

Pregledni prispevek/Review article

# ZDRAVLJENJE REZISTENTNIH DEPRESIJ IN PRIMER USPEŠNE UPORABE DONEPEZIL HCl V NJIHOVI OBRAVNAVI

TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSIONS AND CASE OF SUCCESSFUL USE OF  
DONEPEZIL HCl IN THEIR THERAPY

*Dragan Terzič*

Psihiatrična klinika v Ljubljani, Studenec 48, 1260 Ljubljana - Polje

Prispelo 2001-04-17, sprejeto 2001-06-30; ZDRAV VESTN 2001; 70: 415-7

**Ključne besede:** rezistentna depresija; zdravljenje rezistentne depresije; donepezil hidroklorid

**Izvleček** – Izhodišča. V pričujočem članku so opisane možnosti zdravljenja rezistentnih depresij in primer uspešne uporabe inhibitorja acetilholinesteraze donepezil hidroklorida (Aricept) v njihovi uporabi. Glede na veliko število depresivnih bolnikov, rezistentnih na antidepresive, so novi pristopi za zdravljenje omenjene oblike bolezni velikega pomena, saj je kljub številnim možnostim veliko število bolnikov neuspešno zdravljenih. To je eden od prvih opisov uporabe inhibitorjev acetilholinesteraze v zdravljenju rezistentnih depresij.

Zaključki. V primeru rezistentnih depresij je ena izmed možnosti uporaba inhibitorjev acetilholinesteraze donepezila HCl (in morda drugih) v kombinaciji z antidepresivi.

**Key words:** resistant depression; treatment of resistant depression; donepezil hydrochloride

**Abstract** – Background. In this article some approaches how to treat a stadium of resistant depression are described. There is also a description of the successful use of inhibitors acetylcholinesterase donepezil hydrochloride (Aricept) in treatment of this kind of depression. Taking into account a great number of depressive patients who are resistant to usual antidepressives these new approaches to treatment are of a great importance due to the fact that in many cases previous treatments of a depressive patients proved to be unsuccessful. This article is considered to be one of the first description in respect of the use of inhibitors of acetylcholinesterase in treatment of resistant depressions.

Conclusions. In case of resistant depressions, one of the possibilities of its treatment is the use of inhibitors of acetylcholinesterase (and may be others) in combination with antidepressants.

## Uvod

Približno 10% populacije trpi zaradi depresivnih motenj različnih oblik (velika depresija, distimija, kratke depresivne epizode, depresivna faza bipolarni oblike bolezni itn.) (1, 2). Zaradi velike depresije trpi približno 5% populacije in zaradi distimije 3% populacije. 70% samomorov je storjenih v depresiji (3). Po predvidevanjih bo do 2020. leta depresija ena izmed dveh največjih zdravstvenih problemov, kar je v bistvu že sedaj (2, 4). Do 80% vseh depresivnih bolnikov ustrezno reagira na antidepresivno zdravljenje in doseže evtimijo. Približno 20% depresivnih bolnikov kljub ustreznemu zdravljenju ne doseže evtimije, zato je treba pri njih uporabiti nove načine zdravljenja (5). Če v dveh letih zdravljenja z antidepresivi bolnik ne doseže evtimije, govorimo o rezistentni depresiji. Glede na veliko število depresivnih bolnikov je rezistentna depresija pomemben zdravstveni, ekonomski in socialni problem.

## Kakšne so možnosti zdravljenja rezistentne depresije

V primerih rezistentne depresije poskušamo povečati učinkovitost zdravljenja z dodatnimi zdravili antidepresivi, stabilizatorji razpoloženja, anksiolitiki itn. Osnovno načelo je, da z več zdravili vplivamo istočasno na več mehanizmov, ki so v ozadju depresije. V primeru rezistentne depresije uporabljamo naslednje postopke:

1. istočasna uporaba antidepresiva in litija;
2. istočasna uporaba antidepresiva in karbamazepina ali Navaproata;
3. istočasna uporaba antidepresiva in ščitničnih hormonov (T3, T4);
4. kombinacija delnega serotoninergičnega (5-HT) 1A agonista pindolola in antidepresiva iz skupine selektivnih 5-HT inhibitorjev privzema (SSRI);
5. kombinacija 5-HT 1A delnega agonista buspirona in antidepresiva;
6. danes precej redko uporabljena kombinacija inhibitorjev monoamino oksidaze (IMAO) in tricikličnih antidepresivov (TCA);

7. istočasna uporaba estrogenov in antidepresivov (6);
8. kombinacija antidepresivov in blokatorjev kalcijevih kanalov;
9. istočasna uporaba antidepresivov in bromokriptina;
10. kombinacija novih atipičnih antipsihotikov (risperidona, olanzapina, kvetiapina, klopazina) in antidepresivov (SSRI, IMAO) (7);
11. druge medsebojne kombinacije antidepresivov:
  - SSRI + trazodon,
  - venlafaksin + trazodon ali nefazodon,
  - SSRI + mirtazapin (vse pogostejše uporabljena kombinacija),
  - mirtazapin + reboksetin (noradrenergični inhibitor privzema (NARI)),
  - SSRI + NARI,
  - SSRI + stimulansi,
  - tianeptin + NARI.

