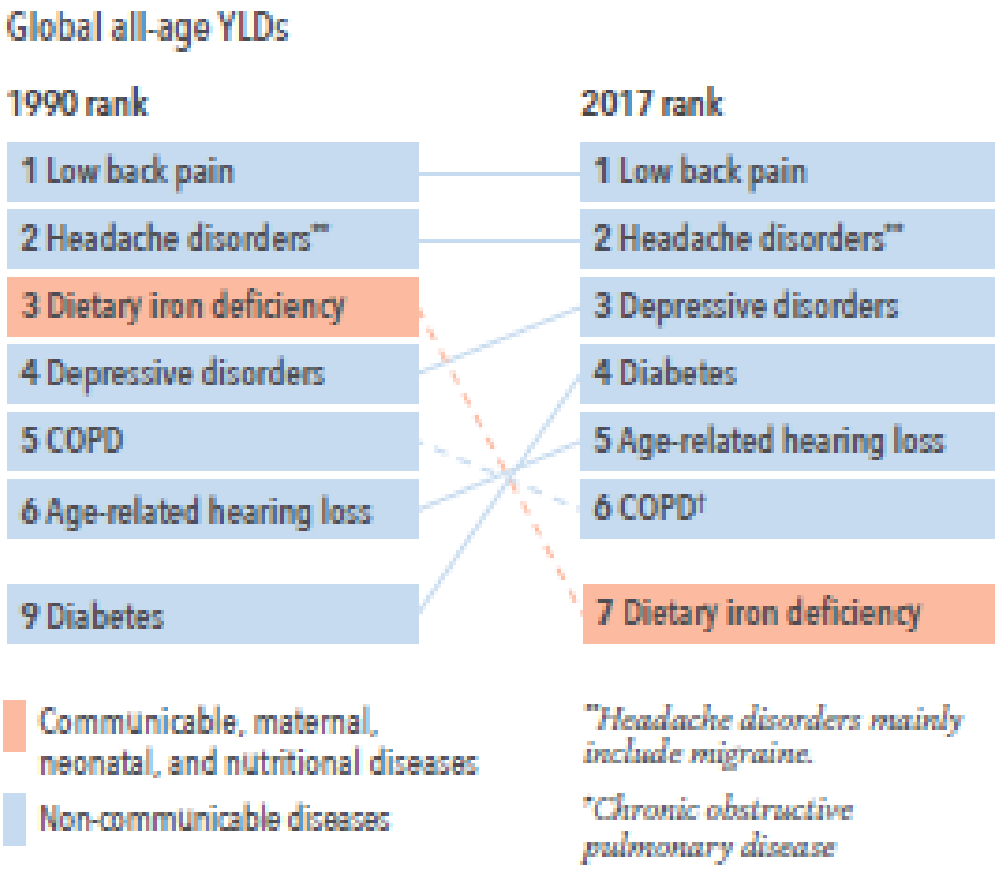
ΧΑΠ,
Άγχος και Κατάθλιψη

Καλλιόπη Τουρνικιώτη
Ψυχίατρος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών,
Επιμελήτρια Α’, Β’ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ

Leading causes of disability, 1990 and 2017



Κριτήρια Μείζονος Κατάθλιψης

- **Καταθλιπτική Διάθεση ή ανηδονία για τουλάχιστον 2 εβδομάδες**
- **Επίσης 4 ή παραπάνω από:**
  - **Αναξιότητα, ανικανότητα ή ενοχή**
  - **Μειωμένη συγκέντρωση**
  - **Απώλεια ενέργειας και κόπωση**
  - **Επιβράδυνση ή ανησυχία**
  - **Μείωση ή αύξηση της όρεξης/βάρους**
  - **Αυπνία ή υπερυπνία**
  - **Σκέψεις αυτοκτονίας**
  - **Επιπτώσεις στην ικανότητα για εργασία, κοινωνική λειτουργικότητα**

Μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Πιθανότητα εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου

