

Depresija, zdravljenje z antidepressivi in funkcioniranje v vsakodnevnem življenju

Dragan Terzič

Korespondenca:

as. prim. Dragan Terzič, dr. med., spec. psih.
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana
dragan.terzic@psih-klinika.si

Uvod

Depresija je skupaj z drugimi razpoloženjskimi motnjami najpogostejša bolezen človeštva, kroničnega značaja, s ponavljajočimi se epizodami depresije. Slednja je še vedno precej podcenjena in je pogosto neustrezno obravnavana. Kljub velikemu številu dovolj učinkovitih zdravil (antidepresivov) in psihoterapevtskih oblik zdravljenja (predvsem vedenjsko kognitivna terapija) je pogosto neučinkovito obravnavana. (1)

Najpogostejši rezidualni simptomi depresije pri bolnikih, ki so dosegli pomembno izboljšanje, toda ne remisijo, kar se pogosto napačno ocenjuje kot remisija, so motnje spanja, ki so prisotne pri 79 % depresivnih bolnikov, potrtoost pri 70,8 %, motnje koncentracije pri 69,6 % in neodločnost pri 69,6 %.

(2) V raziskavah bolnikov, ki so po klinični oceni dosegli remisijo, je ugotovljeno, da ima 26 % teh še vedno eden in celo 57 % dva ali več rezidualnih simptomov bolezni. (3) Nepopolna remisija z rezidualno simptomatiko je velik terapevtski problem, ker znotraj enega leta večina bolnikov doživi relaps depresije, in to trikrat hitreje kot tisti, ki so dosegli popolno remisijo. (4) Pri 76 % depresivnih bolnikov, ki niso dosegli popolne remisije, pride do ponovitve bolezni znotraj enega leta, in pri 92 % znotraj drugega leta. (5) Okrog 79 % vseh depresivnih bolnikov navaja, da so zaradi depresije manj učinkoviti pri delu in vseh vsakodnevnih aktivnostih. (6)

Okrog 50 % depresivnih bolnikov, za katere je ugotovljena remisija po veljavnih kliničnih lestvicah, zase meni, da niso dosegli remisije. (7) Zato bi morali preoblikovati cilje zdravljenja depresije in predvsem izhajati iz bolnikove perspektive. Številni depresivni bolniki, kljub ugotovljeni »remisiji«, so funkcionalno neučinkoviti v službi, v medosebnih in socialnih odnosih ter v družini. Pomembnejši cilj zdravljenja depresije je povrnitev na pred bolezenski nivo funkcioniranja s pozitivnim duševnim zdravjem in vitalnostjo, kot pa le odprava depresivnih simptomov. Razkorak med remisijo in popolnim funkcionalnim okrevanjem je izrazitejši pri bolnikih z dalj časa trajajočo depresijo in pri tistih bolnikih, pri katerih ni bila učinkovita predhodno predpisana terapija z anti-depresivi. Najtežja naloga je doseči in vzdrževati funkcionalno okrevanje ali vrnitev na pred bolezenski nivo

funkcioniranja. Veliko je dokazov, da so kognitivne disfunkcije v depresiji bistvenega pomena pri ocenjevanju dosežene remisije, in so zato pomembni cilj zdravljenja depresivne motnje. (8)

Simptomi depresije in kognitivne disfunkcije

Depresija ima bogato simptomatiko, ki povzroča težave ne samo na psihičnem, temveč tudi telesnem področju. Simptome lahko razdelimo v grobem na osnovne, v katero sodijo **depresivno razpoloženje in anhedonija**, ter druge, s pomočjo katerih se postavi diagnoza. Med te sodijo motnje apetita, motnje spanja, utrudljivost in brezvoljnost, nizko samospoštovanje in občutki krivde, psihomotorične motnje, **kognitivne disfunkcije** in samomorilne misli.