Možnih je še več drugih kombinacij, katerih glavni cilj je zvišati aktivnost noradrenergičnih (NA), 5-HT in delno dopaminergičnih (DA) neurotransmiterjev;

12. elektrokonvulzivna terapija (EKT);
13. razen omenjenih psihofarmakoloških metod in EKT je v zdravljenju rezistentnih depresij lahko učinkovita kombinacija antidepresivne terapije in vedenjsko-kognitivne terapije, kakor tudi uporaba še drugih metod, kot so deprivacija spanja in zdravljenje s svetlobo, v kombinaciji z antidepresivi.

## Kateri dejavniki vplivajo na razvoj rezistentne depresije in neuspešnost antidepresivne terapije

Na neuspešnost antidepresivne terapije vplivajo številni dejavniki, ki jih lahko razvrstimo v tri velike skupine:

1. Farmakološki dejavniki:
  - neustrezna doza zdravil,
  - neustrezna kombinacija psihofarmakov,
  - poudarjeni stranski učinki,
  - prenizka raven antidepresivov v plazmi kljub ustrezni dozi zdravil.
2. Dejavniki s strani bolnika:
  - zavračanje psihofarmakološke terapije,
  - strah pred zasvojenostjo,
  - strah pred stranskimi učinki,
  - depresivno prepričanje o tem, da si ne zasluži pomoči.
3. Dejavniki s strani zdravnika:
  - neustrezna poučenost bolnika in najbližjih svojcev,
  - pomisleki pred uporabo antidepresivov,
  - neustrezna diagnoza,
  - prehitra zamenjava terapije (8).

## Kaj je donepezil

Donepezil hidroklorid je piperidinska molekula inhibitor acetilholinesteraze, ki se uporablja za zdravljenje demenc pri Alzheimerjevi bolezni in drugih oblikah demenc.

Z inhibicijo encima acetilholinesteraze se v sinapsi dvigne raven acetilholina in zviša njegova aktivnost. Vrh plazemske koncentracije doseže v štirih urah. Razpolovna doba traja približno 80 ur. Selektivno inhibira encim acetilholinesterazo in ne vpliva na butirilholinesterazo. Metabolizira se v jetrih z encimi CYP 3A4 in CYP 2D6 (9, 10).

Uporablja se za zdravljenje lažjih do srednje težkih demenc. Pred kratkim je bil prvič opisan primer dveh bolnikov z rezistentno obliko depresije, ki sta primerno reagirala na istočasno zdravljenje donepezila in antidepresiva (11).

## Primer bolnice z rezistentno obliko depresije

65-letna bolnica se je od l. 1971 (od 35. leta starosti) zdravila v Psihiatrični kliniki v Ljubljani zaradi ponavljajočih se depresivnih motenj, ki so jih pogosto spremljala avtoagresivna nagnenja.

Med zdravljenjem je dobivala različna antidepresivna zdravila v monoterapiji ali kombinaciji. Med drugim je jemala amitriptilin, klomipramin, doksepin, dibenzepin, imipramin, maprotilin, fluoksetin, fluvoxamin, sertralin in moklobemid. V zadnjih dveh letih je jemala kombinirano antidepresivno terapijo z blokatorjem kalcijevih kanalov - nimodipinom. Nimodipin je uporabljen kot dodatno zdravilo, ki lahko izboljša učinek antidepresivne terapije po vsej verjetnosti posredno z izboljšanjem kognitivnih funkcij, ki so pri depresijah vedno prisotne v različni meri. Motnje kognitivnih funkcij so se kazale tudi pri bolnici, predvsem kot raztresenost, upočasnenost in pozabljivost.

Zaradi poslabšanja depresivnih težav je bila petnajstkrat hospitalizirana v Psihiatrični kliniki v Ljubljani. Od predpisane terapije je bil pri njej najbolj učinkovit moklobemid v monoterapiji ali v kombinaciji z doksepinom ali nimodipinom. Od leta 1998 bolnica praktično ni dosegla evtimije. Tudi takrat, ko se je počutila dobro, je imela hude težave z nespečnostjo, tesnobo, številnimi telesnimi bolečinami in je bila povsem pasivna. Septembra leta 2000 ji je bil v terapijo prvič uveden donepezil (Aricept), in sicer 10 mg zvečer. Že po dveh tednih je bolnica postala praktično evtimna. Ob donepezilu je jemala moklobemid in nimodipin. Pred uvedbo zdravljenja z donepezilom je bila zaradi hudih telesnih bolečin, težav z ravnotežjem in brezvoljnostjo šest mesecev omejeno gibljiva. Sedaj je normalno aktivna, dobro razpoložena, brez izrazitejših depresivnih simptomov. Omenjeno razpoloženje je prisotno približno sedem mesecev. Kombinacijo zdravil donepezil, moklobemid in nimodipin prenaša zelo dobro in brez pomembnejših stranskih učinkov.

