



50 let

Psihiatrična
bolnišnica
Begunje

MEJE PSIHIIATRIJE

MEJE
PSIHIIATRIJE

Begunje,
25. in 26. oktober
2002

UČINKOVITOST ANTIDEPRESIVNIH ZDRAVIL

Andrej Žmitek

UVOD

V maju 2002 sem se udeležil kongresa Evropske psihiatrične asociacije v Stockholmu. Ob povratku me je med letom iz Stockholma kolega Iztok Lešer opozoril na članek v dnevnem časopisu (1). Članek se je začel takole:

DOWN IN THE DUMPS? CHILL WITH A SUGAR PILL.
Placebos seem as good as antidepressants

Washington: After thousands of studies, hundreds of millions of prescriptions and tens of billions of dollars in sales, two things are certain about pills that treat depression: Anti-depressants like Prozac, Paxil and Zoloft work. And so do sugar pills.

A new analysis has found that in the majority of trials conducted by drug companies in recent decades, sugar pills have done as well as – or better than – anti-depressants. Companies have had to conduct numerous trials to get two that show a positive result for the drug they are testing, the Food and Drug Administration's minimum for approval.

Moja prva asociacija je bila: "Antipsihiatrija." Verjetno tudi zato, ker smo bili med kongresom priče manjši demonstraciji nasprotnikov psihiatrije in posebej psihofarmakoterapije; ti so s transparenti in letaki izražali svoje odločno nasprotovanje zdravljenju duševnih motenj z zdravili. Ampak ko sem

članek prebral do konca, je bil vtis nekoliko drugačen. Pisec se je namreč skliceval na ugotovitve različnih – dokaj svežih – študij o učinkovitosti antidepresivov. Navedel je tudi revije, v katerih so bile študije objavljene, in imena avtorjev. Glavne trditve v članku so bile naslednje:

- V kliničnih študijah je placebo pogosto enako ali bolj učinkovit kot antidepresivi.
- Placebo deluje v istih delih možganov kot antidepresivi.
- Učinkovitost placeba je danes večja kot pred dvajsetimi leti.
- Učinek placeba je posebej velik prav pri zdravljenju depresije.
- Zdravilna zelišča, npr. šentjanževka, so podobno učinkovita kot antidepresivi.
- Skrb in naklonjenost predstavljata morda največjo korist, ki jo ima bolnik od zdravila v klinični študiji. V »realnem svetu« pa sta odsotni.

Če imajo te trditve trdno osnovo, so sodobne smernice za zdravljenje depresije, ki jasno poudarjajo osrednjo vlogo antidepresivnih zdravil, pod velikim vprašajem. Zato sem poiskal navedene in še številne njim sorodne članke. Ugotovil sem, da je učinkovitost antidepresivnih zdravil vroča tema tudi v strokovni literaturi. Ob tem pa so se mi odprla še dodatna vprašanja. Tako članek obravnava naslednje teme: učinkovitost antidepresivov v primerjavi s placebom; primerjava med kliničnimi študijami in vsakdanjo terapevtsko prakso; razlike v odzivnosti posameznih oblik depresije na antidepresive; razlike v učinkovitosti posameznih antidepresivov; možnosti za povečanje učinkovitosti zdravljenja depresije. Upam, da članek vsaj delno odgovori tudi na vprašanje: Kje so meje učinkovitosti farmakološkega zdravljenja depresije?

ANTIDEPRESIVI IN PLACEBO

Zakaj so sploh potrebne študije, v katerih primerjajo učinek zdravilne substance z učinkom placeba? Odgovor je v načelu enostaven: zato, da se pokaže, kakšen del zdravilnega učinka je mogoče pripisati specifičnemu delovanju zdravila in kakšnega nespecifičnim dejavnikom, kot je na primer sugestija. Dokler za določeno bolezen ni nobenega učinkovitega zdravila, je primerjava potencialnih zdravilnih substanc s placebom razumljiva in tu ni kakih večjih dilem. Drugače pa je na področju zdravljenja depresije, kjer imamo na razpolago številna dokazano učinkovita zdravila. Etična spornost uporabe placeba je zato toliko večja (2,3), vendar tega vidika problema v članku ne obravnavam. V literaturi srečamo dve različni načelni stališči glede

raziskovanja zdravil (4). Prvo pravi, da uporaba placeba ni sprejemljiva, če za določeno bolezen obstaja učinkovito zdravljenje in je zato mogoča primerjava z aktivnim zdravilom. Po drugem stališču je kontrola s placebom potrebna za ugotavljanje občutljivosti merilnih inštrumentov študije; je etična, če bolnik na sodelovanje v taki študiji pristane, potem ko je bil o njeni naravi ustrezno obveščen, in če zaradi študije ne trpi škode.