- 5-12%
- Πιθανότητα υποτροπών: 2-8%

- 10-25%
- Πιθανότητα υποτροπών: 5-15%

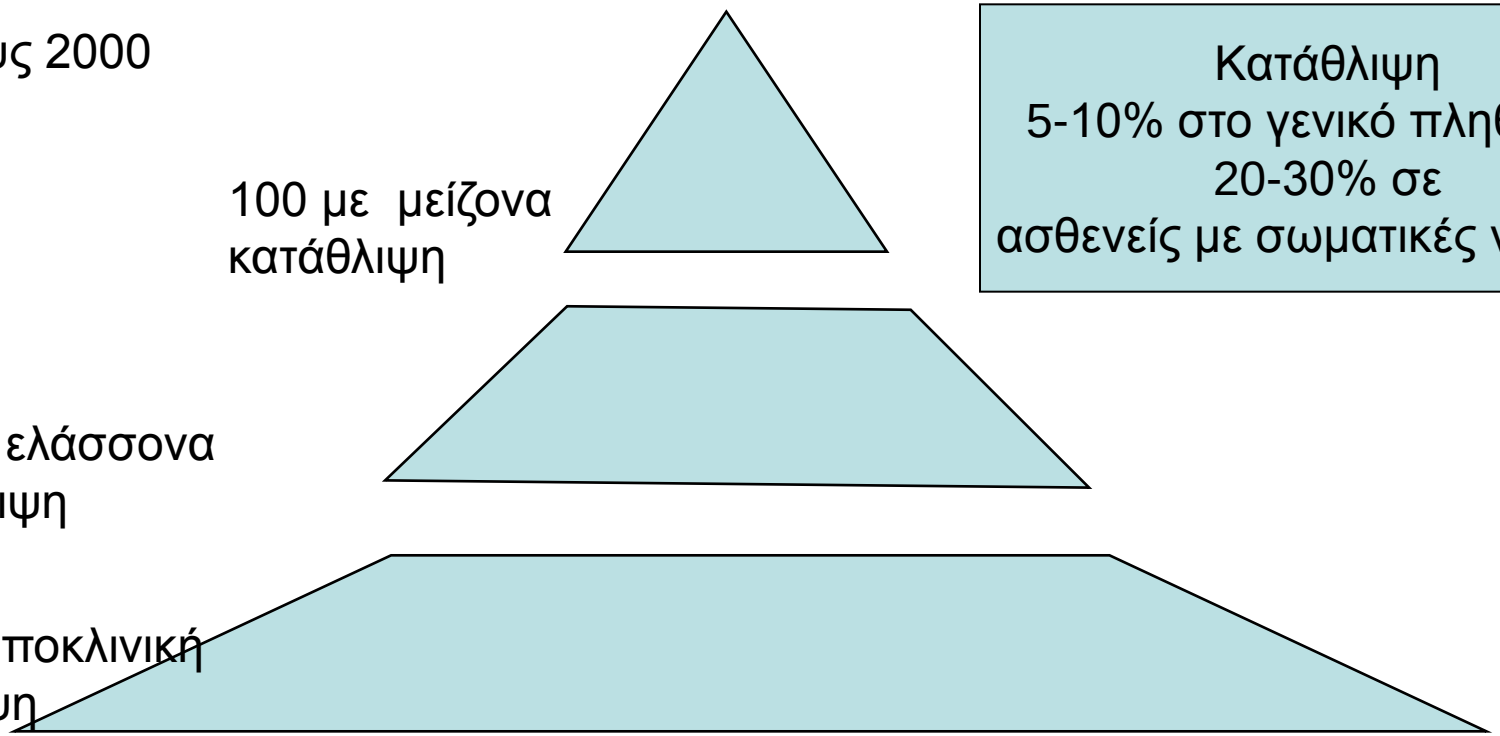
Επίπτωση κατάθλιψης

Στους 2000

100 με μείζονα κατάθλιψη

100 με ελάσσονα κατάθλιψη

200 με υποκλινική κατάθλιψη



Κατάθλιψη
5-10% στο γενικό πληθυσμό
20-30% σε
ασθενείς με σωματικές νόσους

Κατάθλιψη. Στο 50% των ασθενών μπορεί να μην αναγνωρίζεται

Άγχος

- Ορίζεται ως η αντίδραση του οργανισμού σε έναν επικείμενο κίνδυνο

ΣΩΜΑΤΙΚΑ
Ταχυκαρδία
Δύσπνοια
Ζάλη
Εφίδρωση
Πονοκέφαλος
Ξηροστομία
Πόνος στο στομάχι
Ναυτία
Διάρροια
Μυική ένταση
Ανησυχία

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΑ
Υπερβολική ανησυχία
Ευερεθιστότητα
Ανυπομονησία
Δυσκολία συγκέντρωσης και μνήμης

ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΑ
Καταναγκαστική συμπεριφορά
Φοβική συμπεριφορά
Αποφυγές

Επιπολασμός άγχους και κατάθλιψης στην ΧΑΠ

Κατάθλιψη

10-42% των σταθεροποιημένων ασθενών με ΧΑΠ

10-86% των ασθενών με ΧΑΠ σε παρόξυνση

Ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης κατάθλιψης σε σχέση με αυτούς με ήπια και μέτρια μορφή ΧΑΠ

Άγχος

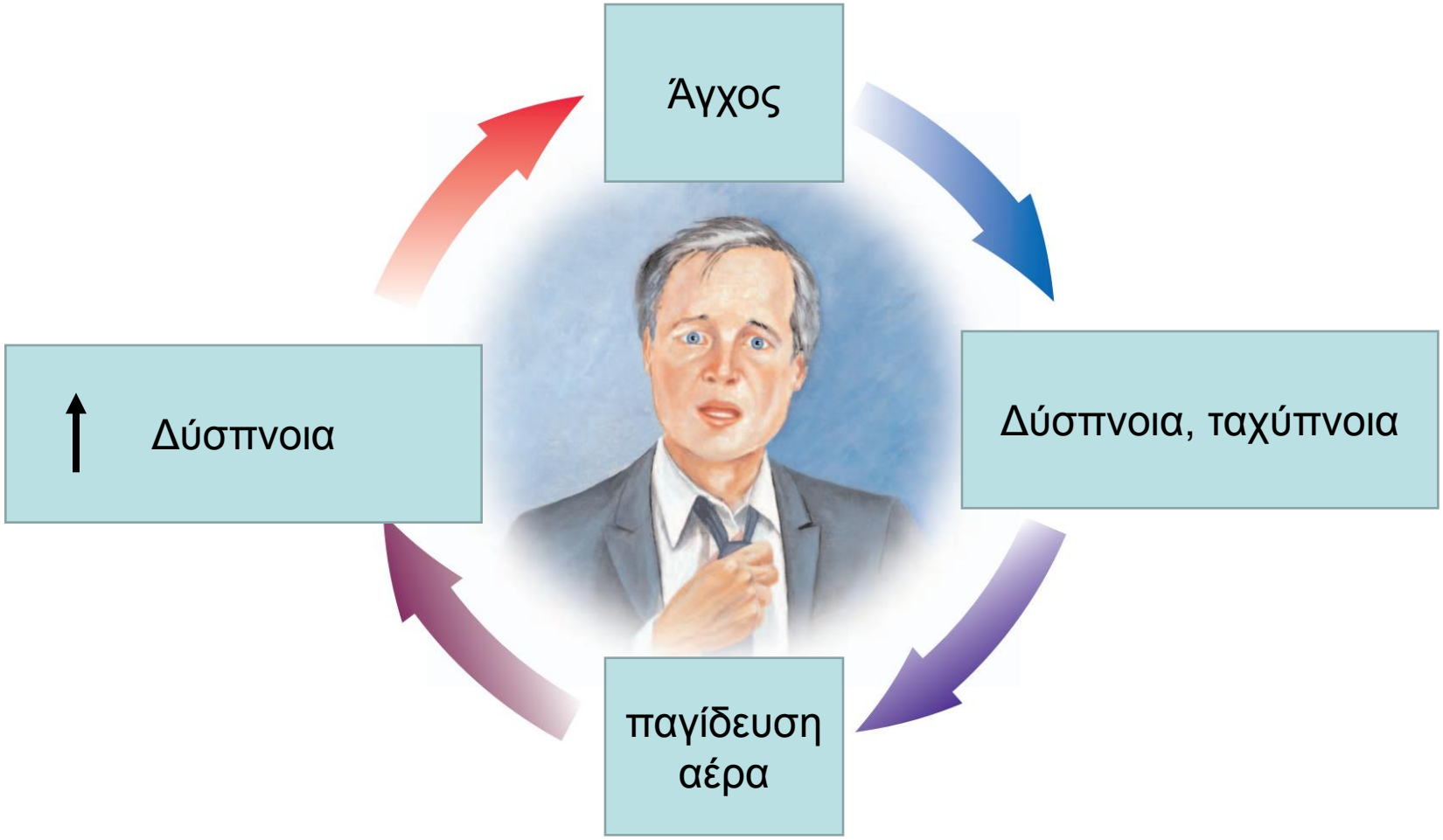
10-55% των ασθενών με ΧΑΠ

Η **Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή**, η **Διαταραχή Πανικού** και οι **Φοβίες** αναφέρονται συχνότερα