## Razpravljanje

Kaj je v ozadju antidepresivnega učinka donepezila in ostalih inhibitorjev acetilholinesteraze (IAChE) v depresivni bolezni, ni znano. V depresijah je znižana aktivnost NA, 5-HT in delno DA sistema. Antidepresivi z blokiranjem privzema neurotransmiterjev, encima monoaminoooksidaze ali z vplivom na določene receptorje zvišajo aktivnost omenjenih neurotransmiterskih sistemov. Ena od teorij navaja, da je v ozadju depresij porušeno ravnotežje med NA in holinergičnim sistemom in je to vzrok depresij. Tako fizostigmin, ki zviša aktivnost holinergičnega sistema z inhibicijo encima acetilholinesteraze, utegne sprožiti krajše depresivne epizode (12). IAChE zvišajo aktivnost holinergičnega sistema in posredno NA in DA sistema (13). Možno je, da je to osnova antidepresivnega učinka IAChE. Druga možnost pa je, da z dodatnim izboljšanjem kognitivnega funkcioniranja pride do izboljšanja na čustvenem področju. Vseeno bodo potrebne nadaljnje raziskave in ugotavljanje, kaj je v ozadju možnega antidepresivnega učinka IAChE.

## Zaključek

V pričujočem članku je na kratko omenjen problem depresivnih motenj, predvsem rezistentnih depresij. Glede na veliko število ljudi, ki trpijo ali bodo trpeli zaradi depresivnih težav in ne bodo primerno reagirali na uporabljena zdravila, so novi pristopi v zdravljenju depresivnih bolezni nujni. Približno 20% bolnikov kljub vsem terapevtskim pristopom ne doseže evtimije. V članku so na kratko omenjene terapevtske možnosti za zdravljenje rezistentne oblike depresije, ki jih je možno uporabiti in ki zmanjšajo število bolnikov z rezistentno depresijo. Cilj zdravljenja depresivnih motenj je (12, 13): kompletni umik simptomov, vrnitev na raven funkcioniranja, kakršna je bila pred boleznijo, preprečitev ponovitve bolezni. Opisana je uspešna uporaba IAChE donepezila v zdravljenju rezistentne oblike depresivne bolezni. To je eden od prvih

opisov uporabe omenjenega zdravila v obravnavi omenjene bolezní.

## Literatura

1. Angst J. How recurrent and predictable is depressive illness? In: Montgomery S, Ruillon F eds. Long-term treatment of depression. Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore: Wiley, 1992: 1-15.
2. Young AH. Recurrent unipolar depression requires prolonged treatment. *The British Journal of Psychiatry* 2001; 178: 294-5.
3. Stahl MS. Depression and bipolar disorders. In: Stahl MS ed. *Essential psychopharmacology*. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 136-44.
4. Paykel ES. Epidemiology of refractory depression. In: Nolen WS, Zohar J, Roose SP eds. *Refractory depression*. Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore: Wiley, 1995: 3-19.
5. Terzič D. Medikamentozno zdravljenje rezistentnih depresij. In: Romih J, Žmitek A eds. *Zdravljenje z antidepressivi*. Begunje: Medium d.o.o., 1997: 167-80.
6. Windler S, Sasson Y, Cohen R, Zohar J. The role of oestrogen augmentation in females with refractory depression. In: Nolen WS, Zohar J, Roose SP eds. *Refractory depression*. New York-Brisbane-Toronto-Singapore: Wiley, 1995: 155-7.
7. Fürst-Koren T. Rezistentna depresija. *Viceversa* 2000; 34-6.
8. Demyttenaere K, Ganse van E, Gregorie J, Gaens E, Mesters P. Compliance in depressed patients treated with fluoxetine or amitriptyline. *Int Cl Psychopharmacology* 1998; 13: 11-7.
9. Rogers SL, Friedhof LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: Suppl 1: 1-6.
10. Rogers SL, Cooper NM, Suhovaty R, Pederssen JE, Lee JN, Friedhoff LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: Suppl 1: 7-12.
11. Kemmerich M, Quartz P, Berger FM, Kúthman A. Donepezil in therapy of refractory depression. *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2000; 10: Suppl 3: 264-4.
12. Sket D. Patofiziološke osnove antidepressivnega zdravljenja. In: Romih J, Žmitek A eds. *Zdravljenje z antidepressivi*. Begunje: Medium d.o.o., 1997: 30-56.
13. Pepeu G. Preclinical pharmacology of cholinesterase inhibitors. In: Giacobini E ed. *Cholinesterases and cholinesterase inhibitors*. London: Martin Dunitz, 2000: 145-53.
14. Artigas F. New data on augmentation strategies in depression. *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2000; 10: Suppl 3: 203-3.
15. Palazidou E. Pharmacological management of depression with anxiety. London: Mosby-Wolfe medical communications, 2000: 1-24.