

## POTEK ZDRAVLJENJA DEPRESIVNIH BOLEZNI

*Dragan Terzič\**

Depresija je povezana s pomembnimi motnjami socialnega, psihičnega in telesnega funkcioniranja in to celo v izrazitejši stopnji, kot npr. sladkorna bolezen ali arterijska hipertenzija. Če se ne zdravi, ali je njeno zdravljenje neuspešno, bo zanesljivo prišlo do njene kronifikacije, z veliko verjetnostjo razvoja rezistence na antidepresivna zdravila. (1) Danes veliko vemo o biološkem ozadju bolezn, ne glede na to, ali jo povzročajo socialni (stresi), psihološki (izgube) ali biološki dejavniki (nevrotansmitterske in nevroreceptorske motnje, atrofija hipokampusa, zmanjšan volumen celotnega frontalnega orbitalnega korteksa itn.).

Prav tako ima nezdravljena ali neuspešno zdravljena depresija tudi druge pomembne posledice, kot so:

- a) trikrat večjo verjetnost ponovitve bolezn
- b) vse izrazitejši upad delovne zmožnosti in uspešnosti
- c) upad socialnega funkcioniranja in vse bolj poudarjena socialna osamitev
- d) velika verjetnost razvoja bolezn odvisnosti
- e) nevarnost izbruha drugih komorbidnih psihiatričnih bolezn
- f) izbruh telesnih bolezn, ki so povezane z depresijo ali poslabšanje že prisotnih telesnih bolezn
- g) slabša učinkovitost zdravil, ki jih bolnik jemlje zaradi telesnih bolezn in poslabšanje prognoze telesnih bolezn
- h) velika nevarnost samomora ali poskusov samomora
- i) naraščajoča obremenitev zdravstvenega sistema in stroškov, ki jih povzroča depresija (depresija je najdražja bolezen v medicini). (2)

Danes uporabljamo veliko število antidepresivov, ki jih lahko razvrstimo celo v 11 skupin glede na način učinkovanja in si brez njih ne znamo predstavljati uspešnega zdravljenja depresivnih bolezn. Kljub temu je po petih letih :

- 12 % bolnikov ves čas od izbruha bolezn naprej depresivnih
- 55 % bolnikov doživi ponovitev bolezn
- 33 % bolnikov ostane eutimnih, medtem, ko po petnajstih letih:
- 82 % bolnikov doživi ponovitev bolezn
- 6 % bolnikov je še vedno ves čas depresivnih in le
- 12 % bolnikov ostane eutimnih. (3)

Če so kljub zdravljenju pri depresivnemu bolniku prisotni residualni simptomi, bo že v prvem letu prišlo pri 76 % bolnikov do ponovitve bolezn, medtem ko bo pri tistih, ki so dosegli eutimijo, prišlo do ponovitve depresije le pri 25 %. (4)

Po uporabi prvega antidepresiva doseže eutimijo le 25–30 % bolnikov in pri 50–75 % bolnikov pride le do izboljšanja depresije. Približno 20 % bolnikov je rezistentnih na vse predpisane antidepresive. (5,6)

\* prim. Dragan Terzič, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje.

Najpomembnejši vzrok za neugodni potek zdravljenja je povezan z relativno slabim sodelovanjem bolnikov. Približno 30 % bolnikov, ki jim je predpisan antidepresiv, ga ne bo jemalo in 25–33 % ga preneha jemati po prvem mesecu. (7)

Po 12 tednih redno jemlje antidepresive manj kot 50 % bolnikov. Prav to obdobje zdravljenja je zelo pomembno, ker se utrjuje doseženo izboljšanje razpoloženja in okrepi učinek antidepresivnega zdravljenja.

