

UVAJANJE IN OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI ANTIDEPRESIVOV

STARTING ANTIDEPRESSANTS AND EVALUATING EFFECTIVENESS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Peter Pregelj, dr. med.,
spec. psihiater^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Katedra za psihiatrijo, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

² Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48,
1260 Ljubljana Polje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-pošta: peter.pregelj@psih-klinika.si

1 UVOD

Med najpomembnejšimi vzroki za zmanjšano kakovost življenja so motnje v delovanju živčevja, ki ne povzročajo le trpljenja pacientu, ampak povzročajo tudi finančno breme družbi. Skupni stroški možganskih bolezni v Sloveniji so za leto 2010 ocenjeni na 2.425 milijarde EUR, prilagojenih na pariteto kupne moči (EUR PKM), kar pomeni 7 % bruto domačega proizvoda. Največji delež predstavljajo neposredni

POVZETEK

Hujša oblika depresije je v svetovnem merilu ena najpogostejših psihičnih motenj z visokim bremenom bolezni. Različni antidepresivi in druga psihotropna zdravila so se izkazali za učinkovita pri zdravljenju bolnikov s hudo depresivno motnjo. Kljub temu se je izkazalo, da okrog polovica bolnikov ne odgovori na začetno zdravljenje z antidepresivom, le tretjina pa doseže klinično remisijo s prvim zdravljenjem. Mehanizmi odziva na zdravljenje z antidepresivi so slabo poznani, in le nekaj bioloških označevalcev je mogoče uporabiti za napoved odziva na antidepresive. Predlagani so bili različni biološki označevalci kot so: označevalci presnove zdravil, označevalci funkcije možgansko-žilne pregrade, označevalci delovanja določenih možganskih področji ali sistemov z različnimi živčnimi prenašalci, hormonskega neravnovesja ali plastičnosti in sorodnih molekul z namenom napovedi odziva na zdravljenje z antidepresivi. Potrebne so nadaljnje raziskave za opredelitev novih bioloških označevalcev z namenom izboljšanja zdravljenja pacientov z depresijo.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, depresija, zdravljenje, stranski učinki, učinkovitost.

ABSTRACT

Major depression is one of the most common psychiatric illnesses worldwide with high disease burden. Several classes of antidepressants and other psychotropic drugs have shown to be effective in treating patients with major depressive disorder. Nevertheless, it was shown that approximately half of patients will respond to an initial trial of an antidepressant, with only a third reaching clinical remission with that first trial. The mechanisms of response to antidepressant treatment are poorly understood, and only few biomarkers are identified than can predict response to antidepressants. Different biomarkers, such as markers of drug metabolism or blood-brain barrier function, the activity of specific brain areas or neurotransmitter systems, hormonal dysregulations or plasticity, and related molecular targets were suggested to predict response to antidepressant treatment. Further re-



search is needed to identify new biomarkers and improve treatment of patients with depression.

KEY WORDS:

antidepressants, depression, treatment, side effects, efficacy

zdravstveni stroški (42,3 %), nekoliko manj pa posredni stroški (35,7 %) in neposredni nezdravstveni stroški (22,0 %) (1). Izmed motenj v delovanju osrednjega živčevja je hujša oblika depresije v svetovnem merilu ena najpogostejših psihičnih motenj z visokim bremenom bolezni (2).

2 PREPOZNAVANJE DEPRESIJE

Depresivna epizoda se pri posamezniku utegne pojaviti le enkrat v življenju ali pa se ponovi v sklopu ponavljajoče se depresivne epizode ali drugih psihičnih motenj. Znano je, da so, v skladu z mednarodno klasifikacijo bolezni 10-revizija (WHO), za vse tri vrste depresivnih epizod glede na intenziteto (blaga, zmerna in huda) značilni simptomi depresivnega razpoloženja: izguba interesa in sposobnosti doživljanja veselja, zmanjšana energija, ki se pri posamezniku kaže v večji utrudljivosti in zmanjšani aktivnosti ter huda utrujenost že po manjšem naporu. Ostali pridruženi psihopatološki pojavi so še: zmanjšana koncentracija in pozornost, zmanjšano samospoštovanje in samozavest, občutki krivde in brez vrednosti (značilni tudi za blago depresivno epizodo), črnogledost, samomorilne misli in vedenje, motnje spanja, motnje apetita (3). Pri večini pacientov epizode trajajo med 3 in 12 meseci, pri čemer je najpogostejše obdobje trajanja epizode 6 mesecev. Pri manj kot desetini posameznikov traja depresivna epizoda tudi dve leti ali več. V tem primeru gre za kronični potek depresivne motnje (Za pregled glej 4).

Pristop k zdravljenju pacienta z depresijo je celosten in izhaja iz bio-psiho-socialnega modela. Zlasti v primeru zmerno hude in hude depresivne epizode je večinoma potrebno pri zdravljenju uporabiti tudi antidepresive (4).

