

## Depresja u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

### *Depression in rheumatoid arthritis patients*

Brygida Kwiatkowska, Małgorzata Przygodzka, Edyta Konopińska, Justyna Dąbrowska, Katarzyna Sikorska-Siudek

Oddział Wczesnej Diagnostyki Zapaleń Stawów, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, depresja, immunologia.

**Key words:** rheumatoid arthritis, depression, immunology.

#### Streszczenie

Depresja jest najczęstszym schorzeniem psychicznym występującym u pacjentów tzw. podstawowej opieki zdrowotnej i stwierdza się ją u 12,5% chorych, a w przebiegu schorzeń przewlekłych jest rozpoznawana wielokrotnie częściej.

Do rozwoju depresji w przebiegu schorzeń przewlekłych przyczynia się wiele czynników, takich jak: predyspozycje genetyczne, predyspozycje psychiczne, długotrwałe utrzymujący się stres oraz zwiększenie stężeń cytokin prozapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Ośrodkowy układ nerwowy w wyniku działania cytokin prozapalnych aktywuje wiele zmian w układzie neuroendokrynnym i immunologicznym, określanymi jako „zachowanie chorobowe” (*sickness behaviour*).

W reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) depresja występuje u 13–65% chorych, ale tylko u 25% chorych jest rozpoznana. Tak częste występowanie depresji jest wynikiem utrzymywania się dużego stężenia cytokin prozapalnych w tym schorzeniu, powodującego zaburzenia w zachowaniu. Depresja wpływa negatywnie na przebieg RZS, nasilając objawy somatyczne choroby. Z kolei wyniki leczenia depresji są tym gorsze, im większa jest aktywność RZS, co powoduje zmniejszenie skuteczności leczenia podtrzymującego i zwiększa możliwość wystąpienia nawrotów depresji po pierwszym epizodzie. Udowadnia to konieczność jednoczesnego intensywnego leczenia obu chorób i ich wczesnego rozpoznania. Rozpoznanie depresji może następczo dużo trudności z powodu nakładania się objawów występujących zarówno w depresji, jak i w RZS, takich jak: zmęczenie, brak apetytu, zmniejszenie masy ciała, różnego typu dolegliwości bólowe itp. Nierozpoznana depresja w przebiegu RZS, poza wpływem na nasilenie objawów choroby, zmniejsza skuteczność stosowanej terapii, z uwagi na gorszą współpracę pacjenta i mniejsze zaangażowanie w leczenie. Zwiększa to ryzyko myśli i prób samobójczych oraz skracając czas przeżycia pacjentów chorych na RZS.

#### Summary

Depression is the most common psychiatric disorder in primary care patients and is found in about 12.5% of patients, though depression is diagnosed much more often in patients with chronic medical conditions.

The association between depression and chronic diseases appears to be mediated by some genetic and behavioural mechanisms, chronic stress and elevated concentration of pro-inflammatory cytokines in the central nervous system. Some of the pro-inflammatory cytokines in brain tissue activate different neuroendocrine and immune responses called “sickness behaviour”.

In patients with rheumatoid arthritis (RA), depressive disorder occurs in 13–65% of cases, but only 25% of patients receive appropriate intervention. The high incidence of depression in RA patients is mainly caused by high levels of cytokines. Depression negatively impacts the course of rheumatoid arthritis and may even aggravate its somatic features. On the other hand, the results of treatment of depression appear to be worse in patients with rheumatoid arthritis and high disease activity, what decreases the efficacy of supportive therapy and increases the recurrences of depression after the first episode. Early diagnosis and treatment of depression related to rheumatoid arthritis should be an integral part of the management in rheumatoid arthritis and appropriate therapy of both conditions should be undertaken simultaneously.

Depression can be difficult to recognize because many symptoms (for example fatigue, loss of appetite, loss of bodyweight, pain) can mimic those of rheumatoid arthritis. Even if depression is undiagnosed, it can still decrease the efficacy of the therapy for rheumatoid arthritis because of reduced patient's compliance and involvement in treatment decisions. This may also increase suicidal ideation and attempts, and is linked to increased mortality in RA patients.

