



Uut ja vana depressiooni ravis

Merit Kudeviita
Psühhiaater/TLÜ doktorant
Põhja-Eesti Regionaalhaigla Psühhiaatriakliinik

Huvide
deklaratsioon

Lundeck

Teemad

- Funktsionaalne paranemine vs sümptomatoloogiline paranemine
- Depressioon kui kognitsiooni haigus
- Patsiendikeskne ravikäsitlus
- Depressiooni ravi argipäev
- Ketamiin - endiselt huviorbiidis
- Liitiumi, vana aga põnev



Depressioon

21 sajandi väljakutsed depressiooni ravis



Antidepressantide ravitulemus püsib madal

- Ainult 20–30% patsientidest saavutavad sümptomite osas remissiooni



Ravi ei pruugi olla efektiivne kõikide sümptomite osas

- Väga suurel hulgal patsientidest esinevad residuaalsed sümptomid vaatamata haiguse remissioonile



Patsiendikeskne ravi ja tulemuste hindamine

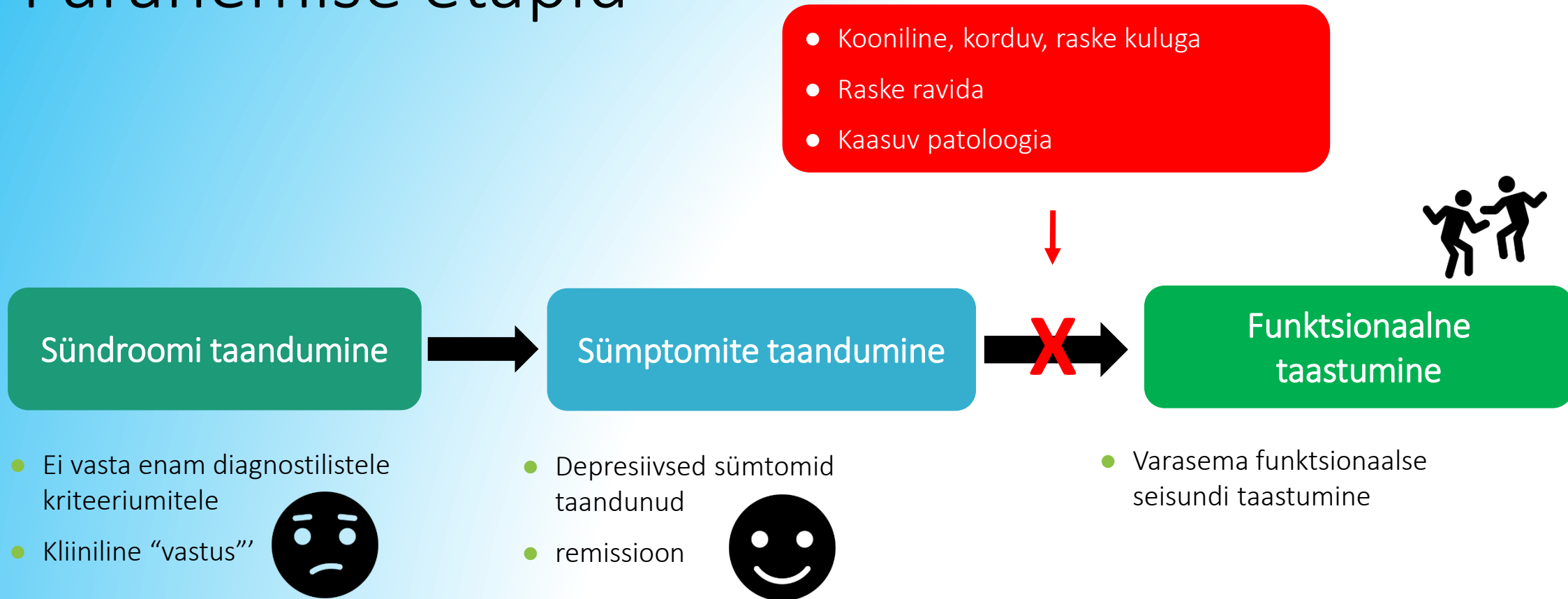
- Liikumine patsiendikeskse käsitluse suunas



Süsteematilise käsitluse loomine

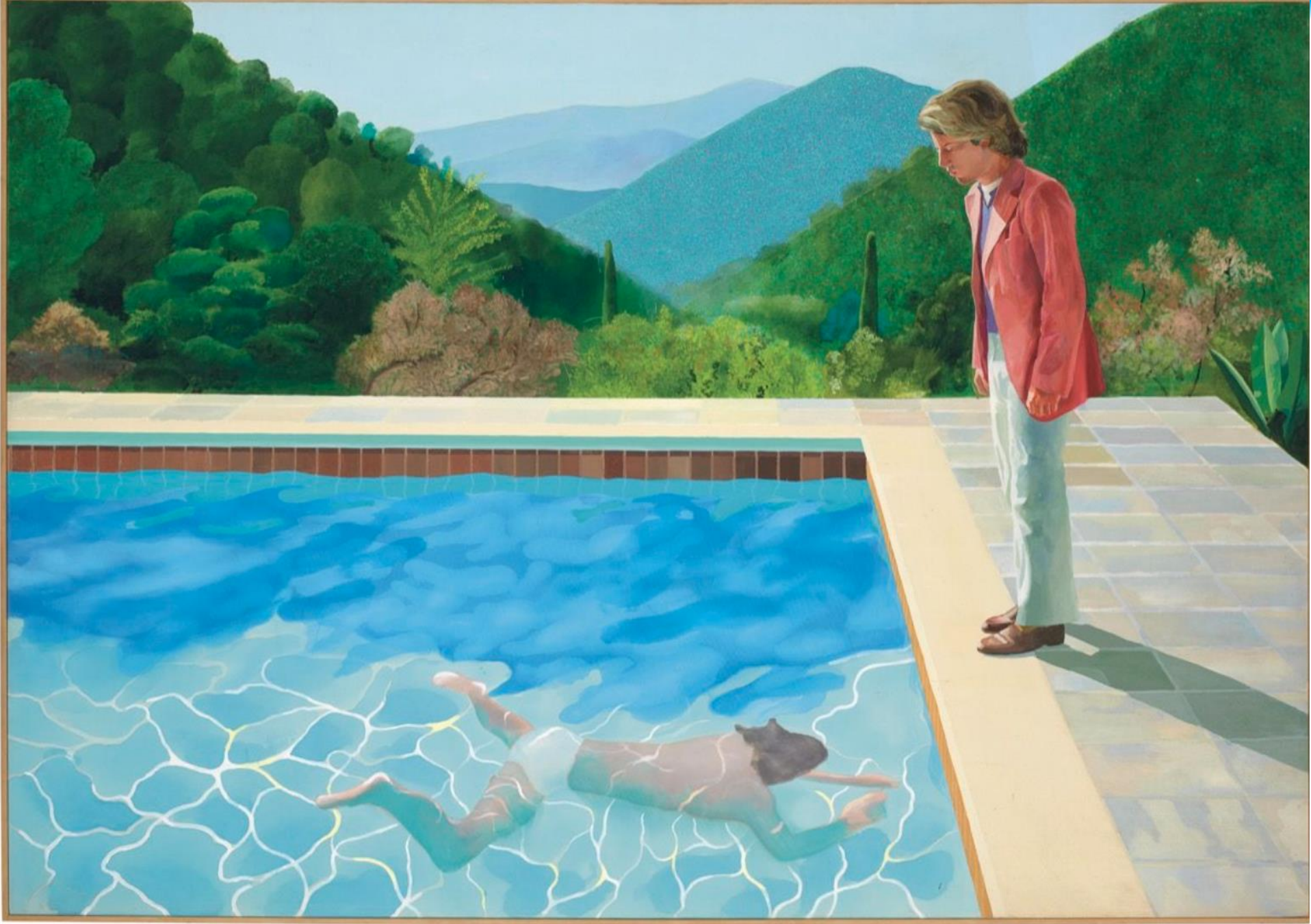
- Replitseeritav metodoloogia erinevatele patsientidele

Paranemise etapid



Kas meie ootused on reaalsed?