Drugi vzrok za relativno slabe rezultate po prvem predpisanem antidepresivu je neustrezna uporaba zdravil. Praviloma se ti predpisujejo v neustreznih (prenizkih) odmerkih in se edino antidepresivi iz skupine inhibitorjev privzema serotonina (5-HT) v presinaptične neurone (SSRI) uporabljajo v primernih odmerkih. (8)

Za učinkovitejše zdravljenje depresij bi morali upoštevati določene kriterije o tem, kateri antidepresiv uporabiti pri določenem bolniku glede na njegovo klinično sliko. Vsi antidepresivi si niso enakovredni in se pri obravnavi posameznih oblik depresij precej razlikujejo v učinkovitosti. Tako bi v primerih, ko je v ozadju depresij predvsem motnja 5-HT sistema, uporabili SSRI ali antidepresive, ki delujejo predvsem na ta sistem. (9) Zaradi neprimerne uporabe antidepresivov so prvi predpisani antidepresivi uspešni le pri 20–30 % bolnikov. Vzroki temu so:

- neselektivnost v uporabi antidepresivov
- slabo sodelovanje bolnikov, kar je povezano z neustreznim informiranjem o zdravljenju depresij
- nepravilno odmerjanje. (8)

Nezdravljena ali neuspešno zdravljena depresija skrajša bolnikovo življenje v povprečju za 9–10 let. Osnovni vzroki prezgodnje smrti so:

1. samomor
2. zloraba alkohola, drog in drugih substanc in posledice teh zlorab
3. somatske komplikacije depresivne bolezni
4. vedenjski problemi (impulzivnost, znižana frustracijska toleranca, nekritično vedenje v prometu itn.)

Samomorilno so ogroženi predvsem depresivni bolniki s hudo anksioznostjo. (10) Približno 77 % vseh samomorov je posledica depresije.

## **FAZE ZDRAVLJENJA DEPRESIVNE BOLEZNI**

Zdravljenje depresij poteka v treh fazah:

1. akutna faza zdravljenja, ki traja do 3 mesece
2. nadaljevalna faza zdravljenja, ki traja do 9 mesecev
3. vzdrževalna faza zdravljenja, ki po prvi epizodi depresije traja do 12 mesecev ali več, v primerih večkratne ponovitve pa precej dalj časa. (11)

Cilji zdravljenja depresije so:

1. popolni umik simptomov bolezni v akutni fazi in eutimija
2. doseči predbolezni nivo funkcioniranja v nadaljevalni fazi
3. preprečiti ponovitev bolezni v vzdrževalni fazi

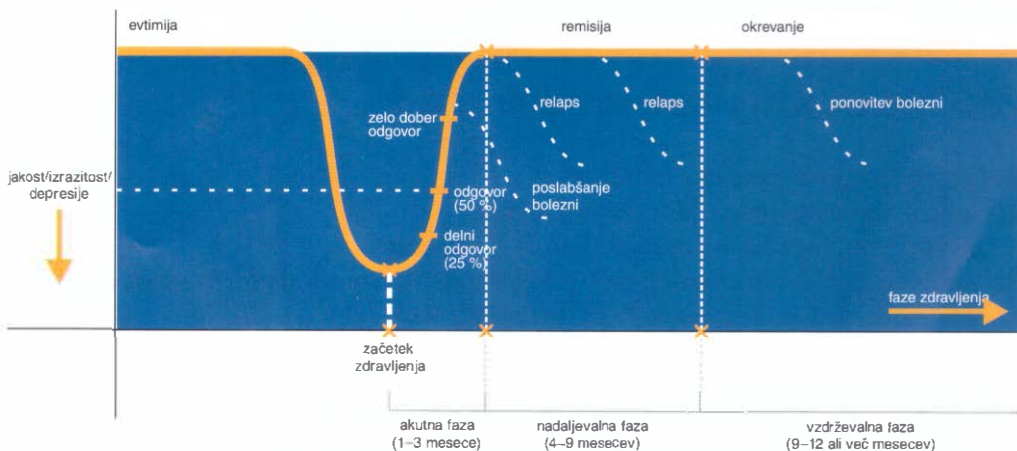
Potek zdravljenja depresij primerno prikaže Kupferjeva krivulja (Slika 1). Pri tem je remisija definirana kot umik vseh simptomov depresivne bolezni, medtem ko je ponovitev bolezni (Webster: relapse) definirana kot ponovni izbruh bolezni, potem ko je že dosežena remisija in sicer v obdobju akutne in/ali nadaljevalne faze zdravljenja. Okrevanje je definirano kot eutimija brez simptomov depresivne bolezni v vzdrževalni fazi zdravljenja. Če v tem obdobju ponovno izbruhne depresivna bolezen govorimo o njeni ponovitvi.