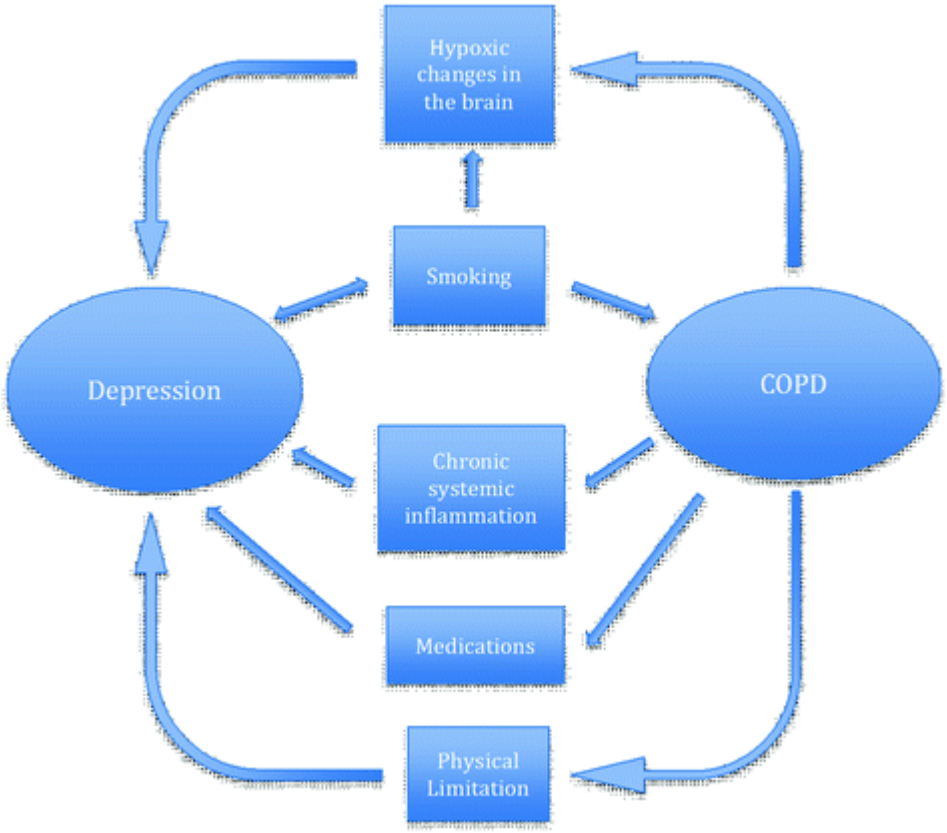
Ειδικά η Διαταραχή Πανικού είναι 10 φορές συχνότερη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

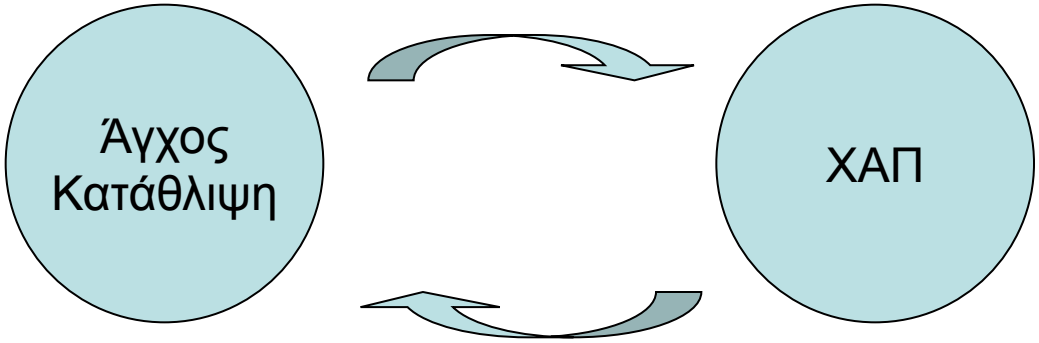
Yohannes et al, 2018

Αμφίδρομη σχέση Άγχους- Δύσπνοιας



ΧΑΠ και Κατάθλιψη: αμφίδρομη σχέση

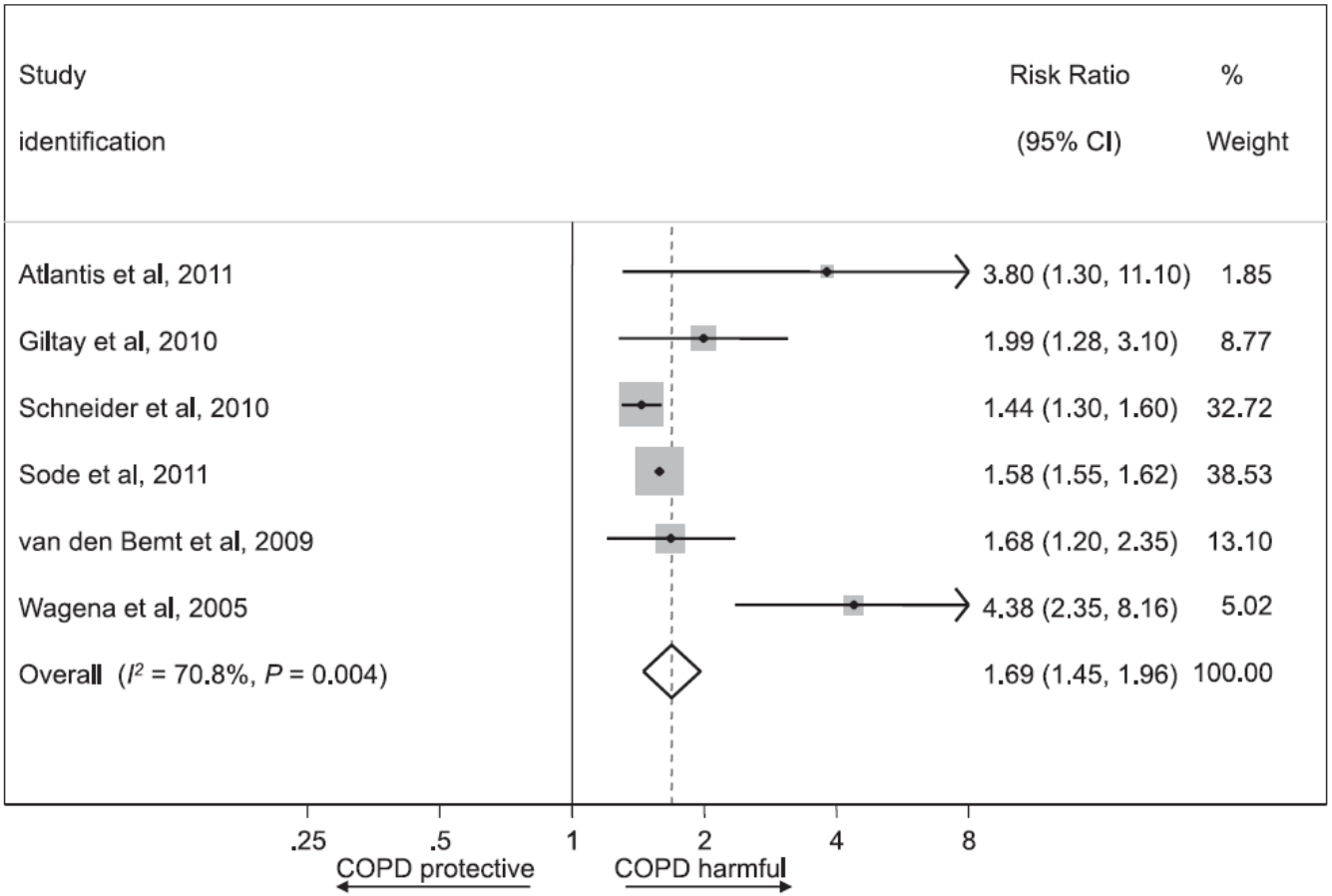




Bidirectional Associations Between Clinically Relevant Depression or Anxiety and COPD