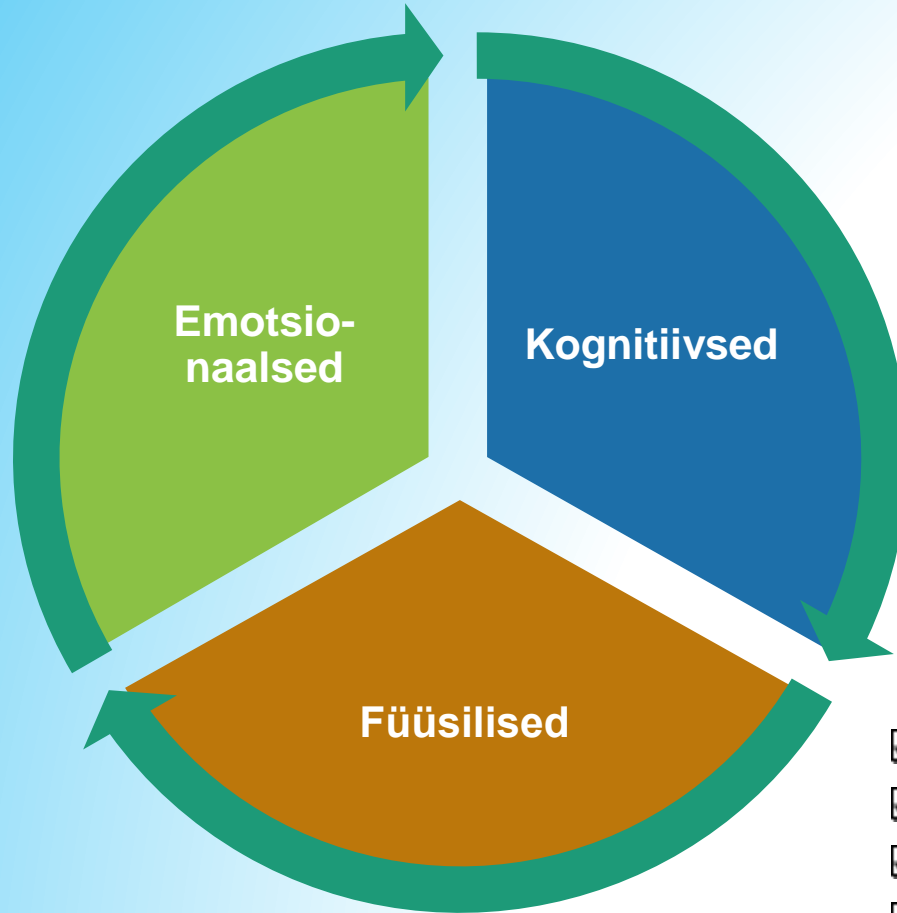




David Hockney, *Portrait of an Artist (Pool with Two Figures)*, 1972. Courtesy of Christie's.

Depressiooni sümptomite seos funktsionaalse seisundiga

- ☑ Kurvameelsus
- ☑ Ärevus
- ☑ Naudingu kadumine



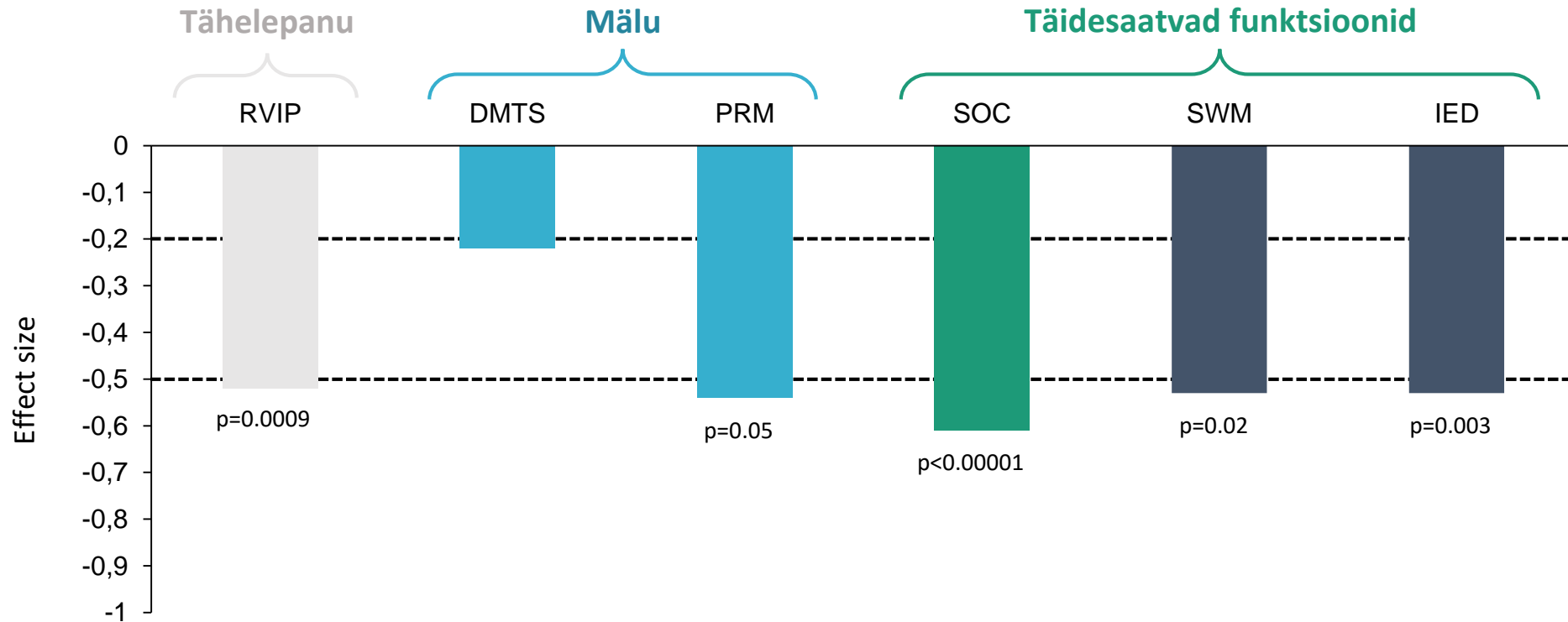
- ☑ Aeglane mõtlemine
- ☑ Keskendumise ja mäluhäired
- ☑ Lootusetus ja suitsidaalsed mõtted