(9) Toda depresivna motnja ima precej bolj bogato simptomatiko in med to sodijo različni telesni simptomi, kot so bolečinski simptomi (več kot 90 % depresivnih bolnikov ima vsaj eden bolečinski simptom), vrtoglavice, omotice, mravljinčenje, endokrine motnje, spolne motnje, tesnoba pesimizem, impulzivnost, asocialnost, čustvena labilnost itn. Vso simptome depresije lahko razdelimo v tri velike skupine:

- **Psihične** – tesnoba, občutki krivde, anhedonija, razdražljivost, depresivno razpoloženje, samomorilnost itn.
- **Telesne** – motnje apetita s hujšanjem ali pridobitvijo na telesni teži, utrujenost, občutki nemoči, endokrine in spolne motnje, različni telesni bolečinski simptomi, vrtoglavice, motnje spanja itn.
- **Kognitivne** – neodločnost, pesimizem, nezmožnost reševanja problemov, motnje koncentracije, spominske motnje itn.

Kognitivne disfunkcije so med najpogostejšimi rezidualnimi simptomi depresije in so praviloma spregledane, ko se ocenjuje uspešnost zdravljenja depresije. Povzročajo zmanjšano učinkovitost v vsakodnevnem življenju, in s tem znižujejo njegovo kvaliteto. Predstavljajo stalno nevarnost za ponovitev depresivne motnje. (10) V obdobju akutne depresivne epizode se 94 % depresivnih bolnikov pritožuje zaradi kognitivnih disfunkcij, te pa so prisotne še vedno pri 44 % teh bolnikov v obdobju remisije. To vpliva na njihovo

vztrajno slabše psihosocialno funkcioniranje v obdobju remisije.

(11) Depresivni bolniki z rezidualno depresivno simptomatiko praviloma neučinkovito funkcionirajo v ožjem socialnem okolju (družina), na delovnem mestu, v širšem socialnem okolju in opuščajo aktivnosti s katerimi so se nekoč z veseljem ukvarjali. Zato je cilj zdravljenja remisija in ne le izboljšanje simptomov depresije oz. vrnitev na pred bolezenski nivo funkcioniranja. Kognitivne disfunkcije v depresiji se izražajo kot:

- motnje pozornosti, ki se kažejo z nezmožnostjo poslušati sogovornika, nezmožnostjo slediti poteku pogovora, izgubo niti pogovora, nezmožnostjo slediti vsebinam TV oddaj, radijskih oddaj, občutki nejasnih misli itn.,
- motnje psihomotorične hitrosti, kar se kaže z miselno upočasnjenostjo, miselno utrudljivostjo, nezmožnostjo ustrezne obdelave posredovanih podatkov, občutki »polne glave« itn.,
- spominske motnje, ki se izražajo s pozabljenostjo, zalaganjem predmetov, pozabljenjem osnovnih obveznosti, kot so plačevanja položnic, dogovorjenih srečanj itn.,
- motnje izvršilnih (eksekutivnih) funkcij, ki se kažejo z ne iniciativnostjo, nezmožnostjo načrtovanja, neodločnostjo, neprilagodljivostjo na spremenjene okoliščine, nezaupanjem vase itn..

Kognitivne disfunkcije v depresiji se pojavljajo pri bolnikih vseh starostnih skupin. Težko se jih odpravi s starejšimi in novejšimi, najpogosteje uporabljenimi antidepresivi. Pogosto se napačno ocenjujejo kot neželeni učinki antidepresivov, ki se največkrat izražajo kot težave v razmišljanju, z utrudljivostjo in pomanjkanjem energije. (12)