Na naslednjem primeru bom skušal predstaviti osnovne metodološke razloge, ki zahtevajo uporabo placeba v študijah. Avtorji (5) so želeli ugotoviti učinkovitost šentjanževke (*Hypericum perforatum*) pri zdravljenju depresije. To zdravilno rastlino uporabljajo v številnih deželah po svetu, še posebej v Evropi (npr. Nemčija), za samozdravljenje depresije. V raziskavi z dvojno slepo metodologijo so razdelili depresivne bolnike v tri skupine. Prvo so zdravili s šentjanževko, drugo s sertralinom in tretjo s placebom. Uporabili so običajna merila za ugotavljanje antidepresivnega učinka: povprečno znižanje intenzivnosti depresije (znižanje rezultata na Hamiltonovi ocenski lestvici), odstotek bolnikov z ugodnim odgovorom na zdravljenje in odstotek bolnikov, ki so dosegli umik bolezni (remisijo). Ob zaključku študije se je depresivnost v vseh treh skupinah ublažila, vendar – presenetljivo ali ne – glede na zgoraj navedena merila med skupinami ni bilo statistično pomembnih razlik. V raziskavi tako niso mogli potrditi zdravilne učinkovitosti šentjanževke. Če bi – ob istih rezultatih – primerjali šentjanževko samo s sertralinom, bi bil sklep naslednji: ker imata preizkušani sredstva podoben zdravilni učinek in je sertralin dokazano učinkovit antidepresiv, ima tudi šentjanževka antidepresivni učinek. Če bi primerjali šentjanževko samo s placebom, bi sklepali, da je antidepresivna učinkovitost šentjanževke primerljiva tisti placeba in zato šentjanževka ni primerna za zdravljenje depresije. Uporaba obeh kontrolnih skupin je bila tako dobra varovalka pred napačnim sklepanjem; tako priporočanje kot odsvetovanje uporabe šentjanževke na podlagi te raziskave bi bilo seveda neumestno.

Privoščimo si kratek korak vstran. Kako je s to zdravilno rastlino v resnici? Obsežen pregled literature (6) je pokazal, da so izvlečki šentjanževke pri zdravljenju blagih in zmerno resnih depresivnih stanj pomembno učinkovitejši od placeba. Primerjava učinkovitosti z uveljavljenimi antidepresivi zaradi premajhne količine ustreznih podatkov zaenkrat ni mogoča, kaže pa, da ima šentjanževka pomembno manj neželenih sopojavov.

Če primerjamo posamezne duševne motnje med seboj, se pokaže, da je učinkovitost placeba pri depresiji relativno velika. Odstotki pomenijo učinek placeba v primerjavi z aktivnim zdravilom (100%): depresija 60%, generalizirana anksiozna motnja 53%, agorafobija 23%, obsesivno-kompulzivna motnja 21% in shizofrenija 0% (7). Navedeni podatki veljajo za zdravljenje v

ožjem smislu. Kadar so proučevali pogostost poslabšanja depresije ob nadaljevalnem zdravljenju, so ugotovili, da preventivni učinek antidepresivov precej bolj presega učinek placeba, kot pa velja za zdravljenje akutnih epizod (8,9).

Zakaj je placebo tako učinkovit pri zdravljenju depresije? V načelu so razlogi za pozitivno spremembo pri bolnikih, ki prejemajo placebo, trije (7):

1. Bolnike opogumlja dejstvo, da so deležni zdravljenja. Znižanje razpoloženja in izguba vitalnosti, ki sta sestavni del depresije, povzročita splošni upad bolnikove aktivnosti in opustitev prijetnih dejavnosti; takšna pasivnost pa preko znižanega občutka o lastni vrednosti v začaranem krogu vzdržuje potrtost in brezvoljnost. Opogumljanje lahko prispeva k prekinitvi začaranega kroga.
2. Spontana remisija: naravni potek depresije je pogosto epizodičen, s tem je verjetnost nastopa spontane remisije večja.
3. Nihanje v intenzivnosti je značilnost vseh dolgotrajnih motenj. Bolniki običajno poiščejo pomoč, ko so težave najhujše, zato je verjetno, da bo ob naslednjem pregledu simptomatika blažja.

Vsi trije dejavniki so seveda aktualni tudi v primeru zdravljenja z antidepresivom. Vzpodbijanje in opogumljanje, ki npr. preko dokaj enostavnih tehnik reševanja problemov in načrtovanja aktivnosti zelo primerno dopolnjujeta zdravljenje, lahko precej prispevata k znižanju depresivnosti. Tu gre pravzaprav za (morda nekoliko provokativna trditev?) stopnjevanje oz. nadgradnjo učinka placeba.