A Systematic Review and Meta-analysis

Atlantis et al, CHEST 2013



Η ΧΑΠ αυξάνει σταθερά τον κίνδυνο ανάπτυξης Κατάθλιψης

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης κατάθλιψης ήταν κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση ΧΑΠ

Tsai et al, 2013

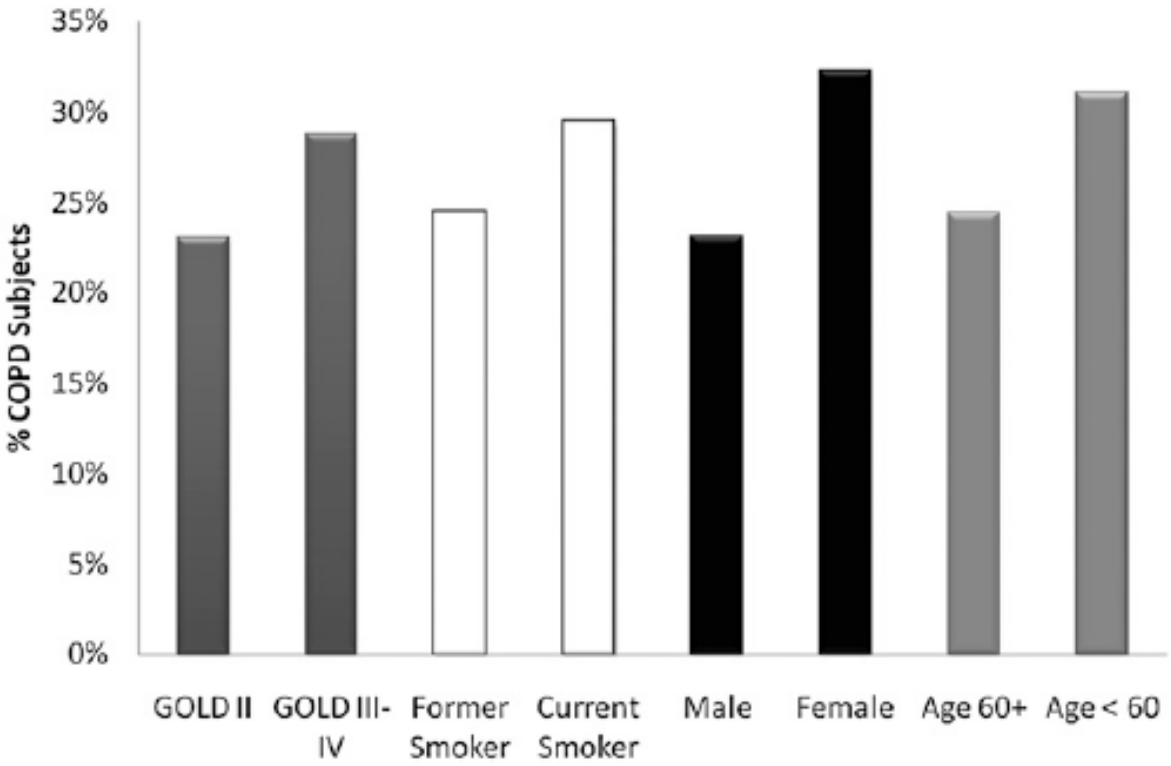
Παράγοντες που σχετίζονται με την κατάθλιψη στη ΧΑΠ

- Σωματική αναπηρία
- Μακροχρόνια χρήση οξυγόνου
- Χαμηλό BMI
- Σοβαρή δύσπνοια
- % προβλεπόμενου FEV1<50%
- Συννοσηρότητα
- Μονήρης διαβίωση
- Γυναικείο φύλο
- Κάπνισμα
- Χαμηλό κοινωνικό επίπεδο

Λειτουργικότητα
Κινητικότητα
ικανοτητα για εργασία
Ρόλος
Αυτό-εικόνα
Κοινωνική απομόνωση

Maurer et al, Chest 2008
Norwood et al, Int J COPD, 2007

Eclipse study
Κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΑΠ



N=2118

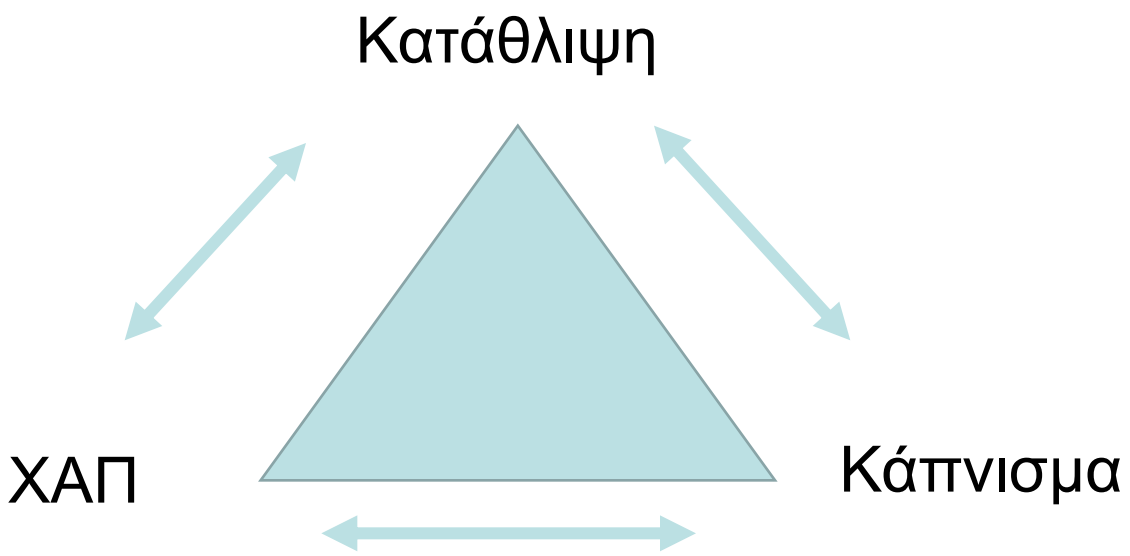
> Κατάθλιψη:
-Βαρύτερη ΧΑΠ
-Νυν καπνιστές
- Γυναίκες
-Ασθενείς < 60 ετών

Κατάθλιψη είχαν το 26% των ασθενών με ΧΑΠ, 12% των καπνιστών χωρίς ΧΑΠ και 7% των μη καπνιστών

Hanania et al.,Am J Resp Crit Care Med 2011

Κατάθλιψη → ΧΑΠ

- Ρόλος του καπνίσματος
- Σταθερή συσχέτιση ανάμεσα σε άγχος και κατάθλιψη και στο κάπνισμα
- Ασθενείς με άγχος/κατάθλιψη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο έναρξης καπνίσματος και μεγαλύτερη δυσκολία στη διακοπή του
- Οι καπνιστές έχουν πιο συχνά κατάθλιψη
- Τριγωνική σχέση