---

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Brygida Kwiatkowska, Oddział Wczesnej Diagnostyki Zapaleń Stawów, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 42 41 wew. 432, faks +48 22 844 42 41 wew. 419, e-mail: kwiatkowskabrygida@gmail.com

**Praca wpłynęła:** 21.12.2010 r.

## Wstęp

Depresja jest chorobą dość często występującą w populacji. Uważa się, że duża depresja (depresja endogenna) występuje u 2,6–6,2%, dystymia u 2,3–2,7%, a choroba dwubiegunowa u 1–1,7% populacji [1]. Badania przeprowadzone w wielu krajach przez Światową Organizację Zdrowia w latach 1988–1995 wykazały, że najczęściej spotykanym zaburzeniem psychicznym występującym u pacjentów tzw. podstawowej opieki zdrowotnej jest depresja, którą stwierdzono u 12,5% badanych, przy czym u prawie połowy pacjentów choroba nie była rozpoznana [2, 3].

W 7 europejskich krajach przeprowadzono badania DEPRES (*Depression Research in European Society*), które wykazały, że rozpowszechnienie tzw. dużej depresji w Europie wynosi od 3,8% do 9,1%, tzw. małej depresji – od 1,5% do 3%, a objawy depresyjne niespełniające kryteriów epizodu depresji – u 5,6–11,6% [4]. Badania przeprowadzone w Polsce, oceniające częstość występowania zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych, wykazały, że występują one u 20,5% chorych. Wśród tych pacjentów najczęstszym powodem zgłaszania się do lekarza rodzinnego były przewlekłe choroby somatyczne, a wśród dominujących objawów przewlekły ból i zaburzenia snu. Najczęstszymi chorobami somatycznymi w tej grupie chorych były: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i zaburzenia hormonalne [5]. Na podstawie wyników wielu badań wiadomo, że częstość występowania depresji w chorobach somatycznych zwiększa się nawet do 55% [6]. W reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) depresja występuje u 14–46% chorych [7, 8].

## Czynniki przyczyniające się do rozwoju depresji w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Do rozwoju depresji w RZS przyczyniają się czynniki endogenne, psychologiczne i zaburzenia immunologiczne, które są przyczyną choroby.

### Czynniki endogenne

Do czynników endogennych należy zaliczyć predyspozycje genetyczne (częstsze występowanie depresji u chorych z obciążonym wywiadem rodzinnym), zaburzenia w funkcjonowaniu neuroprzekaźników w obrębie osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (LPPN), zaburzenia funkcjonowania układu serotonergicznego.

Oś LPPN to główna oś działania stresu na organizm ludzki. Zaburzenia w obrębie funkcjonowania tej osi są obserwowane u 50–75% chorych z rozpoznąną dużą

depresją. Stwierdzono u nich zwiększone stężenie glikokortykosteroidów w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, ich zwiększone wydzielanie w odpowiedzi na hormon adrenokortykotropowy (ACTH), a także wzrost objętości przysadki mózgowej oraz nadnerczy. Drugim zakładanym mechanizmem powstania zaburzeń depresyjnych jest dysfunkcja układu serotonergicznego w organizmie wynikająca ze zmniejszenia stężenia serotoniny w transmisji synaptycznej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Obecnie wiadomo, że zaburzenia osi LPPN i układu serotonergicznego wpływają na siebie wzajemnie, a wspólnym terenem ich oddziaływania może być podwzgórze, gdzie występują zarówno receptory serotoninowe 5-HT<sub>1A</sub> wraz z receptorami dla glikokortykosteroidów MR (*mineralo-corticoid receptor*) i GR (*glucocorticoid receptor*) [9, 10].