Khan in sodelavci (10) so pregledali podatke FDA (Food and Drug Administration, agencija, ki je odgovorna za registracijo zdravil na območju Združenih držav Amerike). Osredotočili so se na vse antidepresive, ki jih je FDA registrirala v letih 1985 – 1997. Podjetja, ki vlagajo zahteve za registracijo, so dolžna predložiti vso dokumentacijo o razvoju zdravila, torej tudi podatke o negativnih študijah – tistih, s katerimi niso uspeli dokazati njegove terapevtske učinkovitosti. Khan in sodelavci so se tako izognili pristranosti objavljanja (angl. publication bias); znano je namreč, da strokovne revije pogosteje objavljajo pozitivne študije kot negativne. Del njihovih ugotovitev je zbranih v tabeli 1. Približno polovica študij pokaže večjo učinkovitost antidepresiva v primerjavi s placebom, pri petini je rezultat nejasen, vendar se tudi nakazuje prednost antidepresiva, pri tretjini pa ni razlik med učinkom antidepresiva in placeba. Kako je mogoče, da precejšen del študij ni potrdil prednosti antidepresiva pred placebom? Podrobnejši odgovor na to vprašanje bi zaradi zapletene metodologije študij presegal obseg tega sestavka.

Naštevam samo nekaj dejavnikov, ki utegnejo (poleg, seveda, dejanske neučinkovitosti zdravila) prispevati k »neuspehu« študije: neustrezno vključevanje bolnikov, velik osip v poteku študije, kratko trajanje študije, slabša educiranost in izkušenos in medsebojna usklajenos ocenjevalcev, uporaba prenizkih odmerkov zdravila in slabše sodelovanje bolnikov.

Tabela 1. Rezultati raziskav z antidepresivi, ki so bili registrirani v ZDA v obdobju 1985 – 1997. Številke predstavljajo število raziskav v posamezni kategoriji. Legenda: ad > pl: antidepresiv je bil v raziskavi nedvomno bolj učinkovit od placeba; ad ? pl: antidepresiv je bil sicer po posameznih merilih učinkovitejši od placeba, vzeto v celoti pa je razlika vprašljiva; ad = pl: antidepresiv je bil učinkovit tako kot placebo.

zdravilo	Študije skupaj	ad > pl	ad ? pl	ad = pl
fluoksetin	4	2	1	1
sertralin	3	2	0	1
paroksetin	11	6	4	1
venlafaksin	6	4	1	1
nefazodon	8	2	2	3
mirtazapin	10	5	1	4
bupropion	3	0	0	3
- skupaj -	45	21 (47,7%)	9 (20,5%)	14 (31,8%)

Po ugotovitvah avtorjev (10) je bila verjetnost, da bo študija pokazala statistično pomembno razliko v učinkovitosti med antidepresivom in placebo, odvisna od povprečne intenzivnosti depresije v opazovani skupini. Rezultati večine študij, ki so vključevale bolnike z nižjo intenzivnostjo depresije, so kazali na enak učinek aktivnega zdravila in placeba; v vseh študijah, kjer so bolniki dosegli visoke začetne rezultate na Hamiltonovi ocenski lestvici, je bil antidepresiv učinkovitejši od placeba.

Pozitiven odgovor na placebo ima svoje klinične značilnosti. Večja verjetnost takega odziva je povezana razen z nižjo začetno intenzivnostjo depresije še z manjšim številom predhodnih depresivnih epizod in s klinično sliko »neendogene« – torej po starem nevrotske ali reaktivne – depresije in z »minor« depresijo, torej s tisto, ki ne izpolnjuje vseh kriterijev za veliko depresijo po DSM IV. Manjša verjetnost ugodnega odziva na placebo je značilna za bolnike s kronično depresijo, s pridruženimi psihotičnimi simptomi

in s psihomotorično retardacijo. Izboljšanje klinične slike ob jemanju placeba je pogosto nenadno, kratkotrajno in se večkrat pojavi zgodaj v poteku zdravljenja. Postopnost in trajnost izboljšanja ob placebo govorita za spontano remisijo. Ta se lahko pojavi tako ob zdravljenju s placebo kot z aktivno substanco, bi pa do nje prišlo tudi brez zdravljenja in je posledica naravnega poteka bolezni (11, 12).

Ali delujejo antidepresivi v istih delih možganov kot placebo? Maybergova in sodelavci (9) so s pozitronsko emisijsko tomografijo merili spremembe metabolizma glukoze, ki ponazarja aktivnost možganskih celic. Bolniki, ki so po šestih tednih ugodno odgovorili na placebo, so imeli povečan metabolizem v prefrontalni skorji, sprednjem in zadnjem delu cinguluma, premotorni in parietalni skorji ter zadnjem delu insule. Metabolizem je bil zmanjšan v parahipokampusu in talamusu. Pri bolnikih, ki so ugodno odgovorili na fluoksetin, je prišlo do podobnih sprememb, le da so bile intenzivnejše; hkrati pa je bilo opaziti še povečanje metabolizma v možganskem deblu ter zmanjšanje v hipokampusu, striatumu in sprednjem delu insule. To zadnje so bile torej spremembe, specifične za antidepresiv; niso našli takih, ki bi bile značilne posebej za placebo.