3 ZDRAVLJENJE DEPRESIJE Z ANTIDEPRESIVI

Različni antidepresivi in druga psihotropna zdravila so se pri zdravljenju bolnikov s hudo depresivno motnjo izkazali za učinkovita (4). Ob uvajanju antidepresiva je zaradi boljšega sodelovanja pacienta pri nadaljnjem zdravljenju smiselno pacientu predstaviti prednosti in slabosti uvedbe posameznega antidepresiva ter ob ustreznih pojasnilih predati pacientu možnost, da antidepresiv izbere. Zlasti je pri izbiri antidepresiva potrebno na eni strani tehtati učinkovitost posameznih antidepresivov in na drugi strani prenosljivost in varnost njihove uporabe. Upoštevati je potrebno pacientovo starost, sočasne bolezni, pretekle zdravstvene težave, morebitno samomorilno ogroženost in druge dejavnike, ki vplivajo na izbiro antidepresiva. Odmerjanje antidepresivov je pri večini postopno, prav tako kot ukinjanje. Težave nastopajo ob primeru pojavljanja neželenih učinkov ali neučinkovitosti prvega antidepresiva (4). Ugotavljajo, da okrog polovica bolnikov ne odgovori na začetno zdravljenje z antidepresivom, le tretjina pa doseže klinično remisijo s prvim zdravljenjem. Ob menjavi antidepresivov, kombinacijah antidepresivov ali dodatnih psihoterapevtskih ukrepov se delež pacientov z remisijo povečuje z vsakim nadaljnjim korakom. Tako se je delež pacientov z doseženo remisijo povečal s posameznimi ukrepi (5). Za ocenjevanje uspeha zdravljenja depresije z antidepresivi se uporabljajo samoocenjevalne lestvice in testi, ki jih uporabi terapevt. Ne ugotavljajo bistvenih razlik v uspešnosti ocenjevanja med omenjenimi skupinami (5). Po neuspešnem zdravljenju s prvim antidepresivom obstajajo različne možnosti nadaljevanja zdravljenja od menjave antidepresiva, dodajanja drugega zdravila prvemu, povečevanju odmerka prvega antidepresiva, dodajanju sočasne psihoterapevtske obravnave ali drugo. Raziskave ne kažejo na pomembne razlike med različnimi pristopi zdravljenja po prvem neuspelem zdravljenju z antidepresivom (4).

4 OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Dosežena remisija in odziv na zdravljenja sta dva poglobljena kriterija ugotavljanja učinkovitosti in izida zdravljenja pacientov z depresijo z antidepresivi. Samo izraženost in potek

zdravljenja posameznega pacienta je mogoče spremljati z različnimi lestvicami. Za ocenjevanje izraženosti simptomov depresije se tako uporabljajo različne lestvice, na primer Hamiltonova lestvica za oceno depresivnosti (Hamilton Depression Rating Scale HAM-D – 17 postavk, maksimalno število točk 52, višja kot je skupna vrednost točk bolj je izražena depresija; HAM-D-21 z 21 postavkami) (5), Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS; 10 postavk, maksimalno število točk 60, višja kot je skupna vrednost točk bolj je izražena depresija) (6), Bekov vprašalnik za oceno depresivnosti (Beck Depression Inventory BDI; 21 vprašanj, maksimalno število točk 63, višja kot je skupna vrednost točk bolj je izražena depresija) (7) ali pa samooценjevalna lestvica za oceno depresivnosti in anksioznosti pri pacientih s sočasno telesno boleznijo, ki je prevedena tudi v slovenščino (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, dve podlestvici za oceno depresivnosti in anksioznosti) (8).

Glede na izide the lestvic je mogoče tudi opredeliti odziv na zdravljenje in doseženo remisijo. Predlagane so mejne vrednosti na posameznih lestvicah, ko je mogoče ugotoviti, da je do odgovora na zdravljenje pri posameznem pacientu prišlo oziroma, da je pri pacientu dosežena remisija (9). Remisijo depresije je mogoče opredeliti z naslednjimi mejnimi vrednostmi na posameznih lestvicah HAMD-21 ≤ 7 , HAMD-17 ≤ 6 , MADRS ≤ 7 and BDI ≤ 12 . Odgovor na zdravljenje je mogoče opredeliti z zmanjšanjem na posameznih lestvicah za vsaj 47% na HAMD-21, $\leq 57\%$ na HAMD-17, $\leq 46\%$ na MADRS in 47% na BDI od izhodiščne vrednosti ob pričetku zdravljenja (9).

Pomembne razlike med skupinami pacientov, ki so prejeli placebo, in pacienti, ki so prejeli posamezen antidepresiv, je mogoče pričakovati po več tednih zdravljenja npr. po 4 do 6 tednih zdravljenja. Le posamezne študije kažejo na razlike med skupinama po tednu dni zdravljenja (4).