ΧΑΠ και κατάθλιψη: επιπτώσεις

- Πτωχότερη συμμόρφωση στην αναπνευστική αποκατάσταση (Fan et al, COPD 2008)
- και στη φ.α. (Khdour et al. Eur J Clin Pharmacol 2012)
- Μειωμένη ικανότητα άσκησης (Spruit et al, Resp Med 2010; An et al Chin Med J, 2010)
- Μειωμένη ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία (Tsiligianni et al, Prim Care Respi J 2011)
- Μειωμένη παραγωγικότητα
- Αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας
- Λειτουργική αναπηρία (Dalal et al, COPD 2011; Egede Gen Hosp Psych 2007)
- Αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων (Laurin et al Am J Respir Crit Care Med 2012)
- Αυξημένη θνησιμότητα (Fan et al Arch Intern Med 2007; Ng et al Arch Intern Med, 2007)

Atlantis et al, Chest 2013

Κατάθλιψη και θνησιμότητα ΧΑΠ

376 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για παρόξυνση ΧΑΠ με follow-up 1 έτος

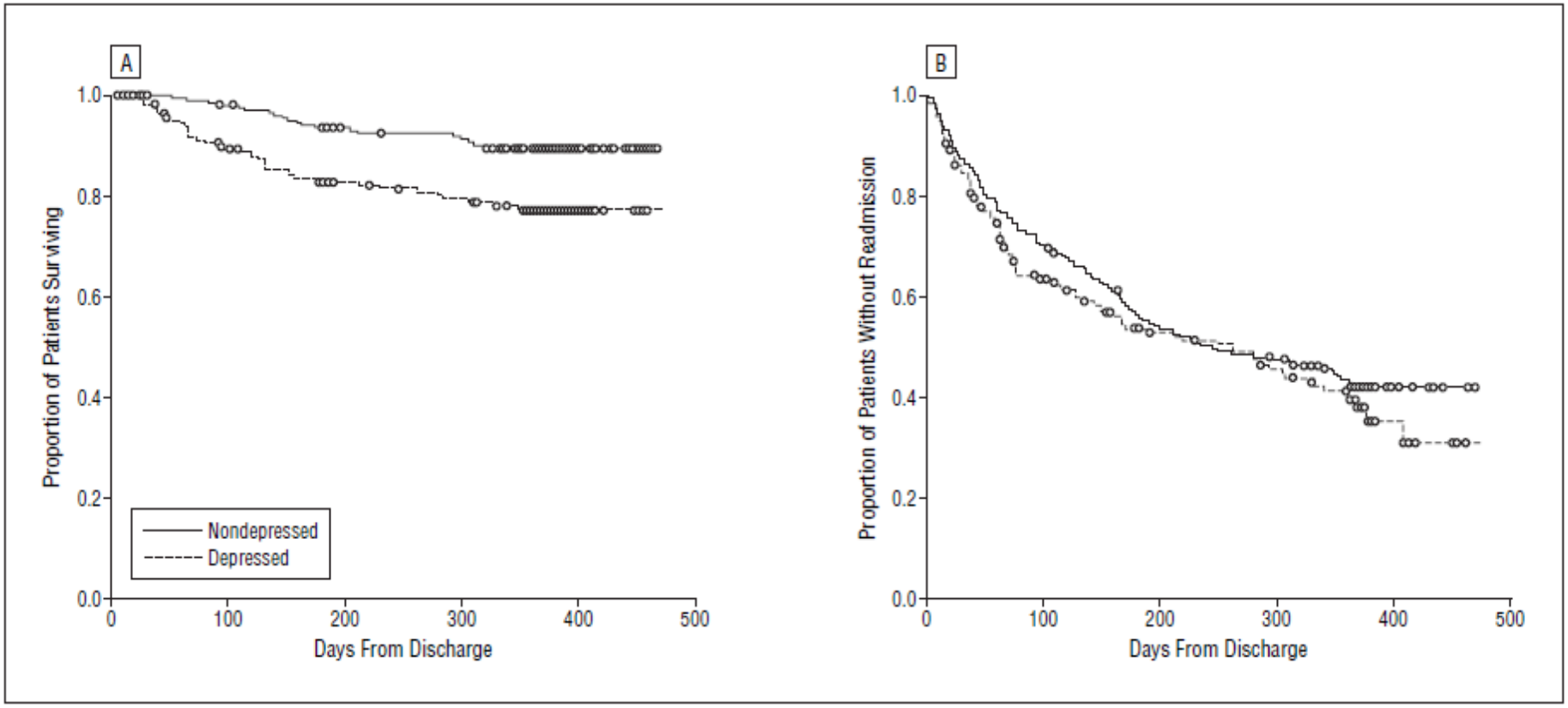
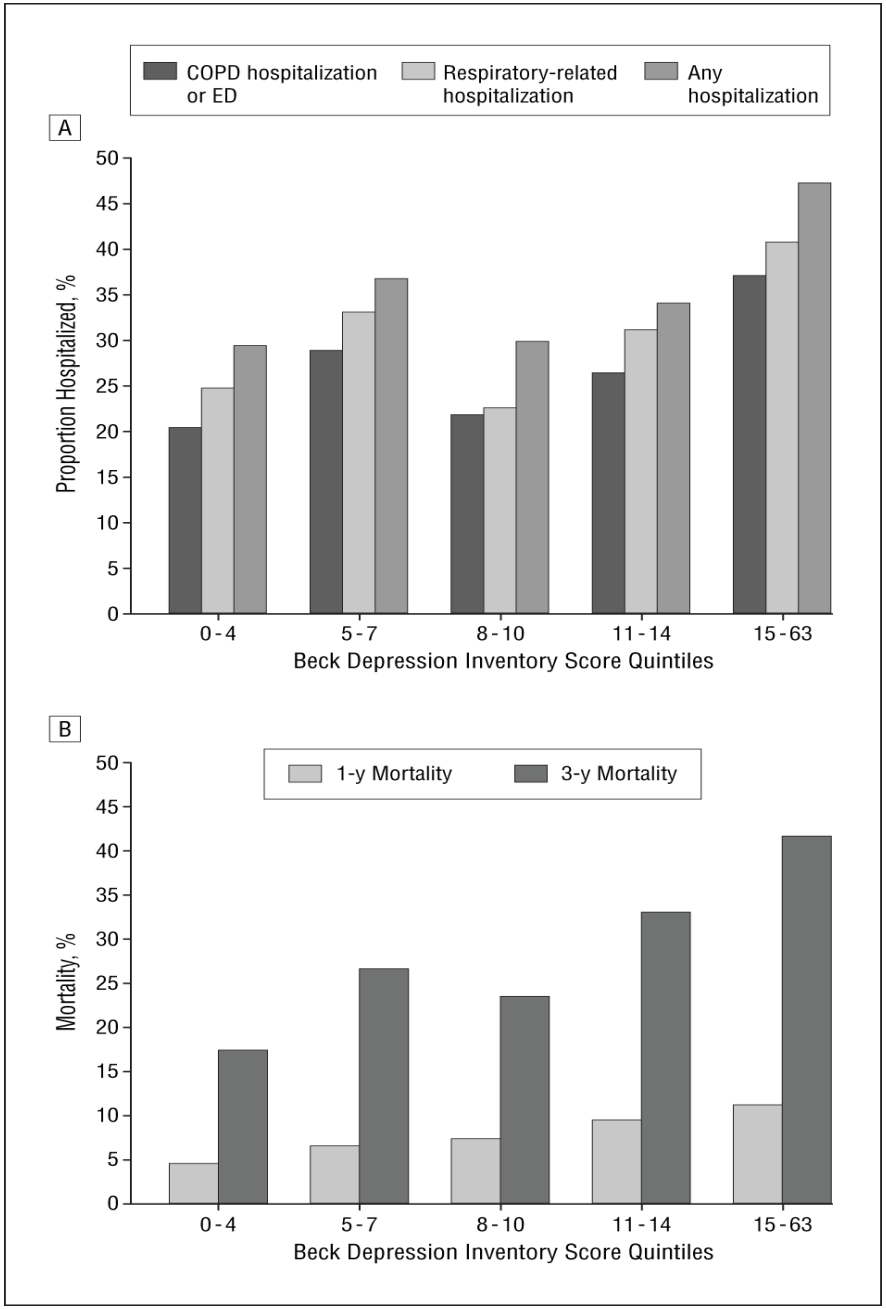


