiká 3. generácie (12).

Literatúra

- Boyles B, Gin MS. Treatment of bipolar depression: focus on pharmacologic therapies. Expert Rev. Neurotherapeutics 2007; 5 (1): 69–78.
- Breznošáková D, Pálová E a kol. Bipolárna depresia – súčasné trendy v liečbe. Psychiatrie, 2008; 4 (suppl).
- Compton A: Bipolar spectrum disorder: Improving its recognition and diagnosis. J of Clin Psychiatry 2000; 62 (suppl): 5–9.
- Goodwin JH, Jamison DA. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. Postgrad. Med. Special Issue 200; 1: 1–104.

5. Hirschfeld RM, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. Practice guideline for the patients with bipolar disorder. Second edition. In: American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines: Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2003: 525–612.

6. Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA. Screening for bipolar disorder in the community. J Clin Psychiatry 2003; 64: 51–59.

7. Kupfer DJ, Frank E. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case Registry. J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 120–125.

8. Leverich GS, Lish JD, Keck PE et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. J Affect Disorders 2003; 31: 281–294.

9. Pálová E. Epidemiológia bipolárnej afektívnej poruchy. In: Bipolárna porucha, Vavrušová L. a kol., Osveťa Martin 2004: 15–24.

10. Pálová E. Antikonvulzíva v liečbe manickej fázy bipolárnej poruchy. Psychiatria: časopis psychiatrov na Slovensku. 11: 1(2004): 9–13.

11. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicide risk. Clinical Approaches in Bipolar Disorders 2005; 1: 15–21.

12. Strakowski J, Frank E. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. J Clin Psychiatry 2006; 63: 120–125.

MUDr. Dagmar Breznoščáková

1. Psychiatrická klinika LF UPJŠ
a FNLP Košice
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
dagmar.breznoscakova@upjs.sk



Tlačové správy

Operačný program Zamestnanosť a sociálna inklúzia

(Bratislava 10. február 2009) – Občianske združenie **Liga za duševné zdravie SR** začala 1. februára 2009 s realizovaním projektu „Posilnenie ľudských zdrojov vzdelávaním“ vďaka podpore z Európskeho sociálneho fondu v rámci Operačného programu Zamestnanosť a sociálna inklúzia. Výška nenávratného finančného príspevku predstavuje 263 892,64 EUR / 7 950 029,97 Sk. Prostredníctvom projektu LZDZ bude vyškolených 190 multiplikačných pracovníkov, ktorí budú aktívne pôsobiť v rámci osvetových činností. Projekt bude realizovaný prostredníctvom dvoch aktivít.

Aktivita 1

140 multiplikačných pracovníkov pôsobiacich na školách bude podporovať šírenie osvetu v oblasti duševného zdravia pod supervíziou garanta. Zvýši sa ich schopnosť rozpoznať potrebu odbornej pomoci v oblasti duševného zdravia u mladých ľudí a usmerniť ich, ako sa vysporiadať s psychickými problémami a predchádzať im. 3-dňové školenie pre 20 multiplikačných pracovníkov v každom zo 7 regiónov SR, ktorého sa celkovo zúčastní 140 zamestnancov LZDZ SR, bude prebiehať v mesiacoch marec – máj 2009. Školenie sa bude týkať tém: základné otázky

duševného zdravia, rozdiely medzi psychológom a psychiatrom, mýty o duševnom zdraví, zvládanie a riešenie krízových a záťažových situácií, efektívne zvládanie konfliktov a modelové riešenie konkrétnych situácií.

Aktivita 2

V období máj 2009 – január 2010 bude vyškolených ďalších 50 multiplikačných pracovníkov pôsobiacich v patientských združeniach s cieľom uľahčiť vysporiadanie sa s psychickou záťažou podmienenou chorobou či zhoršujúcim sa zdravím. Ich vyškolením v oblasti patientskej advokácie, manažmentu organizácie, ako i v komunikačných zručnostiach a v základoch sociálnej práce a poradenstva sa dosiahne nielen kvalita poskytovaných služieb, ale zároveň sa prejaví – rast kvality a efektívnosti fungovania komunity patientskeho združenia. Pôjde o 18-dňové blokované školenie pre 50 multiplikačných pracovníkov, ktorí budú rozdelení do 3 skupín. Školenie bude venované témam: patientska advokácia, komunikácia a komunikačné zručnosti, manažment organizácie, manažment dobrovoľníkov a základy sociálnej práce a poradenstva. Bude realizované pod supervíziou garanta, ktorý bude kontrolovať celkový priebeh a kvalitu vzdelávania v súlade s cieľmi projektu.

Olga Valentová, Liga za duševné zdravie SR

Ševčenkova 21, 851 01 Bratislava, e-mail: olga.valentova@dusevnez.sk

Stárnúca populácia ponúka výzvy v oblasti zdravotnej starostlivosti o starších ľudí a manažmentu chronických ochorení

(Bratislava 7. január 2009) – Európa prežíva jednu z najväčších demografických zmien uplynulých desaťročí. Podľa najnovšieho výskumu Štatistického úradu Európskych spoločností Eurostat budú do roku 2050 jednu tretinu európskej populácie tvoriť ľudia starší ako 65 rokov. Čo sa týka starnutia populácie, Slovensko nie je žiadnou výnimkou. Predpovede Eurostatu naznačujú, že táto situácia prinesie dramatické následky a Slovensku hrozí prvé miesto z hľadiska podielu starých ľudí v populácii v porovnaní s ostatnými európskymi krajinami. Predpokladá sa, že v roku 2060 budú starší ľudia predstavovať 36% celkovej populácie na Slovensku. Dopad tohto demografického vývoja sa pravdepodobne najviac hmatateľne premietne do vzrastajúcich nákladov na zdravotnú starostlivosť. Očakávajú sa ekonomické problémy súvisiace so vzrastajúcim počtom starých ľudí, čo bude znamenať nielen vyšší výskyt chronických ochorení, ale aj narastajúce náklady na zdravotnú starostlivosť.

Riešenia sú na dosah

Európska únia povzbudzuje svoje členské štáty, aby venovali pozornosť zvyšovaniu kvality života starších ľudí a posilňovali odvetvovú základňu v celej Európe

prostredníctvom informačných a komunikačných technológií (IKT). Únia ponúka pomoc a podporu uvedením programu výskumu a vývoja zameraného na zvýšenie kvality života starších ľudí, ktorý sa zaoberá demografickým starnutím v Európe, známym pod názvom „The Ambient Assisted Living Joint Programme“ (Program asistovaného bývania). Táto iniciatíva účelového financovania združuje 23 európskych členských štátov a pridružených krajín a poskytuje finančnú podporu Európskeho spoločenstva.

Monitorovanie zdravotného stavu v domácom prostredí

Cieľom monitorovania zdravotného stavu v domácom prostredí známeho pod názvom telecare alebo telemonitoring je na báze bezdrôtových systémov obsahujúcich snímače a programové vybavenie pasívne sledovať denné aktivity starších ľudí žijúcich doma a upozorňovať varovnými signálmi poskytovateľov starostlivosti na potenciálne zdravotné komplikácie. Tieto systémy umožňujú pacientom zachovať si súkromie a čo najväčší možný stupeň nezávislosti. Domáce monitorovacie systémy zdravotného stavu sa vyvinuli z jednoduchých náhrdelníkov a náramkov so zabudovaným výstražným systémom, ktoré signalizovali akútne stavy alebo pády ich nositeľov. Účinnosť týchto systémov však závisí od ochoty a dôslednosti pacientov pri ich nosení.

Michaela Rezníčková, Mmd Corporate

michaela.reznickova@mmdcee.com

4.3.2 *Kardiovaskulárne riziko v psychiatrii*

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar - **PALLAYOVÁ, Mária**. *Kardiovaskulárne riziko v psychiatrii*. In: Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře. ISSN 1803-7542. Roč. 15, č. 1 (2023), s. 25-31. Reprint: s. R1-R7.

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (50%) - PALLAYOVÁ, Mária (50%)

Publikovaná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 50 % - rešerš a analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Duševné poruchy, najmä tie závažné, sa spájajú s významne zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality. V etiopatogenéze kardio-metabolických ochorení sa uplatňujú genetické a početné epigenetické rizikové faktory. K modifikovateľným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení patrí napr. obezitogénne prostredie, ťažší prístup k zdravej strave, životný štýl s poklesom fyzickej aktivity, preobezita, obezita, chronický stres, nedostatok spánku, fajčenie, nadmerné užívanie alkoholu, zvýšený príjem soli a nedostatočne kontrolovaná artériová hypertenzia, dyslipidémia a hyperglykémia pri diabetes mellitus, ktoré významne zhoršujú aj ich dlhodobú prognózu. K zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku v psychiatrii prispieva aj široké spektrum kardiovaskulárnych účinkov psychofarmák (najmä antipsychotík a antidepresív) anie ojedinelé závažné liekové interakcie, ktoré súvisia najmä so zvyšujúcim sa vekom, polymorbiditou a polyfarmáciou. Ku kľúčovým predpokladom účinnej modifikácie a znižovania kardiovaskulárneho rizika v psychiatrii patrí interdisciplinárna starostlivosť, pravidelný skrining kardio-metabolických ochorení, ich včasná diagnostika a efektívna a bezpečná individualizovaná terapia v rámci komplexného manažmentu duševných porúch.

Kapitoly

z kardiologie pro praktické lékaře

REPRINT

Kap Kardiol 2023; 15



Kardiovaskulárne riziko v psychiatrii

Dagmar Breznoščáková, Mária Pallayová

Komentár k článku: Jíří Masopust



Celé vydanie časopisu Kapitoly z kardiologie
pro praktické lékaře 2023
nájdete na portáli kapitoly-online.sk

NPS-CZ-00739

Kardiovaskulárne riziko v psychiatrii

Dagmar Breznoščáková^{1,2}, Mária Pallayová^{3,4}

¹ Centrum pre psychické funkcie, Crystal Comfort s.r.o., Vranov nad Topľou, Slovenská republika

² Ústav sociálnej a behaviorálnej medicíny, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice, Slovenská republika

³ Ústav lekárskej fyziológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice, Slovenská republika

⁴ I. psychiatrická klinika, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura v Košiciach, Košice

SÚHRN

Duševné poruchy sú spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení a s horšou prognózou. Ľudia so závažnými duševnými poruchami (bipolárna afektívna porucha, schizofrénia, schizoaftívna porucha) zomierajú o 15 – 20 rokov skôr ako bežná populácia. K najvýznamnejším modifikovateľným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení v psychiatrii patrí vyššia prevalencia preobezity, obezity, artériovej hypertenzie, dyslipidémie, prediabetu, diabetes mellitus, fajčenia, nedostatok aeróbnej fyzickej aktivity, nadmerné užívanie alkoholu a zvýšený príjem soli. Široké spektrum kardiovaskulárnych účinkov psychofarmák (najmä antipsychotík, antidepresív, anxiolytík, hypnotik, sedatív, psychostimulancií, nootropík a antideMENTív) zahŕňa srdcové a obehové účinky, abnormality srdcovej repolarizácie, arytmie a ochorenia srdcového svalu, a preto si vyžaduje komplexnú, neraz interdisciplinárnu a integratívnu pozornosť. Vysoká prevalencia závažných liekových interakcií súvisí najmä so zvyšujúcim sa vekom, polymorbiditou a polyfarmáciou. Základným predpokladom účinnej modifikácie a znižovania kardiovaskulárneho rizika, morbidity a mortality v psychiatrii je implementácia skríningových protokolov v súlade so zavedenými usmerneniami, včasná diagnostika a efektívna a bezpečná individualizovaná terapia, ktorá je základom trvalo udržateľnej úspešnej spolupráce a komplexného manažmentu duševných porúch. (Kap Kardiol 2023; 15)

KLÚČOVÉ SLOVÁ

■ antidepresíva ■ antipsychotiká ■ anxiolytiká ■ duševné poruchy ■ kardiovaskulárne ochorenia ■ psychiatria ■ psychofarmaká ■ rizikové faktory

Rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení v psychiatrii

Duševné poruchy sú spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení a s horšou prognózou v dôsledku kardiovaskulárnych a iných príčin smrti vrátane samovrážd.^{1,2} Výsledky klinických štúdií preukázali, že ľudia so závažnými duševnými poruchami (bipolárna afektívna porucha, schizofrénia, schizoaftívna porucha) zomierajú o 15 – 20 rokov skôr ako bežná populácia.^{3,4} Z približne 70 % úmrtí z prirodzených príčin v tejto populácii prispievajú kardiovaskulárne ochorenia k zníženiu celkovej priemernej dĺžky života u 17,4 % mužov a 22 % žien.⁴ Alarmujúcou je aj skutočnosť, že vyššie kardiovaskulárne riziko je prítomné už v mladšom veku.⁵ Rastúci počet dôkazov naznačuje, že včasná identifikácia a úspešný manažment kardiovaskulárnych rizikových faktorov u mladých dospelých so závažnými duševnými

poruchami môže významnou mierou pozitívne ovplyvniť kardiovaskulárne zdravie v tejto populácii.⁶

Viacere rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení sú asociované s duševným zdravím a jeho poruchami už pred stanovením diagnózy, ako aj počas liečby. K rizikovej skupine patria najmä ľudia trpiaci depresiou, úzkosťou, stresom, keď priamo, prostredníctvom rozličných biologických ciest, ako aj nepriamo, prostredníctvom rizikového správania a nezdravého životného štýlu, dochádza k progresii patofyziologických účinkov na telo, ako je zvýšená srdcová reaktivita (srdcová frekvencia a krvný tlak), znížený prietok krvi do srdca a zvýšené koncentrácie kortizolu. V priebehu času môžu tieto účinky viesť k hromadeniu vápnika v artériách a k rozvoju a progresii rozličných kardiometabolických ochorení.⁷ Najmä úzkosť a depresia môžu navyše zvyšovať aj pravdepodobnosť osvojenia si zlých návykov a správania, ako sú fajčenie, pasívny životný štýl alebo neužívanie predpísaných liekov.⁸ Poruchy

duševného zdravia neraz komplikuje nedostatok zdravých stratégií zvládania stresových situácií a následná neschopnosť voľby zdravého životného štýlu s cieľom znížiť riziko srdcových ochorení.⁸ Aj opačný smer kauzality je možný, keď sa poruchy duševného zdravia (napr. úzkostné, depresívne poruchy, posttraumatická stresová porucha) môžu vyvinúť po akútnych srdcových príhodách, vrátane srdcového infarktu a srdcového zlyhania; pri ich vzniku sa môže spolupodieľať bolesť, strach zo smrti, invalidity a následných finančných problémov.^{9–11}

K najčastejším a najvýznamnejším modifikovateľným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení v populácii s chronickými duševnými poruchami patrí vyššia prevalencia preobezity, obezity, artériovej hypertenzie, dyslipidémie, prediabetu, diabetes mellitus, fajčenia, nedostatok aeróbnej fyzickej aktivity, nadmerné užívanie alkoholu a zvýšený príjem soli.^{5,12} U dospelých pacientov bez kardiovaskulárneho ochorenia môžeme 10-ročné kardiovaskulárne riziko odhadnúť pomocou skóre rizika aterosklerotickej kardiovaskulárnej choroby.¹³ Skóre (od 0 do 100) zodpovedá percentuálnej pravdepodobnosti infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny v nasledujúcich 10 rokoch. Podobne 30-ročné (celoživotné) riziko u dospelých možno odhadnúť pomocou Framinghamského rizikového skóre.¹⁴ V rozsiahlej štúdii z roku 2022 bolo 10-ročné kardiovaskulárne riziko signifikantne vyššie u 11 333 pacientov so závažnými duševnými poruchami (priemer 9,44 %; 95 % konfidenčný interval [CI], 9,29 – 9,60 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou 579 924 pacientov bez týchto porúch (priemer 7,99 %; 95 % CI, 7,97 – 8,02), podobne aj 30-ročné kardiovaskulárne riziko (25 % vs. 11 %; $p < 0,001$).⁵ K najvýznamnejším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom v tejto štúdii patrili zvýšený index telesnej hmotnosti a fajčenie.⁵ Spomedzi subtypov duševných porúch mali pacienti s bipolárnou afektívnou poruchou najvyššie 10-ročné kardiovaskulárne riziko, kým pacienti so schizofaektívnou poruchou mali najvyššie 30-ročné kardiovaskulárne riziko.⁵

Základným predpokladom včasnej a efektívnej liečby kardiovaskulárnych rizikových faktorov u pacientov s duševnými poruchami je implementácia štandardných skríningových protokolov, ktoré umožnia včasnú diagnostiku a účinnú modifikáciu s cieľom znížiť mieru kardiovaskulárnej morbidity a mortality v tejto zraniteľnej populácii.

Vplyv psychofarmák na kardiovaskulárne riziko

Predpisovanie psychofarmák je častou požiadavkou v klinickej praxi. Psychofarmakoterapia sa považuje za primárnu liečbu závažných duševných porúch. Bežne používané psychofarmaká zahŕňajú antidepresíva, antipsychotiká, stabilizátory nálady, anxiolytiká, hypnotiká, sedatíva, psychostimulanciá, nootropiká, kognitíva a lieky na liečbu závislostí. Existuje široké spektrum a rôzne typy kardiovaskulárných účinkov psychofarmák, vrátane srdcových a obehových účinkov, abnormalít srdcovej

Najvýznamnejší modifikovateľné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení v psychiatrii

- Vyššia prevalencia preobezity, obezity, artériovej hypertenzie, dyslipidémie, prediabetu, diabetes mellitus, fajčenia
- Nedostatok aeróbnej fyzickej aktivity
- Nadmerné užívanie alkoholu
- Zvýšený príjem soli

repolarizácie, arytmií a ochorení srdcového svalu. Vedľajšie a nežiaduce účinky psychofarmák si preto vyžadujú komplexnú, neraz interdisciplinárnu a integratívnu pozornosť. Psychofarmakoterapia psychických porúch je komplexná a pri súbežnej prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia môže prezentácia liekových nežiaducich účinkov či interakcií významne prispieť k priebehu ochorenia i k riziku rozvoja a progresie ďalších, kardiometabolických ochorení. Augmentované nežiaduce účinky psychofarmák sú zvyčajne predvídateľné v závislosti od dávky a farmakologických vlastností lieku. Najzávažnejšie nežiaduce účinky môžu viesť k náhlej smrti.¹⁵ Súčasťou psychofarmakoterapie je preto aktívna účasť pacienta pri liečbe. Pacient by mal byť dôkladne poučený a tiež vedieť o najdôležitejších nežiaducich účinkoch liečiv, o ich prevencii, včasnej detekcii a liečbe. Pacienti so závažnými duševnými poruchami sú „vysoko rizikovou“ populáciou, pokiaľ ide o kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Riziká je potrebné vnímať v kontexte nepochybných terapeutických účinností, klinického benefitu, znášanlivosti a bezpečnosti daného psychofarmaka vedúceho k zlepšeniu psychického a „ruka v ruke“ aj somatického stavu pri danej duševnej poruche.

Nežiaduce účinky liečiv sa môžu líšiť individuálne, podľa veku, hmotnosti, pohlavia, etnickej príslušnosti, základného a pridružených ochorení a závisia od celkového zdravotného stavu a genetickej výbavy. Môžu sa prejavovať počas iniciácie, titrácie dávok alebo ukončenia liečby psychofarmakami. Ak sa vyskytnú závažné nežiaduce účinky, môže sa prerušiť liečba, upraviť dávkovanie alebo predpísať iný liek.

Posúdenie komplexného kardiovaskulárneho rizika je potrebné vykonať u každého pacienta pred začatím liečby psychofarmakami za účelom zníženia závažných nežiaducich účinkov. Hodnotenie musí zahŕňať kompletnú anamnézu, súčasné a predchádzajúce kardiovaskulárne znaky a príznaky, užívané lieky, posúdenie potenciálnych liekových interakcií a elektrokardiogram (EKG) na posúdenie prípadných porúch vedenia alebo predĺženia intervalu QT. Monitorovanie EKG a meranie intervalu QTc by mali byť realizované podľa klinickej indikácie u všetkých pacientov, ktorým sú indikované antipsychotiká;

mnohé z nich sa užívajú nielen v akútnej fáze, ale aj v rámci udržiavacej (pokračujúcej) a profylaktickej (dlhodobej) liečby. Nežiaduce účinky a liekové interakcie, predpisovanie a dávkovanie treba pravidelne sledovať a s kritickým úsudkom starostlivo prehodnocovať podľa najnovších odporúčaní. Významné zvyšovanie dávky vyžaduje klinické prehodnotenie príznakov a aktualizované EKG. Ak je psychické ochorenie život ohrozujúce, vyššie kardiovaskulárne riziko možno akceptovať, ale vyžaduje si dôkladné sledovanie. Dostatočná aktívna spolupráca pacienta s lekárom, adherencia, môže výrazne zlepšiť dosahovanie dlhodobých terapeutických cieľov.

Účinky na srdce a krvný obeh

Psychofarmaká môžu mať rôzne vedľajšie a nežiaduce kardiovaskulárne účinky, od abnormálnej srdcovej frekvencie po srdcový infarkt alebo náhlu smrť.¹⁵ Najmä antipsychotiká zvyšujú riziko ťažkých, neraz fatálnych srdcových arytmií a náhlejšej srdcovej smrti.¹⁶ Mnohé psychofarmaká môžu vyvolať/zhoršovať artériovú hypertenziu (ako dôsledok zvýšenej arteriálnej stuhnutosti),¹⁷ ale i ortostatickú hypotenziu a synkopu, ktoré sa vyskytujú v dôsledku účinku na cievny systém (alfa-adrenergna blokáda) a spôsobujú pokles krvného tlaku.¹⁸ Ortostatická hypotenzia je najčastejším nežiaducim autonómnym vedľajším účinkom antipsychotík; spomedzi atypických antipsychotík je riziko ortostatickej hypotenzie najvyššie pri klopazíne.¹⁸ Mnohé thymostabilizátory, antipsychotiká i niektoré antidepresíva sú spojené aj s metabolickými odchýlkami, s preobezitou, obezitou, inzulínovou rezistenciou, prediabetom a diabetom, čím nepriamo zvyšujú kardiovaskulárne riziko.¹⁹ Antipsychotiká prvej i druhej generácie sú spojené nielen s metabolickými a kardiovaskulárnymi, ale aj s cerebrovaskulárnymi poruchami (blokáda periférnych dopamínerných receptorov, zvýšená aktivita sympatika), ktoré majú za následok zhoršenie kvality života a vyššiu mortalitu.²⁰ Anxiolytiká a iné psychofarmaká s anxiolytickým účinkom sa používajú na zvládanie úzkosti a súvisiacich psychických a fyzických symptómov. Keďže stres a úzkosť môžu negatívne ovplyvňovať pacientov s koronárnou chorobou srdca, liečba na zmierenie úzkosti môže napomáhať prevencii progresie kardiovaskulárnej patológie. Liečba insomnie pomocou daridorexantu, antagonistu duálneho orexínového receptora, bola hodnotená v niekoľkých predklinických a klinických štúdiách. Výsledky týchto štúdií preukázali sľubnú budúcnosť tohto lieku pri liečbe nespavosti aj u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami v porovnaní s doteraz používanými benzodiazepínovými i nebenzodiazepínovými hypnotikami.²¹ Meta-analýza z roku 2020 preukázala, že antidepresíva u pacientov po akútnom koronárnom syndróme nemali žiadny vplyv na mortalitu, ale znížili počet opakovaných hospitalizácií (pomer šanci 0,62) a u pacientov s depresiou liečba antidepresívami znížila riziko rekurentného infarktu myokardu (pomer šanci 0,45).²² U pacientov s koronárnou chorobou srdca a rekurentnou

depresívnou poruchou, stredne ťažkou až ťažkou depresívnou epizódou sa má zväziť antidepresívna liečba selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI; najmä sertralínom, escitalopramom).^{23,24} U pacientov so srdcovým zlyháváním a unipolárnou depresiou (veľkou depresívnou poruchou) sa SSRI, inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a tricyklické antidepresíva (TCA) neodporúčajú.^{25,26} Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu interferujú s metabolizmom sérotonínu v krvných doštičkách, preto ich použitie môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Sérotonínový syndróm je život ohrozujúci stav, ktorý je spôsobený sérotonínovým preťažením v centrálnom a periférnom nervovom systéme a spôsobuje autonómnú nestabilitu a kardiovaskulárne abnormality. Pri liečbe ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) môže dôjsť k hypertenznej kríze i k akútnemu koronárnemu syndrómu po požití určitých liekov, ako je pseudoefedrín, alebo potravín bohatých na tyramín.¹⁸ Čo sa týka nootropík, ľudia s kardiovaskulárnymi ochoreniami by nemali užívať guaranu (*Paullinia cupana*) pre pomerne vysoký obsah kofeínu, podobne ako ženšen (*Panax ginseng*) a eleuthero (*Eleutherococcus senticosus*), ktoré sú kontraindikované u pacientov s hypertenziou.²⁷ Rhodiola (*Rhodiola rosea*) sa neodporúča pacientom so súčasnou bipolárnou afektívnou poruchou a psychózami, podobne ako dihydroergotoxín.²⁷ Psychostimulancia a návykové psychoaktívne látky, konkrétne kokaín, vedú k významnému zvýšeniu srdcovej frekvencie a krvného tlaku, významne zvyšujú spotrebu kyslíka v myokarde a zároveň znižujú prísun kyslíka prostredníctvom koronárnej vazokonstrikcie, čím spôsobujú systolickú a diastolickú dysfunkciu, arytmie (predlžujú intervaly PR, QRS a QT) a aterosklerózu, a tak sa spájajú s mnohými kardiovaskulárnymi ochoreniami, vrátane infarktu myokardu, srdcového zlyhania, kardiomyopatií, arytmií, disekcie aorty a endokarditídy.²⁷ Ku kognitívam patria inhibítory acetylcholinesterázy donepezil, rivastigmin a galantamín a antagonist receptora N-metyl-D-aspartátu (NMDA) memantín. Najmä liečba inhibítormi acetylcholinesterázy je spojená so zvýšeným rizikom synkopy a bradykardie.²⁸

Abnormality srdcovej repolarizácie a arytmie

Mnohé psychofarmaká sú spojené s odchýlkami EKG. Najčastejšími srdcovými nežiaducimi účinkami sú mierna bradykardia, srdcové bloky, tachykardia, ortostatická hypotenzia a závažné zmeny vedenia, ktoré sa na EKG prejavajú ako predĺžené intervaly PR, QRS a QT (QTc) a zmeny repolarizácie (ST-segment, sploštenie alebo inverzia T-vlny).²⁹ Najmä antipsychotiká majú elektrofyziologické vlastnosti predlžovania repolarizácie komôr. Predĺženie QT-intervalu môže spôsobiť ventrikulárnu arytmiu nazývanú torsades de pointes (kardiotoxické torsadogénne riziko), následná závažná polymorfna ventrikulárna fibrilácia je spojená s vysokým rizikom

náhlej srdcovej smrti.³⁰ Môže k nim dôjsť najmä pri liečbe tioridazínom, mezoridazínom, chlórpromazínom, pimo- zidom, sertindolom, zotepínom, haloperidolom (najmä intravenóznym), ziprasidónom, kvetiapiínom, amisulpiridom, viacerými TCA a SSRI (citalopram, fluoxetín, paroxetín) či SNRI (venlafaxín).^{29–31} Prevalencia liekových interakcií predlžujúcich interval QT u psychiatrických pacientov je 42 % (95 % CI, 21 –66 %); súvisí najmä so zvyšujúcim sa vekom, polymorbiditou a polyfarmáciou.³² Predĺženiu intervalu QT možno predchádzať neprekračovaním odporúčanej dávky, vyhýbaním sa použitiu u rizikových pacientov, rutinným vykonávaním EKG pred začatím a po zvýšení dávky. Tachykardia sa vyskytuje predovšetkým v dôsledku anticholinergných vlastností antipsychotík; môžu ju spôsobiť klopazín, TCA, IMAO a antiparkinsoniká.²⁹ Bradykardia môže byť spôsobená SSRI, lítom a inhibítormi cholinesterázy; srdcové blokády môžu byť spôsobené najmä TCA.²⁹ Repolarizačné zmeny (ST-segment, zmeny T-vlny) môžu byť spôsobené tioridazínom a chlórpromazínom.²⁹ Pri psychofarmakologickej liečbe pacientov so srdcovými arytmiami sa preto musia starostlivo zväziť všetky známe liekové interakcie a ich možné dôsledky.