Leuchter in sodelavci (13) so v svoji raziskavi uporabili eno od različic računalniške elektroencefalografije, ki odraža možgansko prekrvavitev. Ugotovili so, da se je pri bolnikih, ki so ugodno odgovorili na antidepresiv, v drugem tednu zdravljenja prefrontalna EEG aktivnost znižala in se nato postopno do osmega tedna deloma normalizirala. Izboljšanje, ki je nastopilo po placebo, pa je bilo povezano z naraščanjem prefrontalne EEG aktivnosti vse od začetka zdravljenja.

Torej je deloma res, da antidepresivi delujejo v istih delih možganov kot placebo. Delujejo pa tudi tam, kjer učinka placeba niso ugotovili. In tudi kadar so lokacije delovanja iste, kaže, da gre za različne značilnosti delovanja.

Naslednja ugotovitev (14) je vsaj na prvi pogled precej nenavadna: Med letoma 1980 in 2000 se je učinkovitost placeba pomembno povečala. Avtorji so primerjali veliko število dvojno slepih, s placebo kontroliranih študij antidepresivov in odkrili, da se je v tem obdobju učinkovitost tako antidepresivov kot placeba postopoma višala, statistična povezanost leta objave študije in učinkovitosti pa je bila pomembnejša pri placebo. Niso uspeli najti nobenega jasnega razloga za ta pojav. Sklepali so, da so zaradi drugačnega načina vključevanja bolnikov v študije (pogosto vabila preko oglasov v medijih) v zadnjih letih proučevane skupine bolnikov drugačne, kot so bile nekdanje, ko so bolnikom (tako, kot je to pri nas še danes) predlagali sodelovanje v raziskavi njihovi lečeči psihiatri. Po drugi možni razlagi pa so postala zaradi boljše informiranosti o antidepresivnem zdravljenju pričako-

vanja javnosti glede njegove učinkovitosti večja, kar je lahko podlaga za močnejši učinek placeba.

Nekateri avtorji trdijo, da je v resnici razlika med učinkom antidepresivov in placeba še manjša od tiste, ki jo ugotavljajo dvojno slepe raziskave. Stranski učinki aktivne substance naj bi pogosto omogočili tako zdravniku kot bolniku uganiti, kaj bolnik prejema. S tem bi bila učinkovitost dvojno slepe zaščite pred pristranskim ocenjevanjem učinka zdravljenja zelo vprašljiva. Domnevajo, da bi uporaba »aktivnega« placeba – takega, ki povzroča neželene sopojuje, nima pa antidepresivnega učinka – pokazala realnejšo sliko. Na podlagi tega in nekaterih drugih metodoloških problemov raziskav celo zatrjujejo, da ni dokazov za specifični učinek antidepresivov in da so »interesi farmacije in psihiatrov pripomogli k oblikovanju predstave o učinkovitosti in specifičnosti antidepresivov« (15). Takšno pisanje je doživelo velik odmev v laičnem tisku.

Quitkin in sodelavci (16) so ponovno pregledali študije, na podlagi katerih kritiki antidepresivnih zdravil gradijo svoje sklepe. Ocenjujejo, da so ti pri zbiranju podatkov pristranski, nedosledni in nenatančni in da citirane študije takega sklepanja ne dopuščajo. Posebej dokazujejo, da študije z uporabo »aktivnega« placeba v resnici niso dale bistveno drugačnih rezultatov od tistih z inernim placebom. Opozarjajo, da klinično raziskovanje antidepresivov sicer ni brez metodoloških težav, vendar to ni zadosten razlog za načelno zavračanje teh zdravil. Priznavajo, da učinkovitost »maskiranja« antidepresiva z dvojno slepo metodo res ni popolna, vendar menijo, da bolniki in zdravniki pravilno ugamejo naravo preiskovanega pripravka zlasti glede na prisotnost ali odsotnost terapevtskega učinka in ne toliko po neželenih sopojevih.

KLINIČNE ŠTUDIJE IN VSAKDANJA TERAPEVTSKA PRAKSA

Morda je pomembnejši problem kliničnih študij z antidepresivi ta, da je možno njihove rezultate le delno prenašati v vsakdanjo terapevtsko prakso. Razlogi za to so številni (17), tabela 2.

Tabela 2. Razlike med osnovnimi značilnostmi klinične študije in vsakdanje terapevtske prakse (17).

	klinična študija	vsakdanja praksa
kriteriji vključitve	ozki	široki
število bolnikov	majhno	veliko

homogenost bolnikov	večja	manjša
strategija zdravljenja	fiksna	odvisna od poteka
trajanje zdravljenja	tedni	dnevi, tedni, leta
zaključek zdravljenja	vnaprej določen	odvisen od poteka
kombiniranje zdravil	izjema	pravilo
vloga bolnika	pasivna	aktivna
cilj zdravljenja	informacija o zdravilu	ozdravitev
nadzorovanje zdravljenja	intenzivno	šibko

Glede na raziskave Zimmermana in sodelavcev (18) bi bilo ob upoštevanju strogih izključitvenih kriterijev v klinično študijo mogoče vključiti manj kot 10% ambulantnih bolnikov z depresijo.