Figure. Kaplan-Meier survival estimates of mortality (A) and readmission after discharge (B) by depression status at baseline.

Η κατάθλιψη συσχετίστηκε σημαντικά με τη θνησιμότητα (HR 1.93; 95% CI 1.04-3.58) και τις νοσηλείες Ng et al, Arch Int Med 2007

Μελέτη NETT



N= 610 εξωτερικούς ασθενείς

Οι ασθενείς με υψηλότερα σκορ στην κατάθλιψη

↑ **Παροξύνσεις και νοσηλείες**

↑ **Θνησιμότητα** (OR, 2.74; 95% CI,1.42-5.29)

Το άγχος δεν συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα

Fan et al, JAMA Int Med 2007

Αναγνώριση άγχους/κατάθλιψης- Εμπόδια

- **Σε επίπεδο ασθενούς**

-Έλλειψη γνώσεων για την κατάθλιψη

-Στίγμα

-**Δυσκολία αποκάλυψης συμπτωμάτων αν δεν ερωτηθεί ευθέως**

-**Επικάλυψη από σωματικά συμπτώματα** όπως κόπωση κ μειωμένη ενεργητικότητα καθώς και απώλεια βάρους, αυπνία

- **Σε επίπεδο ιατρού**

-Έλλειψη τυποποιημένης προσέγγισης για τη διάγνωση άγχους /κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΑΠ

-Πτωχή χρήση **εργαλείων screening** (Geriatric Depression Scale, Beck Depression Inventory, Hamilton Depression and Anxiety Inventory)

Maurer et al, 2008

Αντιμετώπιση Κατάθλιψης

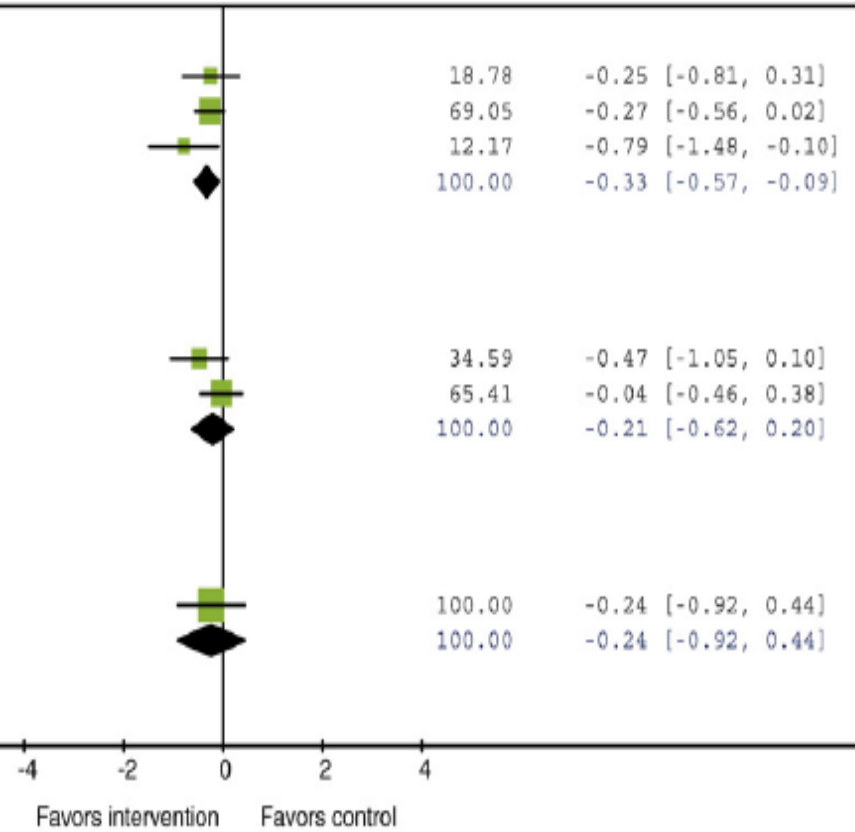
Βαρύτητα Κατάθλιψης

Αναπνευστική αποκατάσταση
Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία
Φαρμακοθεραπεία

Αναπνευστική Αποκατάσταση και κατάθλιψη

Review: Effectiveness of pulmonary rehabilitation to reduce anxiety and depression in community based COPD patients
Comparison: 01 Pulmonary rehabilitation versus no rehabilitation
Outcome: 01 Anxiety

Study or sub-category	Intervention N	Intervention Mean (SD)	Control N	Control Mean (SD)	SMD (random) 95% CI	Weight %	SMD (random) 95% CI
01 Comprehensive rehabilitation versus standard care							
Emery 1998	25	-3.00(6.87)	25	-1.40(5.75)		18.78	-0.25 [-0.81, 0.31]
Griffiths 2000	93	-1.30(4.76)	91	0.00(4.88)		69.05	-0.27 [-0.56, 0.02]
Guell 2006	18	-0.30(0.50)	17	0.20(0.72)		12.17	-0.79 [-1.48, -0.10]
Subtotal (95% CI)	136		133			100.00	-0.33 [-0.57, -0.09]
Test for heterogeneity: $Chi^2 = 1.97$, df = 2 ($P = .37$), $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: Z = 2.67 ($P = .008$)							
02 Comprehensive rehabilitation versus education alone							
Emery 1998	25	-3.00(6.87)	23	0.30(6.81)		34.59	-0.47 [-1.05, 0.10]
White 2002	45	-0.80(3.25)	43	-0.67(2.77)		65.41	-0.04 [-0.46, 0.38]
Subtotal (95% CI)	70		66			100.00	-0.21 [-0.62, 0.20]
Test for heterogeneity: $Chi^2 = 1.42$, df = 1 ($P = .23$), $I^2 = 29.5\%$							
Test for overall effect: Z = 1.00 ($P = .32$)							
03 Exercise rehabilitation versus standard care							
Cockcroft 1982	18	-2.00(3.50)	16	-1.10(3.80)		100.00	-0.24 [-0.92, 0.44]
Subtotal (95% CI)	18		16			100.00	-0.24 [-0.92, 0.44]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.70 ($P = .48$)							



