

Kas antidepressandid on toimetud ravimid?

Väino Sinisalu – EA peatoimetaja

„Eestis müüakse kümnete miljonite eest kasutuid antidepressante“ väideti Postimehe 2008. a 28. veebruari artiklis. Autor toetus 2008. a veebruarikuus avaldatud artiklile ajakirjas PLOS Medicine, kus Suurbritannia Hulli ülikooli teadlased jõudsid antidepressantide toimest avaldatud artiklite metaanalüüsil järeldusele, et antidepressantide toime depressiooni ravis ei erine oluliselt platseebo toimest, seda isegi raske depressiooni korral. See uudis on tekitanud nõutust nii arstide kui ka patsientide hulgas. On siis tõepoolest antidepressandid kasutud ravimid, nagu väidab ajaleht?

Probleemi üle arutlesid psühhiaatriaprofessor **Veiko Vasar**, farmakoloogiaprofessorid **Aleksander Žarkovski** ja **Lembit Allikmets** ning perearst **Pille Ööpik**. Arutelu juhtis ja väljaõeldud mõtted pani kirja peatoimetaja **Väino Sinisalu**.

RHK 10 järgi klassifitseeritakse unipolaarne depressioon alajaotuste F32 (depressiooni episood) ja F33 (korduv depressioon) järgi. Erineva raskusastme ja kestusega depressiooniepisoodide esineb samuti bipolaarse häire korral (F31). Korduva lühiajalise depressiooni (F38.10) korral esinevad mõnepäevased olulise raskusastmega depressiooniepisoodid ja üksikuid depressioonisümptomeid võib kaasuvana esineda kõigi psühhikahäirete korral.

Nii RHK-10-s kui ka DSM-IV-s eristatakse korduvast depressioonist (F33) depressiooni episoodi (F32), sest esmase episoodi korral pole võimalik kindlalt eristada unipolaarset depressiooni bipolaarsest häirest (F33). RHK-10-s eristatakse depressiooni raskusastmeid järgmiselt: kerge depressioon; mõõdukas, raske depressioon psühhootiliste sümptomitega; raske depressioon psühhootiliste sümptomitega; kerge depressioon somaatiliste sümptomitega; kerge depressioon somaatiliste sümptomitega; mõõdukas depressioon somaatiliste sümptomitega; mõõdukas depressioon somaatiliste sümptomitega.

Depressiooni kõige tüüpilisemad sümptomid RHK-10 järgi on meeleolu langus, huvi ja elurõõmu kadumine ning suurenenud väsitavus. Lisasümptomitena võivad esineda a) tähelepanu ja kontsentratsioonivõime alanemine, b) alanenud enesehinnang ja eneseusaldus, c) süü- ja väärtusetusetunne, d) trööstitu ja pessimistlik suhtumine tulevikku, e) enesekahjustuse- või suitsiidimõtted, f) häiritud uni, g) isu alanemine. Meeleolu muutust neil haigetel võivad maskeerida lisanduvad nähud: kõrgeenenud ärrituvus, alkoholi liigtarbimine, teatraalne käitumine, varem esinenud foobsete või obsessiivsete nähtude ägenemine või somatoformsed häired. Depressiooni (F32, F33) saab diagnoosida, kui kirjeldatud sümptomid on kestnud vähemalt kaks nädalat, välja arvatud raske depressioon, mille korral ei ole episoodi kestusel tähendust.

Depressiooni riskiteguriteks peetakse selle haiguse esinemist teistel perekonnaliik-

metel, traumeerivaid elusündmusi varases lapsepõlves, negatiivsete elusündmuste kuhjumist, isiksuse predispositsiooni, pikaagest töötust, madalat sotsiaal-ökonomilist seisundit, abielulahutust, lesestumist, alkoholi ja narkootikumide tarvitamist ehk tegureid, mis põhjustavad distressi või vähendavad stressiga toimetuleku võimet. Depressioon kujuneb sagedamini naistel ja ükski elavatel inimestel, samuti pärast sünnitust.

Depressioon oma mitmesugustes eri vormides esineb hinnanguliselt 5–10%-l ning kliiniliselt olulise raskusega depressioon (*major depression*) ca 5–6%-l rahvastikust.

Sagedasti assotsieerub depressioon ka teiste psüühikahäiretega: ärevushäired, posttraumaatiline stressihäire, paanikahäire, sotsiaalfobia, alkoholisõltuvus. Ka rasketele orgaanilistele haigustele (südamehaigused, diabeet, HIV, Parkinsoni tõbi jt) kaasub sageli depressioon.

Depressiooni patogeneesi ja neurogeensete põhjuste selgitamine on käinud koos mitmesuguste psühhotroopsete ravimite väljatöötamise ja kasutusse võtmisega. Siiski ei ole depressiooni kujunemise neurokeemilised alused praeguseni lõplikud selged.