Odgovor na terapijo je definiran kot umik 50 % simptomov depresije in ga lahko tudi razdelimo na delni odgovor (umik 25 % depresivne simptomatike) in dobri odgovor (umik 75 % depresivne simptomatike).

Depresija je sočasno telesna in psihiatrična bolezen. Čim bolj so izraženi telesni simptomi, hujša je depresija hujša. Obstaja direktna povezava med izboljšanjem telesnih simptomov in verjetnostjo razvoja remisije. (12)

Psihatri so morda preveč pozorni na psihološko simptomatiko, kot so žalost, jokavost, nerazpoloženost, občutja krivde, anksioznost, samomorilnost itn., medtem, ko so splošni zdravniki predvsem pozorni na telesne komponente bolezni, kar praviloma pripelje do napačne diagnoze. Za razvoj bolečine in drugih somatskih simptomov so pomembne motnje predvsem na nivoju noradrenergičnega (NA) in serotonergičnega (5-HT) sistema. Depresije, v katerih prevladujejo telesni simptomi, morajo biti zdravljene z antidepresivi, ki sočasno učinkujejo na oba sistema.

Praviloma gre za ponavljajočo se bolezen, ki je zahtevna za zdravljenje in pri kateri je več kot 20 % bolnikov rezistentnih na vso predpisano terapijo. Tako je v raziskavi, ki jo je opravil Solomon s sodelavci (13), ugotovljeno, da je po prvem mesecu zdravljenja še vedno 92 % bolnikov depresivnih, po treh mesecih je depresivnih še 63 % bolnikov, po šestih mesecih 42 % in po enem letu celo 30 % bolnikov. Po dveh letih je kljub vsej dotedanji terapiji še vedno 18 % bolnikov depresivnih in po petih letih 12 %. Glede na razlike v načinu učinkovanja antidepresivov (9) je vsekakor pomembna selektivnost v uporabi teh zdravil.



Slika 1: Faze zdravljenja depresivne bolezni – predelano po Kupfer DJ 1991.

## AKUTNA FAZA ZDRAVLJENJA DEPRESIJ

V akutni fazi zdravljenja, ki traja prve tri mesece, morajo depresivni bolniki dobiti ustrezne antidepresive, s katerimi poskušamo doseči eutimijo. V tej fazi je treba doseči popolni umik simptomov in ne samo izboljšanje ali odgovor na zdravilo, ker to pomeni, da je zdravljenje neuspešno. Če uporabimo Hamiltonovo skalo za oceno depresije (HAMD), mora po njej bolnik doseči 7 točk ali manj in v tem primeru govorimo o eutimiji.