Coventry & Hind J Psychosom Res 2007

Γνωσιακή Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία

- 238 ασθενείς με **μέτρια ΧΑΠ και άγχος-κατάθλιψη μέτριας βαρύτητας**
- RCT: CBT ή Εκπαίδευση στη νόσο
- 8 συνεδρίες
- Βελτίωση στο άγχος, κατάθλιψη, ποιότητα ζωής
- Διατήρηση αποτελεσμάτων (follow-up 1 έτος)

Kunik et al, Psychol Medicine 2008

Αντικαταθλιπτικά

- **Τρικυκλικά (νορτριπτυλίνη**, αμιτριπτυλίνη)
- **SSRI** (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, σιταλοπράμη)
- SNRI (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη)
- Μιρταζαπίνη
- Βουπροπιόνη

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα από RCT

Δεδομένα μόνο για διακοπή καπνίσματος

Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

- Προσοχή στη συγχορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών όπως ινδακατερόλη, σαλμετερόλη και σαλβουταμόλη με σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά (SSRI ή τρικυκλικά)
- **Κίνδυνος για παράταση QT** ειδικά αν συνυπάρχει συγγενές σύνδρομο μακρού QT, καρδιακή νόσος, υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία
- Επίσης τα **τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά** μπορεί να επιτείνουν τα **καρδιαγγειακά** ανεπιθύμητα συμβάματα των β2 αδρενεργικών αγωνιστών όπως υπέρταση, αίσθημα παλμών και θωρακικό άλγος
- Η **αντιχολινεργική δράση των τρικυκλικών** μπορεί να αθροιστεί σε αυτή των αντιχολινεργικών βρογχοδιασταλτικών (LAMA, SAMA) οδηγώντας σε ξηροστομία, ταχυκαρδία, επίσχεση ούρων, δυσκοιλιότητα, μυδρίαση, παρόξυνση γλαυκώματος.
- **Ωστόσο καμμία από τις παραπάνω αλληλεπιδράσεις δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη**

Ασφάλεια αντικαταθλιπτικών στη ΧΑΠ

- Αναδρομική μελέτη στο 5% των ασφαλισμένων στη Medicare >65 ετών από το 2006-2008
- Μείωση στη θνητότητα με την αντικαταθλιπτική αγωγή (HR 0.43) στους ασθενείς με ΧΑΠ και κατάθλιψη

Qian et al J Am Geriatr Soc 2013

- Αναδρομική μελέτη μέσω αρχείων σε 131.718 ασθενείς με ΧΑΠ >66 ετών στον Καναδά
- Στους ασθενείς με **πρόσφατη έναρξη αγωγής με σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά (SSRI ή SNRI)**
- Μικρή αλλά σημαντική **αύξηση στις νοσηλείες και στις πνευμονίες** αλλά και στις επισκέψεις σε επειγουσα βάση
- Αύξηση στη συνολική θνητότητα (HR 1.20)

Vozoris et al, Eur Resp J, 2018

Serotonergic antidepressants in COPD: beneficial or harmful?

Yohannes, Eur Respir J 2018

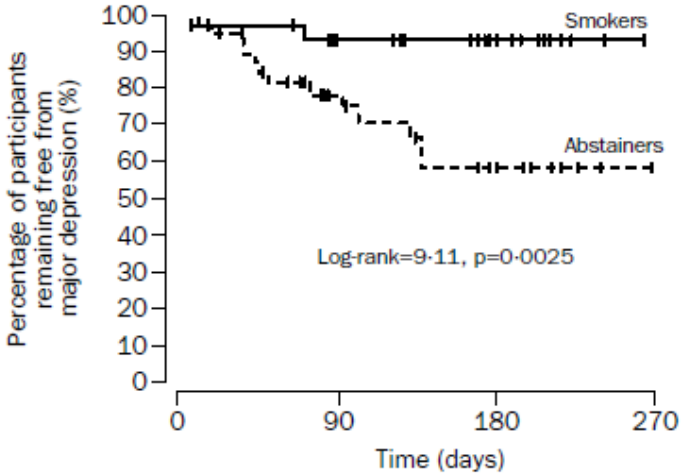
- Start low and go slow
- Ενημέρωση για ανεπιθύμητες ενέργειες
- Συχνές επανεξετάσεις (συμμόρφωση, ανταπόκριση)

Διακοπή καπνίσματος σε ασθενείς με ΧΑΠ και κατάθλιψη

THE LANCET 2001

Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study

Alexander H Glassman, Lirio S Covey, Fay Stetner, Sarah Rivelli



Numbers at risk

Smokers	34	30	18	0
Abstainers	42	21	10	0

Kaplan-Meier curves of time free from major depression during follow-up among abstinent and non-abstinent individuals

Hatch marks indicate when individuals were censored because of a change in their smoking status or because they were lost to follow-up.

Αντικαταθλιπτικά στη διακοπή καπνίσματος

- Η νορτριπτυλίνη και η βουπροπιόνη έχουν προταθεί σαν θεραπευτικοί παράγοντες στη διακοπή καπνίσματος σε ασθενείς με ήπια/μέτρια ΧΑΠ

Tashkin et al, Lancet 2001; Wagena et al Thorax 2001

- Δεν υπάρχουν μελέτες ως προς την αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης σε ασθενείς με κατάθλιψη και ΧΑΠ

Βενζοδιαζεπίνες

- Κίνδυνος για το αναπνευστικό μέσω πολλαπλών μηχανισμών
- 1) μέσω της σύνδεσης με υποδοχείς GABAA στο ΚΝΣ

- μπορεί να καταστείλουν το κέντρο της αναπνοής και την απαντητικότητα των χημειουποδοχέων στην υπερκαπνία

- μειώνουν την ικανότητα αφύπνισης παρατείνοντας το χρόνο υποαερισμού και μπορεί να προκαλούν εισρόφηση

- 2) μέσω της σύνδεσης με υποδοχείς GABAA περιφερικά

- μειώνουν τη μυική ισχύ των αναπνευστικών μυών

- μειώνουν την πίεση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα διευκολύνοντας την εισρόφηση