Ochorenia srdcového svalu

Užívanie psychofarmák (najmä antipsychotík) môže priamo i nepriamo (metabolickými cestami) súvisieť s rozvojom a progresiou myokarditídy, perikarditídy a kardiomyopatie. Kardiomyopatia môže byť spôsobená klopazínom, risperidónom, chlórpromazínom a haloperidolom.²⁹ Atypické antipsychotikum klopazín, ktoré sa využíva najmä v liečbe rezistentnej psychózy, má viacero nežiaducich účinkov, medzi ktoré okrem kardiomyopatie patrí aj myokarditída; obe sú potenciálne reverzibilnými komplikáciami.³³ Prezentácia myokarditídy i perikarditídy môže zahŕňať nešpecifické symptómy až po ťažké poškodenie ľavej komory, pľúcny edém, kardiogénny šok a smrť; tieto komplikácie sa zvyčajne vyskytujú v priebehu týždňov až mesiacov po začatí užívania lieku.^{29,33} Aj keď je kardiomyopatia menej častá, môže mať dlhodobé následky, vrátane dilatácie ľavej komory a chronického srdcového zlyhávania, zvyčajne v priebehu mesiacov od iniciácie antipsychotickej liečby.^{29,33} Pacienti s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením by preto mali byť starostlivo vyšetrení pred začatím akejkoľvek antipsychotickej liečby.

Optimalizácia manažmentu kardiovaskulárnych rizík

V záujme znižovania kardiovaskulárneho rizika a prevencie kardiovaskulárnych komplikácií v psychiatrii je dôležité, aby sa pokrok dosiahol vo viacerých úrovniach – od systémov zdravotnej starostlivosti cez zdravotníckych pracovníkov, jednotlivcov až po výskum a transláciu jeho najnovších

výsledkov do klinickej praxe. V rámci systémov zdravotnej starostlivosti je potrebné vytvárať multidisciplinárne tímy odborníkov (napr. psychiatrov, psychologov, kardiológov, diabetológov, obezitológov, endokrinológov) s využitím spoločnej klinickej podpory rozhodovania, s využitím systémov elektronických zdravotných záznamov na koordináciu starostlivosti medzi multidisciplinárnymi tímami. Pre zdravotníckych pracovníkov je dôležité začleniť skríning a liečbu porúch duševného zdravia do starostlivosti o srdcové a chronické ochorenia, zapojiť jednotlivcov po srdcovej príhode a ich rodinných príslušníkov do komunikácie a spolurozhodovania o liečbe. Pre pacientov so závažnými poruchami duševného zdravia a už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo jeho rizikovými faktormi je významné zväziť predpisovanie psychofarmakologickej liečby s nižším kardiovaskulárnym rizikom, pričom treba zväziť všetky klinické prínosy a potenciál nežiaducich účinkov. Podobne dôležité je zväziť aj možné interakcie medzi predpísanými liekmi na srdcové choroby a predpísanými psychofarmakami. Napokon, v neposlednom rade je dôležité a prínosné pravidelne monitorovať výsledky kardiovaskulárneho zdravia a rizikové faktory a v prípade potreby upravovať dávky liekov. Jednotlivci by sa mali naučiť rozpoznávať príznaky porúch duševného zdravia a srdcových chorôb, rozprávať sa a diskutovať so svojimi zdravotníckymi pracovníkmi o možných srdcových ochoreniach v súvislosti s psychickou poruchou a jej liečbou, zistiť, ktoré stavy zvyšujú riziko srdcových ochorení, a dodržiavať zdravý životný štýl za účelom prevencie.

K cieľom budúceho výskumu patrí objasniť úlohu sociálnych determinantov zdravia pri zlepšovaní spoločných výsledkov duševného a kardiovaskulárneho zdravia, pochopiť súvislosť a vplyv duševného zdravia na prevenciu a liečbu srdcových chorôb a ich rizikových faktorov, objasniť biologické cesty medzi poruchami duševného zdravia a kardiovaskulárnymi ochoreniami, ktoré majú významné klinické implikácie pre strednodobé a dlhodobé výsledky (napr. chronický zápal, srdcová reaktivita, variabilita srdcovej frekvencie, kalcifikácia koronárnej artérie a i.), analyzovať vplyv emocionálnej pohody (t. j. stavu, pri ktorom ľudia chápu a zvládajú svoje emócie prostredníctvom dosiahnuteľných cieľov, pozitívnych vzťahov a zodpovedného rozhodovania) na duševné a fyzické zdravie, rozšíriť tradičné hodnotenia rizika srdcových chorôb o poruchy duševného zdravia a vyvinúť platné a spoľahlivé nástroje skríningu, ktoré pomôžu identifikovať zraniteľné skupiny obyvateľstva.

Psychosociálne intervencie v starostlivosti o duševné a kardiovaskulárne zdravie

Psychosociálny stres je spojený, v závislosti od dávky, s rozvojom a progresiou aterosklerotickej kardiovaskulárnej choroby, nezávisle od konvenčných rizikových faktorov a pohlavia. Zahŕňa symptómy stresu (symptómy psychických porúch), ako aj stresory (napr. osamelosť, kritické životné udalosti). Naopak

indikátory duševného zdravia, ako je optimizmus a silný zmysel pre cieľ, sú spojené s nižším rizikom.³⁴ Psychosociálny stres má priame biologické účinky, ale tiež vysoko koreluje so socioekonomickými a behaviorálnymi rizikovými faktormi (napr. fajčenie, slabá adherencia k liečbe).^{35,36} Vzhľadom na kauzálny význam stresu u pacientov s aterosklerotickou kardiovaskulárnou chorobou, mnohé usmernenia odporúčajú skríning psychologického stresu u pacientov s týmto ochorením.^{2,37} Rutinný skríning depresie u pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom a následná vhodná liečba depresie môžu zlepšiť dlhodobé výsledky kardiovaskulárneho zdravia.³⁸ Niekoľko observačných štúdií naznačuje, že liečba alebo remisia depresie znižuje riziko kardiovaskulárnych ochorení.^{2,39,40} Liečba duševných porúch účinne znižuje symptómy stresu a zlepšuje kvalitu života. Ku kľúčovým psychosociálnym intervenciám v starostlivosti o duševné i kardiovaskulárne zdravie patrí:⁴¹

- Simultánne psychosomatické diagnostické hodnotenie: aspoň jeden z piatich pacientov má duševnú poruchu, ktorá sa zvyčajne prezentuje somatickými príznakmi (napr. zovretia na hrudníku, dychová nedostatočnosť). Lekári by mali diferenciálne diagnosticky posudzovať tak somatické, ako aj emocionálne príčiny symptómov.
- Skríning: odporúča sa skríning depresie, úzkosti, insomnie (napr. dotazník PHQ-9 o zdravotnom stave pacienta).
- Identifikácia stresorov: jednoduché otázky o významných stresoroch (práca, finančné problémy, rodinné problémy, samota, stresové udalosti).
- Potreba podpory duševného zdravia: otázky a eventuálna motivácia pacienta k psychoterapii či inej službe v rámci skvalitňovania duševného zdravia.

Na individuálnej úrovni:⁴¹

- Pacienti s duševnými poruchami potrebujú zvýšenú pozornosť a podporu na lepšie dodržiavanie pozitívnych zmien životného štýlu a psychofarmakoterapie.⁴²
- U pacientov s aterosklerotickou kardiovaskulárnou chorobou a duševnými poruchami sa odporúča duševná starostlivosť založená na dôkazoch a interdisciplinárna spolupráca.^{2,36,43}
- U pacientov s aterosklerotickou kardiovaskulárnou chorobou a stresom je potrebné zvážiť psychoterapeutické vedenie za účelom lepšieho zvládania stresu, jeho symptómov a zlepšenia kardiovaskulárnych výsledkov.⁴⁴⁻⁴⁶
- U pacientov s koronárnou chorobou srdca a rekurentnou depresívnou poruchou, stredne ťažkou až ťažkou depresívnou epizódou sa má zvážiť antidepresívna liečba SSRI.^{23,24}
- U pacientov so srdcovým zlyhávaním a unipolárnou depresiou sa SSRI, SNRI a TCA neodporúčajú.^{25,26}

Úpravy životného štýlu, ako je napr. odvykanie od fajčenia,⁴⁷ pravidelná aeróbna fyzická aktivita⁴⁸ a zdravé stravovanie,⁴⁹ môžu znížiť riziko kardiovaskulárnych ochorení i zlepšiť

duševné zdravie. Najvýznamnejší efekt s porovnateľnou i väčšou intenzitou účinku ako pri antidepresívnej liečbe porúch nálady a úzkosti bol pozorovaný pri odvykaní od fajčenia, ktoré zmiernilo depresiu, úzkosť a stres a zlepšilo náladu a kvalitu života v porovnaní s pokračovaním vo fajčení.⁴⁷ Observačné štúdie naznačujú, že liečba alebo remisia depresívnych porúch znižuje riziko kardiovaskulárnych ochorení.^{2,40} Psychologické intervencie pri koronárnej chorobe srdca môžu znížiť srdcovú mortalitu o 21 % (pomer rizika 0,79; 95 % CI, 0,63 – 0,98) a zmierniť psychické symptómy.⁴³ Psychoterapia zameraná na kognitívno-behaviorálne zvládanie stresu v štúdii SUPRIM počas priemerných 94 mesiacov sledovania znížila o 41 % mieru fatálnych a nefatálnych prvých rekurentných kardiovaskulárnych ochorení (pomer rizika 0,59; 95 % CI, 0,42 – 0,83; $p = 0,002$) a o 45 % redukovala výskyt recidivujúcich akútnych infarktov myokardu (pomer rizika 0,55; 95 % CI, 0,36 – 0,85; $p = 0,007$) v porovnaní s referenčnou skupinou.⁴⁴ V intervenčnej štúdii SWITCHD psychosociálna skupinová intervencia zameraná na vzdelávanie o rizikových faktoroch, technikách relaxačného tréningu, metódach sebamonitorovania a kognitívnej reštrukturalizácie s dôrazom na zvládanie stresu z rodiny a práce, starostlivosť o seba a dodržiavanie klinických odporúčaní významne znížila mortalitu a predĺžila život žien s koronárnou chorobou srdca nezávisle od iných prognostických faktorov (pomer šanci 0,33; 95 % CI, 0,15 – 0,74; $p = 0,007$).⁴⁵ Čo sa týka psychofarmakoterapie pacientov s koronárnou chorobou srdca a depresívnou poruchou, liečba SSRI významne redukovala symptómy depresie, znížila mieru opakovanej hospitalizácie pre koronárne ochorenie (pomer rizika 0,63; 95 % CI, 0,46 – 0,86) i mortality zo všetkých príčin (pomer rizika 0,56; 95 % CI, 0,35 – 0,88).²³ V randomizovanej kontrolovanej štúdii dospelých s depesiou po nedávnom akútnom koronárnom syndróme 24-týždňová liečba escitalopramom (SSRI) v porovnaní s placebom viedla po vyše 8-ročnom sledovaní k nižšiemu riziku závažných nežiaducich srdcových príhod (pomer rizika 0,69; 95 % CI, 0,49 – 0,96; $p = 0,03$).²⁴ Čo sa týka nežiaducich účinkov psychofarmakoterapie, u pacientov so srdcovým zlyhaním sa antidepresíva spájajú so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej mortality i mortality zo všetkých príčin (pomer rizika 1,27).²⁵ Preto pacienti s aterosklerotickou kardiovaskulárnou chorobou a komplexnými duševnými poruchami, ktorí potrebujú psychofarmakoterapiu, vyžadujú interdisciplinárnu spoluprácu.

Záver

Odporúčania a algoritmy pre liečbu psychických porúch sa neustále vyvíjajú, pričom sa uplatňujú kritéria medicíny založenej na dôkazoch, ktorá je vedou a umením súčasne. Ich aplikácia neraz relatívne klesá so stúpajúcou atypickosťou liečenej poruchy a stúpa úmerne s hĺbkou vzdelania a rozvíjajúcimi sa vlohami nadaného lekára obohatenými o klinickú skúsenosť.

Faktory, ktoré zvažujeme pri výbere konkrétneho psychofarmaku, by mali zohľadňovať prítomnosť nemodifikovateľných a modifikovateľných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Základným predpokladom účinného znižovania kardiovaskulárnej morbidity a mortality v psychiatrii je včasná diagnostika a efektívna, bezpečná individualizovaná terapia s požadovanou úrovňou znášanlivosti, ktorá je nevyhnutnou pre trvalo udržateľnú adhérenciu pri liečbe duševných porúch.

LITERATÚRA

- Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, Erlangsen A. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. *J Intern Med* 2020;287:558–568.
- Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020;41:1687–1696.
- Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334–341.
- Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:136–145.
- Rossum DC, Hooker SA, O'Connor PJ, et al. Cardiovascular Risk for Patients With and Without Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Bipolar Disorder. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e021444.
- Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:195–201.
- Jacob L, Haro JM, Koyanagi A. Post-traumatic stress symptoms are associated with physical multimorbidity: Findings from the Adult Psychiatric Morbidity Survey 2007. *J Affect Disord* 2018;232:385–392.
- Jakovljević M. How to increase treatment effectiveness and efficiency in psychiatry: creative psychopharmacotherapy – part 1: definition, fundamental principles and higher effectiveness polypharmacy. *Psychiatr Danub* 2013;25:269–273.
- Abed MA, Kloub MI, Moser DK. Anxiety and adverse health outcomes among cardiac patients: a biobehavioral model. *J Cardiovasc Nurs* 2014;29:354–363.
- Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry* 2017;4:320–329.
- Pino EC, Zuo Y, Borba CP, et al. Clinical depression and anxiety among ST-elevation myocardial infarction hospitalizations: Results from Nationwide Inpatient Sample 2004–2013. *Psychiatry Res* 2018;266:291–300.
- Davidson S, Judd E, Jolley D, et al. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:196–202.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078–3084.
- Carreiro SV, Martins RR, De Carvalho A. [Psychotropic drugs and sudden death]. *Acta Med Port* 2006;19:151–164.
- Attard A, Stanniland C, Attard S, et al. Brugada syndrome: should we be screening patients before prescribing psychotropic medication? *Ther Adv Psychopharmacol* 2022;12:20451253211067017.
- Fiedorowicz JG, Coryell WH, Rice JP, et al. Vasculopathy related to manic/hypomanic symptom burden and first-generation antipsychotics in a sub-sample from the collaborative depression study. *Psychother Psychosom* 2012;81:235–243.
- Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, et al. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:704281.
- Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I, et al. Management of adverse effects of mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:603.
- Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs* 2013;27:249–257.
- Sarathi Chakraborty D, Choudhury S, Lahiry S. Daridorexant, a Recently Approved Dual Orexin Receptor Antagonists (DORA) in Treatment of Insomnia. *Sleep Sci* 2023;16:256–264.
- Sweda R, Siontis GCM, Nikolakopoulou A, et al. Antidepressant treatment in patients following acute coronary syndromes: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020;7:3610–3620.
- Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:972–979.
- Kim JM, Stewart R, Lee YS, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:350–358.
- He W, Zhou Y, Ma J, et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2020;25:919–926.
- Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2683–2693.
- Malik M, Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients* 2022;14:3367.
- Howes LG. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Saf* 2014;37:391–395.
- Potočnjak I, Degoricija V, Vukičević Boudoin D, et al. Cardiovascular side effects of psychopharmacologic therapy. *Int J Cardiol* 2016;219:367–372.
- Poluzzi E, Raschi E, Koci A, et al. Antipsychotics and Torsadogenic Risk: Signals Emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Drug Safety* 2013;36:467–479.
- Spindler C, Papageorgiou K, Grohmann R, et al. Cardiological changes during antidepressant treatment with SSRIs compared to other classes of antidepressants. A drug surveillance report of German speaking countries between 1993 and 2010. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18:pyu080.
- Ramasubbu SK, Mishra A, Mandal S. Prevalence of QT-Prolonging Drug-Drug Interactions in Psychiatry: A Systematic Review and Meta Analysis. *J Pharm Pract* 2022;8971900221121371.
- Curto M, Girardi N, Lionetto L, et al. Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:68.
- Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:100–110.
- Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2016;90:10–32.
- Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol* 2019;108:1175–1196.
- Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1827–1845.
- Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med* 2021;51:964–974.
- Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, et al. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2015;78:123–129.
- Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, et al. Depression Treatment and Health Status Outcomes in Young Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation* 2017;135:1762–1764.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
- Barber S, Thornicroft G. Reducing the Mortality Gap in People With Severe Mental Disorders: The Role of Lifestyle Psychosocial Interventions. *Front Psychiatry* 2018;9:463.
- Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd002902.
- Gulliksson M, Burell G, Vessby B, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134–140.

Kardiovaskulárne nežiaduce účinky mnohých psychofarmák môžu byť pre pacientov terapeuticky prospešné alebo škodlivé. Tieto účinky sa líšia v závislosti od účinnosti lieku. Jedným z hlavných problémov psychofarmakoterapie ostáva variabilita terapeutických účinkov, a to aj pri vhodnej psychofarmakologickej liečbe. Cieľom by preto malo byť dosiahnutie najnižšieho rizika a najvyššej účinnosti účinnej látky v súlade so zavedenými terapeutickými postupmi.

45. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, et al. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
46. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation* 2016;133:1341–1350.
47. Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
48. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD004366.
49. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci* 2017;20:161–171.

ADRESA PRE KOREŠPONDENCIU

MUDr. Dagmar Breznoščáková, Ph.D. M. R. Štefánika 2427, 093 01 Vranov n. Topľou

MUDr. Dagmar Breznoščáková, Ph.D.

Je absolventkou študijného odboru všeobecné lekárstvo na Lekárskej fakulte Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach. Špecializačné vzdelávanie v špecializačnom odbore psychiatria úspešne zakončila dvoma atestačnými skúškami. Je krajskou odborníčkou pre psychiatriu MZ SR, predsedníčkou Psychofarmakologickej sekcie Slovenskej psychiatrickej spoločnosti, členkou Rady Európy CPT za Slovenskú republiku, výkonnou riaditeľkou občianskeho združenia ODOS – Košice na princípe štvorpartity: pacienti – profesionáli – príbuzní – verejnosť. Prednáša a publikuje vo svojom odbore so zameraním na afektívne a úzkostné poruchy, najmä na bipolárnu afektívnu poruchu, komorbiditu duševných porúch a na psychosomatické súvislosti, prednáša na Lekárskej, Právnickej a Filozofickej fakulte Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach a na Pedagogickej fakulte PU v Prešove. Hovorí plynule anglicky. Je (spolu)autorkou viac ako 160 odborných a vedeckých publikácií a kapitol v zahraničných aj domácich periodikách, je autorkou psychoedukačných príručiek pre pacientov a ich príbuzných, je držiteľkou ceny za najlepšiu originálnu prácu v časopise *Psychiatria pre prax* a osobnosťou v biografickej encyklopédii slovenských osobností *Who is Who*. Pracuje v Centre pre psychické funkcie, Crystal Comfort s.r.o. vo Vranove nad Topľou a na Ústave sociálnej a behaviorálnej medicíny, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta.

Prof. MUDr. Mária Pallayová, Ph.D.

Je absolventkou študijného odboru všeobecné lekárstvo na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. Špecializačné vzdelávanie v špecializačných odboroch všeobecné lekárstvo, diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy úspešne zakončila atestačnými skúškami. Od roku 2022 absolvuje špecializačné vzdelávanie v odbore psychiatria. V roku 2013 habilitovala na docentku a v roku 2023 bola vymenovaná za profesorku v odbore normálna a patologická fyziológia. Pracuje na Ústave lekárskej fyziológie, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta a na I. psychiatrickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach. Venuje sa klinickému a aplikovanému výskumu aktuálnych a interdisciplinárnych problémov v diabetológii, obezitológii, psychiatrii, spánkovej medicíne a v oblasti normálnej a patologickej fyziológie; pregraduálnej a postgraduálnej výučbe na Lekárskej fakulte; spolugarantovaniu doktorandského študijného programu, habilitačného konania a inauguračného konania v odbore normálna a patologická fyziológia; publikačnej a recenznej činnosti v národných a medzinárodných časopisoch a vo výskumných grantových agentúrach. Je lekárkou v odboroch všeobecné lekárstvo, diabetológia, spánková medicína, psychiatria, získala početné národné a medzinárodné ocenenia; absolvovala zahraničné výskumné pobyty na špičkových svetových univerzitách (Johns Hopkins University, Weill Cornell Medicine a iné).

Komentář k článku

Kardiovaskulárne riziko v psychiatrii

Jiří Masopust

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

V článku je uvedeno, že nemocní se závažnými duševními poruchami (SMI) mají významně vyšší riziko somatické morbidity a mortality ve srovnání s obecnou populací. Délka jejich života je ve srovnání se zbytkem populace zkrácena o 15–20 let. Celková mortalita je dva- až třikrát vyšší než v obecné populaci. Nejčastější příčinou mortality jsou kardiovaskulární a respirační onemocnění.