Residualni simptomi depresije vplivajo na neuspešno vsakodnevno funkcioniranje posameznika. Čim dalj časa traja depresija, vse večja je verjetnost razvoja rezistentnosti na antidepresive in kronifikacija bolezni. Že v teku akutne faze zdravljenja 50–60 % bolnikov neredno jemlje zdravila ali jih celo preneha jemati. Zato je zdravljenje teh bolnikov neuspešno. Tudi če je prišlo do izboljšanja, lahko v kratkem pričakujemo ponovitev bolezni. (14)

V akutni fazi začnemo zdravljenja s primernim antidepresivom, višamo odmerke zdravila do maksimalno učinkovitega in v primeru, ko ni ustreznega rezultata, ga zamenjamo z drugim antidepresivom ali uporabimo njihovo kombinacijo. Prvi znaki učinkovanja antidepresivov se pokažejo že po prvih nekaj dneh njihove uporabe (15,16) in ne tako, kot je prevladujoče mnenje, po dveh ali treh tednih. Uspešnost zdravljenja bo večja, če antidepresive uporabimo glede na podtip depresije (9, 17) v dovolj visokih odmerkih.

Če bolniki, ki v prvih nekaj tednih ne dosežejo eutimije, a ostanejo na zdravljenju z istim antidepresivom, imajo precej možnosti doseči izboljšanje bolezni ali remisijo. V raziskavi so namreč ugotovili, da 51 % bolnikov, ki v prvih 4 tednih po določenem antidepresivu niso dosegli remisije, po 12 tednih dosežejo eutimijo, 30–40 % bolnikov, ki z istim zdravilom po 6 tednih ne dosežejo eutimije, jo dosežejo po 12 tednih in 23 % bolnikov, ki pri istem antidepresivu po 8 tednih ne dosežejo eutimije, jo dosežejo po 12 tednih. (18)

## NADALJEVALNA FAZA ZDRAVLJENJA

V tej fazi zdravljenja je treba doseči stabilizacijo eutimije (po HAMD 7 točk ali manj) in vrnitev na predbolezenski nivo bolnikovega funkcioniranja. Pri bolniku ne bi smeli biti prisotni residualni simptomi, zaradi velike verjetnosti ponovnega izbruha depresije (4). Žal pa pogosto v tej fazi pri velikemu številu bolnikov spregledamo vsaj katerega od residualnih simptomov, kar v visoki stopnji vpliva na uspešnost zdravljenja z antidepresivi. Prav tako mora v tej fazi zdravljenja odmerki zdravil ostati enak, kot ob koncu akutne faze, s katerim je dosežena eutimija. Če v tem obdobju pride do ponovnega izbruha depresije, govorimo o njeni ponovitvi (relapsu).

Do 70 % bolnikov v tem obdobju neredno jemlje zdravila, ali jih preneha jemati. V tem primeru pri 50 % bolnikov pride do ponovitve bolezni znotraj 6 mesecev, medtem, ko pri tisti skupini bolnikov, ki redno jemlje zdravila, pride do ponovitve bolezni le pri 10–25 %. (19)

Najpogostejši vzroki za neredno jemanje ali prenehanje jemanja antidepresivov so neželeni učinki, ki so pri novih skupinah zdravil blažji in jih je praviloma manj, so pa za bolnike vseeno pomembni. Od neželenih učinkov, ki so najbolj moteči, so v ospredju

predvsem pridobivanje na telesni teži in spolne motnje. Tudi antidepresivi iz skupine SSRI, po nekaterih raziskavah, po dolgotrajnem jemanju povzročajo pridobivanje na telesni teži. (21)

Z bolniki se moramo pogovoriti o teh problemih, jih seznaniti z njimi in vplivati na spremembo načina življenja v prehranjevanju in telesni aktivnosti. V primeru, da je pridobivanje na telesni teži moteče, kar bi lahko povzročilo prenehanje jemanja antidepresivov z vsemi posledicami, je priporočljiv prehod na drug antidepresiv iz iste skupine ali celo uporaba medikamentoznega zdravljenja (orlistat, sibutramin). (22)

Enako velja za bolnike, pri katerih se pojavijo izrazitejša težava s spolnimi funkcijami, kjer prav tako pride v poštev zamenjava antidepresivov ali medikamentozna terapija (sildenafil). (23)