Učinkovitost zdravila v praksi (angl. effectiveness) je tako odvisna razen od učinkovitosti, ugotovljene v kliničnih študijah (angl. efficacy), še od drugih dejavnikov (19), kot so:

- točnost diagnostike (učinkovitost je manjša tako ob neprepoznavanju bolezni, ki predstavlja osnovno indikacijo za zdravilo, kot ob nekritičnem širjenju indikacij);
- doslednost, s katero zdravniki upoštevajo priporočila za izvajanje zdravljenja (compliance);
- doslednost, s katero bolniki upoštevajo priporočila zdravnikov glede zdravljenja (compliance). Ta je odvisna tudi od tega, koliko upoštevajo priporočila zdravniki, kar je povezano tudi z učinkovitostjo zdravila in neželenimi sopojava; in
- splošna dostopnost zdravstva, zavedanje razpoložljivosti zdravljenja in splošna sprejemljivost zdravljenja.

Pogosto imajo zdravniki predstavo, da dejavniki, značilni za vsakdanjo prakso, nujno znižujejo učinkovitost antidepresivnega zdravljenja. Zato je pomembno opozoriti, da nekateri teh dejavnikov učinkovitost lahko tudi zvišajo: v vsakdanji praksi dolžina zdravljenja ni omejena; zdravljenje je mogoče bolj prilagajati konkretnemu bolniku; mogoče je uporabljati dodatne načine zdravljenja, kar je v raziskavah izključeno.

Izraz »endogena depresija« je označeval določeno klinično sliko depresije, ki so jo povezovali s pretežno biološko etiologijo – v nasprotju z »nevrotsko« ali »reaktivno« depresijo (20). Teh izrazov sodobne klasifikacije ne uporabljajo več. Nekdanji »endogeni« depresiji pa približno ustreza sodobnejši izraz »depresija z melanholiijo«. Ta je opredeljena v DSM – IV (21) takole:

To je depresivna epizoda, ki izpolnjuje vsaj enega od dveh kriterijev:

1. izguba veselja do vseh ali skoraj vseh aktivnosti in
2. izguba odzivnosti na običajno prijetne dražljaje
ter tri ali več od naslednjih:
 1. specifična kvaliteta depresivnega razpoloženja,
 2. redno izrazitejša jutranja depresivnost,
 3. zgodnje jutranje zburanje (vsaj dve uri pred običajnim),
 4. izrazita psihomotorična retardacija ali agitacija,
 5. pomembna izguba apetita ali znižanje telesne teže,
 6. čezmerni ali neustrezni občutki krivde.

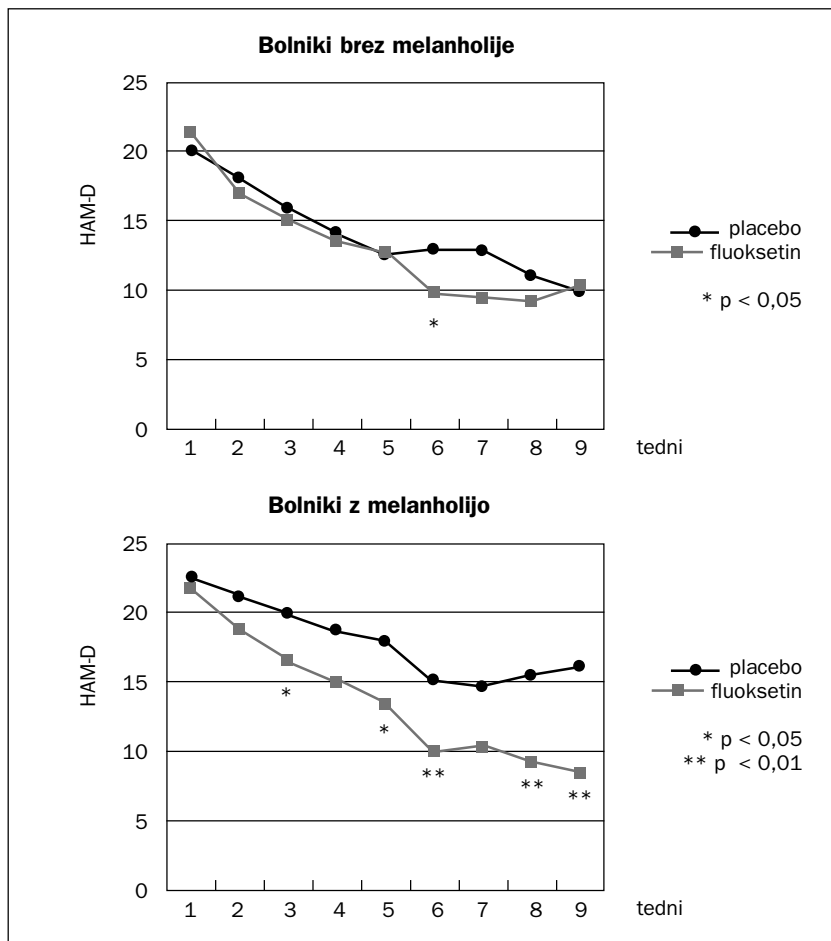
DSM – IV tudi navaja, da kaže depresija z melanholiijo večjo odzivnost na zdravljenje z antidepressivi.