Mezi příčiny tohoto stavu patří určitá vrozená dispozice pacientů se SMI k metabolickým, imunitním a endokrinním abnormalitám již v počátku onemocnění. Dalším důvodem jsou příznaky a projevy onemocnění (negativní příznaky, kognitivní příznaky, nedostatečný náhled, nespolupráce, chronický stres) a také nezdravý životní styl spojený s nedostatkem pohybu, špatným stravováním a kouřením, případně abúzem alkoholu a drog. Problémem je snížená dostupnost zdravotní péče pro pacienty se závažnou duševní poruchou. Tito lidé jsou méně často vyšetřováni a léčeni pro tělesné obtíže než obecná populace, nezdá se, že jsou léčeni pro somatické poruchy až při ohrožení na životě. Posledním z rizikových faktorů je podávání psychofarmak – antipsychotik, ale i antidepressiv, stabilizátorů nálady či

jejich kombinací, z nichž řada má negativní vliv na tělesné zdraví pacientů.

Z uvedených důvodů je nutné monitorování tělesného zdraví pacientů se schizofrenií. Vyšetření nemusí provádět sám psychiatr, ale měl by znát sledované parametry v určených intervalech alespoň z komunikace s praktickým lékařem, internistou či jinými specialisty a podílet se na koordinaci monitorování. Ke zlepšení tělesného zdraví může přispět i vhodná léčba základního onemocnění – např. negativních a kognitivních příznaků a zvýšení úrovně funkčních schopností. Psychiatrická společnost ČLS JEP zařadila do svých doporučených postupů kapitulu Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Aktualizovanou verzi lze najít na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz>. Dokument obsahuje mj. postup pro stanovení 10letého kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2). Zde je nutné upozornit na důležitou roli praktických lékařů a jejich vzájemnou spolupráci s ambulantními psychiatry, bez níž se komplexní péče o psychiatrické pacienty v dnešní době neobejde.

ADRESA PRO KORESPONDENCI

Prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D. Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: masopustj@fhk.cuni.cz

Prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.

Jiří Masopust se během studia na LF UK v Hradci Králové zajímal o obor psychiatrie a docházel na místní Psychiatrickou kliniku, kam po ukončení studia nastoupil v roce 1999 jako sekundární lékař. Od roku 2002 navíc působil jako odborný asistent Katedry psychiatrie. Postupně vedl obě uzavřená oddělení kliniky i ambulanci a podílel se na založení poradny pro léčbu psychóz. Postgraduální studium ukončil v roce 2009, o čtyři roky později habilitoval v oboru psychiatrie a profesorem psychiatrie na UK byl jmenován v roce 2018. Od roku 2013 byl zástupcem přednosty pro výuku a výzkum na Psychiatrické klinice LF UK a FN Hradec Králové, od roku 2022 je přednostou kliniky. Přechodně působil v poradně pro poruchy paměti na Neurologické klinice FN Hradec Králové. Jako výzkumník se v letech 2015–2018 podílel na projektech Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech. Těžištěm odborného zájmu Jiřího Masopusta je komplexní léčba schizofrenie, sledování somatického zdraví (zejména kardiometabolického rizika) nemocných se závažnými duševními poruchami, psychofarmakologie a neuropsychiatrie. Je členem oborových rad doktorského studia na několika univerzitách, oponentem dizertačních a habilitačních prací. V letech 2017–2018 byl Jiří Masopust předsedou České neuropsychofarmakologické společnosti, v jejímž výboru pracuje dlouhodobě. Je členem redakční rady časopisu Česká a slovenská psychiatrie a recenzentem našich i zahraničních odborných časopisů. Publikoval v domácích i zahraničních periodikách, 37 prací v časopisech s IF; H-index 13, počet citací dle WoS 470. Za publikované výsledky získal několik prestižních ocenění (např. opakované Národní psychiatrická cena profesora Vladimíra Vondráčka, cena České neuropsychofarmakologické společnosti).

4.3.3 *Výskyt depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením*

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar- KAMENICKÁ, Lenka: *Výskyt depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením.* Psychiatria pre prax. ISSN 1335-9584. Roč. 14, č. 4 (2013), s. 164-167.

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (80%) - KAMENICKÁ, Lenka (20%)

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 80 % - výber a identifikácia subjektov, informovaný súhlas, analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Vzťah medzi depresívnou poruchou a kardiovaskulárnymi ochoreniami je obojsmerný i dvojsmerný. S rastúcou prevalenciou oboch ochorení sa preto táto problematika stáva vysoko aktuálnou a je predmetom intenzívneho výskumu. Cieľom predloženej štúdie bolo zistiť longitudinálny výskyt depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami pri dvoch meraniach s dvojmesačným odstupom. Boli použité Zungova škála depresie a Beckov dotazník úzkosti. Priemerný vek účastníkov štúdie bol 64 rokov; prvého merania sa zúčastnilo 50 a druhého merania 40 subjektov. Známky depresie pri prvom meraní boli prítomné u 9 (18%) pacientov, pri druhom meraní u 16 (40%) zúčastnených, z ktorých viac ako 20% malo kardiovaskulárnu komorbiditu. Známky úzkosti pri prvom meraní vykazovalo 31 (62 %) a pri druhom meraní 25 (63 %) pacientov. Skóre úzkosti štatisticky významne pozitívne korelovalo s indexom depresie pri prvom meraní ($P = 0,024$; $r = 0,35$). Výsledky naznačujú, že depresívna symptomatika je vysoko prevalentná u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a s odstupom času narastá, čo by mohlo poukazovať na užšiu potrebu spolupráce kardiológa a psychiatra i psychológa.

Výskyt depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením

MUDr. Dagmar Breznoščáková, Ph.D., Lenka Kamenická

Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach

Súvislosť medzi psychickými poruchami a kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO) je dnes už plne akceptovaná. Máme k dispozícii viacero presvedčivých dôkazov o tom, že depresia je nezávislým rizikovým faktorom ako pre rozvoj KVO, tak pre zhoršenie prognózy už existujúceho KVO, čím sa podieľa na vzostupe následnej úmrtnosti. Niektoré príznaky depresie a úzkosti súvisia so zhoršenými kardiovaskulárnymi parametrami viac než ostatné.

Cieľom nášho sledovania bolo zistiť výskyt depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s KVO. Priemerný vek pacientov bol 64 rokov. Na účely sledovania bola použitá Zungova škála depresie a Beckov dotazník úzkosti. Výskumné dáta sa zbierali v dvoch cykloch. Na opis demografických a klinických premenných bola použitá opisná štatistika a na zisťovanie súvislosti medzi depresiou a úzkosťou jednoduchá lineárna regresia. Celkový počet pacientov, ktorí vyplnili Zungovu škálu depresie pri 1. meraní bol 50. Priemerný SDS index bol 41,08 (SD = 9,06). Deväť pacientov (18 %) dosiahlo SDS index ≥ 50 , t. j. že u nich boli prítomné známky depresie. Pri 2. meraní vyplnilo dotazník len 40 pacientov. Priemerný SDS index bol 49,18 (SD = 12,44). SDS index ≥ 50 dosiahol 16 (40 %) pacientov. Nastolená hypotéza, že výskyt depresie u pacientov s KVO bude vyšší ako 20 %, sa potvrdila pri 2. meraní. Priemerné skóre úzkosti bolo pri 1. meraní 9,14 (SD = 7,19), pri 2. meraní 10,33 (SD = 8,45). Znamky úzkosti (skóre ≥ 7) vykazovalo pri 1. meraní 31 pacientov (62 %), pri 2. meraní 25 (63 %) pacientov. Zistili sme, že medzi SDS indexom depresie a skóre úzkosti pri 1. meraní sa potvrdila lineárna závislosť na hladine významnosti $p = 0,024$ (korelačný koeficient $r = 0,35$). Rovnako sa potvrdila lineárna závislosť medzi rozdielom v SDS indexe medzi 1. a 2. meraním a rozdielom v skóre úzkosti medzi 1. a 2. meraním ($p < 0,01$; $r = 0,60$). Medzi limitujúce faktory môžeme zaradiť malý súbor, neúplnú návratnosť dotazníkov s odstupom času, použitie len sebaopisovacích dotazníkov, pomerne vysoký vek pacientov s komorbiditou viacerých somatických ochorení, malé zastúpenie pacientov po akútnom koronárnom syndróme a chýbanie kardiovaskulárnych parametrov (s výnimkou TK), podľa ktorých by sme posúdili stav pacientov z kardiovaskulárneho hľadiska. V našom sledovaní sme potvrdili depresívnu symptomatiku u pacientov s KVO (18 – 40 %) a taktiež výskyt anxiózných príznakov (63 %), ktoré s odstupom času lineárne narastajú s depresívnymi príznakmi, čo by mohlo naznačovať užšiu potrebu spolupráce kardiológa a psychiatra, či psychológa.

Kľúčové slová: depresia, úzkosť, kardiovaskulárne ochorenia.

The incidence of depressive and anxiety symptoms in patients with cardiovascular disease

The link between psychological factors and cardiovascular disease (CVD) is now fully accepted. We have a number of compelling evidence that depression is an independent risk factor for the development of CVD as well as for worsening prognosis existing CVD, which is involved in the subsequent rise in mortality. Some of the symptoms of depression and anxiety associated with impaired cardiovascular parameters more than others.

The aim of our following was to determine the incidence of depressive and anxiety symptoms in patients with CVD. Median age was 64 years. For the purpose of following was used Zung Depression Rating Scale and Beck Anxiety Inventory. The research data were collected in two cycles. To describe the demographic and clinical variables was used descriptive statistics and to identify the link between depression and anxiety simple linear regression. The total number of patients who filled Zung Depression Rating Scale at first measurement was 50. The mean SDS index was 41.08 (SD = 9.06). Nine patients (18%) were SDS index ≥ 50 , that they were present signs of depression. In the second measurement completed the questionnaire only 40 patients. The mean SDS index was 49.18 (SD = 12.44). SDS index ≥ 50 has reached 16 (40%) patients. Raised the hypothesis that the incidence of depression in patients with CVD is higher than 20%, was confirmed at second measurement. The average score was anxious at first measurement of 9.14 (SD = 7.19), the second measurement of 10.33 (SD = 8.45). Signs of anxiety (score ≥ 7) showed for the first measurement of 31 patients (62%) in 2 measurement 25 (63%) patients. We found that the SDS index of depression and anxiety scores at 1 measurement confirmed the linear dependence on the significance level of $p = 0.024$ (correlation coefficient $r = 0.35$). It also confirmed a linear relationship between the difference in the SDS index between 1 and 2 measuring a difference in anxiety scores between 1 and 2 measurement ($p < 0.01$, $r = 0.60$). Among the limiting factors can include small file, an incomplete return questionnaires with the passage of time, use only selfassessment questionnaires, relatively high average age of patients with multiple co-morbid somatic illnesses, small proportion of patients after acute coronary syndrome and absence of cardiovascular parameters (except blood pressure), according to which we should consider the cardiovascular status of patients perspective. In our following we have confirmed depressive symptomatology in patients with CVD (18-40%) and also the occurrence of anxiety symptoms (63%), which in hindsight linearly increasing with depressive symptoms, which could indicate the need for closer cooperation cardiologist and a psychiatrist or psychologist.

Key words: depression, anxiety, cardiovascular diseases.

Psychiatr. prax; 2013; 14(4): 164–167

Úvod

Poruchy nálady sú jednou z najčastejších duševných porúch a z celoživotného hľadiska postihujú takmer pätinu populácie. Jednoročná prevalencia afektívnych porúch sa v Európe pohybuje medzi 3 – 10 % (1). Depresívna porucha je štvrtým najčastejším ochorením vôbec (2) a počas života postihne 10 – 30 % ľudí (3).

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) patria na popredné miesto, čo sa týka celosvetovej morbidity a mortality obyvateľstva. Predstavujú hlavnú príčinu smrti už nielen v rozvinutých krajinách, ale dokonca celosvetovo (4).

Pre rastúcu prevalenciu depresie a KVO v populácii sa problematika ich vzájomného vzťahu stala veľmi aktuálnou a v súčasnosti sa ňou zaoberá mnoho vedcov. Súvislosť medzi psychickými poruchami a KVO je dnes už plne akceptovaná. Je dokázané, že depresia môže byť ako príčinou, tak aj následkom kardiovaskulárnych ochorení (5).

Depresia, úzkosť a KVO

Dnes máme k dispozícii viacero presvedčivých dôkazov o tom, že depresia je nezávislým rizikovým faktorom ako pre rozvoj KVO, tak pre zhoršenie prognózy už existujúceho KVO, čím sa podieľa na vzostupe následnej úmrtnosti. V multicentrickej štúdii INTERHEART (6) boli stres a depresia preukázanými rizikovými faktormi pre vznik prvého infarktu myokardu u predtým neliečených jedincov pre psychické ťažkosti. V jednej z meta-analýz (7) sa preukázalo, že pacienti s depresívnou poruchou majú takmer dvojnásobne zvýšené riziko srdcových príhod v porovnaní s rizikom vyplývajúcim z tradičných rizikových faktorov, ako je dyslipidémia, diabetes a hypertenzia (8). Frasure-Smith a Lespérance (9) konštatujú, že u pacientov s preexistujúcim KVO zvyšuje depresívna porucha riziko úmrtia až 4-násobne.

Prevalencia depresie po akútnom infarkte myokardu (IM) je pomerne vysoká. Uvádza sa, že asi 20 % pacientov po IM trpí depresiou a až 40 % pacientov vykazuje aspoň jeden symptóm depresie (10). V rámci ischemickej choroby srdca sa prevalencia depresie pohybuje od 15 – 20 % (11, 12). Pacienti s depresiou majú zníženú priemernú dĺžku života a KVO môžu byť jedným z možných vysvetlení zvýšeného rizika predčasného úmrtia u týchto pacientov (13).

Vo viacerých štúdiách sa spolu s výskytom depresie u pacientov s KVO skúmal aj výskyt úzkosti. Sarkar et al. (14) v štúdií 103 pacientov po IM zistil úzkostné symptómy skoro u polovice pacientov. Vo svojej štúdii tiež potvrdzuje vysokú koreláciu medzi úzkostnými a depresívnymi

Tabuľka 1. Demografické charakteristiky výskumného súboru (n = 50)

		n	%
Pohlavie	muži	15	30
	ženy	35	70
Vek	≤ 60 rokov	15	30
	> 60 rokov	35	70
Vzdelanie	základné	7	14
	stredoškolské	38	76
	vysokoškolské	5	10
Pracovné zaradenie	dôchodca	35	70
	pracujúci	13	26
	nezamestnaný	2	4

symptómami ($r = 0,823$; $p < 0,01$). Januzzi et al. (15) tvrdí, že približne 50 % pacientov po akútnom koronárnom syndróme trpí určitou mierou úzkosti. Podobne Hanssen et al. (16) uvádza, že úzkostné a depresívne príznaky koexistujú spolu u pacientov s IM vo významnej miere.

Zaujímavou sa stáva otázka, či je súčasný výskyt depresie a závažného telesného ochorenia komorbiditou, alebo je depresia len jedným z príznakov závažných telesných ochorení, ako je napr. ICHS. Niektoré príznaky depresie a úzkosti súvisia so zhoršenými kardiovaskulárnymi parametrami viac než ostatné. Niektorí autori poukazujú na rozdielny vplyv somaticko-afektívnych a kognitívno-afektívnych príznakov na prognózu pacientov s KVO (17, 18). Keďže horšia prognóza bola zaznamenaná pri výskyte somaticko-afektívnych príznakov, je možné predpokladať, že prítomnosť rôznych príznakov vyžaduje aj rôzne liečebné prístupy. Tento rozdiel môže byť rozhodujúci pre optimalizáciu antidepresívnej liečby v budúcnosti.

Vlastné sledovanie

Cieľom nášho sledovania bolo zistiť výskyt depresívnych a úzkostných symptómov u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením.

Skúmaný súbor tvorilo 50 pacientov pravidelne sledovaných v kardiologickej ambulancii. Pri výbere výskumného súboru išlo o náhodný výber. Pacienti boli vo veku 32 – 83 rokov, priemerný vek bol 64,64 rokov, smerodajná odchýlka (SD) = 1,84. Išlo o pacientov s komorbiditou rôznych kardiovaskulárných ochorení, ako je hypertenzia, ICHS, poruchy srdcového rytmu, ochorenia srdcových chlopní a pod. Akútny koronárny syndróm v priebehu uplynulého roka prekonali len traja z 50 pacientov.

Na účely sledovania sme použili dva sebaopisovacie dotazníky – Zungovu škálu depresie, ktorá sa používa na zistenie prítomnosti a stupňa závažnosti depresie a Beckov dotazník úzkosti, ktorým zisťujeme výskyt najčastejších príznakov úzkosti. Celkové hrubé skóre Zungovej škály depresie sa vyjadruje formou SDS indexu, ktorému zodpovedá globálny klinický dojem.

Výskumné dáta sme zbierali v dvoch cykloch. Prvý zber dát (zjednodušene 1. meranie) prebiehal viacnásobným osobným kontaktom s pacientmi od začiatku decembra 2012 do konca februára 2013 prostredníctvom rozhovoru a vyššie spomínaných dotazníkov. Údaje o zdravotnom stave pacientov sme získali zo zdravotnej dokumentácie chorých. Pri zbere dát boli pacienti ochotní spolupracovať, ale z dôvodu väčšinou už vyššieho veku vyžadovali viac trpezlivosti a pomoci pri vyplňovaní dotazníkov. Po uplynutí dvoch mesiacov odo dňa prvého zberu dát sme realizovali druhý zber údajov (2. meranie), ktorý prebiehal od začiatku februára do konca apríla 2013 korešpondenčnou formou. Z celkového počtu 50 zaslaných obálok bola spätná návratnosť 40 obálok.

Na opis demografických a klinických premenných sme použili opisnú štatistiku. Pre zisťovanie súvislosti medzi depresiou a úzkosťou sme použili jednoduchú lineárnu regresiu. Výpočty boli robené v programe Microsoft Excel a štatistickým programe „Stats Direct na ULI“.

Výsledky

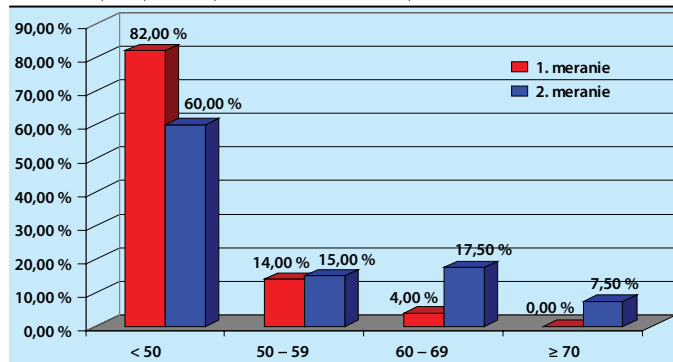
Demografické parametre súboru pri 1. meraní sú zobrazené v tabuľke 1. Celkový počet pacientov, ktorí vyplnili Zungovu škálu depresie pri 1. meraní bol 50. Priemerný SDS index bol 41,08 (SD = 9,06). Deväť pacientov (18 %) dosiahlo SDS index ≥ 50 , t. j. že u nich boli prítomné známky depresie. Pri 2. meraní vyplnilo dotazník len 40 pacientov. Priemerný SDS index bol 49,18 (SD = 12,44). SDS index ≥ 50 dosiahlo 16 (40 %) pacientov. Vzhľadom na literárne údaje sme očakávali výskyt depresívnych príznakov vyšší ako 20 %, to sa potvrdilo pri 2. meraní. Detailnejšie zastúpenie pacientov podľa hodnôt SDS indexu pri 1. a 2. meraní uvádza tabuľka 2 a graf 1.

Čo sa týka úzkosti, priemerné skóre bolo pri 1. meraní 9,14 (SD = 7,19), pri 2. meraní 10,33 (SD = 8,45). Známky úzkosti (skóre ≥ 7) vykazovalo pri 1. meraní 31 pacientov (62 %), pri 2. meraní 25 (63 %) pacientov (pozri tabuľku 3 a graf 2).

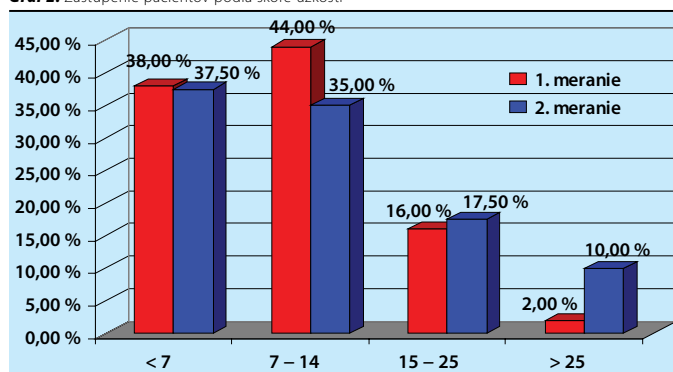
Na overenie predpokladu, že existuje súvislosť medzi depresiou a úzkosťou, sme použili

Tabuľka 2. Zastúpenie pacientov podľa hodnôt SDS indexu depresie

SDS index	CGI (Globálny klinický dojem)	1. meranie		2. meranie	
		n	%	n	%
< 50	Normálny, nejavi známky depresie.	41	82,00	24	60,00
50 – 59	Sú prítomné známky minimálnej alebo ľahkej depresie.	7	14,00	6	15,0
60 – 69	Je prítomná stredne silná až celkom zreteľne vyjadrená depresia.	2	4,00	7	17,50
≥ 70	Je prítomná ťažká až extrémne ťažká depresia.	0	0,00	3	7,50

Graf 1. Zastúpenie pacientov podľa hodnôt SDS indexu depresie**Tabuľka 3.** Zastúpenie pacientov podľa skóre úzkosti

Skóre úzkosti	Úzkosť	1. meranie		2. meranie	
		Počet	%	Počet	%
< 7	Neprítomná	19	38,00	15	37,50
7 – 14	Mierna	22	44,00	14	35,00
15 – 25	Stredná	8	16,00	7	17,50
> 25	Výrazná	1	2,00	4	10,00

Graf 2. Zastúpenie pacientov podľa skóre úzkosti

jednoduchú lineárnu regresiu, ktorá skúma lineárnu závislosť medzi dvoma kvantitatívnymi premennými. Zistili sme, že medzi SDS indexom depresie a skóre úzkosti pri 1. meraní sa potvrdila lineárna závislosť na hladine významnosti $p = 0,024$ (korelačný koeficient $r = 0,35$). To znamená, že s nárastom SDS indexu narastalo aj skóre úzkosti. Medzi spomínanými premennými platí vzťah: $\text{SDS index depresie} = 0,59 \times \text{skóre úzkosti} + 35,56$.

Rovnako sa potvrdila lineárna závislosť medzi rozdielom v SDS indexe medzi 1. a 2. meraním a rozdielom v skóre úzkosti medzi 1. a 2. meraním ($p < 0,01$; $r = 0,60$). Medzi nimi platí vzťah: $\text{zmena v SDS indexe depresie} = 0,85 \times \text{zmena v skóre úzkosti} + 7,02$.

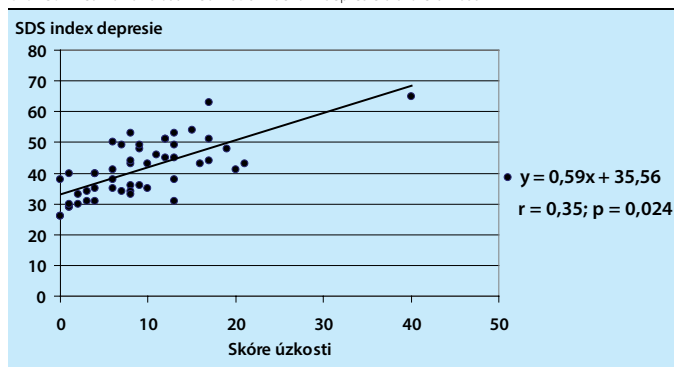
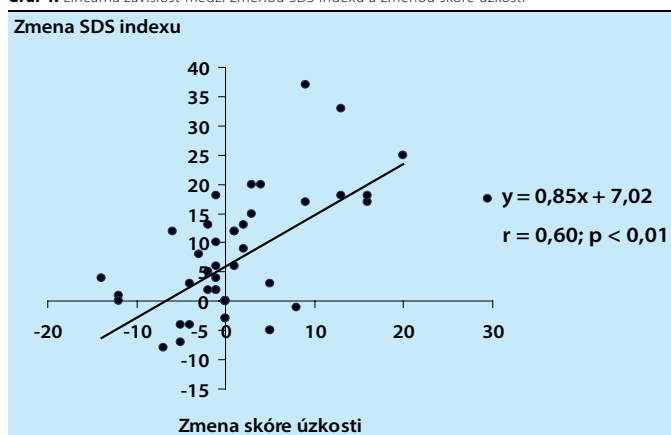
Pri 2. meraní sme nezistili štatistickú významnosť medzi výskytom depresívnych a úzkostných príznakov. V rámci celej skupiny pacientov s KVO bol s odstupom času zaznamenaný nárast depresie a úzkosti oproti 1. meraniu.