## **VZDRŽEVALNA FAZA ZDRAVLJENJA**

Pogosto je treba zdraviti depresijo doživljenjsko, še zlasti v primerih, ko je prišlo do četrte ali večkratne ponovitve bolezni. V primeru prvega izbruha bolezni bo vzdrževalno obdobje trajalo vsaj nekaj mesecev po nadaljevalni fazi zdravljenja, v primeru druge ponovitve bolezni že več kot dve leti, v primeru tretje ponovitve pa traja vzdrževalna faza že več kot 4 leta. S tem pri večini bolnikov preprečimo ponovitev depresije z vsemi posledicami. V primeru, da je bolnikovo razpoloženje stabilno, lahko v tem obdobju preuredimo odmerek antidepresivov (tudi glede na neželene učinke, ki v precejšnji meri vplivajo na sodelovanje v zdravljenju). Le malo raziskav je narejenih za to obdobje zdravljenja, ker so te dolgotrajne in zahtevne. Z dosedanjimi raziskavami (24, 25) so pokazali velik pomen rednega jemanja antidepresivov v vzdrževalnem obdobju zdravljenja, ko imamo opraviti s kronično in ponavljajočo se depresijo.

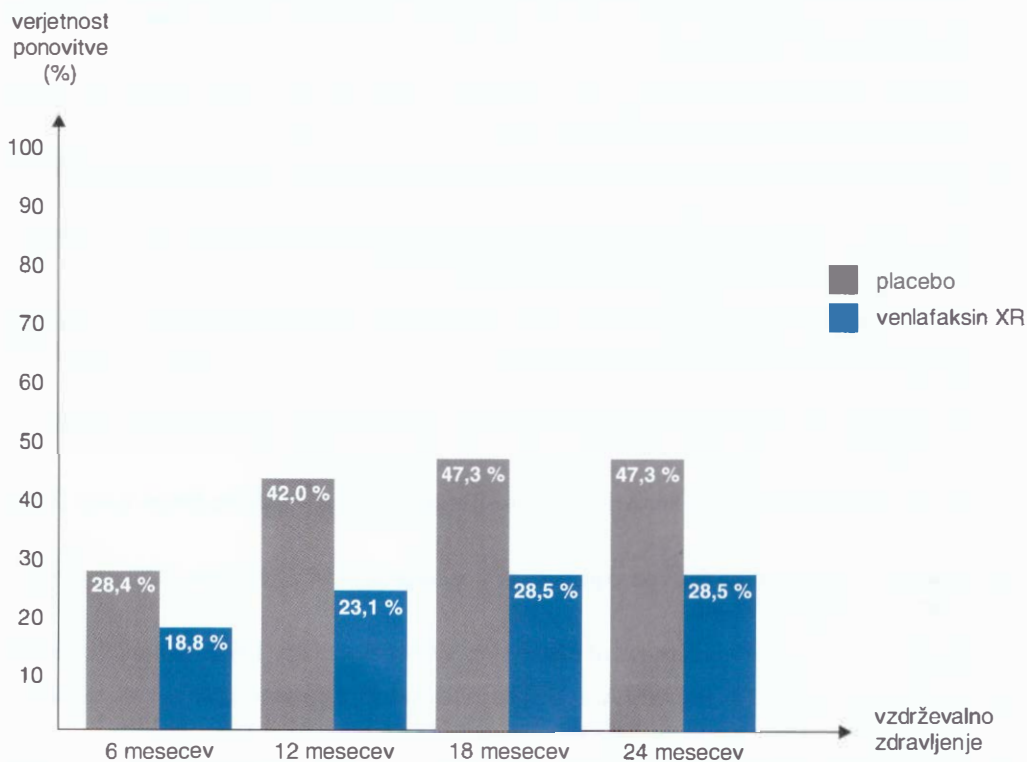
Če v tej fazi zdravljenja bolniki prenehajo jemati antidepresive, jih bo v kratkem času 60 % doživelo ponovitev bolezni, medtem, ko bo le 10–30 % bolnikov doživelo njeno ponovitev, seveda, če še naprej redno jemljejo zdravila. (26)