### Zaburzenia układu immunologicznego w przebiegu depresji

Na podstawie wyników badań z ostatnich lat wykazano, że w depresji dochodzi do zmian aktywności układu immunologicznego, co przyczynia się do zwiększenia we krwi obwodowej liczby aktywowanych limfocytów T oraz monocytów, zwiększenia stężenia cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i interferon  $\gamma$ , zwiększenia stężenia prostaglandyny PGE<sub>2</sub> i nasilenia sekrecji neopteryny (wskaźnika stanu zapalnego). U chorych na depresję stwierdza się zwiększenie stężenia białek ostrej fazy (białka C-reaktywnego – CRP, haptoglobiny,  $\alpha_1$ -antytrypsyny,  $\alpha_2$ -makroglobuliny, kwaśnej  $\alpha_1$ -glikoproteiny), zwiększenia stężenia składników C3 i C4 dopełniacza oraz hiperkortyzolemii [11–14]. Wiele badań przeprowadzonych w ostatnich latach wykazuje, że w depresji dochodzi do wzajemnego komunikowania się i oddziaływania układu endokrynnego, nerwowego i odpornościowego poprzez neuroprzekaźniki, hormony i cytokiny, co odzwierciedla rozkład odpowiadających im receptorów (receptory dla neuroprzekaźników występują na tych samych komórkach co receptory dla cytokin) [15–18].

W chorobach zapalnych (m.in. w RZS), w których dochodzi do wzmożonej syntezy cytokin prozapalnych, obserwuje się objawy depresyjne i zwiększone ryzyko zachorowania na depresję (określane jako „zachowanie chorobowe” – *sickness behaviour*) [19–21]. Objawy depresji w zapalnych chorobach przewlekłych wynikają zatem nie tylko z psychologicznych aspektów choroby, takich jak reakcja na przewlekły ból oraz stres związany z chorobą, lecz są także konsekwencją pobudzenia układu immunologicznego i zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych [22]. Potwierdzają to badania nad depresją indukowaną terapią cytokinową w chorobach nowotworowych lub infekcyjnych [23–25].

## Wpływ leków stosowanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów na rozwój depresji

Zgodnie z teorią cytokinową zastosowanie leków wpływających na zmniejszenie się aktywności zapalnej, takich jak leki blokujące TNF- $\alpha$ , powoduje zmniejszenie się objawów depresyjnych u chorych na choroby reumatyczne, w tym RZS [26, 27]. Leczenie glikokortykosteroidami może natomiast indukować lub nasilać już występującą depresję u chorych na RZS. Częstość występowania zaburzeń psychicznych jest uzależniona od czasu przyjmowania glikokortykosteroidów i od ich dawki. Wykazano, że przy dawce prednizonu do 40 mg/dobę powikłania psychiczne występują u 1,3% chorych, przy dawce od 40 do 80 mg/dobę – u 4,6% chorych. Przy dawce powyżej 80 mg/dobę częstość tego typu powikłań zwiększa się do 18,4% [28]. U chorych na RZS we wczesnym okresie choroby, w przypadku podawania 10 mg prednizonu przez 6 miesięcy nie zaobserwowano różnic znamiennej statystycznych w występowaniu depresji u chorych przyjmujących glikokortykosteroidy vs placebo [29].

## Leczenie depresji współistniejącej z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Istnieje korelacja między skutecznością leczenia depresji w przebiegu RZS a skutecznością leczenia RZS u chorych z depresją. Wiadomo bowiem, że leczenie RZS u chorych z depresją jest mniej skuteczne niż u chorych bez depresji. Zmniejszenie efektu terapeutycznego stosowanego leczenia obserwowane jest również w przypadku leków biologicznych z grupy anty-TNF- $\alpha$  [30, 31]. Terapia lekami przeciwdepresyjnymi chorych na RZS ze współistniejącą depresją wpływa na zmniejszenie aktywności choroby, ale jest mniej skuteczna w leczeniu samej depresji w porównaniu z leczeniem chorych na depresję bez schorzenia współistniejącego [32–34].

## Podsumowanie

Depresja jest chorobą bardzo często współistniejącą z RZS i wpływającą na przebieg tego przewlekłego schorzenia zapalnego. Rozpoznanie depresji u pacjentów z RZS może nastrożać wiele problemów z uwagi na wspólne objawy somatyczne tych chorób, takie jak ból i uczucie zmęczenia. Wyniki najnowszych badań świadczą o tym, że zalecane jest jak najwcześniejsze rozpoznanie depresji i rozpoczęcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi, ponieważ poprawia to rokowanie w RZS i zmniejsza śmiertelność [35, 36].