Diskusia

Z výsledkov zaznamenaných pri meraní pomocou Zungovej škály depresie bolo zrejme, že depresívne symptómy sa vyskytli pri 1. meraní u 18 % pacientov s KVO, pri 2. meraní až u 40 % pacientov. Tieto výsledky sú podobné výsledkom štúdií, ktoré prevalenciu depresívnej poruchy u pacientov s ICHS uvádzajú od 15 do 20 % (11, 12), ktorá je dvakrát až štyrikrát vyššia ako prevalencia v celkovej populácii. Tú Andrade et al. (19) celosvetovo odhaduje na 8 – 12 %.

Miera úzkosti sa v našom súbore na základe hodnotenia Beckovho sebaodhadovacieho dotazníka objavila pri 1. meraní u 62 % a pri 2. meraní u 63 % pacientov. O čosi nižší výskyt úzkosti bol u pacientov po IM, kde sa potvrdila aj vysoká korelácia medzi úzkostnými a depresívnymi symptómami ($r = 0,823$; $P < 0,01$), podobne ako v práci Sarkar a kol. (14). Aj v našom prípade sme zistili významnú súvislosť medzi depresívnymi a úzkostnými príznakmi pomocou jednoduchšej lineárnej regresie, kde sa medzi SDS indexom depresie a skóre úzkosti pri 1. meraní potvrdila lineárna závislosť na hladine významnosti $p = 0,024$ (korelačný koeficient $r = 0,35$). Rovnako sa potvrdila lineárna závislosť medzi rozdielom v SDS indexe medzi 1. a 2. meraním a rozdielom v skóre úzkosti medzi 1. a 2. meraním ($p < 0,01$; $r = 0,60$). Súvislosť medzi depresívnymi a úzkostnými symptómami sa však pri 2. meraní nepotvrdila, čo by mohlo súvisieť s faktom, že si pacienti s odstupom dvoch mesiacov vyplňovali dotazníky sami a z dôvodu možného nepochopenia písomnej inštrukcie alebo zamlčania niektorých symptómov sú výsledky rozdielne. Je dôležité poznamenať, že ako depresívne, tak aj viaceré úzkostné príznaky sú podobné somatickým ťažkostiam u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (zrýchlený tlkot srdca, nevoľnosť, ťažkosti s dýchaním a pod.), a preto môžu byť výsledné hodnoty skreslené.

V rámci celej skupiny pacientov sme si všimli nárast vo výskyte depresívnych príznakov medzi 1. a 2. meraním. Ak to zhodnotíme len v skupine pôvodne depresívnych jedincov, tak u 67 % pacientov sa SDS index depresie s odstupom 2 mesiacov zvýšil. V tej skupine, kde sa pôvodne symptómy depresie nezachytili, u 24 % pacientov sa s odstupom času prejavu depresie objavili a nárast SDS indexu bol zaznamenaný u celkovo 59 % pacientov. Nárast depresívnych symptómov v súbore by mohol súvisieť s viacerými faktormi, ako je napr. socio-ekonomická situácia jedincov, zvýšený výskyt stresujúcich udalostí v rodine, či postupne zhoršujúci sa stav staršej generácie polymorbidných pacientov či väčšia otvorenosť voči sebe aj dotazujúcemu. Ďalšou možnosťou

Graf 3. Lineárna závislosť medzi SDS indexom depresie a skóre úzkosti**Graf 4.** Lineárna závislosť medzi zmenou SDS indexu a zmenou skóre úzkosti

je, že zhoršenie stavu pacienta v zmysle kardiovaskulárneho systému by mohlo ovplyvniť aj mieru výskytu depresie, keďže niektoré depresívne symptómy sú pre obe jednotky spoločné (únava, nechutenstvo, poruchy spánku, palpitácie a pod.) a medzi depresiou a KVO sa dokázalo viacero spoločných mechanizmov (13). V rámci nášho sledovania sa vyskytlo viacero limitov. Medzi ne patria napríklad malý súbor, neúplná návratnosť dotazníkov s odstupom času, použitie len sebaopisovacích dotazníkov, pomerne vysoký vek pacientov s komorbiditou viacerých somatických ochorení, malé zastúpenie pacientov po akútnom koronárnom syndróme a chýbanie kardiovaskulárnych parametrov (s výnimkou TK), podľa ktorých by sme posúdili stav pacientov z kardiovaskulárneho hľadiska.

Záver

Výskyt depresie pri telesných ochoreniach, zvlášť pri kardiovaskulárnych ochoreniach,

predstavuje nepriaznivý prognostický ukazovateľ. Zhoršuje terapeutickú odpoveď a priebeh telesného ochorenia, sťažuje uzdravovanie a rehabilitáciu, predlžuje hospitalizáciu, oslabuje schopnosť chorého jedinca postarať sa o svoje potreby, predstavuje riziko suicidálneho správania a v konečnom dôsledku zvyšuje náklady na liečbu a nároky na zdravotnú starostlivosť. Jej včasné rozpoznanie a adekvátna liečba sú mimoriadne dôležité.

V našom sledovaní sme potvrdili depresívnu symptomatiku u pacientov s KVO (18 – 40 %) a taktiež výskyt anxiózných príznakov (63 %), ktoré s odstupom času lineárne narastajú s depresívnymi príznakmi. Vychádzajúc z týchto výsledkov a opierajúc sa o literárne údaje sa nazdáame, že aktívny skríning depresívnych a anxiózných príznakov u pacientov s KVO by mal patriť do štandardnej vyšetrovacej „výbavy“ kardiológa, či k frekventovanejšej iniciácii špecializovaného psychiatrického či psychologického vyšetrenia, a tým umožniť pacientovi s takouto komorbiditou adekvátnu liečbu a tomu zodpovedajúcu kvalitu života.

kého vyšetrenia, a tým umožniť pacientovi s takouto komorbiditou adekvátnu liečbu a tomu zodpovedajúcu kvalitu života.

Literatúra

1. Raboch J, et al. Klinická psychiatrie v denné praxi. Praha: Galén, 2008, 158 s.
2. Praško J, et al. Klinická psychiatrie. Praha: TIGIS, spol. s r. o., 2011, 515 s.
3. Hanka J. Současný pohled na depresivní poruchu a její léčbu. *Psychiatrie*. 2011; 15(1): 21–25.
4. Češka R, et al. Interna. Praha: TRITON, 2010, 855 s.
5. Kitzlerová E. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. *Interní medicína pro praxi*. 2012; 14(2): 73–77.
6. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937–952.
7. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease, a review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2002; 23(1): 51–61.
8. Rozanski A, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45(5): 637–651.
9. Frasure-Smith N, Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom. Med.* 2005; 67(Suppl. 1): 19–25.
10. Somberg TC, Arora RR. Depression and heart disease: therapeutic implications. *Cardiology*. 2008; 111(2): 75–81.
11. Frasure-Smith N, Lesperance F, Tajalic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993; 270: 1819–1825.
12. Jiang W, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(15): 1849–1856.
13. Paz-Filho G, Licinio J, Wong ML. Pathophysiological basis of cardiovascular disease and depression: a chicken-and-egg dilemma. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010; 32(2): 181–19.
14. Sarkar S, et al. Anxiety and depression in patients with myocardial infarction: findings from a centre in India. *General Hospital Psychiatry*. 2012; 34(2): 160–166.
15. Januzzi JL, et al. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1913–1921.
16. Hanssen TA, et al. Anxiety and depression after acute myocardial infarction: an 18-month follow-up study with repeated measures and comparison with a reference population. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16: 651–659.
17. De Jonge P, et al. Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis. *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163: 138–144.
18. Martens EJ, et al. Symptom dimensions of post-myocardial infarction depression, disease severity and cardiac prognosis. *Psychol. Med.* 2009; 1–8.
19. Andrade L, et al. The epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) surveys. *Int. J. Methods. Psychiatr. Res.* 2003; 12: 3–21.

MUDr. Dagmar Breznosčáková, Ph.D.

I. psychiatrická klinika LF UPJŠ
a UNLP Košice
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
dagmar.breznoscakova@upjs.sk



4.3.4 *Bipolar disorder and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship*

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar - PALLAYOVÁ, Mária: *Bipolar disorder and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship*. European Journal of Psychiatry. ISSN 0213-6163. Roč. 36, č. 3 (2022), s. 152-162.

Accessible at doi: [10.1016/j.ejpsy.2021.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2021.11.002)

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (55%) - PALLAYOVÁ, Mária (Korešpondenčný autor) (45%)

Indikátory časopisu: *Review; IF = 1,800; median IF PSYCHIATRY – SSCI 3,000; according to IF PSYCHIATRY Q4; according to AIS PSYCHIATRY – SSCI Q4*

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 55% - návrh a štruktúra práce, analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Výskum v posledných desaťročiach odhalil komplexné interakcie medzi diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a širokou škálou komorbidných stavov. Cieľom predloženej práce bolo preskúmať vzťahy medzi bipolárnou afektívnou poruchou (BAP) a T2DM a objasniť klinický vplyv terapeutických intervencií. Na základe systematického vyhľadávania v elektronickej databáze PubMed bolo identifikovaných 15 meta-analýz/systematických prehľadov a početné výskumné štúdie, ktoré skúmali vzájomné vzťahy medzi BAP a T2DM. Výsledky preukázali, že pacienti s BAP majú vyšší výskyt T2DM v porovnaní s ostatnou populáciou. Okrem toho pacienti s T2DM a komorbidnou BAP často zažívajú zhoršenú dlhodobú kompenzáciu diabetu a zvýšenú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Nedávna literatúra naznačuje spoločné rizikové faktory a spoločné základné mechanizmy pri vzniku ochorení. Okrem genetických a početných epigenetických rizikových faktorov môžu sedavý spôsob života, zvýšený príjem jednoduchých sacharidov, nepriaznivé účinky bipolárnej farmakoterapie a fenomenológia bipolárnych afektívnych symptómov významne ovplyvňovať metabolizmus glukózy. Pozorovaná obojsmerná interakcia medzi BAP a T2DM si zasluhuje skrining psychiatrických porúch pri T2DM a naopak, aby bolo možné včas odhaliť a liečiť túto rizikovú populáciu. Výber psychofarmák s neutrálnym metabolickým účinkom a individualizácia dávky sú významným prísľubom pre optimalizáciu terapie antipsychotikami a antidiabetikami.



REVIEW ARTICLE

Bipolar disorder and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship



Dagmar Breznoscakova^a, Maria Pallayova^{b,*}

^a Department of Social and Behavioral Medicine, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Trieda SNP 1, Kosice 040 11, Slovak Republic

^b Department of Human Physiology, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University, Trieda SNP 1, Kosice 040 11, Slovak Republic

Received 6 September 2021; accepted 16 November 2021

Available online 9 June 2022

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Comorbidity;
Diabetes mellitus;
Insulin resistance;
Treatment

Abstract

Background and objectives: Over the past few decades, research has revealed complex interactions between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and a wide range of comorbid conditions. The present paper sought to examine the relationship between bipolar disorder and T2DM and clarify the clinical impact of therapeutic interventions, highlighting the interpretation and implications of recent literature reports.

Methods: The PubMed electronic database was searched for keywords “bipolar disorder” AND “diabetes” OR “glucose”. Based on this literature search, 15 meta-analyses/systematic reviews and numerous research studies were identified that examined interrelationships between bipolar disorders and T2DM.

Results: Patients with bipolar disorder have higher rates of T2DM compared to the general population. Further, type 2 diabetic patients with comorbid bipolar disorder often experience deteriorated long-term glucose control and increased cardiovascular morbidity and mortality. Recent literature suggests shared risk factors and underlying disease mechanisms. In addition, genetic factors, sedentary life-style, lack of exercise, increased simple carbohydrate intake, adverse effects of bipolar pharmacotherapy, and bipolar depressive symptoms phenomenology may affect glucose metabolism.

Conclusions: The observed bidirectional interaction merits screening for psychiatric disorders in T2DM and vice versa to allow for early detection and treatment of this at risk population. Selection of drugs with neutral metabolic effects and dose individualization hold significant promise for optimizing therapy with antipsychotic and antidiabetic agents.

© 2021 Asociación Universitaria de Zaragoza para el Progreso de la Psiquiatría y la Salud Mental. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introduction

The prevalence of diabetes mellitus has more than doubled over the past two decades, approaching epidemic proportions globally. According to statistics, 464.1 million people (9.3 % of adults) are estimated to have diabetes worldwide.¹

* Corresponding author.

E-mail addresses: dagmar.breznoscakova@upjs.sk (D. Breznoscakova), maria.pallayova@upjs.sk (M. Pallayova).

<https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2021.11.002>

0213-6163/© 2021 Asociación Universitaria de Zaragoza para el Progreso de la Psiquiatría y la Salud Mental. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

The most common type of diabetes is type 2 diabetes mellitus (T2DM), accounting for around 90% of all diabetes cases. Because of the increase in its global prevalence, diabetes has been identified by the World Health Organization and the United Nations as a medical emergency.² Given the complex interactions between diabetes and a wide range of comorbid conditions, there is an increasing need for reporting of comprehensive information on these interactions and on disease management in such patients.

Bipolar disorder is a serious chronic illness characterized by lifelong periodic mood dysregulation with persistent mood changes involving elevated mood states with or without depressed mood states and energy levels. Bipolar disorder represents a major public health issue because of its relatively high frequency in the population. The lifetime prevalence rates of bipolar spectrum ranges up to 7.8%,³ and although the annual incidence of bipolar illness is considered generally to be less than 1%, milder forms of bipolar disorder are often missed.⁴ Bipolar disorder incorporates two classes of bipolar disorder, bipolar I and bipolar II, differentiated by the presence of major depression and the length and degree of mood elevation. The illness manifests as episodes of mania (one week of abnormally elevated or irritable mood) with or without major depression in bipolar disorder type I, and hypomania (at least 4 days of elevation different from a normal mood state) with major depression (depressed mood, loss of interest/pleasure, weight change, insomnia, psychomotor retardation, fatigue, feelings of worthlessness, suicidal ideology, diminished thought or concentration capacity) in bipolar disorder type II.⁵

In a meta-analysis of 18 studies, the overall prevalence of T2DM in people with bipolar disorder was 9.4% (95% confidence interval CI 6.5, 12.7%).⁶ Compared with age- and sex-matched controls, people with bipolar disorder had double the risk of T2DM (relative risk = 1.98; 95% CI 1.6, 2.4; $p < 0.001$).⁶ The two-way interaction between psychosocial factors and T2DM is complex. A high prevalence of bipolar disorder symptoms in concomitant T2DM can potentially compromise diabetes control. Changes in long-term glucose control and in fluid and electrolyte homeostasis have been observed between bipolar episodes,^{7,8} suggesting mood state could serve as a blood glucose modulator in comorbid T2DM and bipolar disorder.⁸

The present paper examines the bidirectional relationship between bipolar disorder and T2DM and clarifies the clinical impact of therapeutic interventions, highlighting the interpretation and implications of recent literature reports.

Methods

Based on the Search, Appraisal, Synthesis and Analysis (SALSA) Framework,⁹ the present article represents a Literature Review. The PubMed electronic database was searched for keywords “bipolar disorder” AND “diabetes” OR “glucose”. Searches were not restricted by study design. References were identified for articles published from inception until August 2021 for relevant studies. Selection for inclusion was based on expertise of the authors who are specialized physicians and on their perception of the relevance and impact on the field of diabetes mellitus and mental

disorders. Based on this literature search, 15 meta-analyses/systematic reviews (Table 1) and numerous clinical research studies were identified that evaluated glucose metabolism in bipolar disorders or examined interrelationships between bipolar disorders and T2DM.

Results

Bipolar disorder and diabetes mellitus – shared risk factors

It is well established that the person with bipolar disorder is at increased risk for developing T2DM.⁶ An increasing body of evidence suggests shared risk factors and underlying disease mechanisms. Several possible pathophysiological mechanisms have been proposed to link bipolar disorder with T2DM. These include hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction,¹⁰ thyroid hormone abnormalities,^{11–15} mitochondrial dysfunction,^{16–19} chronic inflammatory state related immune dysfunctions,²⁰ impaired fatty acid and phospholipid metabolism,^{21–27} purinergic system dysfunction,²⁸ dysregulation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β),^{29,30} and dysregulation of noradrenaline signaling.³¹

It is well established that thyroid dysfunction impacts on various levels of the metabolic syndrome components.¹² Commonly proposed mechanisms for the modulatory effects of thyroid hormone on mood include interactions of thyroid hormone with serotonin and norepinephrine neurotransmitter systems.¹³ Although most patients with bipolar disorder do not have overt thyroid disease, one exception is bipolar disorder with persistent rapid cycling (four or more episodes of mania and/or major depression per year).¹⁴ This finding suggests that hypothyroidism during bipolar illness is a risk factor for the development of rapid cycling, leading to the hypothesis that a relative central thyroid hormone deficit occurring in bipolar patients predisposes to a rapid cycling course.¹⁴ Importantly, add-on treatment with supraphysiologic doses of levothyroxine improves depressive symptoms in patients with refractory bipolar depression by modulating cerebral activity in the anterior limbic network.¹⁵

Cortisol is a potent diabetogenic hormone released in response to stress and is a major glucocorticoid produced by adrenal glands. Of importance, sustained hypercortisolemia and the dysregulation of cortisol in patients with bipolar disorder may significantly contribute to development and progression of hyperglycemia, metabolic syndrome, T2DM, abdominal obesity, dyslipidemia, and subsequently cardiovascular disease.³²

Mitochondrial dysfunction in bipolar patients is characterized by the decreased aerobic- and increased anaerobic metabolism,^{16,17} decreased mitochondrial membrane potential, increased mitochondrial DNA deletions in the brain, increased mitophagy, mitochondrial DNA mutations/polymorphisms, or nuclear encoded mitochondrial genes that may be involved in the calcium signaling abnormality found in bipolar disorder.^{18,19} Similarly, in T2DM, muscle mitochondrial capacity to produce ATP is reduced³³ and abnormalities in mitochondrial size, number, structure, and function are present.³⁴ Chronic mood-stabilizing treatment with lithium and valproate has been shown to enhance mitochondrial

Table 1 Systematic reviews and meta-analyses concerning glucose metabolism in bipolar disorders and associations with T2DM.				
Study	Number of studies	Number of participants	Outcome	Results
Correll, 2007 ⁹¹	19	684	Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder	Weight loss was significant with topiramate and present with aripiprazole. Weight gain was greater with atypical antipsychotics plus mood stabilizers compared to mood-stabilizer monotherapy ($p < 0.05$) or mood-stabilizer co-treatment ($p < 0.05$), but not compared to antipsychotic monotherapy ($p > 0.05$). Nonfasting glucose/lipid changes were nonsignificant in two atypical antipsychotic trials (8.9%).
Bushe et al., 2009 ⁹²	11	495	The efficacy and safety of metformin in reducing weight gain and metabolic abnormalities in non-diabetic subjects taking antipsychotic medication	The addition of metformin to antipsychotic treatment was associated with significantly improved glucose parameters relative to controls.
De Hert et al., 2012 ⁵⁸	56	21691	Metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia (49 trials, $n=19299$) and bipolar disorder (7 trials, $n=2392$)	Changes in glucose levels were noticed during short-term treatment with asenapine (-3.95 mg/dL, 95% CI -7.37 , -0.53 , $p < 0.05$) and iloperidone (6.90 mg/dL, 95% CI 2.48 , 11.32 , $p < 0.01$), and during long-term treatment with paliperidone (3.39 mg/dL, 95% CI 0.42 , 6.36 , $p < 0.05$). Olanzapine increased glucose levels in both groups, the difference was not statistically significant between the schizophrenia and bipolar disorder groups (5.63 vs 2.02 mg/dL, respectively; $p = 0.116$).
Motesafi et al., 2012 ⁹³	33	4831	Olanzapine-induced cardiometabolic adverse effects in patients with schizophrenia (19 trials, $n=2389$) and affective disorders (14 trials, $n = 2442$)	The prevalence of metabolic syndrome was significantly higher in bipolar disorder individuals when compared to a control group. Rates of hyperglycemia were significantly greater in patients with bipolar disorder compared to the general population. The overall metabolic syndrome rate was 37.3% (95% CI 36.1, 39.0). Compared with general population groups, bipolar patients had higher metabolic syndrome rates (odds ratio=1.98; 95% CI 1.74, 2.25). Of studies reporting hyperglycemia, the rate was 17.3% (95% CI 14.9, 20.1).
Czepielewski et al., 2013 ⁹⁴	39	49999	Metabolic syndrome in bipolar disorder	Mean (standard error [SE]) weight change was greater with asenapine than with placebo (1.2 [0.2] vs 0.14 [0.2] kg; $p < 0.0001$). Mean changes differed for asenapine versus placebo in fasting glucose (1.9 [1.7] vs -1.6 [1.5] mg/dL; $p < 0.05$). Asenapine was not significantly different from olanzapine in change in glucose levels and lower than olanzapine with respect to triglycerides, weight gain, and increased cholesterol.
Vancampfort et al., 2013 ⁹⁵	37	6983	Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder	Conventional mood stabilizers + antipsychotics co-treatment was associated with significant increases in fasting blood glucose than in conventional mood stabilizers monotherapy (SMD = 0.201, 95% CI 0.085, 0.317, $p = 0.001$), HbA1c (SMD = 0.252, 95% CI 0.082, 0.421, $p = 0.004$)
Kemp et al., 2014 ⁹⁶	17	5178	Weight change and metabolic effects of asenapine in patients with schizophrenia (13 trials) and bipolar disorder (4 trials)	The overall prevalence of T2DM was 9.4% (95% CI 6.5, 12.7%). Compared with age- and sex-matched controls (48.7% male),
Galling et al., 2015 ⁹⁷	21	4919	Safety and tolerability of antipsychotic-mood stabilizer co-treatment in the management of acute bipolar disorder	
Vancampfort et al., 2015 ⁶	19	18060	Prevalence and predictors of T2DM in people with bipolar disorder	

Table 1 (Continued)

Study	Number of studies	Number of participants	Outcome	Results
Charles et al., 2016 ⁹⁸	7	>35000000 of which 41980 had bipolar disorder	The risk of T2DM in patients with bipolar disorder in elderly	people with bipolar disorder (48.6% male) had double the risk of T2DM (relative risk = 1.98; 95% CI 1.6, 2.4, $p < 0.001$). Age- and gender- adjusted risk for diabetes mellitus was increased in patients with bipolar disorder and vice versa (odds ratio range between 1.7 and 3.2).
Vancampfort et al., 2016 ⁹⁹	118	6060909 of which 438245 had severe mental illness	Pooled frequencies of T2DM in people with severe mental illness, T2DM prevalence in studies directly comparing persons with bipolar disorder diagnosis to general population samples	The trim and fill adjusted pooled T2DM prevalence among 438245 people with severe mental illness was 11.3% (95% CI 10.0, 12.6%). In antipsychotic-naïve participants, the prevalence of T2DM was 2.9% (95% CI 1.7, 4.8%). Multi-episode (versus first-episode) status was the only significant predictor for T2DM in a multi-variable meta-regression analysis ($p < 0.001$). The T2DM prevalence was higher in patients prescribed antipsychotics, except for aripiprazole and amisulpride.
Amare et al., 2017 ⁴⁸	153	unknown [#]	The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases - genome wide and candidate gene studies	Genome-wide association study of bipolar disorder in European Americans identified a new risk allele (rs12772424-A/T) within the TCF7L2 gene associated with regulation of glucose homeostasis and T2DM.
Kucukgoncu et al., 2019 ⁷⁸	31	2817 of which 1242 had first episode psychosis, 214 had mood disorders, and 1361 were healthy controls	Glucose intolerance in treatment-naïve, first episode patients with severe mental illnesses	Compared to healthy controls, first episode patients have higher insulin and insulin resistance levels, and both first episode patients group and mood disorders group have higher glucose tolerance test results.
Yu et al., 2019 ⁶³	40	3725	Insulin resistance induced by olanzapine and other atypical antipsychotics	Olanzapine is associated with a significantly greater insulin resistance index, fasting blood glucose, and fasting insulin, while aripiprazole, ziprasidone, and risperidone are associated with relatively lower risks.
Siskind et al., 2021 ⁸⁵	59 in the meta-analysis, 61 in the systematic review	8554	Weight and metabolic changes after antipsychotic switching (33 trials of patients with schizophrenia, 17 trials of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, 2 trials of bipolar patients, and 9 trials of patients with a mix of mental disorders)	Switching to aripiprazole significantly improved fasting glucose (-3.99 mg/dl, 95% CI -7.34, -0.64, $p = 0.02$). Aripiprazole (-1.96 kg, 95% CI -3.07, -0.85, $p < 0.001$) and ziprasidone (-2.22 kg, 95% CI -3.84, -0.60, $p = 0.007$) were associated with weight loss, whereas olanzapine (2.71 kg, 95% CI 1.87, 3.55, $p < 0.001$), and clozapine (2.80 kg, 95% CI 0.26, 5.34, $p = 0.03$) were associated with weight gain. No significant cardiometabolic changes were observed when switching to amisulpride, paliperidone/risperidone, quetiapine, or lurasidone.