Kakšen pomen ima redno jemanje antidepresivov v vseh fazah zdravljenja, predvsem pa v vzdrževalni fazi, je pokazala pred kratkim končana PREVENT raziskava, trajajoča dve leti, v kateri so z venlafaksinom XR (venlafaksin s podaljšanim sproščanjem iz skupine inhibitorjev prevzema 5-HT in NA v presinaptične nevrone ali SNRI s komercialnim imenom Efectin ER) pokazali učinkovitost v preprečevanju ponovitve depresije. Venlafaksin je antidepresiv, ki ima dvojni, v visokih in zelo visokih odmerkih celo trojni (9) način učinkovanja. V PREVENT raziskavi so naredili primerjavo učinkovitosti venlafaksin XR pri preprečevanju ponovitve depresije s placebom in antidepresivom iz skupine SSRI fluoksetinom. (27) Pred to raziskavo ni bila dosedaj še narejena nobena dveletna randomizirana kontrolirana klinična raziskava, ki bi ocenila učinkovitost dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja v preprečitvi ponovitve bolezni. V omenjeno raziskavo so bili vključeni bolniki s ponavljajočo se unipolarno veliko depresijo, ki so v zadnjih petih letih imeli dve ali več ponovitev bolezni z obdobjem eutimije, trajajočim tri mesece ali več od konca zadnje in začetka sedanje epizode. Po zahtevah raziskave so bili bolniki po akutni, deset tednov trajajoči fazi zdravljenja, razvrščeni v skupino, ki je jemala venlafaksin XR

od 75–300 mg ali fluoksetin 20–60 mg dnevno. Ta nadaljevalna faza zdravljenja je trajala 6 mesecev. Po njej so bolniki, ki so dosegli remisijo ali zadovoljivi odgovor iz skupine, ki je jemala venlafaksin XR, razdeljeni v dve skupini in sicer prvo, ki je nadaljevala z jemanjem venlafaksina XR in drugo, ki je začela jemati placebo, medtem ko je skupina bolnikov, ki je jemala fluoksetin ostala na tej terapiji. To je bil začetek raziskave o učinkovitosti vzdrževalnega zdravljenja v depresivni bolezni, ki je potekala v dveh fazah in sicer fazi A, ki je trajala 12 mesecev in fazi B, ki je trajala naslednjih 12 mesecev. Vsi bolniki, ki so uspešno končali fazo A, so nadaljevali s fazo B vzdrževalnega zdravljenja.

Na koncu raziskave so ugotovili, da je bil venlafaksin XR učinkovit v preprečevanju ponovitve depresije v fazi A in v fazi B raziskave. Remisija in odgovor na zdravljenje sta bila dosežena v bistveno večjem odstotku pri bolnikih, zdravljenih z venlafaksin XR, kot s placebom. (27) Na koncu faze B vzdrževalnega zdravljenja je bila pri 72,5 % bolnikov, ki so prejeli venlafaksin XR, preprečena ponovitev depresije, toda le pri 53 % bolnikov, ki so jemali placebo. Podoben rezultat kot s placebom je bilo mogoče doseči s fluoksetinom. Po 6 mesecih vzdrževalnega zdravljenja (faza A), je 28,4 % bolnikov, ki so bili na placebo, doživelo ponovitev bolezni in 18,8 % bolnikov, ki so bili na venlafaksinu XR. Na koncu raziskave je po 24 mesecih doživelo ponovitev bolezni 47,3 % bolnikov, ki so bili na placebo in le 28,5 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s venlafaksinom XR.

Na ta način so dokazali pomen dolgotrajnega zdravljenja depresij z antidepressivi, oziroma vzdrževalne faze zdravljenja po obdobju, ko so bolniki že dosegli remisijo.