Antidepresivi in način učinkovanja na depresivno simptomatiko

Glede na način učinkovanja antidepresive delimo na več skupin. Ne drži splošno prepričanje, da je vseeno, kateri antidepresiv uporabimo, ne glede na obliko depresivne motnje, ker bi naj bili ti podobno učinkoviti. Med seboj se antidepresivi glede na način učinkovanja precej razlikujejo. Antidepresivi vplivajo na različne neurotransmitterske sisteme in so nekateri izraziteje selektivni, kot so npr. inhibitorji privzema serotonina (5-HT) v presinaptične neurone ali SSRI in inhibitorji privzema noradrenalina (NA) v presinaptične neurone ali NARI. Drugi so manj selektivni in delujejo na več sistemov hkrati; npr. na NA in 5-HT sistem z inhibicijo njihovega privzema ali

z agonističnim in antagonističnim učinkovanjem na neuroreceptorje omenjenih neurotransmiterjev. Sem sodijo npr. antidepresivi iz skupin SNRI in NASSA. Nekateri delujejo tudi na dopaminergični sistem, kot so tisti iz skupin NDRI ali RIMA.

(13) Najnovejši antidepresiv, vortiooksetin pa učinkuje kompleksno - multimodalno. Sočasno vpliva na transport 5-HT in agonistično in antagonistično na njegove neuroreceptorje. Na ta način regulira sproščanje 5-HT, in s tem njegovo aktivnost ter posredno aktivnost nekaterih drugih neurotransmiterjev. (14) V grobem vsi do sedaj klinično učinkoviti antidepresivi regulirajo aktivnost 5-HT, NA in DA, posredno pa vplivajo na acetilholin in GABA. Nekateri antidepresivi učinkujejo še na druge neuroreceptorje, in sicer melatonergične, histaminske, α_1 , α_2 , glutamatne itn. S tem načinom učinkovanja povzročajo tudi neželene učinke.

Razen antidepresivov so lahko v zdravljenju depresije učinkovite nekatere psihoterapevtske oblike, med katerimi je najučinkovitejša vedenjsko kognitivna terapija. Večina antidepresivov do določene mere izboljša kognitivne disfunkcije v primerjavi s placebom. Antidepresivi iz skupine SNRI so pri tem učinkovitejši od tistih iz skupine SSRI, kar je razumljivo glede na njihov način učinkovanja. Tako je duloksetin učinkovitejši kot escitalopram in precej učinkovitejš kot placebo, v izboljšanju kognitivnih funkcij. (15) Dvojno delujoči bupropion, ki deluje na aktivnost NA in DA, pomembno izboljša nekatere kognitivne funkcije, kot so hitrost mentalnega procesiranja in spomin. (16) Učinkovitejši je kot SSRI v izboljšanju kognitivnih funkcij pri depresivnih bolnikih. Toda šele z uvedbo vortiooksetina v klinično prakso je na razpolago antidepresiv, ki s svojim multimodalnim načinom učinkovanja odpravlja ali pomembno izboljša kognitivne disfunkcije pri depresivnih bolnikih.

Kmalu po uvedbi v klinično prakso je ugotovljeno, da pri starejših depresivnih bolnikih izboljša v celoti kognitivne funkcije. Pozneje je ugotovljeno, da izboljša kognitivne funkcije tudi pri bolnikih iz drugih starostnih skupin. Deluje multimodalno z inhibicijo privzema 5-HT v presinaptične neurone, agonističnim učinkovanjem na 5-HT_{1A} in delno agonističnim na 5-HT_{1B} neuroreceptorje in antagonističnim na 5-HT_{1D}, 5-HT₃ in 5-HT₇ neuroreceptorje. Skratka, deluje na privzem 5-HT in agonistično in antagonistično na neuroreceptorje in se s tem izraža njegov multimodalni način učinkovanja. (14) Z direktnim učinkovanjem na 5-HT_{1A} in 5-HT_{1B} heteroreceptorje se poveča sproščanje DA, NA, histamina in acetilholina. Povečano