[#] It was not possible to determine the number of participants based on the information published. The study systematically investigated genome-wide association studies and candidate genes for cardiometabolic diseases that are possibly associated with mood disorders. Rather than number of participants, the authors report number of significant single nucleotide polymorphisms and nearby genes in order to identify the Cardiometabolic Mood disorders hub genes.

function by increasing expression of the Bcl-associated athanogene-1 (BAG-1) gene, which inhibits glucocorticoid activation.³⁵ In T2DM, agents which inhibit the generation or scavenge mitochondrial superoxide and/or inhibit poly-ADP-ribose polymerase may prove to be beneficial in preventing the development of hyperglycemia-induced diabetic complications.³⁶

Immune dysfunction appears to be an important mediator of the association observed between bipolar disorder and

medical comorbidities. A systematic review by Rosenblatt and colleagues³⁷ investigating the relationship between neuroinflammation and cognitive impairment in bipolar disorder included 8 studies that reported an increase in pro-inflammatory cytokines correlated with cognitive impairment, specifically, interleukin-1Ra, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α . Increases in interleukin-6, C-reactive protein, and cortisol are seen in bipolar disorder and are possible mechanisms for the development of T2DM.^{37–40}

A number of lipidomic alterations have been noted in bipolar patients,²¹ including increases in plasma levels of lipid peroxidation in euthymic adults with bipolar disorder²³ and reduced essential polyunsaturated fatty acids in red blood cell membranes, including arachidonic and docosahexaenoic acid in individuals with bipolar mania.²⁵ Research has also demonstrated a link between greater intakes of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids combined with lower intakes of long chain omega-6 fatty acids and a lower incidence of unipolar and bipolar depression.²⁴ Considering the two-way link between T2DM and bipolar disorder, there is a reasonable basis for the idea that the fatty acid abnormalities in diabetes may contribute significantly to different mood states in bipolar patients.^{21–27}

Growing evidence points to the involvement of the purinergic signaling in the pathophysiology of bipolar disorder.^{28,41,42} Decreased serum adenosine levels in euthymic bipolar disorder compared with controls indicates a systemic reduction of a neuroprotective agent.⁴¹ In a study by Salvatore and colleagues,²⁸ acutely manic drug-naïve patients with bipolar disorder had significantly higher levels of plasma uric acid (4.85 ± 1.60 mg/dL) compared to healthy controls (2.96 ± 0.63 mg/dL, $p < 0.001$), suggesting that high levels of uric acid may represent a bipolar disorder state marker during mania.

GSK-3 β is a serine/threonine protein kinase mediating phosphorylation on serine and threonine amino acid residues of several target molecules. The enzyme is involved in the regulation of multiple cellular processes including insulin pathways and dopamine D2 signaling.⁴³ Aberrant activity of GSK-3 β plays a role in the pathophysiology of both T2DM and bipolar disorder.^{29,30} GSK-3 inhibition has been shown to enhance insulin sensitivity and promote glycogen synthesis, suggesting GSK-3 inhibitors as new viable leads to treat T2DM.⁴⁴ One of the mechanisms of action of mood stabilizers such as lithium and valproate used for treatment of bipolar disorder is the inhibition of GSK-3 β .⁴⁵ A previous study has demonstrated remarkable stabilizing properties of the novel GSK-3 β inhibitor AF3581 on mood cycling in animal models of mood disorders, suggesting that AF3581 could be the prototype of a novel class of therapeutics for bipolar disorders.⁴⁶

A growing body of evidence suggests that elevated noradrenaline signaling may be involved in the etiology of bipolar disorder and T2DM. The proposed mechanisms involve G protein-coupled receptor modulation of the Ras/MAP kinase, Stat3 and PI3K pathways, among others.³¹ Noradrenaline transmission lowering drugs such as clonidine, guanfacine, propranolol or prazosin diminish noradrenaline signaling throughout the body and may protect against a wide range of diseases.³¹

In addition to shared pathophysiological mechanisms, sedentary life-style, lack of exercise, increased simple carbohydrate intake, adverse effects of bipolar pharmacotherapy, and bipolar depressive symptoms phenomenology may affect glucose metabolism.⁴⁷ Finally, genetic and epigenetic factors can mediate the link between the two disorders.³² Both bipolar disorder and cardiometabolic diseases including T2DM are highly heritable and they are caused by a combination of genetic and environmental factors.⁴⁸

Metabolic adverse effects of bipolar pharmacotherapy

The primary goal of the bipolar disorder treatment is to offer effective therapy that improves psychiatric and cognitive outcomes, psychological, social, and work functioning and minimizes recurrence of the episodes and medical risk factors. Use of various treatment options is guided by the phase of illness (mania/hypomania/depression/mixed/maintenance) in which patient presents to the clinician and past treatment history.⁴⁹ 1. Mania/ hypomania/ mixed: atypical (second-generation) antipsychotics (e.g., risperidone, paliperidone, ziprasidone, iloperidone, lurasidone, sertindole, olanzapine, clozapine, quetiapine, asenapine, amisulpride, aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine), mood stabilizers (lithium carbonate, valproic acid, lamotrigine, carbamazepine) eventually typical or conventional (first-generation) antipsychotics, 2. Depressive phase: mood stabilizers and atypical antipsychotics (preferentially multi-acting receptor-targeted antagonists, olanzapine, quetiapine, clozapine or other- aripiprazole, brexpiprazole) 3. Maintenance phase: mood stabilizers and atypical antipsychotics.⁵⁰

The introduction of the novel atypical antipsychotics with mood stabilizer properties was met with great expectations among clinicians regarding their potentially lower propensity to cause extrapyramidal syndrome.⁵¹ In addition, atypical antipsychotics (in contrast to conventional antipsychotics) induce neuronal plasticity and synaptic remodeling in the striatum, prefrontal cortex and hippocampus, while normalizing glutamatergic dysfunction and structural abnormalities.⁵² Based on their affinities for specific receptors, atypical antipsychotics are classified as: (1) serotonin-dopamine antagonists (SDA) = atypical antipsychotics with a high selectivity for serotonin 5-HT_{2A} receptors and dopamine D₂ receptors (and also α 1-adrenoceptors), e.g. risperidone, its metabolite paliperidone, ziprasidone, iloperidone, lurasidone; (2) multi-acting receptor-targeted antagonists (MARTA) = drugs showing an affinity for 5-HT_{2A}, D₂ and receptors of other systems (cholinergic, histaminergic, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} and others), e.g. clozapine, olanzapine, quetiapine, asenapine; 3) combined D₂/D₃ receptor antagonists = drugs that preferentially block D₂ and D₃ subtypes of the D₂-like receptors, e.g. amisulpride; and 4) the partial dopamine D₂ receptor agonists, e.g. aripiprazole and cariprazine.^{52,53}

Nevertheless, the evidence demonstrates that adverse events associated with antipsychotic treatment can contribute to serious metabolic complications. The established relevant metabolic adverse antipsychotic treatment effects include weight gain, high waist circumference, insulin resistance, hyperglycemia, and dyslipidemia. Increased weight and central adiposity may be one factor that contributes to why people with bipolar disorders are more likely to develop metabolic syndrome, T2DM, and cardiovascular disease.⁵⁴ A recent meta-analysis⁵⁵ has reported that all atypical antipsychotics except lurasidone and aripiprazole were associated with significantly more weight gain than placebo. During the short-term trials (6–8 weeks), olanzapine had the largest mean weight gain relative to placebo (2.88 kg), followed by quetiapine (1.17 kg), cariprazine (0.65 kg), lurasidone (0.34 kg), and aripiprazole (0.20 kg).⁵⁵ The rates of clinically significant weight gain ($\geq 7\%$) were the lowest for

lurasidone (2.4%) followed by cariprazine (3.2%), aripiprazole (4.7%), quetiapine (6.9%), and olanzapine (20.3%).⁵⁵ Two other studies have reported that risperidone and quetiapine produced approximately 2 kg of mean weight gain and agents such as ziprasidone, haloperidol and aripiprazole, produced 1 kg or less weight gain over 10 weeks.^{56,57} The current evidence regarding atypical antipsychotic-induced weight gain ranks clozapine and olanzapine as having the highest risk, followed by amisulpride, asenapine, iloperidone, paliperidone, quetiapine, risperidone and sertindole in the middle, and aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, lurasidone and ziprasidone with the lowest risk.^{54,55,57,58} The observed antipsychotic-induced weight gain is strongly associated with their anti-histaminergic profile; H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants and antipsychotics.⁵⁹

Atypical antipsychotics are more likely than mood stabilizers to have treatment-emergent weight gain.⁶⁰ Specifically, out of mood stabilizers, carbamazepine and lamotrigine are associated with lower weight gain when compared to lithium or valproic acid.⁶¹ Nevertheless, a recent systematic review and meta-analysis⁶² has revealed that weight gain during lithium treatment was not significant, noting a weight increase of 0.462 kg ($p = 0.158$). Yet, the weight gain was significantly greater in those interventions with 12 weeks or shorter.⁶² Eight studies in the same systematic review showed greater weight gain with the active comparator than with lithium; these used atypical antipsychotics (quetiapine, olanzapine, and risperidone) and valproate as active comparators.⁶² These findings highlight the need of a constant monitoring of weight, BMI, and blood pressure particularly for patients taking valproate.

Existing data suggest that olanzapine is more likely to induce insulin resistance than are other atypical antipsychotics (aripiprazole, ziprasidone, risperidone).^{63,64} A meta-analysis of 40 studies⁶³ demonstrated that patients treated with olanzapine had higher fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS) levels, and insulin resistance index (IRI) than did patients treated with aripiprazole, ziprasidone, or risperidone, with significant differences (aripiprazole vs. olanzapine: FBG: standardized mean difference [SMD] = -0.72, 95% CI -0.82, -0.61; FINS: SMD = -0.8, 95% CI -1.00, -0.61; IRI: SMD = -0.80, 95% CI -0.99, -0.61; ziprasidone vs. olanzapine: FBG: SMD = -1.19, 95% CI -1.30, -1.08; FINS: SMD = -0.66, 95% CI -0.85, -0.47; IRI: SMD = -0.71, 95% CI -0.88, -0.55; risperidone vs. olanzapine: FBG: SMD = -0.17, 95% CI -0.34, -0.00). Notably, the findings suggest that use of antipsychotics (olanzapine, aripiprazole) may alter adipokine levels, and that increased leptin/adiponectin ratio may play a role in the development of insulin resistance associated with use of antipsychotics independently of body mass index.⁶⁵ According to Calkin⁶⁶ and Cuperfain and colleagues,⁶⁷ insulin resistance may modify the course of bipolar disorder and promote neuroprogression in bipolar disorder. Notably, insulin resistance has a bidirectional association with oxidative stress and lipid peroxidation, and contributes to endothelial dysfunction (the pathomechanisms also found in bipolar patients), resulting in microvascular and macrovascular damage, which potentially leads to end-organ damage, including the cardiovascular disease, cerebrovascular disease, and neurodegeneration.⁶⁶

Drug-induced hyperglycemia is one of the factors contributing to the increasing incidence of diabetes worldwide. Antipsychotics that induce hyperglycemia (and consequently diabetes) include especially clozapine and olanzapine.⁶⁸ In a meta-analysis of 56 trials evaluating metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone, statistically significant changes in glucose levels were noticed during short-term treatment with asenapine (-3.95 mg/dL, 95% CI -7.37, -0.53, $p < 0.05$) and iloperidone (6.90 mg/dL, 95% CI 2.48, 11.32, $p < 0.01$), and during long-term treatment with paliperidone (3.39 mg/dL, 95% CI 0.42, 6.36, $p < 0.05$).⁵⁸ Abnormalities of the gluco-regulatory pathways of hyperglycemia involve decreased insulin secretion and frequent insulin resistance. Both olanzapine and clozapine block insulin secretion as antagonists of acetylcholine muscarinic 3 receptors in the β -cells of the pancreas.⁶⁹ Pancreatic acetylcholine muscarinic 3 receptors regulate the glucose-stimulated cholinergic pathway of insulin secretion; their activation on β -cells stimulates insulin secretion, while muscarinic 3 receptors blockade decreases insulin secretion.⁷⁰ Data are sparse regarding glucose metabolism effects of mood stabilizers in adult bipolar disorder. The available evidence suggests that valproic acid derivatives inhibit glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells.⁷¹ In addition, increased insulin as well as the homeostatic model assessment of insulin resistance HOMA-IR levels and decreased adiponectin levels were found in valproate treated subjects when compared to the controls.^{72,73}

Dyslipidemia belongs to the most relevant adverse cardiometabolic effects of psychotropic medications and appears strongly related to medication-induced weight changes. Out of the medications for bipolar disorder, dyslipidemia is most commonly associated with the use of the antipsychotics, clozapine and olanzapine, and mood stabilizers, valproic acid derivatives and carbamazepine.⁷³ In a retrospective cohort study of adolescents treated with antipsychotics, the adjusted hazard ratio of developing dyslipidemia in the schizophrenia or bipolar disorder cohort relative to the general population cohort was 1.66 (95% CI 1.22, 2.28).⁷⁴ Although statistically significant, no clinically meaningful differences were observed in a meta-analysis of 56 trials⁵⁸ between the asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone and placebo regarding the mean change from baseline to endpoint in cholesterol levels [iloperidone: total cholesterol (11.6 mg/dL, 95% CI 4.98, 18.22, $p < 0.001$), high-density cholesterol (3.6 mg/dL, 95% CI 1.58, 5.62, $p < 0.001$) and low-density cholesterol (10.3 mg/dL, 95% CI 4.94, 15.66, $p < 0.001$); lurasidone: high-density cholesterol (1.5 mg/dL, 95% CI 0.56, 2.44, $p < 0.01$); asenapine: (6.53 mg/dL, 95% CI 1.17, 11.89, $p < 0.05$)].⁵⁸ Regarding triglycerides, only short-term and longer-term treatment with paliperidone had a statistically, but not clinically significant effect.⁵⁸ Naiberg and colleagues⁷⁵ found a significant relationship between executive dysfunction and elevated triglyceride levels among adolescents with bipolar disorder independent of age, IQ, and current use of atypical antipsychotics. While these findings could indicate a bidirectional relationship, continued research regarding the links between bipolar disorder and cardiovascular disease may offer insights regarding novel therapeutic approaches and cognitive dysfunction.

A bidirectional link between bipolar episodes and diabetes control

Several studies have reported impaired glucose metabolism in first episode, treatment-naïve patients with mood disorders when compared to the controls.^{76–78} Kucukgoncu and colleagues⁷⁸ meta-analyzed 31 studies to find out that compared to healthy controls, treatment naïve first episode psychosis group had higher fasting insulin and insulin resistance levels and higher glucose tolerance test results. These results highlight impaired glucose metabolism at the onset of severe mental illnesses, suggesting both patients with psychosis and mood disorders are high-risk groups for diabetes development.⁷⁸ In a study by Guha and colleagues⁷⁶ newly diagnosed and psychotropically naïve bipolar disorder patients had significantly higher mean levels of fasting plasma insulin (13.2 ± 9.2 vs. 4.68 ± 3.1 μ U/ml, $p < 0.05$), postprandial plasma insulin (27.2 ± 14.5 vs. 18.1 ± 9.3 μ U/ml, $p < 0.05$) and a higher value of homeostasis model assessment of insulin resistance HOMA-IR (3.16 ± 2.2 vs. 1.19 ± 0.8 , $p < 0.05$) when compared to the controls.

The influence of glucose control on course of bipolar disorder, rapid cycling, and response to lithium treatment has been explored by Calkin and colleagues.⁷⁹ Importantly, bipolar patients with T2DM had three times higher odds of a chronic course of bipolar disorder compared with euglycaemic patients (50% vs. 27.3%, odds ratio = 3.07, $p = 0.007$), three times higher odds of rapid cycling (38.5% vs. 18.2%, odds ratio = 3.13, $p = 0.012$) and were more likely to be refractory to lithium treatment (36.8% vs. 3.2%, odds ratio = 8.40, $p < 0.0001$).⁷⁹ These findings strongly indicate that T2DM is associated with an unfavourable clinical course of bipolar disorder and poor treatment outcomes.⁷⁹

The dynamic longitudinal relationship between insulin resistance, glycemic status, and course of bipolar disorder has been assessed in a case series of six patients followed over the lifetime.⁸⁰ Importantly, all six patients with a previously episodic, relapsing-remitting course of bipolar disorder experienced a significant worsening of morbidity after the onset of laboratory-demonstrated insulin resistance or elevated fasting plasma glucose.⁸⁰

To date, longitudinal data regarding the link between the course of bipolar disorder and glucose excursions are still lacking. Chu and Liang⁸ have reported worsening of glucose control as indicated by increases in a three-month glycated hemoglobin (HbA1c) related to bipolar depressive episodes, whereas improvements in HbA1c accompanied periods of hyperthymia and manic episodes. The authors speculate that improvements in glucose control during manic phases might be related to a dopamine-triggered relative hemodilution with a subsequent decrease in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, resulting in a decrease in hepatic gluconeogenesis.^{7,8} Associations between symptoms of depression and higher HbA1c levels have been reported in other studies as well.^{81,82} Clinical observations in specific cases suggest that modification of glucose metabolism may influence the course of bipolar illness; however, systematic evidence for this is lacking.⁷⁹

Fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance (i.e. prediabetes) and overt T2DM are frequently present in bipolar patients treated with atypical antipsychotics. The most recent clinical practice guidelines of interventions for

bipolar disorders associated with T2DM recommend switching from high metabolic liability atypical antipsychotics to safer atypical antipsychotics; switching from clozapine, olanzapine, or quetiapine to lower cardiometabolic-risk atypical antipsychotics, like aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, lurasidone, or ziprasidone, has been recommended.⁸³ Drug therapy using metformin as first-line therapy and glucagon-like peptide-1 receptor agonists or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on therapy, might be preferred in these patients as well, as they favorably influence glucose metabolism and body mass index, and provide cardio-renal benefits to the T2DM population; metformin is also useful for treatment of prediabetes.⁸³

Discussion

Characterized by significant alterations in mood, cognition, and behavior, bipolar disorder can have a significant negative impact on the functioning and quality of life of the affected individuals. In a similar way, the complex demands of diabetes care (such as planning and scheduling, carbohydrate counting, regular exercising, monitoring blood glucose) along with unpredictable glucose excursions may affect the functioning and quality of life of persons with T2DM.

Of importance, bipolar patients with comorbid T2DM have a more severe course of bipolar illness and are more refractory to bipolar treatment.³² Specifically, evidence shows that comorbid insulin resistance and T2DM are associated with a more chronic course, increased number of episodes (rapid cycling), poor response to lithium, possible neurocognitive deficits and adverse structural and chemical brain changes in bipolar patients.^{66,84} With respect to insulin resistance we can conclude that: (1) significantly higher insulin resistance levels are typical for newly diagnosed and psychotropically naïve bipolar disorder patients,⁷⁶ (2) bipolar patients treated with olanzapine had significantly higher insulin resistance levels,^{63–65} (3) sedentary life-style, lack of exercise, and increased simple carbohydrate intake may contribute to increased insulin resistance levels in bipolar disorder,⁴⁷ and (4) the increased insulin resistance may modify the course of bipolar disorder and promote neuroprogression in bipolar disorder.^{66,67}

Type 2 diabetic patients with comorbid bipolar disorder often experience deteriorations of long-term glucose control, especially during the depressive phase of the disease.⁸² Importantly, bipolar patients with comorbid T2DM have increased cardiovascular morbidity and mortality, the leading cause of death in bipolar disorder.³² The available data indicates poorer quality of life and overall functioning and greater disability of bipolar patients with comorbid T2DM compared to those without T2DM.⁸⁴ Metabolic risks of individual antipsychotic medications and the weight-gain potential of hypoglycemic drugs should be considered when making treatment choices. Safety and tolerability of medications are key variables to inform treatment choice for T2DM patients with bipolar disorders. Early diagnosis and satisfactory treatment of T2DM using various types of techniques are essential to prevent devastating chronic diabetic complications, especially in high-risk subjects. Therefore,

monitoring of fasting plasma glucose levels and eventually HbA1c particularly in high-risk patients with bipolar disorder is important for timely diagnosis of prediabetes and its progression to overt T2DM.

Obesity and clinically significant adverse metabolic outcomes in bipolar patients are potentially preventable by switching to antipsychotics with a potential to reduce cardiometabolic burden. Siskind and colleagues⁸⁵ meta-analyzed 59 studies to demonstrate that switching to aripiprazole significantly improved fasting glucose (-3.99 mg/dl, 95% CI -7.34 , -0.64 , $p = 0.02$). Aripiprazole (-1.96 kg, 95% CI -3.07 , -0.85 , $p < 0.001$) and ziprasidone (-2.22 kg, 95% CI -3.84 , -0.60 , $p = 0.007$) were associated with weight loss, whereas olanzapine (2.71 kg, 95% CI 1.87 , 3.55 , $p < 0.001$), and clozapine (2.80 kg, 95% CI 0.26 , 5.34 , $p = 0.03$) were associated with weight gain.⁸⁵ No significant cardiometabolic changes were observed when switching to amisulpride, paliperidone/risperidone, quetiapine, or lurasidone.⁸⁵

Physicians need to be aware of the increased risk for cardiovascular disease in bipolar patients with comorbid T2DM, and appropriate prevention, screening, case finding, treatment, and monitoring for illness progression are recommended.³² Clinicians, including mental health professionals, primary health care providers, and diabetes specialists are often the first to recognize the metabolic impact of antipsychotic treatment. Early recognition of signs and symptoms of the metabolic syndrome is critical to initiation of timely preventive and treatment strategies. Therefore, understanding of the relationship between bipolar disorder and T2DM is important, highlighting the interpretation and implications of recent literature reports.

The main limitation of the present review is the specificity in regards to bidirectionality between T2DM and bipolar disorder (i.e. as opposed to major depressive disorder or schizophrenia). The available evidence suggests that bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia share some of the common risk factors for the development of prediabetes and its progression to overt T2DM. The average point prevalence of major depressive disorder among persons with T2DM is 14.5% (95% CI 7.9, 25.3),⁸⁶ and the overall prevalence of T2DM among patients with major depressive disorder is 8.7% (95% CI 7.3, 10.2%).⁸⁷ Meta-analyses have demonstrated that glucose homeostasis is altered in patients with first-episode schizophrenia,^{88–90} suggesting that schizophrenia confers an inherent risk for glucose dysregulation, even in the absence of the effects of chronic illness and long-term treatment. The specificity of the bidirectionality between T2DM and bipolar disorder is supported by the results of a systematic review⁴⁸ introducing the 24 Cardiometabolic Mood Disorders hub genes and specific genetic variants across mood disorders and cardiometabolic diseases. Specifically, genome-wide association study of bipolar disorder in European Americans identified a new risk allele (rs12772424-A/T) within the TCF7L2 gene associated with regulation of glucose homeostasis and T2DM.⁴⁸ The published data support the concept that the Cardiometabolic Mood Disorders hub genes are centrally involved in the link between mood disorders and the cardiometabolic diseases.

With regard to other limitations, the present review is subject to substantial variability in quality and subject to

potential bias. Like other studies, reviews are at risk for bias from a number of sources (e.g., reporting bias, evidence selection bias, publication bias, bias in review design, bias in locating studies, bias in selecting studies). Awareness of the potential biases in the review is important for readers as they incorporate the findings into clinical practice and policy making.

Conclusions

To conclude, patients with bipolar disorder have higher rates of T2DM compared to the general population. Further, type 2 diabetic patients with comorbid bipolar disorder often experience deteriorated long-term glucose control and increased cardiovascular morbidity and mortality, the leading cause of death in both T2DM and bipolar disorder. The observed bidirectional interaction merits screening for psychiatric disorders in patients with T2DM and vice versa to allow for early detection and treatment of this at risk population. Selection of drugs with neutral metabolic effects and dose individualization hold significant promise for optimizing therapy with antipsychotic and antidiabetic agents.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical considerations

In accordance with the Pavol Jozef Safarik University institution's policy, the institution does not require Institutional Review Board (IRB) review and exemption for review articles. Review articles do not require IRB approval if the data reviewed are public (including private and government databases) and if the articles reviewed have received IRB approval previously.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

CRediT authorship contribution statement

Dagmar Breznoscakova: Conceptualization, Resources, Data curation, Writing – review & editing. **Maria Pallayova:** Conceptualization, Resources, Data curation, Writing – review & editing.

Acknowledgments

None.