Slika 2. Vzdrževalno zdravljenje z venlafaksinom XR – Prevent raziskava

## KAJ JE POTREBNO OMENITI V SKLEPU

Depresija je kronična in ponavljajoča se bolezen, ki se mora zdraviti vsaj nekaj let, pogosto doživljenjsko. S tem se prepreči ponavljanje bolezni z vsemi posledicami (kronifikacija, rezistentnost na zdravljenje, invalidizacija na socialnem, psihološkem in telesnem nivoju, prezgodnja smrt itn.) Vse dosedanje raziskave o uspešnosti zdravljenja z antidepresivi so dokazale svojo veliko učinkovitost v zdravljenju in preprečevanju ponovitve depresij. Enako dokazujejo s pred kratkim končano PREVENT raziskavo in njenim pomenom dolgotrajnega jemanja venlafaksina XR v preprečevanju ponovitve depresivne bolezni.

## Literatura

1. Adli M, Berghöfer A, Linden M, Helmchen H, Müller Oerlinghansen B, et al. Effectiveness and feasibility of standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 782–790.
2. Thase M E. Defining remission in patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 22): 3–6.
3. Keller M B, Lavori P W, Mueller T I, et al. Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arc Gen Psychiatry* 1992; 49: 809–16.
4. Paykel E S, Ramona R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1170–80.
5. Kotan W, Sullivan M D. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 3–11.
6. Rosenbaum J F, Covino J. Long-term treatment of depression. *Medscape Psychiatry* Jul 2005. Dosegljivo na: [www.Psychiatry.Medscape.com](http://www.Psychiatry.Medscape.com).
7. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting: beyond lack efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 22): 30–33.
8. Montgomery S. Why do we need new and better antidepressants. *Medicographia* 2005; 27: 213–16.
9. Terzič D. Antidepresivi in zdravljenje depresij z antidepresivi. *Pharma Swiss d.o.o.* 2006: 5–15.
10. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 5): 35–40.
11. Kupfer D J. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 5(suppl 7): 28–34.
12. Gerber P D, Barrett J E, Barrett J A, et al. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 170–3.
13. Solomon D A, Keller M B, Leon A C, et al. Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1001–06.

14. Melfi A C, Chawla J A, Croghan W T, Hanna P M, Kenedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arc Gen Psychiatry* 1998; 55: 1133–41.
15. Mitchell A J. Two week delay in onset of action of antidepressants: new evidence. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 105–6.
16. Terzič D, Rebolj V. Učinkovitost in varnost mirtazapina (Mirzaten) v zdravljenju velike depresivne epizode. *Vice Versa* 2006; 51: 2–18.
17. Israel A J. Remission in depression: definition and initial treatment approaches. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 5–10.
18. Quitkin F M, Petkova E, Groth P J, et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 734–40.
19. Kotan W, Sullivan M D. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psych* 1990; 51: 3–11.
20. Stahl S M. Depression and bipolar disorders. In: Stahl S M. *Essential Psychopharmacology*. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press 2000: 135–54.
21. Fava M, Judge R, Hoog S L, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 863–67.
22. Angelescu I, Clowe C, Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 716–17.
23. Berrigan T R. Sildenafil treatment of antidepressant induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 866.
24. Keller M D, Kocsis J H, Thase M E, Gelenberg A J, Rush A J, et al. Maintenance phase of efficacy of sertraline for chronic depression: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 200: 1665–72.
25. Kupfer D J, Frank E, Perel M J, Cones C, Malinge A G, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 769–73.
26. Hirschfeld A R M. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Brit J Psychiatry* 2001; 179 (suppl 42): 4–8.
27. Keller M, Yan B, Dunner D, et al. Two-year venlafaxine XR maintenance therapy prevents recurrence in patients with recurrent unipolar major depression: results from the PREVENT study. Predstavljeno na APA: Annual Meeting; Toronto 20–25 May 2006.