- 5) προκαλούν ενδοκυτταρική οξέωση στα κυψελιδικά μακροφάγα με μειωμένη παραγωγή κυτοκινών, μειωμένη φαγοκυττάρωση

Vozoris, Expert Review of Respiratory Medicine 2014

Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD

Nicholas T. Vozoris[1,2,3], Hadas D. Fischer[4], Xuesong Wang[4], Anne L. Stephenson[1,2,5], Andrea S. Gershon[2,4,6], Andrea Gruneir[4,6,7], Peter C. Austin[4,6], Geoffrey M. Anderson[4,6,7], Chaim M. Bell[2,4,6,8], Sudeep S. Gill[3,4] and Paula A. Rochon[2,4,6,7]

Outcomes	Benzodiazepine use status	n (%)	RR (95% CI)
Outpatient respiratory exacerbation	New users	2381 (4.87)	1.45 (1.36–1.54)
	Non-users	1643 (3.36)	
ER visit for COPD or pneumonia	New users	694 (1.42)	1.92 (1.69–2.18)
	Non-users	361 (0.74)	
Hospitalisation for COPD or pneumonia	New users	943 (1.93)	1.09 (1.00–1.20)
	Non-users	863 (1.76)	
ICU admission during hospitalisation for COPD or pneumonia	New users	133 (0.27)	0.85 (0.68–1.07)
	Non-users	156 (0.32)	
All-cause mortality	New users	1398 (2.86)	0.91 (0.85–0.98)
	Non-users	1533 (3.13)	

Αναδρομική μελέτη πληθυσμού 2003-2010 Καναδά N=177355 ασθενείς με ΧΑΠ
Από αυτούς 50358 είχαν ξεκινήσει πρόσφατα βενζοδιαζεπίνες
Οι ασθενείς > 65 ετών με **πρόσφατη έναρξη χρήσης βενζοδιαζεπινών** είχαν σημαντικά **μεγαλύτερο κινδυνο για παρόξυνση** (45%) για επίσκεψη στα επείγοντα λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ ή **πνευμονία** (92%)

Eur Resp J 2014

Βενζοδιαζεπίνες

Risks of Benzodiazepines in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Comorbid Posttraumatic Stress Disorder.

Donovan et al, Ann Am Thorac Soc 2019

- Μελέτη σε βετεράνους με ΧΑΠ και Διαταραχή Μετατραυματικού Στρες (2010-2012)
- N= 44,555 εκ των οποίων το 23.6% ελάμβανε βενζοδιαζεπίνες μακροχρόνια

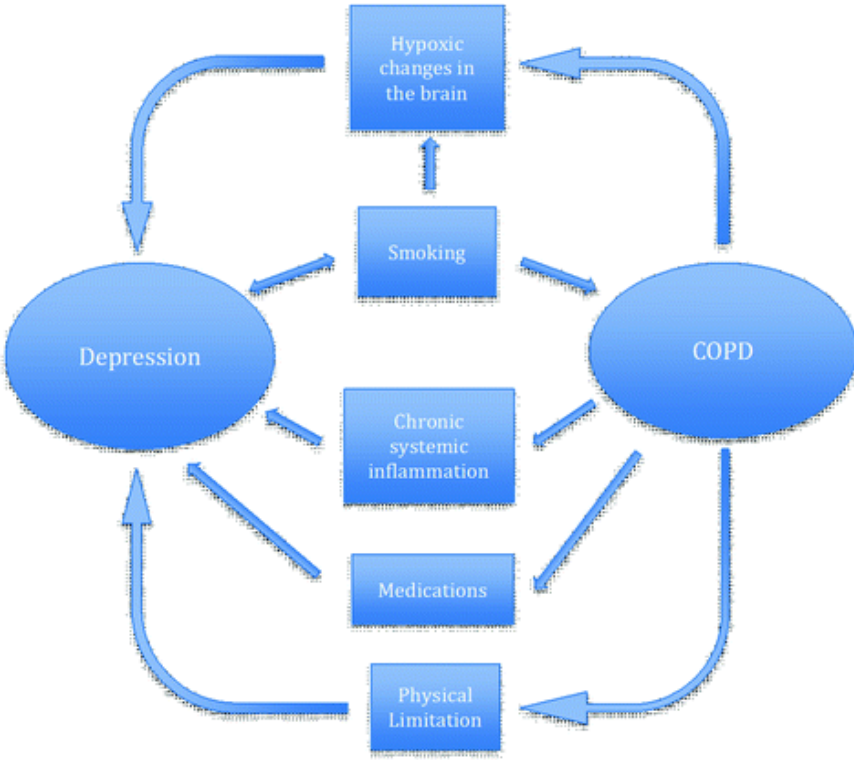
- **Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη θνησιμότητα σε σχέση με μάρτυρες** αλλά μεγαλύτερος κίνδυνος αυτοκτονίας (HR, 1.06; 95% CI, 0.95-1.18)

- Αντίθετα η **πρόσφατη/ βραχύχρονη χρήση βενζοδιαζεπινών σχετίστηκε με μικρή αύξηση στη θνησιμότητα** (HR, 1.16; 95% CI, 1.05-1.28)
- **Οι κίνδυνοι όσον αφορά στην αναπνευστική λειτουργία που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση βενζοδιαζεπινών είναι πιθανώς μικρότεροι από ότι παλαιότερα θεωρούνταν**

Ekstrom et al, BMJ 2014

Σημαντικοί παράγοντες για τη χρήση Βενζοδιαζεπινών στη ΧΑΠ

- Ηλικία
- Βαρύτητα ΧΑΠ/ Υπερκαπνία
- Διάρκεια χρήσης βενζοδιαζεπινών
- **Βενζοδιαζεπίνες με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής > αρνητικά συμβάματα στο αναπνευστικό σύστημα**
  Murciano et al, Eur resp J 1993
- **Μελέτες με χαμηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών δεν συσχετίστηκαν με αύξηση στις νοσηλείες σε ασθενείς με ΧΑΠ**
  Klink et al, Chest 1994



Assessment: Mental health symptoms	**Management:** Appropriate intervention
Severe anxiety and major depression, suicidal ideation	Medication, high-intensity psychological interventions, combined treatments, collaborative and inpatient care
Persistent subthreshold anxiety and/or depressive symptoms or mild-to-moderate anxiety and/or depression with inadequate response to initial interventions; moderate and severe anxiety and/or depression	Medication, high-intensity psychological interventions, combined treatments, collaborative care and referral for further assessment and pulmonary rehabilitation
Persistent subthreshold anxiety and/or depressive symptoms or mild-to-moderate anxiety and/or depression	Low-intensity psychosocial interventions, psychological interventions, medication, and referral for further assessment and possibly pulmonary rehabilitation
Time-limited minor depressive and/or anxiety symptoms	Assessment, support, psychoeducation, active monitoring

Tselebis et al, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016

- Διεπιστημονική Ομάδα
- Κλιμακούμενο μοντέλο Συνεργατικής Φροντίδας
- Ενδυνάμωση του ασθενή

Ευχαριστώ πολύ!