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019; Ninth edition: <http://www.diabetesatlas.org>. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Accessed 18 May 2020.
2. Bonora E, DeFronzo R. Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders. Cham: Springer; 2019.
3. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J. Affect. Disord.* 2003;73(1-2):133–46.
4. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11th ed. Wolters Kluwer; 2015.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994 [1994]©1994.
6. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, et al. Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76(11):1490–9.
7. Hochman E, Weizman A, Valevski A, Fischel T, Krivoy A. Association between bipolar episodes and fluid and electrolyte homeostasis: a retrospective longitudinal study. *Bipolar Disord.* 2014;16(8):781–9.
8. Chu CW, Liang CS. Mood state as a blood glucose modulator in a patient with bipolar disorder and diabetes mellitus: a case report. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2018;52(10):1004–5.
9. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info. Libr. J.* 2009;26(2):91–108.
10. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2004;184:496–502.
11. Bauer M, Glenn T, Pilhatsch M, Pfennig A, Whybrow PC. Gender differences in thyroid system function: relevance to bipolar disorder and its treatment. *Bipolar Disord.* 2014;16(1):58–71.
12. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur. Thyroid J.* 2013;22(2):83–92.
13. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20(10):1101–14.
14. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1990;47(5):427–32.
15. Bauer M, Whybrow PC. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(11):2341–7.
16. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2(3 Pt 1):180–90.
17. Giménez-Palomo A, Dodd S, Anmella G, Carvalho AF, Scaini G, Quevedo J, et al. The role of mitochondria in mood disorders: from physiology to pathophysiology and to treatment. *Front. Psychiatry.* 2021;12:546801.
18. Kato T. The role of mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Drug News Perspect.* 2006;19(10):597–602.
19. Marques AP, Resende R, Silva DF, Batista M, Pereira D, Wildenberg B, et al. Mitochondrial alterations in fibroblasts of early stage bipolar disorder patients. *Biomedicines.* 2021;9(5).
20. Kim HK, Chen W, Andreazza AC. The potential role of the NLRP3 inflammasome as a link between mitochondrial complex I dysfunction and inflammation in bipolar disorder. *Neural Plast.* 2015;2015:408136.
21. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1999;60(4):217–34.
22. Evans SJ, Kamali M, Prossin AR, Harrington GJ, Ellingrod VL, McInnis MG, et al. Association of plasma ω -3 and ω -6 lipids with burden of disease measures in bipolar subjects. *J. Psychiatr. Res.* 2012;46(11):1435–41.
23. Versace A, Andreazza AC, Young LT, Fournier JC, Almeida JR, Stiffler RS, et al. Elevated serum measures of lipid peroxidation and abnormal prefrontal white matter in euthymic bipolar adults: toward peripheral biomarkers of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry.* 2014;19(2):200–8.
24. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1483s–93s.
25. Chiu CC, Huang SY, Su KP, Lu ML, Huang MC, Chen CC, et al. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003;13(2):99–103. the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.
26. Saunders EF, Reider A, Singh G, Gelenberg AJ, Rapoport SI. Low unesterified:esterified eicosapentaenoic acid (EPA) plasma concentration ratio is associated with bipolar disorder episodes, and omega-3 plasma concentrations are altered by treatment. *Bipolar Disord.* 2015;17(7):729–42.
27. Qian F, Ardisson Korat AV, Imamura F, Marklund M, Tintle N, Virtanen JK, et al. n-3 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: an individual participant-level pooling project of 20 prospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2021;44(5):1133–42.
28. Salvatore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portella LV, Souza DO, et al. Increased uric acid levels in drug-naïve subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010;34(6):819–21.
29. Henriksen EJ, Dokken BB. Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr. Drug Targets.* 2006;7(11):1435–41.
30. Lachman HM, Pedrosa E, Petruolo OA, Cockerham M, Papolos A, Novak T, et al. Increase in GSK3 β gene copy number variation in bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(3):259–65.
31. Fitzgerald PJ. Noradrenergic transmission reducing drugs may protect against a broad range of diseases. *Auton. Autacoid Pharmacol.* 2015;34(3-4):15–26.
32. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann. Med.* 2013;45(2):171–81.
33. Szendroedi J, Schmid AI, Chmelik M, Toth C, Brehm A, Krssak M, et al. Muscle mitochondrial ATP synthesis and glucose transport/phosphorylation in type 2 diabetes. *PLoS Med.* 2007;4(5):e154.
34. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(10):2944–50.
35. Zhou R, Gray NA, Yuan P, Li X, Chen J, Chen G, et al. The anti-apoptotic, glucocorticoid receptor co-chaperone protein BAG-1 is a long-term target for the actions of mood stabilizers. *J. Neurosci.* 2005;25(18):4493–502.
36. Kaikini AA, Kanchan DM, Nerurkar UN, Sathaye S. Targeting mitochondrial dysfunction for the treatment of diabetic complications: pharmacological interventions through natural products. *Pharmacogn. Rev.* 2017;11(22):128–35.
37. Rosenblatt JD, Brietzke E, Mansur RB, Maruschak NA, Lee Y, McIntyre RS. Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and treatment implications. *J. Affect. Disord.* 2015;188:149–59.
38. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2009;116(3):214–7.
39. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, da Silveira LE, Gonçalves CA, et al. Investigation of serum high-sensitive C-

- reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008;258(5):300–4.
40. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu. Rev. Med.* 2000;51:245–70.
 41. Gubert C, Jacintho Moritz CE, Vasconcelos-Moreno MP, Quadros Dos Santos BTM, Sartori J, Fijlman A, et al. Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2016;246:421–6.
 42. Martorell M, Lucas X, Alarcón-Zapata P, Capó X, Quetglas-Llabrés MM, Tejada S, et al. Targeting xanthine oxidase by natural products as a therapeutic approach for mental disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2021;27(3):367–82.
 43. Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends Pharmacol. Sci.* 2007;28(4):166–72.
 44. Kiran G, Srivani G, Veerareddy PR, Sharvirala R, Pal D. GSK-3 inhibitors as new leads to treat type-II diabetes. *Curr. Drug Targets.* 2021.
 45. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1996;93(16):8455–9.
 46. Capurro V, Lanfranco M, Summa M, Porceddu PF, Ciampoli M, Margaroli N, et al. The mood stabilizing properties of AF3581, a novel potent GSK-3 β inhibitor. *Biomed. Pharmacother.* 2020;128:110249.
 47. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14(2):119–36. official journal of the World Psychiatric Association (WPA).
 48. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl. Psychiatry.* 2017;7(1):e1007.
 49. Shah N, Grover S, Rao GP. Clinical practice guidelines for management of bipolar disorder. *Indian J. Psychiatry.* 2017;59(Suppl 1):S51–66.
 50. Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN. The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2000;2(3 Pt 2):256–60.
 51. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:656370.
 52. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006;20(5):389–409.
 53. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J.* 2014;13:1163–91.
 54. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2020;19(3):295–314.
 55. Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):249.
 56. Jones RM, Thompson C, Bitter I. A systematic review of the efficacy and safety of second generation antipsychotics in the treatment of mania. *Eur. Psychiatry.* 2006;21(1):1–9.
 57. Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015;14(1):73–96.
 58. De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs.* 2012;26(9):733–59.
 59. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10):1673–7. the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.
 60. Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007;46(6):687–700.
 61. Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I, Hidalgo D, León-Caballero J, Vieta E. Management of adverse effects of mood stabilizers. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015;17(8):603.
 62. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Annella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021.
 63. Yu L, Wu S, Deng Y, Lei J, Yu L, Li W. Insulin resistance induced by olanzapine and other second-generation antipsychotics in Chinese patients with schizophrenia: a comparative review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2019.
 64. Nicol GE, Yingling MD, Flavin KS, Schweiger JA, Patterson BW, Schechtman KB, et al. Metabolic effects of antipsychotics on adiposity and insulin sensitivity in youths: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(8):788–96.
 65. Vedal TSJ, Steen NE, Birkeland KI, Dieset I, Reponen EJ, Laskemoen JF, et al. Adipokine levels are associated with insulin resistance in antipsychotics users independently of BMI. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;103:87–95.
 66. Calkin CV. Insulin resistance takes center stage: a new paradigm in the progression of bipolar disorder. *Ann. Med.* 2019;51(5-6):281–93.
 67. Cuperfain AB, Kennedy JL, Gonçalves VF. Overlapping mechanisms linking insulin resistance with cognition and neuroprogression in bipolar disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020;111:125–34.
 68. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galiveeti S, Banerji M, Hope L. Drugs and hyperglycemia: a practical guide. *Maturitas.* 2017;104:80–3.
 69. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs.* 2013;27(12):1069–80.
 70. Grajales D, Ferreira V, Valverde AM. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism. *Beyond Weight Gain. Cells.* 2019;8(11).
 71. Yedulla NR, Naik AR, Kokotovich KM, Yu W, Greenberg ML, Jena BP. Valproate inhibits glucose-stimulated insulin secretion in beta cells. *Histochem. Cell Biol.* 2018;150(4):395–401.
 72. Nisha Y, Bobby Z, Wadwekar V. Biochemical derangements related to metabolic syndrome in epileptic patients on treatment with valproic acid. *Seizure.* 2018;60:57–60.
 73. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Hormon. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018;36(1).
 74. Enger C, Jones ME, Kryzhanovskaya L, Doherty M, McAfee AT. Risk of developing diabetes and dyslipidemia among adolescents with bipolar disorder or schizophrenia. *Int. J. Adolesc. Med. Health.* 2013;25(1):3–11.
 75. Naiberg MR, Newton DF, Collins JE, Dickstein DP, Bowie CR, Goldstein BI. Elevated triglycerides are associated with decreased executive function among adolescents with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2016;134(3):241–8.
 76. Guha P, Bhowmick K, Mazumder P, Ghosal M, Chakraborty I, Burman P. Assessment of insulin resistance and metabolic syndrome in drug naive patients of bipolar disorder. *Indian J. Clin. Biochem.* 2014;29(1):51–6.
 77. Garcia-Rizo C, Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Bernardo M. Abnormal glycemic homeostasis at the onset of serious mental illnesses: a common pathway. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;67:70–5.

78. Kucukgoncu S, Kosir U, Zhou E, Sullivan E, Srihari VH, Tek C. Glucose metabolism dysregulation at the onset of mental illness is not limited to first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry*. 2019;13(5):1021–31.
79. Calkin CV, Ruzickova M, Uher R, Hajek T, Slaney CM, Garnham JS, et al. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2015;206(1):52–7.
80. Cairns K, McCarvill T, Ruzickova M, Calkin CV. Course of bipolar illness worsens after onset of insulin resistance. *J. Psychiatr. Res.* 2018;102:34–7.
81. Sajatovic M, Gunzler D, Einstadter D, Thomas C, McCormick RA, Perzynski AT, et al. Clinical characteristics of individuals with serious mental illness and type 2 diabetes. *Psychiatr. Serv.* 2015;66(2):197–9. (Washington, DC).
82. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23(7):934–42.
83. Cernea S, Dima L, Correll CU, Manu P. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics. *Drugs*. 2020;80(17):1763–81.
84. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can. J. Psychiatry*. 2003;48(7):458–61.
85. Siskind D, Gallagher E, Winckel K, Hollingworth S, Kisely S, Firth J, et al. Does switching antipsychotics ameliorate weight gain in patients with severe mental illness? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 2021.
86. Wang F, Wang S, Zong QQ, Zhang Q, Ng CH, Ungvari GS, et al. Prevalence of comorbid major depressive disorder in Type 2 diabetes: a meta-analysis of comparative and epidemiological studies. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 2019;36(8):961–9.
87. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, et al. Type 2 diabetes in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalence estimates and predictors. *Depress. Anxiety*. 2015;32(10):763–73.
88. Yang W, Zheng L, Zheng B, Zeng S, Li J, Liang B, et al. A meta-analysis of abnormal glucose metabolism in first-episode drug-naïve schizophrenia. *Psychiatr. Danubina*. 2020;32(1):46–54.
89. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):261–9.
90. Perry BI, McIntosh G, Weich S, Singh S, Rees K. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(11):1049–58.
91. Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2007;46(6):687–700.
92. Bushe CJ, Bradley AJ, Doshi S, Karagianis J. Changes in weight and metabolic parameters during treatment with antipsychotics and metformin: do the data inform as to potential guideline development? A systematic review of clinical studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2009;63(12):1743–61.
93. Motesafi H, Zhornitsky S, Brunelle S, Stip E. Comparing tolerability of olanzapine in schizophrenia and affective disorders: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2012;35(10):819–36.
94. Czepielewski L, Daruy Filho L, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 2013;35(1):88–93. (Sao Paulo, Brazil: 1999).
95. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am. J. Psychiatry*. 2013;170(3):265–74.
96. Kemp DE, Zhao J, Cazorla P, Landbloom RP, Mackle M, Snow-Adami L, et al. Weight change and metabolic effects of asenapine in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2014;75(3):238–45.
97. Galling B, Garcia MA, Osuchukwu U, Hagi K, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic-mood stabilizer co-treatment in the management of acute bipolar disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015;14(8):1181–99.
98. Charles EF, Lambert CG, Kerner B. Bipolar disorder and diabetes mellitus: evidence for disease-modifying effects and treatment implications. *Int. J. Bipolar Disord.* 2016;4(1):13.
99. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166–74. official journal of the World Psychiatric Association (WPA).

4.3.5 *Uncovering the Untold Emotional Toll of Living with Diabetes in the COVID-19 Era*

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar - PALLAYOVÁ, Mária: *Uncovering the Untold Emotional Toll of Living with Diabetes in the COVID-19 Era*. Psychotherapy and Psychosomatics. ISSN 1423-0348. Roč. 91, č. 4 (2022), s. 286-287.

Accessible at doi: 10.1159/000524178

BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (55%) - PALLAYOVÁ, Mária (Korešpondenčný autor) (45%).

Indikátor časopisu: Letter; IF = 22,300; median IF PSYCHIATRY – SCIE 3,700; PSYCHIATRY Q1; according to AIS PSYCHIATRY – SCIE Q1

4. najprestížnejší časopis na svete v kategórii psychiatria, 3. najprestížnejší v kategórii psychológia.

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 55 % - návrh štruktúry práce, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: K 12. marcu 2022 bolo celosvetovo potvrdených 452 201 564 prípadov COVID-19, vrátane 6 029 852 úmrtí. Okrem trvalých zdravotných následkov pandémie COVID-19 spôsobila zvýšenú psychickú záťaž a negatívne emocionálne reakcie u ľudí na celom svete, vrátane strachu a úzkosti. Negatívne účinky izolácie a neistoty okolo SARS-CoV-2 ovplyvnili najmä jedincov postihnutých chronickými chorobami. Z nich najmä diabetes mellitus je vo veľkej miere spojený s úzkosťou, depresívnymi poruchami a vysokou mierou emocionálneho stresu špecifického pre diabetes, pričom všetky tieto poruchy môžu byť zhoršené stresom spojeným s pandemiou ochorenia COVID-19. Prístupy k liečbe zamerané na emocionálne ciele v rámci komplexného manažmentu diabetu sú napriek pokročilému výskumu vzácne. Cieľom predloženej práce bolo kriticky zhrnúť stav vyše po dvoch rokoch trvania pandémie COVID-19 a vyhodnotiť vplyv a rôznorodosť účinkov pandemického stresu na výsledky duševného zdravia ľudí s diabetom (skrining porúch duševného zdravia, suicidálne myšlienky, symptómy generalizovanej úzkosti, depresívne symptómy). Práca tiež analyzuje vývoj nových individualizovaných terapeutických prístupov a liečebných stratégií na zmiernenie negatívneho psychologického dopadu pandémie COVID-19 na diabetes.

Uncovering the Untold Emotional Toll of Living with Diabetes in the COVID-19 Era

Dagmar Breznoscakova^a Maria Pallayova^b

^aDepartment of Social and Behavioural Medicine, Pavol Jozef Safarik University Faculty of Medicine, Kosice, Slovak Republic; ^bDepartment of Human Physiology, Pavol Jozef Safarik University Faculty of Medicine, Kosice, Slovak Republic

To the Editor

We congratulate Schmitt and colleagues for what we consider to be an important high priority research study [1], as the treatment approaches addressing emotional targets to improve management and outcomes in persons with diabetes are scarce. Importantly, the authors demonstrated that the stepwise increase of treatment intensity based on individual demand improved depression, well-being, and acceptance in adults with type 1 diabetes and type 2 diabetes [1]. Looking back and moving forward, the findings of the beneficial effects of the stepped care approach intervention on mental health can have important clinical implications for patients and their physicians nowadays and in near future.

It has been more than 2 years since the first case of COVID-19 was reported in China in December 2019. The disease has spread rapidly and caused a global pandemic within a short period of time. As of March 12, 2022, the global pandemic led to 452,201,564 total confirmed cases of COVID-19, including 6,029,852 deaths [2]. In addition to COVID-19's lasting health implications, the pandemic imposed a psychological burden on people worldwide, including fear and anxiety. The negative effects of isolation and uncertainty surrounding SARS-CoV-2 impacted

particularly those affected by chronic diseases. Specifically, diabetes is known to be highly associated with anxiety [3], major depressive disorders [4], and high rates of diabetes-specific emotional distress [5], all of which might be exacerbated by stress associated with the COVID-19 pandemic.

Two years on, it is important to reflect on how COVID-19 has impacted the mental health of persons with diabetes and on how treatment approaches evolved. To date, there have been no systematic reviews or meta-analyses of the effects of the pandemic on mental health outcomes in diabetes. The results of 28 clinical studies (15 studies included persons with type 1 diabetes, 18 studies included persons with type 2 diabetes) have been published to highlight the diversity of the pandemic stress effects on mental health outcomes in type 1 diabetes and type 2 diabetes populations. The large PREDICT cohort study [6] has shown that despite COVID-19 lockdown restrictions, generalized anxiety and depressive symptoms remained relatively stable in 470 adults with type 2 diabetes. On the other hand, recent evidence [7] has demonstrated that the prevalence of mild or greater depressive symptoms in 2,829 older adults with type 2 diabetes was more than 1.6 times higher during COVID-19 than

before the pandemic. Importantly, diabetes type-specific differences between people with type 1 diabetes versus type 2 diabetes, including differences in age with related different impacts of restrictions as well as different treatment regimens and lifestyle pattern or requirements are likely to result in different negative impacts of COVID-19-related burden. After 18 months of the COVID-19 pandemic, Alessi and colleagues [8] reported a positive screening for mental health disorders in 46.7% of persons with type 2 diabetes and 41.4% of persons with type 1 diabetes. Alarming, 9.3% of persons with diabetes reported recent suicidal thoughts (13.3% in type 2 diabetes and 5.2% in type 1 diabetes) [8]. As for the interventions and tailored treatment approaches addressing emotional targets, the multidisciplinary telehealth strategy combining maintaining of telephone contacts and providing educational materials on issues related to mental health, healthy habits, and diabetes care has proven to considerably reduce the prevalence of positive screening for mental health disorders (37.0% versus 57.8% in the control group; $p = 0.04$) and diabetes-related emotional distress (21.7% versus 42.2% in the control group; $p = 0.03$) in adults with type 2 diabetes [9].

The COVID-19 pandemic is not over yet. Without treatment, the aggravating mental health problems in diabetes often get worse. More individually tailored treatment strategies to mitigate the negative psychological impact of the COVID-19 pandemic on diabetes are critically needed.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

None.

Author Contributions

Dagmar Breznoscakova and Maria Pallayova have substantially contributed to the conception of the article and materially participated in the article preparation. Both authors have selected relevant studies, participated in interpretation of data, and helped to draft the manuscript. Both authors revised the article critically for important intellectual content and approved the final version.

References

- Schmitt A, Kulzer B, Reimer A, Herder C, Roden M, Haak T, et al. Evaluation of a stepped care approach to manage depression and diabetes distress in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial (ECCE HOMO study). *Psychother Psychosom*. 2022;91(2):107–122.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard [cited 2022 Mar 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- Smith KJ, Béland M, Clyde M, Gariépy G, Pagé V, Badawi G, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2013;74(2):89–99.
- Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166–74.
- Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(11):1508–20.
- Sacre JW, Holmes-Truscott E, Salim A, Anstey KJ, Drummond GR, Huxley RR, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and lockdown restrictions on psychosocial and behavioural outcomes among Australian adults with type 2 diabetes: findings from the PRE-DICT cohort study. *Diabet Med*. 2021;38(9):e14611.
- Chao AM, Wadden TA, Clark JM, Hayden KM, Howard MJ, Johnson KC, et al. Changes in the prevalence of symptoms of depression, loneliness, and insomnia in U.S. Older adults with type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic: the look AHEAD study. *Diabetes Care*. 2022;45(1):74–82.
- Alessi J, Scherer G, Erthal IN, Teixeira JB, de Oliveira GB, Jaeger EH, et al. One in ten patients with diabetes have suicidal thoughts after 1 year of the COVID-19 pandemic: we need to talk about diabetes and mental health not only during suicide prevention awareness month. *Acta Diabetol*. 2022;59(1):143–5.
- Alessi J, de Oliveira GB, Franco DW, Becker AS, Knijnik CP, Kobe GL, et al. Telehealth strategy to mitigate the negative psychological impact of the COVID-19 pandemic on type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Acta Diabetol*. 2021;58(7):899–909.

4.3.6 *What mental health experts in Slovakia are learning from COVID-19 pandemic?*

Izakova L, **Breznoscakova D**, Jandova K, Valkucakova V, Bezakova G, Suvada J. *What mental health experts in Slovakia are learning from COVID-19 pandemic?* Indian J Psychiatry. 2020 Sep;62(Suppl 3):S459-S466. Epub 2020 Sep 28.

Accessible at doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_758_20

IZÁKOVÁ, Lubomíra (Korešpondenčný autor) (50%) - BREZNOŠČÁKOVÁ, Dagmar (16%) - JANDOVÁ, Katarína (6%) - VALKUČÁKOVÁ, Vanda (6%) - BEZÁKOVÁ, Gabriela (6%) - ŠUVADA, Jozef (16%).

Indikátor časopisu: IF (JCR) 2020 = 1,759; 2020 (JCI) Q3 (Psychiatry); 2020 (JCR) Q4 (Psychiatry) SSCI; 2020 (JCR) Q4 (Psychiatry) SCIE.

Publikovaná pôvodná práca – kvantitatívny podiel uchádzačky 16 % - organizácia zúčastnených pracovísk, analýza dát, koncept a revízia textu publikácie.

Komentár: Šírenie pandémie COVID-19 na Slovensku od 06. marca 2020 sprevádzalo úsilie zdravotníkov, ktorí od začiatku pracovali pod čoraz väčším tlakom, neraz s úzkosťou a strachom. Predložená publikácia hodnotila psychosociálny dopad pandémie COVID-19 na odborníkov v oblasti duševného zdravia a ich klinickú prax na Slovensku. Celkom 157 odborníkov na duševné zdravie (79 % žien) zaslalo svoje odpovede prostredníctvom online dotazníka. Najčastejšími kategóriami povolaní boli ambulantní psychiatri (38,2 %), psychiatri na lôžkovom oddelení (26,1 %) a psychológovia (20,4 %). Odborníci na duševné zdravie pociťovali maximálny stres počas vrcholiacej krízy COVID-19 na Slovensku, tesne po vyhlásení núdzového stavu vládou Slovenskej republiky. Hlavným zdrojom stresu boli štatistické údaje, prognózy a ďalšie verejne prezentované informácie. Odborníci na duševné zdravie pociťovali najmä osobný stres, potom celkový a pracovný stres. Identifikovali aj patologický vplyv pandémie COVID-19 na duševný stav svojich pacientov, najmä s úzkostnými a afektívnymi poruchami, ale aj s výhodami využívania telemedicíny. Psychosociálna podpora na Slovensku bola novo zorganizovaná v rámci pandémie COVID-19 pre zdravotníkov, pacientov a ostatných obyvateľov pod vysokým stresom vo veľmi krátkom čase. Táto nečakaná situácia odhalila potrebu reformy systému psychiatrickej starostlivosti na Slovensku.

What mental health experts in Slovakia are learning from COVID-19 pandemic?

Lubomira Izakova¹, Dagmar Breznoscakova², Katarina Jandova³, Vanda Valkucakova¹, Gabriela Bezakova¹, Jozef Suvada⁴

¹Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Comenius University and University Hospital Bratislava, Slovakia, ²^{1st}

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of P. J. Safarik in Kosice, University Hospital of L. Pasteur, Kosice, Slovakia, ³^{1st} Department of Gynaecology and Obstetrics, Slovak Health University and University Hospital Bratislava, Bratislava, ⁴National Crisis Clinical Team, Ministry of Health Slovak Republic

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic was confirmed to have spread to Slovakia on 6th March 2020. To date of paper submission, it has very favorable course. However, since the beginning healthcare workers have been working under increasing pressure, anxiety and fear.

Aim: Authors evaluated the psychosocial impact of COVID-19 pandemic on mental health experts and their clinical practice in Slovakia.

Materials and Methods: A total of 157 mental health experts (79% women) submitted their responses via online questionnaire.

Results: The most frequent occupation categories were 38.2% outpatient psychiatrists, 26.1% inpatient psychiatrists and 20.4% psychologists. The mental health experts felt maximum of stress during the peak of Slovak COVID-19 crisis, which was identified as the situation just after the declaring the state of emergency by Slovak government. The main sources of stress were statistical data, prognoses and other public presented information. Mental health experts felt mainly personal stress, then general and working stress. They identified also pathological effect of COVID-19 pandemic on the mental status of their patients, especially with anxiety and affective disorders and advantages of use of telemedicine.