**Mõju
funktsionaalsele
seisundile**

- ☑ Väsimus, energia vaegus
- ☑ Unehäired
- ☑ Isu ja kaalu muutused
- ☑ Agiteeritus või pidurdusseisund
- ☑ Valu

Kognitiivne defitsiit püsib ka depressiooni sümptomite taandudes

Toimetuleku halvenemine
(kontrollgrupiga võrdluses)



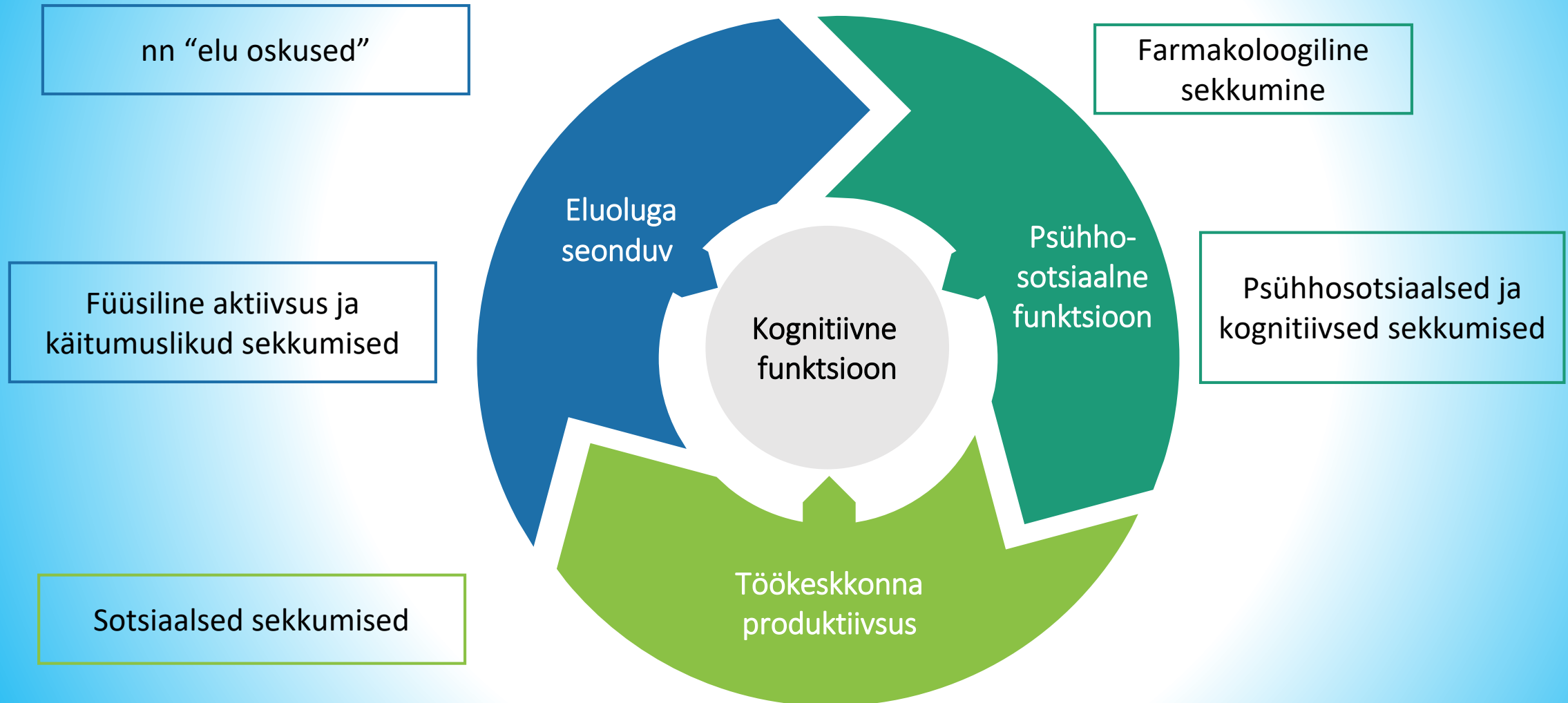
Isegi kui teised depressiooni sümptomid on taandunud esineb patsientidel tähelepanu, mälu ja täidesaatvate oskuste defitsiit

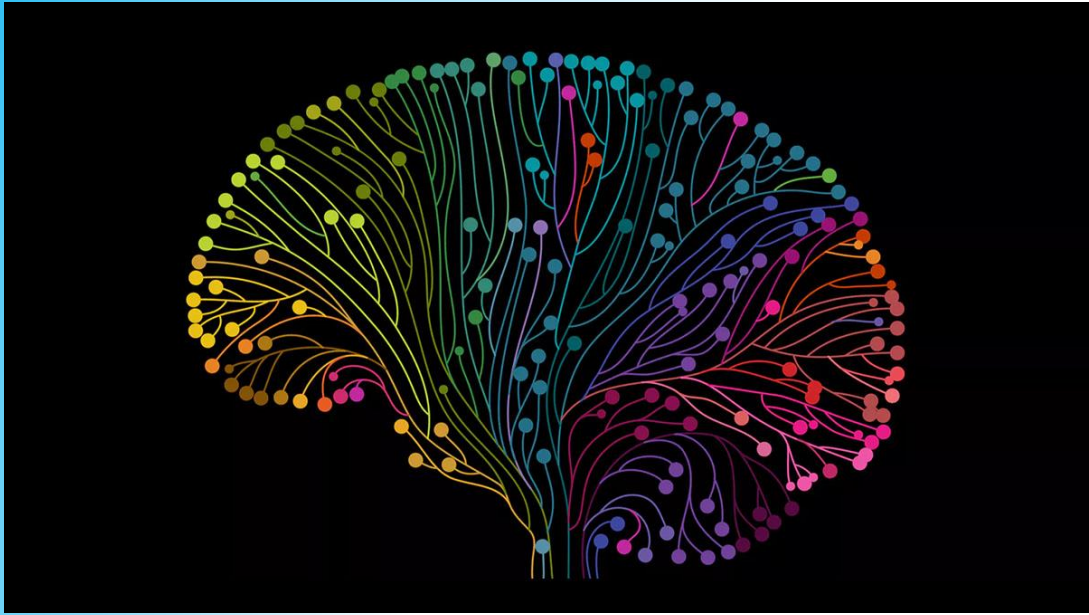
Meta-analysis of CANTAB studies in remitted patients with MDD (6 studies: 168 patients, 178 control individuals)
RVIP, Rapid Visual Information Processing; DMTS, Delayed Matching-to-Sample;
PRM, Pattern Recognition Memory; SOC, Stockings of Cambridge;
SWM, Spatial Working Memory; IED, Intra-Extra Dimensional Set-Shift;
CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; MDD, major depressive disorder

Ravi primaarne eesmärk – funktsionaalne paranemine!

- Vaadata depressiooni kui kognitiivset häiret
- Mõõdikupõhine käsitus fookuses
- Psühhosotsiaalne mõõde kui oluline faktor jääb tihti tähelepanuta

Kuidas efektiivselt ja multidimensionaalselt läheneda funktsionaalsuse parandamisele?