Esimesed praeguseni kasutusel olevad nn I põlvkonna **tritsüklilised antidepressandid** – imipramiin, amitriptüliin, nortriptüliin jt – jõudsid kliinilisse kasutusse 1960. aastatel. Nende toimetehhanismist lähtuvalt said valitsevaks monomiinide (noradrenaliin, serotoniin, dopamiin) suhtelise puudulikkuse hüpoteesid depressiooni tekkes. Esmalt arendati välja depressiooni kujunemise noradrenergiline hüpotees, mis on tänaseni aktuaalne ja põhineb oletusel, et depressiooni korral on tegu aju eri struktuuride noradrenergilise kooskõlastuse häirega. 1960. aastate teisest poolest hakkas järjest enam kogunema andmeid serotoniini võimendavast toimest mandeltuuma, eesmise hüpotalamuse ja prefrontaalse ajukoore funktsioonidele. Serotoniini toime käitumisele väljendub ärevust vähendava, antiagressiivse ja und soodustava efektina. **Serotoninergilised (selektiivselt serotoniini**

tagasihaaret pärssivad) antidepressandid (SSRI) – tsitalopraam, esitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertaliin – on nüüdisajal enam kasutatavad antidepressandid depressiooni ravis, sest nende puhul on oluliselt vähem ravi piiravaid kõrvaltoimeid võrreldes tritsükliliste antidepressantidega.

Viimasel kümnendil on kliinilise kasutusse võetud ka **mitmetoimelised antidepressandid (SNRI)**, mis pärssivad selektiivselt nii serotoniini kui ka noradrenaliini tagasihaaret või noradrenaliini ja dopamiini tagasihaaret (**bupropioon**) ning suurendavad nende aju virgatsainete kontsentratsiooni suuraju neuronite sünapsites. SNRIdest on enam kasutamist leidnud venlafaksiin ja duloksetiin. Nende selektiivsus serotoniini ja noradrenaliini neuroonaalse kontsentratsiooni suurendamisele on erinev: duloksetiinil 1 : 10 ja venlafaksiinil 1 : 30.

Kuna depressiooni ravi on üldiselt pikaajaline, on väga oluline arvestada antidepressantide **kõrvaltoimeid**.

Tritsüklilistel antidepressantidel on tugev kolinolüütiline ja adrenergiline toime. Seetõttu võivad nende ravimite kasutamisel kujuneda südame rütmihäired ja hüpoteensioon, sedaeritiolemasolev kardiovaskulaarse haigusega patsientidel. Ettevaatlik tuleb olla ka nende ravimite määramisel eakatele ning mitmete haiguste korral on nende kasutamine välistatud. Kuna depressiooniga patsiendid võivad olla suitsiidiohtlikud ja nende ravimite suurte dooside manustamisel võib kujuneda südameseiskus, tohib neile patsientidele tritsüklilisi antidepressante välja kirjutada vaid väikestes kogustes või eelistada vähem ohtlikke antidepressante.

Serotoniini tagasihaaret pärssivate ravimitel on teadaolevalt vähe ohtlikke kõrvaltoimeid ja nad on hästi talutavad ka pikaajasel kasutamisel.

Nii serotoniini kui ka noradrenaliini tagasihaaret pärssivatel ravimitel võib olla ebasoovitav toime südame-veresoonkonna talitlusele: nad tekitavad eelkõige arteriaalset hüpertensiooni. Seda on täheldatud eelkõige venlafaksiini ordineerimisel.

Kliinilises praktikas on ilmnenud, et kuni 25% depressioonihageid ei parane esimese valiku preparaati kasutades. Võimalik, et osa haiged on ka primaarselt antidepressantide suhtes resistentsed. Seepärast tuleb igale haigele leida talle sobiv ravim. See on aeganõudev, kuna antidepressandi toime ilmneb tavaliselt 2–3 nädala pärast ning puuduvad bioloogilised ja psühholoogilised näitajad, mis võiksid anda kindlaid juhiseid sobiva antidepressandi valikuks. Kui selgub, et määratud ravim ei anna 3–4nädalase kasutamise järel raviefekti, tuleb kaaluda preparaadi vahetamist. Kaaluda tuleb ka kasutatava ravimiannuse suurendamist.

Ei ole kindlalt tõestatud andmeid SSRI või SNRI toimega ravimite tõhususe erinevuste kohta kerge või mõõduka depressiooni ravis. Üksikud uurimused viitavad sellele, et raskema depressiooni korral võiks mitmetoimelistest preparaatidest enam kasu olla kui SSRIde kasutamisest.