Heiligenstein in sodelavci (22) so v dvojno slepi raziskavi zdravili depresivne bolnike z melanholiijo in tiste brez melanholiije. Ugotovili so, da so se bolniki brez melanholiije odzvali na fluoksetin zelo podobno kot na placebo; pri melanholičnih bolnikih pa je bila razlika med učinkom antidepressiva in placebo bistveno večja (slika1). Poleg tega je bila razlika med antidepressivom in placebo glede števila bolnikov z delnim ali polnim umikom bolezenske simptomatike statistično pomembna samo v skupini melanholičnih bolnikov, ne pa tudi v skupini depresivnih brez melanholiije.

Parker in sodelavci (23) pa so v svoji raziskavi, ki je bila metodološko povsem drugače zastavljena kot gornja, ugotovili boljši odziv melanholičnih bolnikov le v primeru zdravljenja s tricikličnimi antidepressivi (TCA). Zdravljenje s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) je bilo enako uspešno pri melanholičnih kot nemelanholičnih depresivnih bolnikih. Hkrati se je pri melanholičnih zdravljenje s TCA obneslo bistveno bolje kot s SSRI, medtem ko te razlike niso ugotovili pri nemelanholičnih. Opozarjajo, da se razlike v odzivnosti izgubijo, če vse depresivne bolnike obravnavamo kot eno skupino; melanholični namreč predstavljajo njen manjši del. Nekateri drugi

avtorji (tovrstnih raziskav sicer ni veliko) pa razlik v odzivu na zdravljenje med melanholičnimi in nemelanholičnimi depresivnimi bolniki niso mogli potrditi. Neskladje gre vsaj delno na račun različnih kriterijev za melanholijo.

Slika 1. Povprečno znižanje intenzivnosti depresivnosti (rezultat na Hamiltonovi ocenski lestvici) pri depresivnih bolnikih brez melanholije in pri bolnikih z melanholijo, zdravljenih s fluoksetinom (22).



Perry (24) na podlagi pregleda literature ocenjuje, da razlika v odzivu vendarle obstaja. Priporoča, da kliniki bolj pozorno razvrščajo svoje bolnike glede na klinično sliko in melanholične zdravijo najprej s TCA oziroma, da melanholične bolnike, ki ne odgovorijo na zdravljenje s SSRI, zdravijo po naslednjem vrstnem redu: 1. zamenjava antidepresiva – uvedba TCA; 2. kombinacija SSRI in TCA; 3. kombinacija SSRI in litijevega karbonata.

ODNOS MED FARMAKOLOŠKO AKTIVNOSTJO ANTIDEPRESIVOV IN NJIHOVO KLINIČNO UČINKOVITOSTJO

Primerjalne študije, narejene na velikem številu bolnikov, niso našle razlik v terapevtskem učinku med TCA in SSRI (25). Nekateri avtorji (23) pa opozarjajo, da je bila velika večina teh študij narejena na ambulantnih bolnikih. Depresivna stanja pri hospitaliziranih so običajno resnejša in delež melanholičnih kliničnih slik je večji, torej ni nujno, da se hospitalni bolniki odzivajo na antidepresive enako kot ambulantni.

To domnevo potrjujejo tri raziskave skupine DUAG (Danish university antidepressant group, danska univerzitetna skupina za raziskavo antidepresivov). Avtorji so v multicentričnih, dvojno slepih in metodološko dokaj rigoroznih študijah primerjali učinkovitost TCA klomipramina z novejšimi antidepresivi. Primerjave s citalopramom (26), paroksetinom (27) in moklobemidom (28) so dokaj prepričljivo pokazale večjo učinkovitost klomipramina. Posebej je izstopala razlika v odstotku bolnikov, ki so dosegli polno remisijo. Avtorji ocenjujejo, da te razlike ne gredo na račun morebitne slabše učinkovitosti novejših antidepresivov pri njihovih bolnikih, ampak je vzrok v boljšem učinku klomipramina (29). Ob tem je pomembno, da je bil delež bolnikov, ki so študijo predčasno zaključili, povsem primerljiv med obema skupinama. Razlika je bila le v razlogu predčasne prekinitve: pri TCA so bili to zlasti neželeni sopojavi, pri novejših antidepresivih pa bolj odsotnost terapevtskega učinka. Podobne rezultate je dala velika metaanaliza britanskih avtorjev (30): v povprečju izpade iz študij 30% bolnikov, ki prejemajo TCA, in 27% tistih, ki prejemajo novejše antidepresive. Tudi ugotovitve glede razlogov predčasne prekinitve se v obeh študijah ujemajo.