PEAK

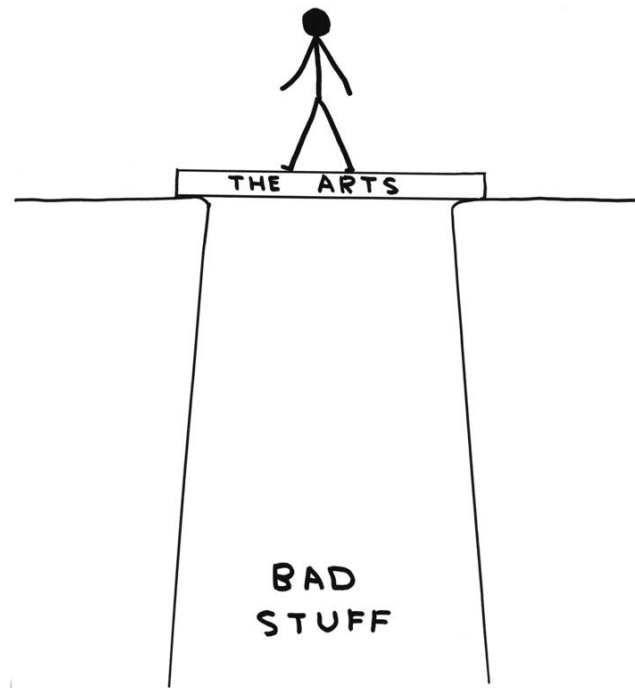
INTERACTIVE TOOL

THINC-it®

A new diagnostic resource for use in depression

A dark grey rectangular interface for the THINC-it tool. It features a central circular button with a multi-colored border and the text "BEGIN TEST". Surrounding this central button are several smaller, colorful circular icons: an orange double arrow, a purple question mark, a green bar chart, a blue line graph, and a pink mobile phone icon. In the top left corner, there is a faint geometric pattern of lines.

KUNST depressiooni vastu?



David Shrigley, *Arts Bridge*, for "Creative Health."
Courtesy of APPGAHW.



David Shrigley, *Culture Medicine*, for "Creative Health." Courtesy
of APPGAHW.



Patsiendikeskne lähenemine

- **Patsiendipoolsed faktorid:** Hinda, mis sümptomid on patsiendile prioriteetsed. Kontrolli, kas antud raviskeem adresseerib kõiki, osa või mitte ühtegi nendest prioriteetidest
- **Ravi faktorid:** Kui suur on antud ravimi potentsiaal toimida residuaalsetele sümptomitele, vastus varasemale ravile, valikuvõimalused ravi vahetamiseks, augmenteerimiseks, et parandada ravitulemust

Kuidas mõista paranemist - patsiendi perspektiiv

Kõige olulisemad faktorid patsiendi vaatevinklist

1

Optimism, enesekindlus
– positiivne
ellusuhtumine

2

Agasi “normaalse enda”
juurde

3

Tagasi endise
funktsionaalse
võimekuse juurde

4

Tunnen, et suudan oma
emotsioone hallata

5

Täisväärtuslikud pere ja
lähisuhtes

6

Depressiooni
sümptomite
puudumine

Antidepressiivse ravi ootused

ARSTI top 10

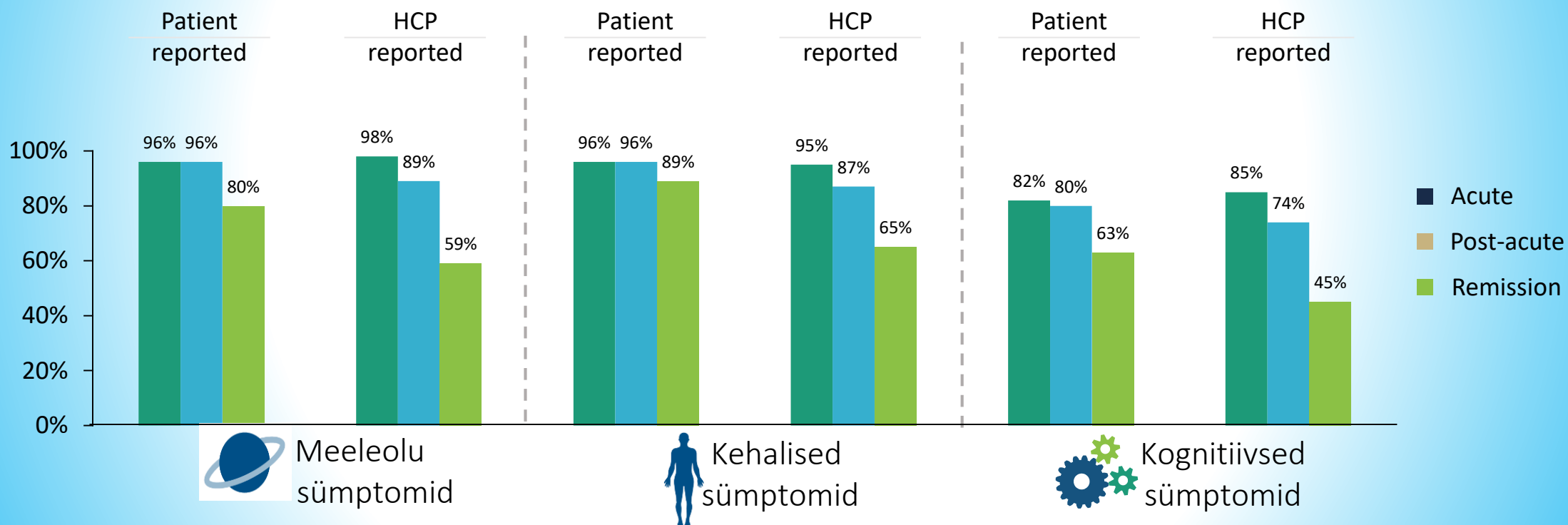
Negatiivsed tunded: deprimeeritud meeleolu, ärevus
Lootusetus
Huvi ja rõõmu kadumine meelsates tegevustes
Sotsiaalelu puudujäägid/hiobidest kõrvale jäämine
Energia puudus, väsimus
Kui rahul Sa endaga oled?
Kui palju sa naudid elu?
Sümptomid on seganud tööd teha
Kas elul on mõte/tähendus?
Kui rahul Sa oled oma lähedussuhetega?

Patsiendi TOP 10

Kas elul on mõte/tähendus?
Kui palju sa naudid elu?
Kui rahul Sa endaga oled?
Kuidas Sa oled suutnud keskenduda?
Negatiivsed tunded: deprimeeritud meeleolu, ärevus
Energia puudus, väsimus
Nukker meeleolu, lootusetus, deprimeeritud olek
Enesekindel tunne
Kui rahul Sa oled oma lähedussuhetega?
Aktiivne olemine

Arstid hindavad patsiendi sümptomeid kergemaks kui patsiendid ise, eriti esimeses paranemisfaasis ning remissioonis kõige kolme sümptomite klassi suhtes

Patient- and HCP-reported patient cases experiencing mood, physical and cognition symptoms (%)



Q15 (Patient): Which symptoms are you currently experiencing during this phase of depression? Base (Patients): Acute n=425; Post-acute n=793; Remission n=790