Depressiooni ravi ja õige ravimi valik on keeruline seetõttu, et ei ole teada selle haiguse bioloogilisi markereid. Haiguse diagnoosimine ja ravitoime hindamine põhineb patsiendi kaebustel ja psüühilise seisundi hinnangul. Eestis diagnoosivad ja ravivad depressiooni kõige sagedamini perearstid (60% juhtudest), järgnevad psühhiaatrid, harvem määravad ravi neuroloogid.

Rahvusvahelise uuringu PREDICT raames, kus osales ka Eesti, ilmnes, et ligi 24%-l meie perearsti patsientidest oli esinenud depressiooniilminguid viimase 6 kuu vältel ja 15%-l oli see olnud viimase kuu jooksul. Enamasti diagnoositi neil depressiooni rasket või keskmise raskusega vormi. Oluliselt sagedamini ilmnes depressioon patsientidel, kel oli mõni pikaajaline haigus või puue. Samas oli vaid 3,5%-le depressiooniilmingutega patsientidest määratud antidepressante.

Depressiooni ravis on lisaks antidepressantidele kindlasti vajalik haige nõustamine, psühholoogiline toetamine ja elustiili korrigeerimine (eelkõige füüsilise aktiivsuse suu-

rendamine). On andmeid, et õigest psühhoterapiast võib depressiooni ravis olla kasu, siiski saab psühhoterapia olla tõhus ainuvõimalikuna vaid haiguse kergemate vormi puhul.

Ravivõimaluste valikul meie oludes tuleb silmas pida, et meil ei ole piisavalt vastava kompetentsusega psühhoterapeute. Pealegi on psühhoterapia kallis, kindlasti kallim kui ravimine medikamentidega. Medikamentoose ravi määramisel on oluline jälgida, et see oleks piisava kestusega – kuni 6 kuud, raskema depressioonivormi korral ka kauem.

Arvestada tuleb ka seda, et kuni 50%-l depressioonihageitest võib depressiooni episoodid korduda. Seepärast soovitatakse neile patsientidele, kel on korduvad depressiooni-episoodid, ravi jätkata veel 6 kuu vältel pärast sümptomite möödumist, eriti raskemate depressiooniepisoodide korral. Pikaajaline ravi antidepressantidega tuleb üldjuhul lõpetada aegamööda, vähendades järk-järgult annust.

Eestis on viimastel aastatel erinevate psüühiliste häirete korral hakatud sagedamini ordineerima mitmesuguseid anksiolüütikume, eelkõige bensodiasepiine. Üks võimalik põhjus on selles, et võrreldes antidepressantidega avaldub bensodiasepiinide toime häirivatele ülemäärase ärevuse sümptomitele kiiresti ja patsiendid on neid sagedamini nõus kasutama, sest enesetunne paraneb nende toimele kiiresti. Püsib aga oht, et bensodiasepiinid tekitavad ravimisõltuvust, eelkõige psühholoogilist laadi, kuid depressiivsed häired ning püsivad ärevushäired nende toimele tegelikult ei leevendu. Võib kindlalt väita, et Eestis ordineeritakse antidepressante põhjendamatult vähe. Ravimi ameti andmeil ordineeriti Eestis antidepressante 1000 inimese kohta 14, põhjamaades aga 45–65 päevadoosi.

Depressiooni saab käsitleda analoogselt arteriaalse hüpertensiooniga: tuleb leida haigele sobiva klassi ravim, kasutada seda adekvaatses annuses, mõnikord kombineerida erinevaid ravimeid. Raksematel juhtudel peab ravi sageli kestma aastaid.

Võttes kokku arutelul räägitu, tuleb rõhutada järgmist:

1. **Depressioon on tõsine inimese elukvaliteeti ja toimetulekut häiriv haigus, mille levimus Eestis suureneb.**
2. **Eestis on antidepressandid alakasutatud ning depressioon aladiagnostitud.**

3. **Antidepressandid on tõhusad ravimid depressiivsete häirete ravis, kuid neid tuleb kasutada sobivas annuses piisavalt pika aja jooksul. Sageli osutub vajalikuks proovida, milline ravim on patisendile sobivaim.**

eestiarst@eestiarst.ee

KIRJANDUS

1. Psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK-10. Tartu: Tartu Ülikool; 1995.
2. Allikmets L. Farmakoloogiateadus närvi- ja vaimuhaiguste selgitamisel. Eesti Teaduste Akadeemia Aastaraamat XII (39). Tallinn: Eesti Teaduste Akadeemia; 2007.
3. Aluoja A, Ööpik P, Kalda R, jt. Depressiooni esinemine perearstide patsientidel. Eesti Arst 2006;85(12):811–6.
4. Stahl SM, Grady MM, Moret C, et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. CNS Spectr 2005;10:732–47.
5. Postimees, 28.02.2008.