5 NEŽELENI UČINKI ANTIDEPRESIVOV

Neželene učinke je mogoče na čas pojavljanja razdeliti na tiste, ki se pojavljajo ob uvajanju zdravljenja, v prvih tednih, na tiste, ki se pojavljajo ob nadaljevanju zdravljenja in na tiste, ki se pojavljajo ob ukinjanju zdravljenja z antidepresivi. Ob uvajanju antidepresiva je tako mogoče pričakovati ne-

želene učinke kot so motnje v delovanju avtonomnega živčevja, prebavne težave, motnje spanja, utrujenost, tremor, potenje, spolne motnje (npr. nekateri zaviralci ponovnega privzema serotonina), vrtoglavica. Ob nadaljevanju zdravljenja z antidepresivi utegnejo vztrajati spolne motnje, motnje spanja, čustvena otopelost, sprememba telesne teže (npr. mirtazapin) in motnje spoznavnih sposobnosti. Življenjsko ogrožajoče so lahko serotoninški sindrom (agitacija, anksioznost, mioklonus, tremor, pospešena prebava, motnje v delovanju vegetativnega živčevja, tahikardija, tahipneja, povišana telesna temperatura, krči), ki se utegne pojaviti zlasti ob kombinaciji dveh antidepresivov (npr. eden od njiju ireverzibilni zaviralec monoaminooksidaze, delirantna stanja ob predpisovanju antidepresivov s pomembnim antiholinergičnim učinkom (npr. triciklični antidepresivi), motnje srčnega ritma (zlasti triciklični antidepresivi) in hipokalemije (tudi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina). Prekinitveni simptomi ob opuščanju antidepresiva se lahko pojavijo pri večini antidepresivov v prvih nekaj dneh po hitri prekinitvi jemanja antidepresiva. Odpravljanje neželenih učinkov s predpisovnjem dodatnih zdravil večinoma ni smiselno. V primeru predoziranja tudi ne obstajajo specifični antidoti. V primeru serotoninškega sindroma je potrebno zdravljenje z antidepresivom prekiniti in zdravljenje nadaljevati s podpornim zdravljenjem (4).

6 PREDVIDEVANJE ODGOVORA NA ZDRAVLJENJE Z ANTIDEPRESIVI

Poznani so različni dejavniki, ki napovedujejo izid zdravljenja depresivne epizode pri posamezniku, kot so: trajanje depresivnih epizod, komorbidnost in funkcioniranje pacientov ob pričetku zdravljenja (10). Mehanizmi odziva na zdravljenje z antidepresivi so slabo poznani in le nekaj bioloških označevalcev je mogoče uporabiti za napoved odziva na antidepresive (11). Predlagani so bili različni biološki označevalci, kot so: označevalci presnove zdravil, označevalci funkcije možgansko-žilne pregrade, označevalci delovanja določenih možganskih področij ali sistemov z različnimi živčnimi prenašalci, hormonskega neravnovesja ali plastičnosti (na primer BDNF) in sorodnih molekul, z namenom napovedi odziva na zdravljenje z antidepresivi (11, 12).

Tako so v metaanalizi, ki je zajela 16 genskih različic v 11 različnih genih, povezanih z učinkovitostjo antidepresivov pri zdravljenju depresivnih epizod pokazali, da je izmed

vseh vključenih genskih različic z učinkovitostjo antidepresivov bila povezana le Val66Met genska različica (12).

7 SKLEP

Ustrezen pričetek zdravljenja z antidepresivom je prilagojen pacientu ob upoštevanju pacientovih želja ob predstavitvi pričakovane učinkovitosti, prenosljivosti in varnosti uporabe antidepresiva. Potrebne so nadaljnje raziskave za opredelitev novih bioloških označevalcev z namenom izboljšanja zdravljenja pacientov z depresijo.

8 LITERATURA

1. Bon J, Koritnik B, Bresjanac M, et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 164-175.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.
3. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Deseta revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 1995.
4. Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, Zalar B, Zihel S (uredniki). *Psihijatrija*. 1. izd. Ljubljana: Psihijatrična klinika, 2013.
5. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
6. Williams JBW, Kobak KA. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (SIGMA). *The British Journal of Psychiatry* 2008; 192: 52-58.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.
8. Miklavcic IV, Snoj Z, Mlakar J, Pregelj P. Validation of the Slovenian version of Hospital Anxiety and Depression Scale in female cancer patients. *Psychiatr Danub* 2008; 20:148-152.
9. Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression—a validation of current practice. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 1063-1068.
10. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Can J Psychiatry* 2010; 55(3): 126-35.
11. El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 2013; 4:146.
12. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45: 183-94.