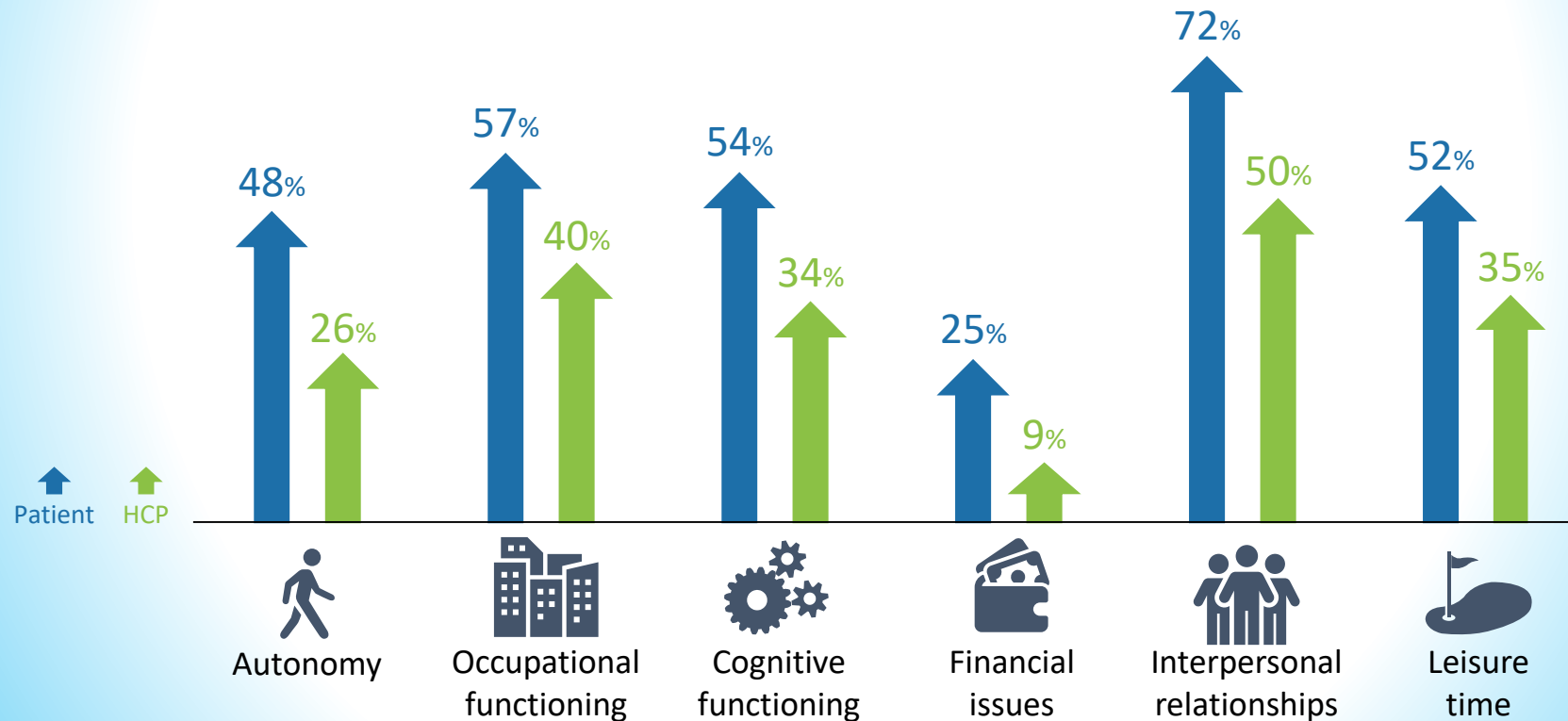
Q18/49/80 (HCP): Which symptoms did the patient experience during this phase of depression? Base (all HCP patient case records):

Acute n=1046; Post-acute n=1046; Remission n=1046

HCP, health-care professional

FAST küsimustik: arstid kipuvad oma patsientide sümptomeid alahindama

Difficulty experienced by patients:
% of patient and HCP patient case record responses selecting “SEVERE” difficulty
(all statements grouped into categories)



Q22 (Patient): To what extent are you experiencing difficulties with the following aspects during this phase of depression? Q27/58/89 (HCP): To what extent is the patient experiencing difficulties...? Base: All respondents FAST, Functioning Assessment Short Test; HCP, health-care professional

Hindamisepõhine lähenemine

61% of psühhiaatritest harva või mitte kunagi ei kasuta skaalaid

- Arstid peavad tihti “praktilisemaks” kogemuspõhist lähenemist
- Kahlevad skaalade valiidsuses
- Peavad skaalade kasutamist liiga akadeemiliseks
- Arvavad, et skaalad on lihtsasti manipuleeritavad
- “Liiga kontrollitud”
 - Ravijuhised, “kokaraamatu meditsiin”

What gets measured gets managed”

Peter Drucker

Mõõdetavat saab
prioritiseerida

Organisatsiooni pingutused
liiguvad tegevuste suunal
mida saab mõõta

Mida ei saa mõõta
arvatakse olevat ebaoluline

Antidepressant on efektifivsed depressiooni ravis!

Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis

Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa, Georgia Salanti*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes*

Summary

Background Major depressive disorder is one of the most common, burdensome, and costly psychiatric disorders worldwide in adults. Pharmacological and non-pharmacological treatments are available; however, because of inadequate resources, antidepressants are used more frequently than psychological interventions. Prescription of these agents should be informed by the best available evidence. Therefore, we aimed to update and expand our previous work to compare and rank antidepressants for the acute treatment of adults with unipolar major depressive disorder.