Nekateri avtorji (31) oporekajo ugotovitvam danske skupine, češ da je boljša učinkovitost TCA le navidezna in gre v resnici na račun izrazitejše sedacije, ki zaradi značilnosti obstoječih ocenskih lestvic lahko posnema antidepresivni učinek. Ta trditev se zdi preveč poenostavljena. Sedativni učinek se v ocenskih lestvicah lahko kaže kot izboljšanje spanja. Klomipramin

je sicer res – zlasti v začetku zdravljenja – učinkoviteje izboljševal spanje kot citalopram (26), vendar je bila pri »endogeno« depresivnih ta razlika bistveno večja kot pri »neendogeno« depresivnih; nespecifičen sedativni učinek bi bil verjetno opazen pri obeh skupinah enako. Poleg tega so tudi bolniki brez izrazitih motenj spanja bolje odgovorili na klomipramin.

Na podlagi nekaterih študij (32) bi bilo mogoče sklepati, da je antidepresivna učinkovitost dvojnih zaviralcev (zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina) večja kot učinkovitost SSRI. Predvsem omenjajo večji odstotek bolnikov, ki dosežejo remisijo. Obstajajo pa tudi drugačna stališča (33,34), zato bo treba na dokončno rešitev tega vprašanja še počakati.

DODATNE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

V vsakdanji klinični praksi je mogoče – v nasprotju s kliničnimi študijami – povečati učinkovitost antidepresivnega zdravljenja z uporabo različnih dodatnih ukrepov (35). Antidepresiv lahko zamenjamo. Lahko okrepiamo njegov učinek z litjevim karbonatom, ščitničnimi hormoni, drugim antidepresivom, antikonvulzivi, psihostimulansi, estrogenom, buspironom, pindololom, antagonisti steroidov ali z atipičnimi antipsihotiki. Še vedno je aktualno elektrokonvulzivno zdravljenje (kjer ta možnost pač obstaja). Omeniti velja tudi zdravljenje s svetlobo in odtegnitev spanja (36). Opisani so ugodni učinki dodatnega spremljanja ambulantnih bolnikov preko telefona (37), drugih organizacijskih ukrepov s skupnim imenovalcem izboljšanja kvalitete dela (38) in posredovanja bolniku dodatnih informacij o zdravljenju depresije (39).

Tu nekoliko podrobneje omenjam le možnost okrepitve učinka antidepresivnih zdravil s psihoterapijo. Čeprav posamezni avtorji (npr. 35) še vedno smatrajo, da o tem ni kaj dosti podatkov, obstaja že kar precej študij, ki potrjujejo smiselnost kombinacije. Proučevali so zlasti vedenjsko-kognitivno in interpersonalno terapijo, obstajajo pa že tudi podatki o kombinaciji obeh (40) in uporabi izpeljank iz analitske metode (kratka psihodinamska suportivna terapija (41)).

Rezultati različnih študij niso enoznačni. Primerjava tistih, ki so potrdile koristnost sočasnega psihoterapevtskega zdravljenja (npr. 40,41,42), s tistimi, ki je niso (npr. 43,44), pokaže zlasti naslednje: kadar je pri proučevani skupini bolnikov zdravljenje akutne depresivne faze – pa tudi nadaljevalno in vzdrževalno zdravljenje – z antidepresivom zelo uspešno, je malo verjetno, da bo dodatek psihoterapije uspešnost še povečal – »efekt stropa«. Če pa je učinek antidepresiva samega skromnejši, je od dodane psihoterapije mogoče

pričakovati uspešnejši izhod zdravljenja. Psihoterapija seveda bolniku lahko prinese tudi takšne koristi, ki jih je težko meriti z ocenskimi lestvicami, zato v načelu njene uporabe ne gre omejevati. Ker pa v praksi iz objektivnih razlogov ni prav lahko dostopna, bi praktično uporabo rezultatov omenjenih študij lahko strnili v dve priporočili: 1. S psihoterapijo je smiselno zdraviti tiste depresivne bolnike, ki ne reagirajo optimalno na zdravljenje z antidepresivi (in ki so seveda za psihoterapijo sposobni). 2. Smiselno je ugotoviti odzivnost bolnika na antidepresiv pred pričetkom psihoterapevtskega zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Članek iz uvoda ima dobro in slabo sporočilo. Dobro nas opozarja, da antidepresivi niso čudežna zdravila, zato je ob njih primerno uporabljati tudi druge načine zdravljenja depresije. Slabo sporočilo pa pravi, da je bolj ali manj vseeno, če antidepresivov sploh ne predpišemo. Bojim se, da so psihiatri sicer večinoma sprejeli prvo sporočilo, laična javnost pa drugega; premalo jasne informacije si pač razlagamo glede na svoje predznanje, predsodke, ideološko naravnost in podobno. In predstava večjega dela laične javnosti glede psihotropnih zdravil je žal tradicionalno napačna. To kaže upoštevati vedno, ko zdravimo osebe z duševnimi motnjami.