sproščanje omenjenih neurotransmiterjev v prefrontalnem korteksu in hipokampusu hipotetično razloži njegovo antidepresivno in edinstveno prokognitivno učinkovanje. 5-HT neuroni so v prefrontalnem korteksu in hipokampusu v interakciji z glutamatnimi in GABA neuroni. Ta področja možganov pa so povezana s kognitivnimi funkcijami, kot so učenje, delovni spomin, pozornost, vedenjska prilagodljivost itn. 5-HT neuroni so direktno povezani z glutamatnimi in indirektno z GABA neuroni in regulirajo ekscitatorno in inhibitorno aktivnost neuronskega omrežja v teh predelih možganov. Na področju izboljšanja verbalnega učenja in spominskih funkcij je enako učinkovit kot duloksetin, medtem ko je učinkovitejši v izboljšanju izvršilnih (eksekutivnih) funkcij in hitrosti obdelav informacij. Enako je učinkovit pri starejši in mlajši populaciji depresivnih bolnikov. (17)

Medtem ko imajo nekateri antidepresivi iz skupine SNRI (venlafaksin, duloksetin) zaznaven, čeprav zmeren učinek na izboljšanje kognitivnih funkcij, vortiooksetin izraziteje vpliva na širok spekter kognitivnih motenj pri depresivnih bolnikih. Učinkuje na spomin, učenje, pozornost, izvršilne funkcije in psihomotorično hitrost. Nekateri antidepresivi, predvsem tisti z izrazitejšim sedativnim ali antiholinergičnim učinkovanjem ne vplivajo na kognitivne funkcije in jih lahko celo poslabšajo ter s tem povzročajo slabšo socialno in profesionalno učinkovitost teh bolnikov. (18) Prav tako kognitivne disfunkcije povzročajo nekatera zdravila, ki se uporabljajo kot augmentacija antidepresivov, npr. antipsihotiki z antiholinergičnimi neželenimi učinki, hipnotiki in benzodiazepini. (19)

Primer bolnice:

53-letna bolnica, s ponavljajočo se depresivno motnjo, se od tridesetega leta starosti zdravi pri psihiatrih zaradi ponavljajoče se depresivne motnje. Pri njej so bili v ospredju depresivno razpoloženje, utrudljivost, premlevanje, občutki krivde, tesnoba, pesimizem, ambivalentnost, ne iniciativnost, dekoncentriranost, nezmožnost načrtovanja in nezainteresiranost. Večino antidepresivov, ki so ji predpisani, ni prenašala ali ni prišlo do pomembnejšega izboljšanja psihičnega stanja. Zdelo se ji je, da ji pomaga le anksiolitik alprazolam. Na začetku preteklega leta ji je uveden v terapijo vortiooksetin, ki ga je sprejela z zadržki, glede na pretekle izkušnje z nekaterimi antidepresivi. Po nekaj tednih jemanja je ugotovila, da zdravilo dobro prenaša in da je vse bolj odločna in samozavestna. Postala je optimistična in delovna in je začela načrtovati aktivnosti, s katerimi se bo

ukvarjala. Prav tako je začela urejevati socialni status, do katerega je pred tem kazala precejšnjo nezainteresiranost. Bila je brez zaposlitve in načrtov za bodočnost. Začela je na novo urejevati partnerski odnos, v katerem je bila pred tem v popolnoma podrejeni vlogi. Opazila je izrazitejše izboljšanje spominskih funkcij. Zmožna je načrtovati in urejevati vsakodnevne obveznosti, zastavljati si cilje in se prilagajati spremenjenim okoliščinam. Pri tem je odločna in samozavestna. V vsakodnevnem življenju je postala kratka funkcionalna in ne več odvisna od drugih oseb v svojem okolju. Želi nadaljevati terapijo z vortiooksetinom, za katerega navaja, da je praktično edini antidepresiv, ki ji popolnoma ustreza.