Lancet 2018; 391: 1357-66

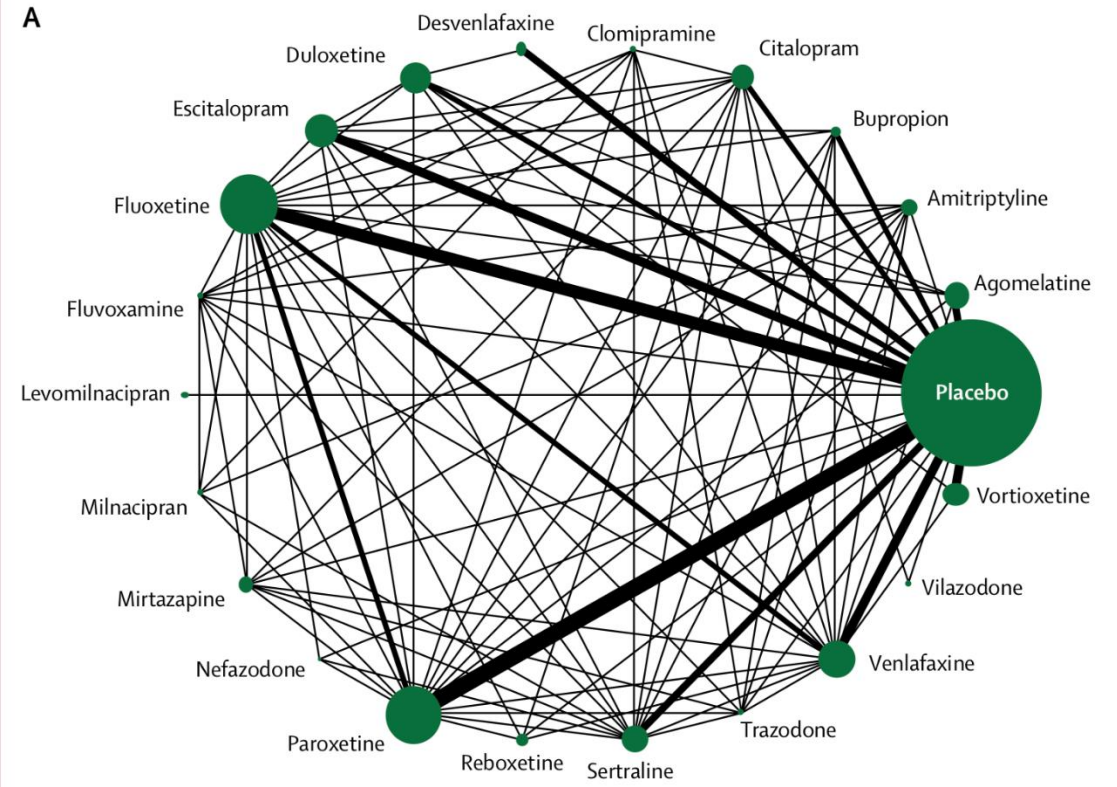
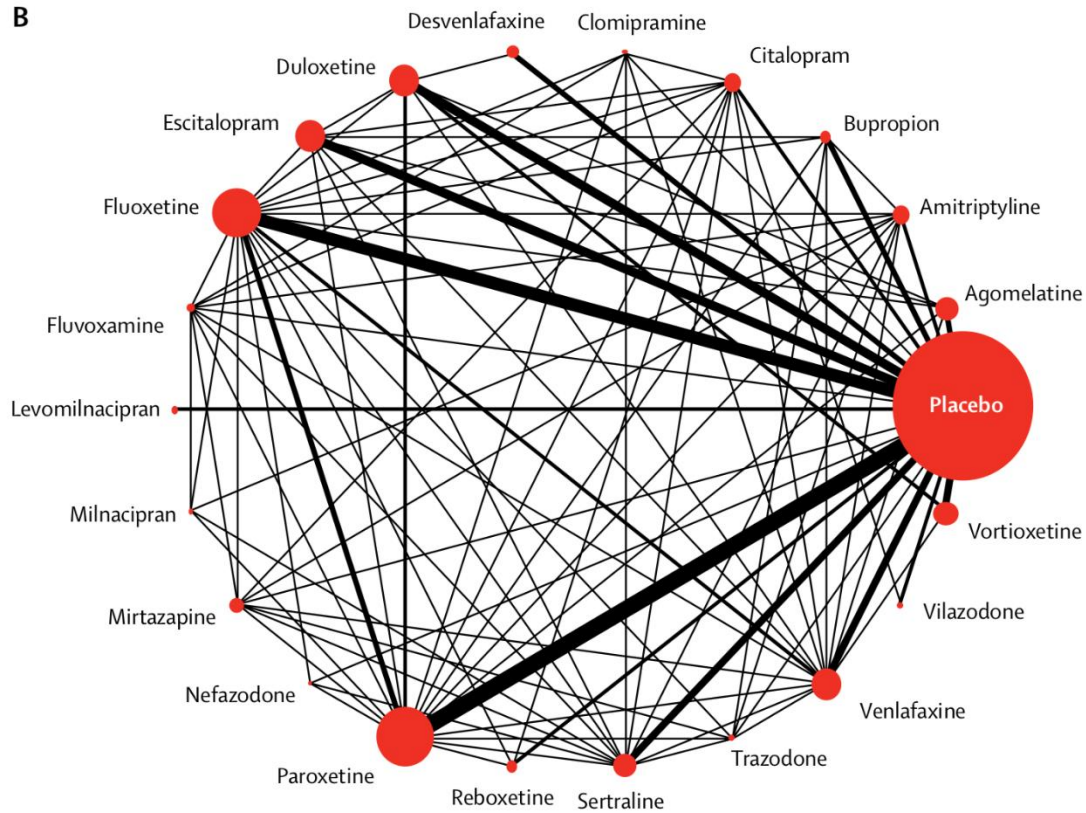
Published Online

February 21, 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

[S0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

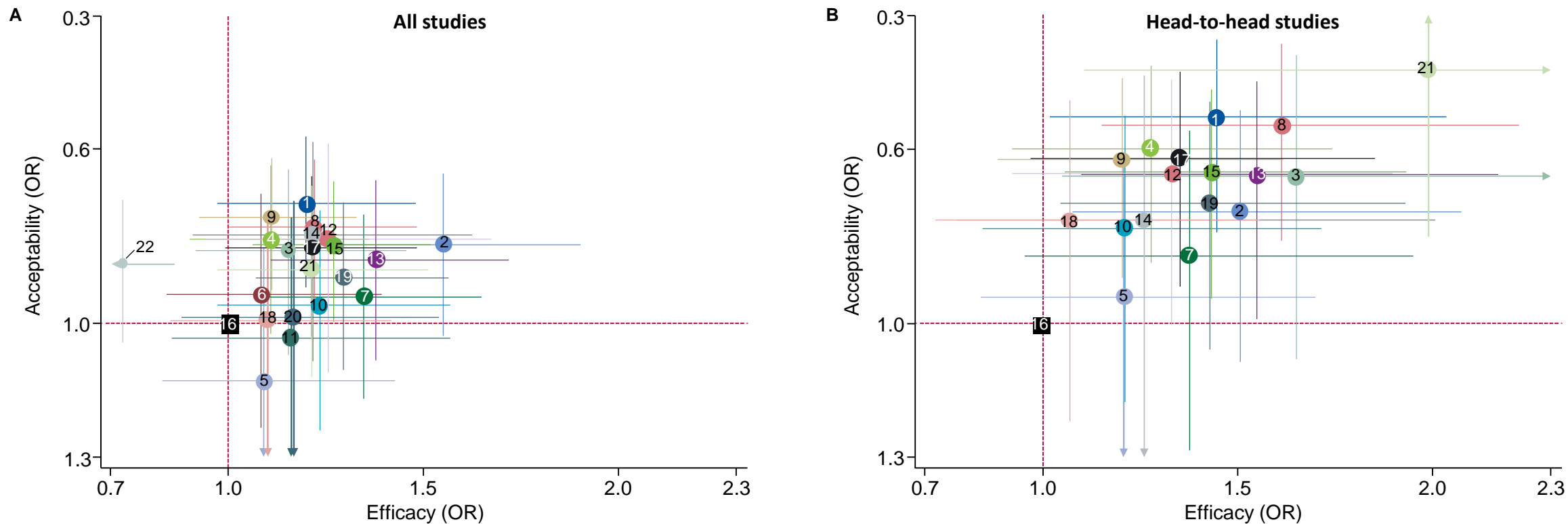
[S0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)



Cipriani A et al. Lancet 2018;391:1357-66

21 antidepressandi võrdlus taluvuse ja efektiivsuse osas

2-dimensional graphs showing efficacy and acceptability in all studies (A) and head-to-head studies only (B)



Data are reported as ORs in comparison to reboxetine, which is the reference drug. Error bars are 95% CrIs. Individual drugs are represented by different coloured nodes

Desvenlafaxine, levomilnacipran and vilazodone were not included in the head-to-head analysis because they had only placebo-controlled trials

1 = agomelatine; 2 = amitriptyline; 3 = bupropion; 4 = citalopram; 5 = clomipramine; 6 = desvenlafaxine; 7 = duloxetine; 8 = escitalopram;

9 = fluoxetine; 10 = fluvoxamine; 11 = levomilnacipran; 12 = milnacipran; 13 = mirtazapine; 14 = nefazodone; 15 = paroxetine;

16 = reboxetine; 17 = sertraline; 18 = trazodone; 19 = venlafaxine; 20 = vilazodone; 21 = vortioxetine; 22 = placebo

OR, odds ratio; CrI, credible interval

Kui patsient ei parane?