Conclusion: Psychosocial support in Slovakia was newly organized in COVID-19 pandemic for medical professionals, patients and other inhabitants under high stress within a very short time. This unexpected situation has revealed to Slovakia the need for reform of the mental healthcare system.

Key words: COVID-19 pandemic, health-care management, mental health, psychiatry, Slovakia

Address for correspondence: Dr. Lubomira Izakova, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Comenius University and University Hospital Bratislava, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.
E-mail: lubomira.izakova@gmail.com

Submitted: 28-Jun-2020, **Revised:** 21-Aug-2020,
Accepted: 27-Aug-2020, **Published:** 28-Sep-2020

Access this article online	
Website: www.indianjpsychiatry.org	Quick Response Code
DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_758_20	

INTRODUCTION

Slovakia is a Central European state with a current population of about 5.7 million with 53.7% of the inhabitants living in the urban settings. With a gross

This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprints@medknow.com

How to cite this article: Izakova L, Breznoscakova D, Jandova K, Valkucakova V, Bezakova G, Suvada J. What mental health experts in Slovakia are learning from COVID-19 pandemic? Indian J Psychiatry 2020;62:S459-66.

domestic product (GDP) of \$198 billion in 2019, it is classified as the high-income country.^[1] Slovakia spends 2.4% of GDP for the direct and indirect costs of mental disorders. According to the National Statistical Office 2017, every 9th inhabitant living in Slovakia was diagnosed with mental disorders.^[2] The most frequent diagnoses were affective and anxiety disorders. However, Brazinova *et al.*^[3] in the statistical estimation explored the significant gap in mental health and social care needs of persons affected by the mental disorders in Slovakia. The main reason for this is the stigma of mental disorders. Despite the high burden, mental health is still not considered of the same importance as physical health.

In year 2018, 109 332 professionals (23.3% doctors and 37.7% nurses) were employed in the health-care sector. The experts involved in mental health care are psychiatrists, child psychiatrists, psychologists, psychotherapists, nurses, social workers, physiotherapists, and health workers without degree.^[4] General practitioners have limited competence in the management of mental disorders. There were 48 psychiatric departments for adult patients with a total capacity of 3 268 beds (60/100,000 inhabitants) and six departments for children with 200 beds (20/100,000 inhabitants). All beds are used mainly for short-term acute admissions. Average admission time was 25.6 days for adults and 35.6 days for the children population. Totally, 43,971 admissions (80.7/10,000 inhabitants) with mental and behavioral disorders were recorded during the year, without significant change over the past 5 years. Daily psychiatric clinics had the capacity only for 504 adults and 14 children, across the country. An outpatient care consisted of 392 units with 294 psychiatrists (5.4/100,000 inhabitants). One outpatient psychiatrist realized 4 950 visits/year on average. Eighteen percent of patients were diagnosed for the first time in life. In total, 383,888 (704.3/10,000 inhabitants) patients with a psychiatric diagnosis were examined at the psychiatric outpatient departments. There were also 221 outpatient units of clinical psychology in the founding competence of the Ministry of Health of the Slovak Republic (MoH SR) (5.32 clinical psychologists/100,000 inhabitants), whereas the number of visits to one outpatient unit was 4 113/year on average.^[5]

The COVID-19 pandemic was confirmed to have spread to Slovakia on March 6, 2020, with confirmation of the first positive case. Till date, <0.03% of the general population has been confirmed with SARS-CoV-2 positivity and overall lethality occurred in 1.8% of cases among all confirmed cases by the reverse transcription polymerase chain reaction. Shortly, after the confirmation of the first positive case, the Slovak government, as the first in Europe, adopted some of the strongest restrictions for the whole country. The aim of these preventative and emergency anti-epidemic strategies was to save the health and lives of the most vulnerable or high-risk groups of the

population. The most effective strategies were closing all educational institutions, business offices, event venues, state borders, reduction of public transport schedule, only essential shops and facilities such as grocery stores remained open, mandatory 14 days state quarantine for everyone returning from abroad, and mandatory use of face masks.^[6] The ban on the freedom of movement between the districts was declared for 4 days in the middle of April. These strong restrictions in the country became an effective strategy to prevent the spread of the SARS-CoV-2. It is well documented not only in COVID-19 pandemic that the lockdowns of the countries have been effective strategies saving lives and health of their inhabitants.^[6,7] Since April 22, anti-epidemic restrictions have been lifted in Slovakia. The same day the peak with the highest numbers of active infections ($n = 958$) was announced in the country.

COVID-19 pandemic and mental health care in Slovakia

The Slovak government declared the state of emergency in the health-care system on March 16 with work mobilization for inpatient departments and extended on April 14 on the whole health-care system. The state of emergency expired on June 13.

Since the beginning, medical professionals across the country have been working under increasing pressure, anxiety, and fear, which have escalated quickly. While the rest of the country was dealing with closing institutions and shops, patients and their health-care workers (HCWs) immediately adopted different modes of operation. For the patient's population at psychiatric departments, new rules were set such as prohibition of visits, significant reduction in therapeutic activities, and altered contact with staff due to protective equipment usage. One of the positive changes was permission to use the mobile phones for all the patients at psychiatric departments, which was prohibited in the country for patients with severe mental disorders admitted to the hospital at acute wards and criticised by Committee for the Prevention of Torture and Inhuman or Degrading Treatment of Punishment.^[8] In addition, new competences of HCWs were linked with legal uncertainty in the medical practice. Psychiatric residents with limited practice in the emergency medicine were assigned to work night shifts in triage emergency rooms to sort suspected and nonsuspected COVID-19 patients coming to the hospitals. After targeted epidemiological history was taken and according to presenting complaints, the patient was then sent to the corresponding department. The suspected COVID-19 patients were admitted to COVID-19 dedicated departments with care provided by liaison specialists. The most important aspect of triage was reducing the risk of infection spreading. Negative aspects of this arrangement included the lack of staff, insufficient training of staff, medical supply shortage, and inappropriate premises for triage of the patients.

As navigation tool for psychiatrists to manage their practice during the current situation, according to the request of MoH SR Chief Expert for Psychiatry with her team prepared the guide with aim to minimize the risk of infection spreading among patients with mental disorders. It is up-dated regularly according to the current situation following the incidence of COVID-19 cases in the country.

Guides for mental health services in pandemic

In Slovakia, during COVID-19 pandemic, COVID-19 illness was considered as a priority diagnosis in the treatment of patients with mental disorders. If the inpatient care was necessary, patients diagnosed with the COVID-19 and mental disorder comorbidity were admitted to infectious disease departments. The psychiatric treatment was recommended and provided by liaison psychiatry services through telemedicine approach. As the first step through phone-call or video-conference option, following the second step by personal examination in the patient's room. Patients diagnosed with the COVID-19 and mental disorder, who did not require inpatient psychiatric treatment, were preferably treated in their natural environment with telemedicine (telepsychiatry and telepsychotherapy) use. The patients with acute mental disorders and suspected or confirmed SARS-CoV-2 performing severe behavioral disturbances were admitted at newly established so-called mini-infectious units of psychiatric departments. For suspected COVID-19 patients with mental disorders the general rule was to prioritize testing for SARS-CoV-2 infection to reduce time for access to adequate treatment. Patients with severe mental disorders were evaluated as vulnerable group and for time of community spreading of COVID-19 government plan to prepare for them the establishment of mental health mobile teams. This approach was considered as an optimal option to provide intervention in their safe natural environment.

The state-owned health insurance company General Health Insurance (GHI), which is the one with the highest numbers of insured patients/clients in the country, provided data about the personal visits of patients in outpatient's facilities in the second half of March 2020. In general, GHI noticed about a 50% reduction of patient's visits in comparison to the previous year. However, psychiatry services were reduced only by 23% and provided care also by the telemedicine.^[9]

In the first half of June 2020, the first peak of COVID-19 pandemic in Slovakia has decreased rapidly. It has also influenced the health-care system. In the country, infectious departments with allocated beds for potential patients are being reduced. Approach to patients with suspected or confirmed comorbidity of mental disorder and SARS-CoV-2 infection with the clinical presentation from asymptomatic to mild symptomatic was changed to direct admissions to mini-infectious units of psychiatric departments.

Psychosocial support in Slovakia

Grover *et al.* emphasize that the impact of COVID-19 pandemic extends beyond the physical illness, because the numbers of people affected by the fear of COVID easily surpass those infected with it.^[10] During the state of emergency involving the whole health-care system, the HCWs suffered from stress related to COVID-19 spreading. To navigate this situation, the MoH SR has established the National Crisis Clinical Team as a platform where multidisciplinary professional experts have worked together. At this platform, psychosocial support groups content with professional volunteers and mental health experts working, especially in hospitals and long-term care facilities were established. The online training of stabilization and relaxation techniques was conducted. Within 2 weeks, this team of psychosocial trainees was working as full-time 24/7 support for the HCWs and the local teams were established all over the country as the first-level support intervention. The second level contains a nonstop phone hotline. A mobile psychosocial team trained in trauma and crisis intervention was functioning on the third level. Special consultations were offered by psychotherapists, social workers, and other specialists including spiritual specialists trained in crisis intervention.

The psychosocial support was accessible also for all patients and other affected inhabitants under coordination of Chief Expert of MoH SR for Psychology. It was carried out by psychologists and outpatient psychiatrists, mainly on the basis of tele-interventions. Focus has been given also on prevention of stigma and stress management of patients diagnosed with COVID-19, their family members, people in quarantine, and child population.

Survey of Slovak psychiatric association

The aim of the study conducted by the authors was to evaluate the psychosocial impact of COVID-19 pandemic on mental health experts and their clinical practice in Slovakia. This study is a multicentric survey conducted on an online platform managed by Slovak psychiatric association (SPA).

MATERIALS AND METHODS

The authors created their own online 10-items survey questionnaire conducted under the patronage of the SPA

Table 1: Professional characteristics of mental health experts in the survey

Profession	n (%)
Outpatient psychiatrist	60 (38.2)
Inpatient psychiatrist	41 (26.1)
Psychologist	32 (20.4)
Child psychiatrist	9 (5.7)
Psychotherapists	9 (5.7)
Other	4 (2.5)
Psychiatrist in daily clinic	2 (1.3)
Total	157 (100)

[Table 1]. A web link was published on the website of SPA and distributed as a newsletter to the members ($n = 479$). Because of the web-based snowball sampling strategy, the exact target population and response rate could not be calculated. The survey questionnaire was formulated with the aim of gathering information concerning perception of stress by mental health experts and their patients/clients, stigma consequences and experience with telepsychiatry during in COVID-19 pandemic defined as the COVID-19 crisis, since the first confirmed case till the filling out the questionnaire. The survey was approved by the Board of SPA.

Statistical analysis

All data were processed in statistical programs SPSS Statistics Version 26.0 (Armonk, NY, USA) and MS Excel. The analyses were performed by the use of methods for the univariate and bivariate analysis. Relationships among selected parameters were assessed using the contingency coefficient Cramer's V and statistical significance. The overall level of statistical significance was defined as $P < 0.05$, eventually 0.1% ($P = 0.001$).

RESULTS

In the period of May 31 until June 15, a total of 157 mental health experts submitted their responses for the survey questionnaire. Professional characteristics of respondents are summarised in Table 1. Women (79%) participated mainly in the survey. The most frequent occupation categories were 38.2% outpatient psychiatrists, 26.1% inpatient psychiatrists, and 20.4% psychologists.

Survey questions and results are summarized in Table 2. As a whole group, 67.6% mental health experts felt symptoms of stress during the peak of Slovak COVID-19 crisis in comparison to regular situations. 26.8% were stressed strongly. Only 7% did not feel more stress than usual. In the opposite relation, during the time of survey 69.8% respondents did not feel more stress than usual and 37.5% felt symptoms of stress. Differences in the stress symptoms feeling during the peak of COVID-19 crisis as well as in time of filling survey between outpatient psychiatrists and inpatient psychiatrists (Cramer $V = 0.227$, $P = 0.266$; Cramer $V = 0.124$, $P = 0.818$); outpatient psychiatrists and psychologists (Cramer $V = 0.295$, $P = 0.092$; Cramer $V = 0.065$, $P = 0.983$) and inpatient psychiatrists and psychologists (Cramer $V = 0.297$, $P = 0.168$; Cramer $V = 0.101$, 0.945) were not statistically significant.

As regard to the most stressful period, 53.5% respondents identified the situation in March, just after the declaring the state of emergency by the Slovak government. 26.1% of respondents reported as the most stressful period in April, during the culmination of anti-epidemic restrictions. However, 13.4% of the whole sample did not feel stress anytime between March 6 and June. The main sources of

Table 2: Survey questions and results

Question	%
Did you feel symptoms of stress during the peak of COVID-19 crisis in comparison to regular situations?	
Strongly agree	26.8
Agree	40.8
Neutral	19.7
Disagree	7.0
Strongly disagree	5.7
Do you feel the symptoms of stress due to COVID-19 crisis in comparison to regular situations?	
Strongly agree	5.7
Agree	31.8
Neutral	2.5
Disagree	40.1
Strongly disagree	19.7
When did you feel stressed by COVID-19 crisis the most?	
Before March 6* (first case of COVID-19 in Slovakia)	3.8
In March, after declaring the state of emergency	53.5
In April, during culmination of anti-epidemic restrictions	26.1
In May, during the relaxation of anti-epidemic restrictions	3.2
Without feeling stress	13.4
What did stress you out the most?	
Statistical data and prognoses	38.2
Press conferences and information presented by politicians	26.8
Other situations	26.8
Information from MoH SR	3.8
Information from the permanent crisis staff	2.5
Information from the central crisis staff	1.9
Which kind of stress did you feel the most in the time when you felt the most stressed?	
General stress	22.3
Personal stress regarding family and close people	25.5
Personal stress regarding own health and personal life	4.5
Personal stress regarding money	3.8
Working stress due to legal uncertainty in providing medical care by professionals, missing rules	21.0
Working stress due to different duties at working place, missing knowledge, and/or different competencies	13.4
Without any reason for higher stress	9.6
Did you observe the pathological effect of COVID-19 crisis on the mental status of your patients?	
Especially in patients with anxiety and affective disorders	54.1
Especially in patients with addictions	3.8
Especially in patients with psychotic disorders	1.9
Especially in patients with organic mental disorders	1.3
Equally in all patients	25.5
No observed	13.4
Did you observe decompensation of the mental state of your stabilized patients/clients in comparison to common situations in different frequencies?	
Increased >25%	5.7
Increased <25%	55.4
Without change	32.5
Decreased	6.4
Do you perceive COVID-19 as a stigma?	
Yes	42.0
No	40.8
I don't know	17.2
Do you think that telepsychiatry-telepsychology-telepsychotherapy are adequate forms for diagnostic therapeutic interventions in regular daily clinical practice also out of pandemic?	
Yes	17.8
Yes, but in limited form	51.6
No	26.8
I don't know	3.8

stress for 38.2% respondents were statistical data and prognoses, equally for 26.8% of them information presented at press conferences and other (non-defined) sources. Mental health experts felt mainly personal stress regarding family and close people (25.5%), general stress (22.3%), working stress due to different duties at working place/missing law standards (21.0%), and working stress due to missing knowledge and/or different competencies (13.4%). 9.6% respondents did not feel any reason for higher stress. Outpatient psychiatrists felt the highest stress (35.0%) during the Covid-19 pandemic due to fears about legal uncertainty in their profession, while inpatient psychiatrists (29.3%) and psychologists (34.4%) felt mainly personal stress regarding family and close people.

The pathological effect of COVID-19 pandemic on the mental status of their patients observed in 86.6% respondents. The most frequent effect was in patients with anxiety and affective disorders – identified by 54.1% respondents. 25.5% of mental health experts recognized the same pathological effect of COVID-19 pandemic in patients within different diagnostic categories. However, 13.4% respondents did not observe any negative effect. Moreover, an increased number of decompensations of mental state in previously stabilised patients/clients during COVID-19 crisis noticed by 61.1% respondents. Only 5.7% of them estimated more than 25% decompensations. Surprisingly, 6.4% respondents reported decreased number of mental state decompensations of their patients. The incidence of decompensation increased significantly especially in patients/clients visiting the psychotherapists, slightly increased in those who visited outpatient psychiatrists and decreased mainly in practice of child psychiatrists (Cramer $V = 0.248$, $P = 0.05$). Psychotherapists also reported a group of clients whose mental state stayed stable in spite of stress. In Slovakia, almost equal parts of mental health experts in the survey considered and didn't consider COVID-19 as a stigma (42.0% vs. 40.8%).

During the COVID-19 crisis Slovak mental health experts used telemedicine (telepsychiatry-telepsychology-telepsychotherapy) as an everyday working tool for the first time. 69.4% of them have considered it as an adequate form for diagnostics and therapy in the common clinical practice. However, 51.6% want to use it at a limited level with the defined guidelines also in future. This method is considered to be suitable in the routine practice on a statistically significant level by psychotherapists and psychologists (Cramer $V = 0.332$, $P < 0.001$). Approximately, quarter of the sample refuses to use telemedicine beyond the pandemics.

DISCUSSION

In Slovakia, at the beginning of COVID-19 pandemic the country prepared facilities for patients with suspected and

confirmed diagnosis of novel coronavirus infection. Within time, the approach changed to protect and provide care mainly to the noninfected population, because the number of patients with diagnosed COVID-19 disease stayed on low levels. However, the results of the presented study documented that mental health experts experienced more stress and fear than usual, which negatively influenced their well-being and COVID-19 pandemic also affected their professional practice. Slovak experience has been influenced also due to very strong anti-epidemic restrictions in the country, which were similar to experiences in several other countries.^[10] The authors underlined that due to lockdown in COVID-19 pandemic more than two-fifths of the people are suffering common mental disorders. These findings suggest that mental health support and services should be available to everyone in the society during the pandemic situation.

Gender ratio of respondents revealed a higher proportion of women. This fact is consistent with the general situation in Slovak health-care system where 78% women and 22% men work.^[11]

Most respondents felt stress especially during the culmination of the local COVID-19 crisis. Interestingly, there were no differences between professions in feeling stress, but kinds of stress differed. Outpatient psychiatrists and psychologists felt mainly personal stress and psychiatrists in hospitals were mostly influenced due to working stress. Li *et al.*^[12] also refer a high prevalence of psychological outcomes among health-care professionals during the COVID-19 outbreak. They highlight bi-directional association between the prevalence of psychological outcomes and physical symptoms which could significantly reduce their work performance and mimic symptoms of COVID-19. As protective factors, the authors recommend the psychological support and interventions as well as medical training of personnel. Moreover, Greenberg *et al.*^[13] highlight that once the crisis begins to recede, staff must be actively monitored, supported, and where necessary, provided with evidence-based treatments. Hence, the establishment of psychosocial support groups for medical professionals and other nonmedical staff in every hospital was a very important step in the right direction.

In the present survey, significant negative factors were reported around the time of the declaration of the state of emergency and the culmination of anti-epidemic restrictions. Negative influence was related to the available statistical data and prognoses of COVID 19 disease as well as information overload presented in the social media. Individual freedom and access to the verified sources of information are an important part of human well-being especially in the situations of uncertainties like this COVID-19 pandemic. Minimization of the detrimental impact of "fake news" in the social media must be a part of preventative

In the situation of a pandemic, there is a need for different approaches in the diagnosis and treatment to reduce the risk of infection spread and to provide adequate services for vulnerable groups of people. Telemedicine, the Internet and associated technologies, is connecting safety with the convenience, low cost, and ready accessibility of health-related information.^[20] During COVID-19 pandemic, this tool reduces the risk of spread infection and provides adequate services for the vulnerable groups of people. Slovak mental health experts in the COVID-19 crisis preferably have used tools of telemedicine too. In the country also, mental health professionals support services provided through telecommunication, hotlines, and Internet.^[21] Even though it has been a new experience for them, and they want to use it partially in their daily clinical practice in future also. Similarly, Sánchez-González^[22] recommends telepsychiatry as alternative in the reasonable cases.

Finally, positive and negative factors which influenced the situation in the country during the COVID-19 pandemic in Slovakia are summarized in Table 3.

Despite the early pessimistic prediction models of Health Policy Institute of MoH SR which estimated half of million patients, 2 weeks later, the number was reduced to 170 000 and on April 24 only to 5 500 cases, nowadays reality by June 26 is totally 1 643 patients with SARS-CoV-2 confirmed infection in Slovakia. Until the date of paper submission, there was no community spread of SARS-CoV-2 in Slovakia. Reduction of coronavirus-related restrictions in the country is being taken into action with the requirement of the health-care system to stay alert.

What could be expected in the following weeks? Is it mainly an indirect prolonged impact of COVID-19 pandemic on mental health due to incoming economic crisis, psychological distress, and physical isolation or the second wave of infection with the direct consequences of this potentially neurotropic virus?^[28-30] Everything is possible. As very important in this unclear situation could be the fact that also new gained

Table 3: Positive and negative factors influenced mental health experts' practice in COVID-19 pandemic

Positive factors	Negative factors
Slow spread of COVID-19 in country	Lack of previous experience with a more severe epidemic or pandemic
Low number of patients with COVID-19	Information overload presented in the social media
Low number of patients with severe COVID-19 (need of hospitalisation and intensive unit care)	Declaration of the state of emergency in health-care system without clear communication of its consequences to HCWS
Very low number of patients with comorbidity of mental disorder and severe COVID-19	Possible lack of protective personal equipment in healthcare facilities at the beginning of pandemic
Early application of strong restrictions in whole country	Lack of staff and insufficient training of staff
Establishment of a psychosocial support teams for HCWS	Medical supply shortage and inappropriate premises for triage of the patients
Introduction of telemedicine into practice	Lack of previous experience of medical professionals and insurance companies with telemedicine
	New competencies of HCWS with legal uncertainty in providing health care
	Stigma associated with the COVID-19
	Nonexistence of community-based psychiatry and absence of mobile teams
	Insufficient capacity of the public health sector in the country in terms of impact on mental health prevention

HCWS – Health-care workers

experiences contribute to start the process of reform of mental health care toward the development of effective PMH and community-based care. Navigating the negative short-term impacts from COVID-19 disaster, perhaps Slovakia can transform into longer-term positive changes through strategies emerged during COVID-19 pandemics.

Acknowledgements

The authors would like to thank the following colleagues in NaCrICT, especially to Karin Branikova and Radoslav Branik who established a team and training of psychosocial support groups of mental and other healthcare workers. The work of authors during COVID-19 crisis in Slovakia was supported by the Board of SPA and Regional Experts of the MoH SR for Psychiatry and Child Psychiatry. The help of Roman Kollar with statistical analysis is greatly appreciated.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Worldometer. Available from: <https://www.worldometers.info/world-population/slovakia-population/>. [Last accessed on 2020 Jun 21].
2. Grajcarová L. Útvar Hodnoty za Peniaze MF SR. Duševné Zdravie a Verejné Financie. Diskusná štúdia; (Value for Money Unit MF SR. Mental Health and Public Finance. Discussion study); 2020. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj1482MqJLqAhUR-aQKHZkNC6sQFJAAGQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.mfsr.sk%2Ffiles%2Farchiv%2F9%2FDuSevne_zdravie_verejne_financie_UHP.pdf&usq=AOvVaw1c7WJ5ZfC2vtp2BPGI5eA. [Last accessed on 2020 Jun 21].
3. Brazinova A, Hasto J, Levav I, Pathare S. Mental health care gap: The case of the Slovak republic. *Adm Policy Ment Health* 2019;46:753-9.
4. Dragašek J, Nawka A. Mental healthcare in the Slovak Republic: Current situation and future challenges. *Int Psychiatry* 2010;7:88-90.
5. NCZI. Štatistická ročenka Slovenskej republiky 2018 / Statistical Yearbook of the Slovak Republic 2018, NCZI, Bratislava 2019, p. 233. ISBN 978-80-89292-71-4. Available from: http://www.nczisk.sk/Documents/rocnky/2018/Zdravotnicka_rocenka_Slovenskej_republiky_2018.pdf. [Last accessed on 2020 Jun 21].
6. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973-87.
7. Grover S, Sahoo S, Mehra A, Avasthi A, Tripathi A, Subramanyan A, *et al.* Psychological impact of COVID-19 lockdown: An online survey from India. *Indian J Psychiatry* 2020;62:354-62.
8. Report to the Slovak Government on the visit to the Slovak Republic carried out by the European Committee for the Prevention of Torture and Inhuman or Degrading Treatment or Punishment (CPT) from 19 to 28 March 2018. CPT/Inf, 2019, p. 20. Available from: <https://rm.coe.int/168094fd71>. [Last accessed on 2020 Sep 15].
9. SITA. Webnoviny. Available from: <https://www.webnoviny.sk/vzdravotnictve/zdravotne-poistovne-odhalili-kolko-lekarov-poc-as-pandemie-covid-19-zatvorilo-ambulanci/>. [Last accessed on 2020 Jun 21].
10. Grover S, Dua D, Sahoo S, Mehra A, Nehra R, Chakrabarti S. Why all COVID-19 hospitals should have mental health professionals: The importance of mental health in a worldwide crisis! *Asian J Psychiatr* 2020;51:102147.
11. NCZI. Number and Structure of Health Professionals Annual Report 2018. Available from: http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Pracovnici_zdravotnictve/Pages/default.aspx. [Last accessed on 2020 Jun 20].
12. Li W, Yang Y, Liu ZH, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, *et al.* Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. *Int J Biol Sci* 2020;16:1732-8.
13. Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *BMJ* 2020;368:m1211.
14. Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental health strategies to combat the psychological impact of COVID-19 beyond paranoia and panic. *Ann Acad Med Singap* 2020;49:155-60.
15. Panagioti M, Geraghty K, Johnson J, Zhou A, Panagopoulou E, Chew-Graham C, *et al.* Association between physician burnout and patient safety, professionalism, and patient satisfaction: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:1317-30.
16. Brooks S, Amlot R, Rubin GJ, Greenberg N. Psychological resilience and post-traumatic growth in disaster-exposed organisations: Overview of the literature. *BMJ Military* 2020;166:52-6.
17. Spoorthy MS, Pratapa SK, Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr* 2020;51:102119.
18. Percudani M, Corradini M, Moreno M, Indelicato A, Vita A. Mental health services in lombardy during COVID-19 outbreak. *Psychiatry Res* 2020;288:112980.
19. Gavin B, Hayden J, Adamis D, McNicholas F. Caring for the psychological well-being of healthcare professionals in the Covid-19 pandemic crisis. *Ir Med J* 2020;113:51.
20. Vidal-Alaball J, Acosta-Roja R, Pastor Hernández N, Sanchez Luque U, Morrison D, Narejos Pérez S, *et al.* Telemedicine in the face of the COVID-19 pandemic. *Aten Primaria* 2020;52:418-22.
21. COVID-19 Krizová Linka Pomoci. Available from: <https://ipcko.sk/covid-19-krizova-linka-pomoci/>. [Last accessed on 2020 Jun 27].
22. Sánchez-González MA. The role of consultation-liaison psychiatry in the COVID-19 pandemic. *Prim Care Companion CNS Disord* 2020;22:20com02669.