## Piśmiennictwo

1. Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacol* 1992; 106: 71-74.
2. Sartorius N, Ustun B, Costa de Silva JA i wsp. An international study of psychological problems in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 819-824.
3. Ustun TB, Sartorius N. *Mental Illness in General Health Care: An International Study*, Wiley, London 1995.
4. Lépine JP, Gasper M, Mandlewicz J, et al. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 19-29.
5. Wojnar M, Drózd W, Araszkiwicz A i wsp. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002; 2: 187-198.
6. Bigot T, Trouillet C, Hardy P, et al. Depression and somatic diseases. On one retrospective study of 210 patients with major depression hospitalized in psychiatric hospital. *Encephale* 1999; 25: 3-10.
7. Isik A, Koca SS, Ozturk A, et al. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 872-878.
8. Soderlin MK, Hakala M, Nieminen P. Anxiety and depression in a Community-based rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 177-183.
9. Cabała WJ, Landowski J. Układ serotonergiczny i oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji. *Psychiatr Pol* 2006; 40: 415-430.
10. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: All stresses out? *Br J Psychiatry* 2002; 180: 99-100.
11. Cabała JC, Godlewska B, Trzonkowski P i wsp. Wykładniki przewlekłej aktywacji prozapalnej układu odpornościowego w depresji. *Psychiatr Pol* 2006; 40: 431-444.
12. Berk M, Wade AA, Kuschke RH, et al. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 1997; 43: 529-534.
13. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al. Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993; 49: 11-27.
14. Low CA, Cunningham AL, Kao AH, et al. Association between C-reactive protein and depressive symptoms in women with rheumatoid arthritis. *Biological Psychology* 2009; 81: 131-134.
15. Rybakowski J. Neuroimmunologia zaburzeń psychicznych. *Psychiatria* 2002; 1: 204-212.
16. Bujniewicz E. Współdziałanie układu immunologicznego z neuroendokrynym – znacząca rola interleukiny-1 i  $\alpha$ -endorfiny. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2002; 38: 223-236.
17. Zhu C, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1-beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2121-2131.
18. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2008; 1: 46-57.
19. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201-217.

20. Dantzer R. Cytokine, Sickness behavior and depression. *Neurol Clin* 2006; 24: 441-460.
21. Kelly KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003; 17(suppl. 1): 112-118.
22. Pollak Y, Ovidia H, Goshen I, et al. Behavioral aspects of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Neuroimmunol* 2000; 104: 31-36.
23. Capuron L, Ravaud A, Gaulde N, et al. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 797-808.
24. Borgstrom S, von Eyben FE, Flodgren P, et al. Human leukocyte interferon and cimetidine for metastatic melanoma. *N Engl J Med* 1982; 307: 1080-1081.
25. Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induced an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001; 105: 45-55.
26. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-259.
27. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue and depression in psoriasis; double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 369: 29-35.
28. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clinic Proc* 2006; 81: 1361-1367.
29. Van Everdingen AA, Johannes WGJ, van Reesema S, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1-12.
30. Packham JC, Dawes PT, Hassel AP, et al. Does depression in rheumatoid arthritis affect the efficacy or site effect profile of anti-TNF therapy? *Rheumatology* 2007; 46 (suppl. 1): 46.
31. Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, et al. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the Rheumatology clinic. *Rheumatology* 2009; 16: 1-3.
32. Parker JC, Karen L, Smarr JR, et al. Management of depression in rheumatoid arthritis: A combined pharmacologic and cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum* 2003; 49: P 766-777.
33. Dickens C, Jackson J, Tomenson B, et al. Association on depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 2003; 44: 209-215.
34. Wright GE, Parker JC, Smarr KL, et al. Risk factors for depression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 264-272.
35. Sharpe L, Sensky T, Allard S. The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: The predictive role of disability, illness perception, pain and coping. *J Psychosom Res* 2001; 51: 713-719.
36. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 1327-1330.