Küsi, mis on need 2–3 põhisümptomit, milles ootad muutust?

Mis on nendest omakorda tähtsaim?

Kas antud ravim adresseerib neid sümptomeid?

Väga tihti on otsuseks vaheta või alanda doosi ja augmenteerida

Augment vs Switch in Patients With Inadequate Response: Considerations

Considering Augmentation

When to consider^[a]

- Partial response (25% to 49%) in weeks 2 to 4 and therapy is tolerable

Potential benefits^[b]

- Build on current improvement
- Add drug that specifically addresses residual symptoms

Potential challenges

- New side effect profile

Considering Switching

When to consider^[a]

- No response (< 25%) in weeks 2 to 4 and/or therapy is intolerable

Potential benefits

- Increased opportunity for achieving remission^[b]

Potential challenges

- Need to proceed slowly to avoid drug-drug interactions^[b]
- New side effect profile

a. Kennedy SH, et al. *Can J Psychiatry*. 2016;61:540-560.

b. APA Guidelines, 2010.

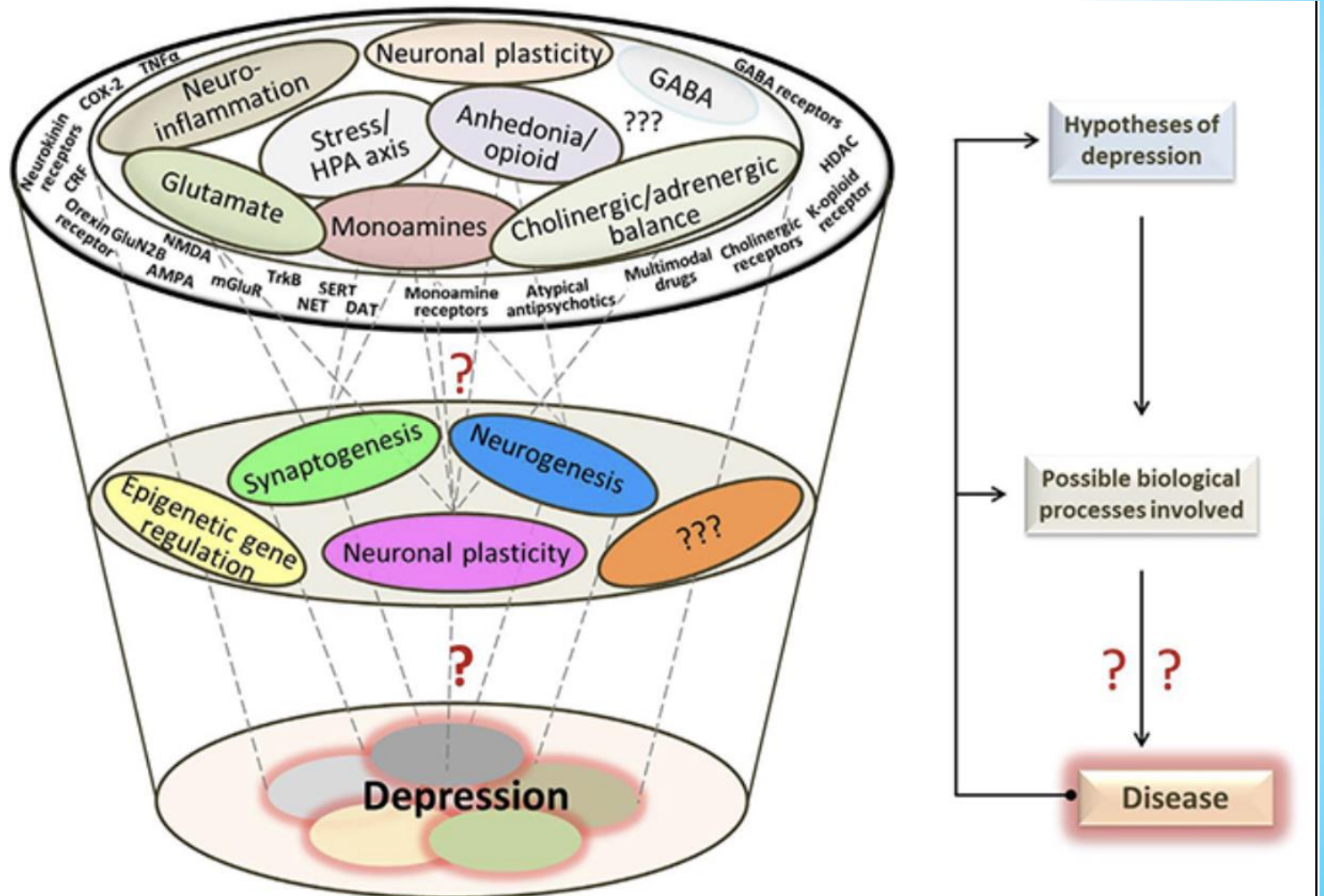
Augment vs Switch in Patients With Inadequate Response: STAR*D

Analysis of patients in STAR*D who failed to remit after initial treatment

- No significant difference between those who augmented (n = 269) or switched (n = 269) treatment in:
 - Likelihood of remission or response
 - Time to remission or response
 - QoL
- Suggestion of improved outcomes with augmentation in patients who:
 - Tolerate ≥ 12 weeks of initial treatment
 - Show partial response to initial treatment

Insufficient evidence to definitively support for augmentation vs switch; individual patient and treatment factors guide decision

Depressiooni hüpoteesid



Glutamaatergiline süsteem ja opioidisüsteem



- Arvestades glutamaadi rolli neuroplastilisuse ja mälu osas on mitmed uuringud suunanud oma tähelepanu glutamaatergilise süsteemi düsfunktsiooni uurimisesse (Murrough et al *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:472-486)
- Jätkuvad uuringud opioidisüsteemi rolli osas depressiooni etiopatogeneesis arvestades opioidretseptorite immunomoduleerivat funktsiooni (Lutz et al *Trends Neurosci.* 2013;36:195-206)

Ketamiin - jätkuvalt huviorbiidis

• Kas ketamiin on tuleviku klosapiin depressiooni ravis?

- Esimene ketamiini depressiooni uuring 2000. aastal (Berman RA et al Biol. Psych 2000)
- Uuringud ketamiiniga on näidanud kiiret antidepressiivset ja suitsiidmõtteid vähendavat toimet ravimresistentse depressiooniga patsientidel (Murrough et al Am J Psychiatry 2013)
- Ketamiin võib sobida ka säilitusraviks nt bipolaarse häirega patsientidele, kombinatsioonis meeleolu stabilisaatoritega ja psühhoteraapiaga (Chan et al 2018)
- Ketamini antidepressiivset toimet võivad vähendada bensodiasepiinid? (Andrade c et al J Clin Psychiatry 2017, Ford N et al Aust NZJ Psychiatry 2015, Frye MA et al J. Clin Psychopharmacol 2015)





KETAMIIN



- Väga mitmed platseebo-kontrollitud uuringud on kinnitanud ketamiini antidepressiivset löökefekti
- Ühekordne ketamiini infusioon 0.4- to 0.6-mg/kg (manustatuna i/v 30- 60 minuti jooksul) parandab oluliselt depressiivseid sümptomeid 40-60% patsientidest
- Efekt on märgatav 2-4h jooksul infusiooni järgselt ning kestab umbes 1 nädal
- 1/3 ravimresistentse depressiooni haigetest olid sümptomivabad 24h möödumisel esimesest infusioonist.