23. Badrfam R, Zandifar A. Stigma over COVID-19: new conception beyond individual sense. Arch Med Res 2020;51:593-4.
24. Budhwani H, Sun R. Creating COVID-19 stigma by referencing the novel coronavirus as the "Chinese virus" on twitter: Quantitative analysis of social media data. J Med Internet Res 2020;22:e19301.
25. Turner-Musa J, Ajayi O, Kemp L. Examining social determinants of health, Stigma, and COVID-19 disparities. Healthcare (Basel) 2020;8:168.
26. Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. Eur Psychiatry 2020;63:e32.
27. Campion J, Javed A, Vaishnav M, Marmot M. Public mental health and associated opportunities. Indian J Psychiatry 2020;62:3-6.
28. Serafini G, Parmigiani B, Amerio A, Aguglia A, Sher L, Amore M. The psychological impact of COVID-19 on the mental health in the general population. QJM 2020;113:531-7.
29. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, Dandu V, Brown A, Jasti M, *et al.* Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. Brain Behav Immun 2020;88:71-4.
30. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NW, Pollak TA, Tenorio EL *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry 2020. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30287-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30287-X/fulltext). [published online ahead of print, 2020 Jun 25].

Záver

Napriek pokroku v oblasti etiopatogenézy, patofyziológie, aj oblasti diagnostiky, diferenciálnej diagnostiky a liečby afektívnych porúch, predovšetkým depresívnej poruchy a bipolárnej afektívnej poruchy, zostáva veľa nezodpovedaného. Afektívne poruchy majú tendenciu prebiehať chronicky, vyskytujú sa v každom veku, celosvetovo postihujú milióny ľudí, predstavujú nielen dôležitý medicínsky, ale aj spoločenský a ekonomický problém. Aj preto sa pozornosť vedcov upriamuje na zníženie rizika výskytu komplikácií a komorbidít afektívnych porúch najmä v súvislosti so suicidalitou, kardiovaskulárnym rizikom či diabetom, s cieľom zlepšenia kvality života, zamedzenia následkov nepriaznivého priebehu poruchy, zníženia morbidity aj mortality ľudí s afektívnymi poruchami. Súčasné terapeutické možnosti afektívnych porúch neponúkajú iba odstránenie príznakov, ale aj možnosť nastolenia predchorobného opätovného fungovania človeka a udržanie tohto stavu. Napriek tomu stále existuje asi tretina pacientov, u ktorých sa to nedocieli aj na vrub sprievodných komorbidít a komplikácií zároveň s rastúcou ekonomickou náročnosťou samotnej liečby aj nákladov ich komplikácií a komorbidít. Prezentovaná habilitačná práca predstavuje výsledky našich výskumných aktivít rozdelených do troch oblastí – diagnostika afektívnych porúch, terapia afektívnych porúch, komplikácie a komorbidity afektívnych porúch. V prezentovaných publikáciách v oblasti diagnostiky sú vyzdvihnuté originálne inovatívne diagnostické možnosti depresívnej poruchy. Výsledky preukázali, že proteóm ľudskej slznej tekutiny by mohol byť nápomocný pri rozlišovaní medzi skupinou jedincov s depresívnou poruchou a zdravými kontrolami, identifikácia jemných neurobiologických abnormalít pri depresívnych poruchách by mohla byť klinicky využiteľná v prediktívnej, preventívnej a personalizovanej medicíne a slúžiť aj ako základ pre ďalšie skúmanie depresívnych porúch v psychiatrii. V rámci terapie afektívnych porúch zdôrazňujeme dôležitosť komplexnej liečby, a tým aj málo známu úlohu autogénneho tréningu pri afektívnych poruchách. Ako doplnková intervenčná psychoterapeutická technika s priaznivým výsledkom na psychofyziologické fungovanie predstavuje autogénny tréning sľubnú cestu k rozšíreniu výskumných poznatkov o prepojení mozgu a tela za súčasné hranice prevencie a klinického manažmentu mnohých duševných porúch. V randomizovanej komparatívnej, pragmatickej štúdií s nepsychotickou stredne ťažkou alebo ťažkou depresívnou fázou sa primárne skúmali účinky a vplyv implementácie štruktúrovanej psychoedukačnej intervencie na klinický priebeh depresívnej poruchy prospektívne počas

dvoch rokov. Z výsledkov vyplýva, že psychoedukačná intervencia založená na upravenom Munozovom kurze prevencie depresie má priaznivé účinky u dospelých s depresívnou poruchou aj po ústavnej psychiatrickej liečbe a môže ponúknuť nový prístup v prevencii recidív depresívnej poruchy. Podiel účinku antidepresív a kauzálny spolupodiel depresívnej poruchy v etiopatogenéze dyslipidémií nie sú v súčasnosti dostatočne objasnené. V našom súbore pacientov sme zistili, že v porovnaní so staršími antidepresívami SSRI preparáty nezhoršujú lipidové parametre, najmä triglyceridy. Z výsledkov našej prierezovej kvantitatívno-kvalitatívnej analýzy vyplýva, že legislatívne ukotvené štandardné diagnostické a terapeutické postupy depresívnych porúch na Slovenskuvrátane štandardného monitorovania laboratórnych parametrov, sú dobre implementované. Prostredníctvom prvej písomnej zmienky využitia kontinuálneho monitorovania glukózy pri bipolárnej afektívnej poruche a diabetes mellitus I. typu odhaľujeme nepoznané glykemické výkyvy pri nemedikovanej vs medikovanej poruche s vyzdvihnutím metabolických benefitov antipsychotík. Výber psychofarmák s neutrálnym metabolickým účinkom a individualizácia dávky sú významným príslubom pre optimalizáciu terapie antipsychotikami a antidiabetikami, čo sme zistili v našom systematickom prehľade. Komplikácie a komorbidity afektívnych porúch sú výrazne problematickou a páľčivou témou najmä z dôvodu ich chronického priebehu a priam istoty ich výskytu. V súvislosti so suicidálnym správaním u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou sme zistili, že suicidálne myšlienky a pokusy sa u žien vyskytovali trikrát častejšie a identifikovali sme až štvornásobne vyšší výskyt suicidálnych pokusov u žien s bipolárnou afektívnou poruchou bez liečby lítium oproti ženám, ktoré lítium užívali. Ku kľúčovým predpokladom účinnej modifikácie a znižovania kardiovaskulárneho rizika v psychiatrii patrí interdisciplinárna starostlivosť, pravidelný skríning kardio-metabolických ochorení, ich včasná diagnostika a efektívna a bezpečná individualizovaná terapia v rámci komplexného manažmentu duševných porúch, zvlášť vysoko prevalentných depresívnych a úzkostných symptómov lineárne narastajúcich v čase ako sme identifikovali aj v našom výskumnom súbore, čo poukazuje na užšiu potrebu spolupráce kardiológa a psychiatra. Cieľom práce v súvislosti s COVID-19 bolo kriticky zhrnúť stav pandémie v prvých dvoch rokoch jej trvania a vyhodnotiť vplyv a rôznorodosť účinkov pandemického stresu na výsledky duševného zdravia ľudí s diabetom (skríning porúch duševného zdravia, suicidálne myšlienky, symptómy generalizovanej úzkosti, depresívne symptómy). V rámci Slovenska sme identifikovali patologický vplyv pandémie COVID-19 najmä u pacientov s afektívnymi a úzkostnými poruchami a tiež výskyt patologického vplyvu pandémie COVID-19 na

duševný stav zdravotníckych pracovníkov najmä vo forme osobného a pracovného stresu. Psychosociálna podpora na Slovensku bola novo zorganizovaná v rámci pandémie COVID-19 pre zdravotníkov, pacientov a ostatných obyvateľov pod vysokým stresom vo veľmi krátkom čase. Táto nečakaná situácia odhalila potrebu reformy systému psychiatrickej starostlivosti na Slovensku, čo sme iniciovali publikovaním základných princípov psychiatrickej starostlivosti na Slovensku. Veríme, že predkladaná práca môže obohatiť súčasné a budúce horizonty dlhodobo udržateľného komplexného individualizovaného manažmentu afektívnych porúch nielen v zmysle symptómov, ale najmä v zlepšení celkovej kvality života a fungovania ľudí s afektívnymi poruchami.

Zoznam literatúry použitej v úvode do problematiky a v komentároch

- ALONSO, J. & LÉPINE, J. P. 2007. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMEd). *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 2, 3-9.
- ALS, T. D., KURKI, M. I., GROVE, J., VOLOUDAKIS, G., THERRIEN, K., TASANKO, E., NIELSEN, T. T., NAAMANKA, J., VEERAPEN, K., LEVEY, D. F., BENDL, J., BYBJERG-GRAUHOLM, J., ZENG, B., DEMONTIS, D., ROSENGREN, A., ATHANASIADIS, G., BÆKVED-HANSEN, M., QVIST, P., BRAGI WALTERS, G., THORGEIRSSON, T., STEFÁNSSON, H., MUSLINER, K. L., RAJAGOPAL, V. M., FARAJZADEH, L., THIRSTRUP, J., VILHJÁLMSOHN, B. J., MCGRATH, J. J., MATTHEISEN, M., MEIER, S., AGERBO, E., STEFÁNSSON, K., NORDENTOFT, M., WERGE, T., HOUGAARD, D. M., MORTENSEN, P. B., STEIN, M. B., GELERNTER, J., HOVATTA, I., ROUSSOS, P., DALY, M. J., MORS, O., PALOTIE, A. & BØRGLUM, A. D. 2023. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nat Med*, 29, 1832-1844.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2013. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* [Online]. Washington, DC. Available: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596> [Accessed 14.08.2023].
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2022. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*, Washington, D.C. .
- AUBRY, J.-M., FERRERO, F. & SCHAAD, N. 2007. How to Define a Mood Stabilizer. *Pharmacotherapy of Bipolar Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd
- BAUER, M., SEVERUS, E., KÖHLER, S., WHYBROW, P. C., ANGST, J. & MÖLLER, H. J. 2015. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*, 16, 76-95.
- BAUER, M., WHYBROW, P. C., ANGST, J., VERSIANI, M. & MÖLLER, H. J. 2002. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 3, 5-43.
- BHARADHWAJ, V. S., MUBEEN, S., SARGSYAN, A., JOSE, G. M., GEISSLER, S., HOFMANN-APITIUS, M., DOMINGO-FERNÁNDEZ, D. & KODAMULLIL, A. T. 2023. Integrative analysis to identify shared mechanisms between schizophrenia and bipolar disorder and their comorbidities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 122, 110688.
- BREZNOSKAKOVA, D., PALLAYOVA, M., IZAKOVA, L. & KRALOVA, M. 2024. In-person psychoeducational intervention to reduce rehospitalizations and improve the clinical course of major depressive disorder: a non-randomized pilot study. *Front Psychiatry*, 15, 1429913.
- BREZNOŠČÁKOVÁ, D. 2013. *Spolu to zvládneme! edukačný materiál o mánii – súčasti bipolárnej afektívnej poruchy*, Bratislava, Zuzana Čičelová.
- BREZNOŠČÁKOVÁ, D., KUBAŠOVSKÁ, K. & GREŠKOVÁ, J. 2023. Bipolárna afektívna porucha – 1. revízia, diagnosticko-liečebný štandard. Ministerstvo zdravotníctva SR.
- BREZNOŠČÁKOVÁ, D., PÁLOVÁ, E., BODNÁR, B., DRAGAŠEK, J., ČORBOVÁ, A. & LOŠONCIOVÁ, K. 2009. Suicidalita u hospitalizovaných pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (10-ročné sledovanie). *Psychiatria pre prax*, 10, 29-31.
- BUSCH, F. N., RUDDEN, M. & SHAPIRO, T. 2006. *Psychodynamická terapia depresie*, Trenčín, Vydavateľstvo F.
- CLEMENTE, A. S., DINIZ, B. S., NICOLATO, R., KAPCZINSKI, F. P., SOARES, J. C., FIRMO, J. O. & CASTRO-COSTA, É. 2015. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry*, 37, 155-61.
- CRUMP, C., SUNDQUIST, K., WINKLEBY, M. A. & SUNDQUIST, J. 2013. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 70, 931-9.

- FORGÁČOVÁ, Ľ. 2010. Odporúčané postupy pre liečbu unipolárnej depresívnej poruchy. *Psychiatria pre prax*, 11, 139-144.
- FOUNTOULAKIS, K. N., GRUNZE, H., VIETA, E., YOUNG, A., YATHAM, L., BLIER, P., KASPER, S. & MOELLER, H. J. 2017. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20, 180-195.
- FOUNTOULAKIS, K. N., KONTIS, D., GONDA, X. & YATHAM, L. N. 2013. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 15, 115-37.
- FRANK, E., PRIEN, R. F., JARRETT, R. B., KELLER, M. B., KUPFER, D. J., LAVORI, P. W., RUSH, A. J. & WEISSMAN, M. M. 1991. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 851-5.
- GBD 2015 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, 1545-1602.
- GOODWIN, F. K., JAMISON, K. R., JAMISON, A. P. D. P. K. R. & PRESS, O. U. 1990. *Manic-depressive Illness*, Oxford University Press.
- GOODWIN, G. M., HADDAD, P. M., FERRIER, I. N., ARONSON, J. K., BARNES, T., CIPRIANI, A., COGHILL, D. R., FAZEL, S., GEDDES, J. R., GRUNZE, H., HOLMES, E. A., HOWES, O., HUDSON, S., HUNT, N., JONES, I., MACMILLAN, I. C., MCALLISTER-WILLIAMS, H., MIKLOWITZ, D. R., MORRIS, R., MUNAFÒ, M., PATON, C., SAHARKIAN, B. J., SAUNDERS, K., SINCLAIR, J., TAYLOR, D., VIETA, E. & YOUNG, A. H. 2016. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 30, 495-553.
- GRUNZE, H., VIETA, E., GOODWIN, G. M., BOWDEN, C., LICHT, R. W., AZORIN, J. M., YATHAM, L., MOSOLOV, S., MÖLLER, H. J. & KASPER, S. 2018. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 19, 2-58.
- GRUNZE, H., VIETA, E., GOODWIN, G. M., BOWDEN, C., LICHT, R. W., MÖLLER, H. J. & KASPER, S. 2010. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 11, 81-109.
- HERETIK, A., SR., HERETIK, A., JR., NOVOTNÝ, V., PEČEŇÁK, J. & RITOMSKÝ, A. 2003. *EPID Epidemiológia depresie na Slovensku*. Nové Zámky: Psychoprof.
- HOSÁK, L. 2016. Biologické markery schizofrenie – stručný prehľad a niektoré aktuálne poznatky. *Psychiatr. Praxi*, 17, 44-47.
- KESSLER, R. C., CHIU, W. T., DEMLER, O., MERIKANGAS, K. R. & WALTERS, E. E. 2005. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 617-27.
- KIELHOLZ, P. 1965. *Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker*, Verlag, Lehmann Verlag.
- KLEINE-BUDDE, K., MÜLLER, R., KAWOHL, W., BRAMESFELD, A., MOOCK, J. & RÖSSLER, W. 2013. The cost of depression - a cost analysis from a large database. *J Affect Disord*, 147, 137-43.
- KOŘÍNKOVÁ, V., NOVOTNÝ, V. & VAVRUŠOVÁ, L. 2011. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 49. metodický list racionálnej farmakoterapie MZ SR. Racionálna liečba depresie. . 14.
- KRÁLOVÁ, M., KUBAŠOVSKÁ, K. & VAVRUŠOVÁ, L. 2023. Depresívna epizóda – 1. revízia, diagnosticko-liečebný štandard. Ministerstvo zdravotníctva SR.
- KRYL, M. 2007. Psychoterapie deprese. *Psychiatrie pro praxi*, 42-43.

- MARTINEZ-CALDERON, J., GARCÍA-MUÑOZ, C., HEREDIA-RIZO, A. M. & CANO-GARCÍA, F. J. 2024. The prevalence of anxiety and depression in cancer around the world: An overview of systematic reviews evaluating 128 meta-analyses. *J Affect Disord*, 351, 701-719.
- MEJÍA, P. J. C., CASSANO, P. D., MORÓN, P. D., REÁTEGUI, M. D., NAVARRETE, K. M. & CORDOVA-MENDOZA, P. 2023. Prevalence of anxiety and depression in patients with acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pan Afr Med J*, 46, 91.
- MINISTERSTVO ZDRAVOTNÍCTVA SR. 2023. *Štandardy psychiatria* [Online]. Ministerstvo zdravotníctva SR. Available: <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-psychiatria/> [Accessed 14.08.2023].
- MOŤOVSKÝ, B., DIVÉKY, T. & PEČEŇÁK, J. 2013. Indikátory bipolarity u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou I, bipolárnou afektívnou poruchou II a veľkou depresívnou poruchou. *Čes a slov Psychiatr*, 109, 282-288.
- MOTOVSKY, B. & PECENAK, J. 2013. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression - potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub*, 25, 34-9.
- NICE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE 2020. Bipolar disorder: assessment and management (CG 185). *Clinical guideline*.
- PAHWA, M., KUCUKER, M. U., HO, M. C., PUSPITASARI, A., MOORE, K. M., BETCHER, H. K., FRYE, M. A., SINGH, B., OZERDEM, A. & VELDIC, M. 2023. Cardiometabolic and endocrine comorbidities in women with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*, 323, 841-859.
- PEČEŇÁK, J., KOŘÍNKOVÁ, V., KRÁLOVÁ, M. & TURČEK, M. 2016. Antidepresíva. In: PEČEŇÁK, J., KOŘÍNKOVÁ, V. & A KOL. (eds.) *Psychofarmakológia*. Bratislava: Wolters Kluwer.
- RABOCH, J., UHLÍKOVÁ, P., HELLEROVÁ, P., ANDERS, M. & ŠUSTA, M. 2014. PSYCHIATRIE: Doporučené postupy psychiatrické péče IV.: Psychiatrická společnost ČLS JEP.
- REININGHAUS, U., SCHWANNAUER, M., BARNE, I., BEAMES, J. R., BONNIER, R. A., BRENNER, M., BREZNOŠČÁKOVÁ, D., DANČÍK, D., DE ALLEGRI, M., DI FOLCO, S., DURSTEWITZ, D., GUGEL, J., HAJDÚK, M., HERETIK, A., IZÁKOVÁ, Ľ., KATRENIÁKOVA, Z., KIEKENS, G., KOPPE, G., KURILLA, A., MARELLI, L., NAGYOVA, I., NGUYEN, H., PEČEŇÁK, J., SCHULTE-STRATHAUS, J. C. C., SOTOMAYOR-ENRIQUEZ, K., UYTTEBROEK, L., WEERMEIJER, J., WOLTERS, M., WENSING, M., BOEHNKE, J. R., MYIN-GERMEYS, I. & SCHICK, A. 2024. Strategies, processes, outcomes, and costs of implementing experience sampling-based monitoring in routine mental health care in four European countries: study protocol for the IMMERSE effectiveness-implementation study. *BMC Psychiatry*, 24, 465.
- RIHMER, Z. & KISS, K. 2004. Risk factors for suicide in bipolar disorders. In: VAVRUSOVA, L. (ed.) *Bipolárna porucha (Bipolar Disorder)*. Martin: Osveta.
- RUSH, A. J. & KUPFER, D. J. 2001. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: GABBARD, G. O. (ed.) *Treatments of Psychiatric Disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.
- SAGUD, M., BREZNOSCAKOVA, D., CELOFIGA, A., CHIHAI, J., CHKONIA, E., RISTIC IGNJATOVIC, D., INJAC STEVOVIC, L., KOPECEK, M., KURVITS, K., KUZO, N., LAZÁRY, J., MAZALIAUSKIENĖ, R., MLADINA PERISA, D., NOVOTNI, A., PANOV, G., PIKIRENIA, U., RĂDULESCU, F., SUKIASYAN, S. G., TAUBE, M., TOMORI, S., WILKOWSKA, A., DE LAS CUEVAS, C., SANZ, E. J. & DE LEON, J. 2024. An expert review of clozapine in Eastern European countries: Use, regulations and pharmacovigilance. *Schizophr Res*, 268, 53-59.
- SEIFERTOVÁ, D., PRAŠKO, J., HORÁČEK, J. & HÖSCHL, C. 2008. *Postupy v léčbě psychických poruch. Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti*, Praha, Academia Medica Pragensis.
- SERRA, G., DE CRESCENZO, F., MAISTO, F., GALANTE, J. R., IANNONI, M. E., TRASOLINI, M., MAGLIO, G., TONDO, L., BALDESSARINI, R. J. & VICARI, S. 2022. Suicidal behavior in juvenile bipolar disorder and major depressive disorder patients: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 311, 572-581.

- SSEGONJA, R., ALAIE, I., PHILIPSON, A., HAGBERG, L., SAMPAIO, F., MÖLLER, M., VON KNORRING, L., SARKADI, A., LANGENSKIÖLD, S., VON KNORRING, A. L., BOHMAN, H., JONSSON, U. & FELDMAN, I. 2019. Depressive disorders in adolescence, recurrence in early adulthood, and healthcare usage in mid-adulthood: A longitudinal cost-of-illness study. *J Affect Disord*, 258, 33-41.
- STEFFEN, A., NÜBEL, J., JACOBI, F., BÄTZING, J. & HOLSTIEGE, J. 2020. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry*, 20, 142.
- THAIPISUTTIKUL, P., ITTASAKUL, P., WALEEPRAKHON, P., WISAJUN, P. & JULLAGATE, S. 2014. Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10, 2097-103.
- THOMPSON, T., CORRELL, C. U., GALLOP, K., VANCAMPFORT, D. & STUBBS, B. 2016. Is Pain Perception Altered in People With Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis of Experimental Pain Research. *J Pain*, 17, 1257-1272.
- WASSERMAN, D. 2001. *Suicide: An Unnecessary Death*, London, Martin Dunitz Ltd.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2019. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10 Version: 2019)* [Online]. Available: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> [Accessed 14.08.2023].
- YATHAM, L. N., KENNEDY, S. H., PARIKH, S. V., SCHAFFER, A., BOND, D. J., FREY, B. N., SHARMA, V., GOLDSTEIN, B. I., REJ, S., BEAULIEU, S., ALDA, M., MACQUEEN, G., MILEV, R. V., RAVINDRAN, A., O'DONOVAN, C., MCINTOSH, D., LAM, R. W., VAZQUEZ, G., KAPCZINSKI, F., MCINTYRE, R. S., KOZICKY, J., KANBA, S., LAFER, B., SUPPES, T., CALABRESE, J. R., VIETA, E., MALHI, G., POST, R. M. & BERK, M. 2018. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 20, 97-170.
- YATHAM, L. N. & MAJ, M. 2010. *Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations*, Chichester, West Sussex, UK, Wiley-Blackwell Chichester, West Sussex, UK.