Zaključek

Pri bolnikih z veliko depresijo so pogosto med najbolj izstopajočimi simptomi kognitivne disfunkcije. Najzahtevnejši cilj zdravljenja depresije je doseganje in vzdrževanje popolnega funkcionalnega okrevanja. Če pri tem nismo uspešni, moramo pri osebah, ki so dosegle simptomatsko remisijo, ugotoviti, kateri so tisti dejavniki, ki vplivajo na funkcionalno neučinkovitost. Veliko je dokazov, da so prav kognitivne disfunkcije pomembni dejavniki, ki vplivajo na terapevtsko učinkovitost pri zdravljenju depresije.

(8) Te se pojavljajo že pri blagi obliki bolezni, z njenim stopnjevanjem pa se tudi te stopnjujejo. Poslabšajo socialno, delovno in splošno funkcioniranje in neučinkovitost v vsakodnevnem življenju, in s tem poslabšajo prognozo depresije. Kognitivne disfunkcije pogosto vztrajajo v obdobju, ko depresivni bolnik sam sebe ocenjuje kot eutimnega in je vsakodnevna, predvsem delovna, učinkovitost in socialno funkcioniranje na precej nižji ravni kot pred izbruhom bolezni. (19, 20) Velikokrat napovedujejo izbruh ostalih simptomov velike depresije. (20) Antidepresivi večinoma le delno izboljšajo kognitivno funkcioniranje. Presenetljivo je, da je manj kot 50 % depresivnih bolnikov, ki so na antidepresivni terapiji, ocenjeno, da so dosegli popolno remisijo z umikom vseh simptomov depresije in je še vedno okrog 50 % tistih, ki navaja funkcionalne deficite. (7,21) Z uvedbo vortiooksetina v klinično prakso lahko v bistveni meri vplivamo na odpravo kognitivnih motenj, ker učinkuje na kompletni spekter teh motenj in se s tem doseže funkcionalna remisija.

Literatura:

1. Israel JA. The impact of residual symptoms in major depression. *Pharmaceuticals* 2010; 3 (8): 2426-2440.
2. Stewart JW, Trivedi M, Cook I et al. Residual symptoms in depressed outpatients who responded by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31 (2): 180-86.
3. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 221-25.
4. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 25 (6): 1171-80.
5. Paykel ES. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25 (6): 1171-80.
6. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013; 10: e 1001547 (Pub Med).
7. Zimmerman M, Martinez AJ, Attiullah N et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton depression rating scale not consider themselves to be in remission. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (6): 790-95.
8. McIntyre RS, Lee Y, Mansur RB. Treating to target in major depressive disorder: response to remission to functional recovery. *CNS spectrum* 2015; 20: 17-31.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association 2013: 94-96.
10. Gonda X, Pompili M, Serafini G et al. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Arch Gen Psychiatry* 2015; 14: 27.
11. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41: 1165-74.
12. Timm C, Uhl B, Zamoscik V et al. Cognitive and affective trait and state factors influencing the long term symptoms course in remitted depressed patients. *PLoS ONE* 2017; 12 (6): DOI 10.1371/journal.pone.0178759.
13. Norman TR. The new antidepressants – mechanisms of action. *Aust Prescr* 1999; 22: 106-08.
14. Lam WR, Kennedy SH, McIntyre RS et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial function and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014; 59 (12): 649-54.
15. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Res* 2009; 43: 855-63.
16. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalises cognitive impairment in patients with depression. *Med Gen Med* 2007; 9: 22.
17. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomised double-controlled study of vortioxetine on cognitive dysfunction in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1557-67.
18. Biringier E, Anders AR, Arvid R. A review of modern antidepressants effects on neurocognitive function. *Curr Psychiatr Rev* 2009; 5: 165-74.
19. Bortolati B, Carvalho AF, McIntyre RS. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1804-18.
20. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates and treatment interventions. *Depression anxiety* 2013; 30: 515-527.
21. Nil R, Lutolf S, Seifritz E. Residual symptoms and functionality in depressed outpatients: A one-year observational study in Switzerland with escitalopram. *J Affect Disord* 2016; 197: 245-250.