- Ketamiini raviefekt ei jää kestma ning enamik patsiente vajab 1-2 infusiooni nädalas esimesed 6-12 nädalat
- käesolevaga püütakse sõnastada pikaajalise ketamiini teraapia standardeid
- Ravi kõrvaltoimena esineb 50% patsientidest vahetult infusiooni järgselt eufooriat ja dissotsiatiivseid sümptomeid. Tipnedes 40 minutil, ning taandudes järgneva 30-45 min jooksul
- Oluline sõltuvuspotentsiaal - krooniline suuremate doosides ketamiini kasutamine on seotud neurotoksilisuse, kognitiivse kahjustuse ja tsüstiidiga
- Vajalikud on pikemaajalised RCT, et kaaluda, kas püsiv ketamiini tarvitamine kaalub üle sellega kaasnevad riskid
- APA hoiatab klinitsiste hoolikalt kaaluma patsiendi depressiooni raskust, anamneesi ning kiire vastuse olulisust enne ketamiini ravi alustamist
- Kaaluda ketamiini suitsiidohtlikel patsientidel kiire efekti saavutamiseks muu AD ravi kõrval

Sanacora G et al *JAMA Psychiatry*. 2017;74:399-405
Wilkinson ST, et al. *Am J Psychiatry*. 2018;175:150-158.

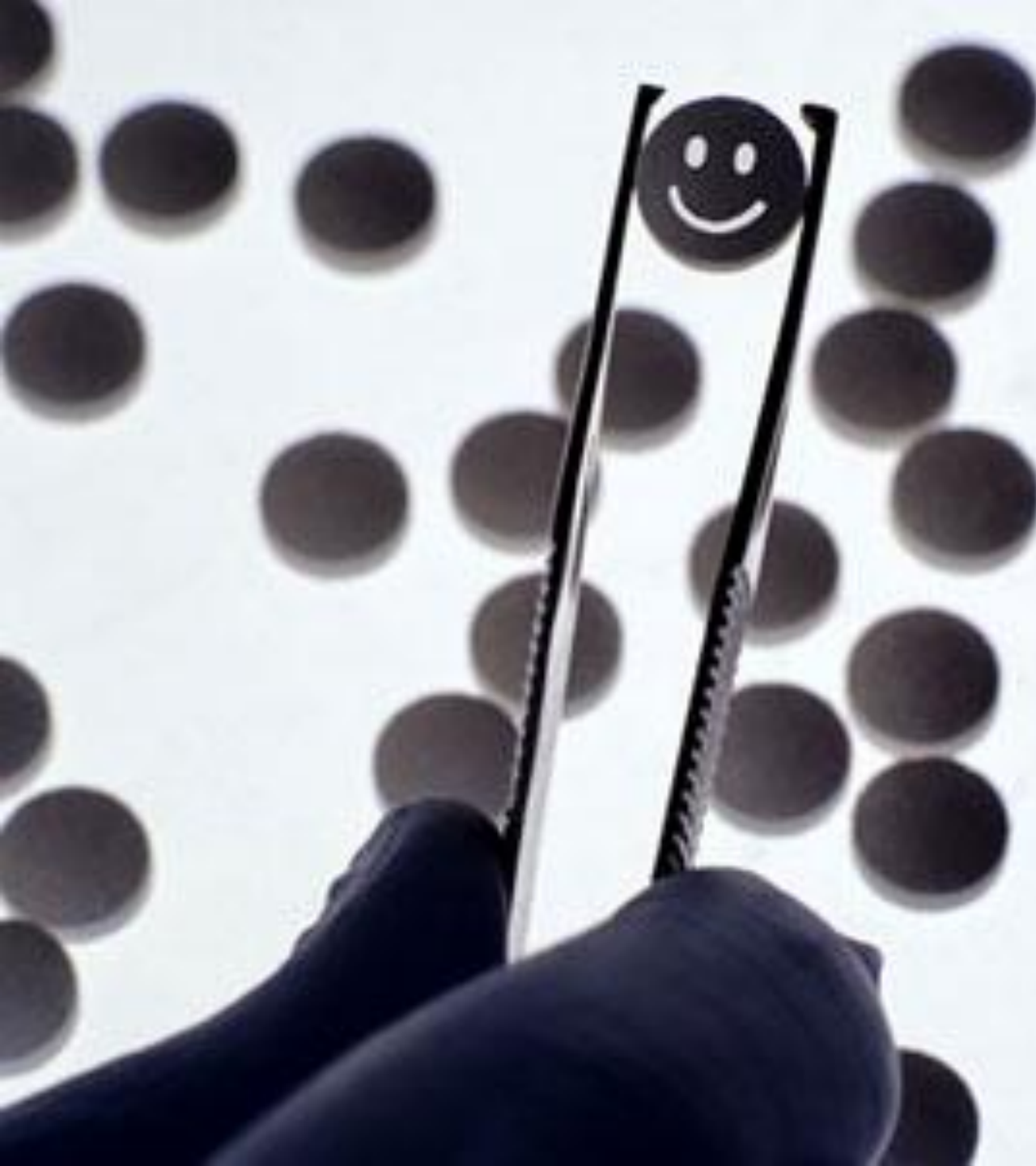
Murrough JW et al *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:472-486

Thase ME et al *CNS Spectr*. 2017;22:39-48.




Esketamine

- Ketamiini *S*-enantiomer, suurem afiinsus NMDA retseptorile
- Intranasaalset esketamiini on uuritud augmenteeritava preparaadina ravimresistentse depressiooni ravis ja suitsiidmõtete vähendamises
- Enamlevinud kõrvaltoimena esines pearinglus, peavalu ning mööduvad dissotsiatiivsed sümptomid ja vererõhu tõus



Rapastinel/GLYX-13

- Rapastinel on partsiaalne funktsionaalne NMDA retseptori agonist (glütsiini site)
- Prekliinilistes uuringutes leiti, et rapastinellil oli väga kiire antidepressiivne toime ja neuroplastilisust stimuleeriv toime
- Raviefekt kestis keskmiselt 1 nädal
- Kõrvaltoimena ei täheldatud sedatsiooni, dissotsiatiivseid sümptomeid ja muid psühhomimeetilisi toimeid
- Antud ravimit uuritakse ravimresistentse depressiooni adjuvantravimina

A glass of water being poured into it, with water droplets on the surface.

Liitium: Uus
vana
imeravim

[NY Times Sunday](#)

Should We All Take a Bit of
Lithium?

By ANNA FELS

SEPT. 13, 2014

- Studies on the potential anti-suicidal effects of lithium as a trace element in drinking water Lewitzka *et al.* *International Journal of Bipolar Disorders* 2015
- Could Lithium in Drinking Water Reduce the Incidence of Dementia? John J et al *JAMA Psychiatry* August 23, 2017
- A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts Dell'Osso et al *Neuropsychiatry Dis Treat* 2016
- Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence Vita et al *Int Clin Psychopharmacol* 2015

Happiness is a state of mind.