Bolniki z depresijo pogosto ugodno odgovorijo na zdravljenje s placebom. Ta odziv ima svoje značilnosti, ki se kažejo v kliniki in v študijah s slikovnimi metodami. Predstavlja težavo v vrednotenju rezultatov kliničnih raziskav, hkrati pa opozarja, da je mogoče v vsakodnevni klinični praksi učinek antidepresivnega zdravljenja okrepiti tudi z relativno preprostimi psihoterapevtskimi tehnikami.

Zdravljenje z antidepresivi je učinkovito, vendar pa v praksi pogosto (vzroki so tako na strani bolnika kot zdravnika) izpeljano premalo dosledno. Zato je prav, če posebej zdravniki in njihovi sodelavci pazljivo pretehtajo etične posledice svojih stališč, kadar se ta razlikujejo od splošno sprejetih strokovnih smernic, preden jih – verbalno ali z vedenjem – javno izrazijo.

1. Vedantam S. Down in the dumps? Chill with a sugar pill. *International Herald Tribune* 2002; May 8:1-4.
2. Michels KB. The placebo problem remains. *Arch Gen Psychiatry* 2000;37:321-2.
3. Kraemer HC. Statistical analysis to settle ethical issues? *Arch Gen Psychiatry* 2000;37:327-8
4. Kupfer DJ, Frank E. Placebo in clinical trials for depression. *JAMA* 2002;287:1853-4.
5. Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder. *JAMA* 2002;287:1807-14.
6. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
7. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *Br J Psychiatry* 2001;178:192-4.
8. Thase ME. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl. 6):15-9.
9. Mayberg HS et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159:728-37.
10. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
11. Charney DS et al. National depressive and manic-depressive association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:262-70.
12. Quitkin FM et al. Different types of placebo response in patients receiving antidepressants. *Am J Psychiatry* 1991;148:187-203.
13. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002;159:122-9.
14. Walsh T, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. *JAMA* 2002;287:1840-7.
15. Moncrieff J. Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:299-95.
16. Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J psychiatry* 2000;157:327-37.

17. Linden M. Theory and practice in the management of depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;14(suppl3):S15-S25.
18. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002;159:469-73.
19. Guscott R, Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. *Br J Psychiatry* 1994;164:741-6.
20. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 2000;157:1195-203.
21. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
22. Heiligenstein JH, Tollefson GD, Faries DE. Response patterns of depressed outpatients with and without melancholia: a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine versus placebo. *J Affect Dis* 1994;30:163-73.
23. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P. Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: a prospective clinical practice study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:117-25.
24. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Dis* 1996;39:1-6.
25. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Caddo: Professional Communications, Inc. 1996:71.
26. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: Clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacol* 1986;90:131-8.
27. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Dis* 1990;8:289-99.
28. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Dis* 1993;28:105-16.
29. Danish University Antidepressant Group. Therapeutic potentials of recently introduced antidepressants. *Psychopharmacol Ser* 1993;10:190-8.
30. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:1433-8.

31. Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. *J Psychopharmacol* 1998;12:S99-S111.
32. Ferrier IN. Treatment of major depression: is improvement enough? *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 6):10-4.
33. Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacologic activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. *Br J Psychiatry* 2000;177:292-02.
34. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. Third generation antidepressants. *CNS Drugs* 2001;15:941-54.
35. Shelton RC. Treatment options for refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl. 4):57-61.
36. Žmitek A. Nekateri nemedikamentozni biološki načini antidepresivnega zdravljenja. In: Romih J, Žmitek A.(eds). *Zdravljenje z antidepresivi. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje,1996:196-206.*
37. Simson GE, VonKorf M, Rutter C, Wagner E. Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ* 2000;320:550-4.
38. Wells KB et al. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care. *JAMA* 2000;283:212-20.
39. Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counseling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:612-5.
40. Keller MB et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-70.
41. deJonghe F, Kool S, vanAalst G, Dekker J, Peen J. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Dis* 2001;64:217-29.
42. Paykel ES, Slott J, Teasdale JD et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:829-35.
43. Murphy GE, Simmons AD, Wetzel RD, Lustman PJ. Cognitive therapy and pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:33-41.
44. Frank E et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-9.