

Depressiooni ravi kognitsioonihäirega patsiendil

Ülla Linnamägi – TÜ Kliinikumi närvikliinik, Elva Haigla

Kognitsioonihäirega patsientidega tegelevale spetsialistile on mõnikord väljakutseks ära tunda, kas kerge häirega patsiendil esineb ka depressioon või on kognitsioonihäire põhjuseks hoopiski depressioon. Osa sümptomeid nende häirete korral kattuvad: tahteaktiivsuse muutused, sotsiaalsest tegevusest eemale hoiduma hakkamine, une- ja toitumistavade muutus, apaatsus või agiteeritus. Samuti ei pruugi kognitsiooniprobleemiga ja häiritud eneseväljendusega inimesed osata oma sümptomeid kirjeldada või siis ei saa ka ise oma tunnetest aru. Depressiooni korral on mäluhäire kaebus küllaltki sagedane, kuid tegelikult võib see osutada pigem tähelepanuhäireks ja keskendumisraskuseks või oma võimekuse alahindamiseks.

Seda keerulisem on teha ravimiuringuid, tõestamaks, milline antidepressant on sellel haigete rühmal tõhus. Teada on, et neurodegeneratiivsete haiguste puhul on depressioon sagedane sündroom. Suurel protsendil juhtudest esineb patsiendil näiteks Alzheimeri tõve kulus mõnel perioodil depressiivsust (keskmiselt 50%-l) (1), samuti on Parkinsoni tõve puhul depressioon paljudel juhtudel sagedane kaas-sümptom.

DEPRESSIOONI RAVI KOGNITSIOONIHÄIREGA PATSIENDIL

Vaatamata eelmainitud kitsaskohtadele tehakse siiski uuringuid antidepressiivse ravi tõhususe tõestamiseks dementsussündroomiga, k.a Alzheimeri tõvega patsientidel. Kui antidepressantide ravimiuringute eelmised metaanalüüsid

on näidanud, et piisavalt pole tõestatud ühegi antidepressandi toime Alzheimeri tõve korral ja ilmnunud on pigem kõrvaltoimed, siis viimases seni ilmunud 25 uuringu analüüsis selgus, et nii sertraliinil kui ka mirtasepiinil võib olla väga kerge antidepressiivne positiivne toime. Seni kasutusel olnud antidepressantidel pole aga dementsusega patsientidel siiani suudetud tõestada kognitsiooni parandavat toimet (2).

Vortioksetiinist

Antidepressantide nimekirja astus umbes 10 aastat tagasi vortioksetiin, mille Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviamet 2013. aastal kinnitas depressiooni uue ravimina. Sel ravimil leiti ka kognitsiooni parandav toime, aga näidustusena seda ei kinnitatud, kuigi uuringutes oli sedastatud kõrgemat vaimutegevust soodustav toime.

Vortioksetiini toimemehhanism pole ühene, ta toimib mitmetesse serotoniini toimet tugevdavatesse protsessidesse, samuti on sellel neurodegeneratiivse haiguse korral esinevate virgatsainete häirete puhul soodne toime, kuna ravim suurendab atsetüülkoliini ja dopamiini toimet. Täpsemalt on vortioksetiini toimemehhanism seotud otsese serotoniinergilise retseptori aktiivsuse modulatsiooniga ja serotoniini transportija pärssimisega (3). Ravim ei sekku meeololu regulatsiooni ja kognitiivsetesse protsessidesse mitte ainult serotoninergilises süsteemis, vaid toimib ka noradrenaliini, dopamiini, histamiini, atsetüülkoliini ning gamma-aminovõihappe ja glutamaadi süsteemidesse. See multimodaalne sekkumine erineb seni enim kasutatud selektiivsete

serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ning ka serotoniini ja noradrenaliini süsteemi reguleerivatest antidepressantidest. Seega on sel lisaks meeololu regulatsioonile ka anksiolüütiline ja kognitsiooni parandav toime (4).

Ravi vortioksetiiniga vähendab lisaks depressioonile ka kognitsioonihäiret

Kirjutise põhieesmärk on tutvustada ühte viimastest ravimiuringutest (5), mis keskendus kerge dementsussündroomi staadiumis patsientide antidepressiivsele ravile vortioksetiiniga. Tegemist oli 4. faasi uuringuga, kus hinnati vortioksetiini tõhusust ja talutavust depressiooni vähendamisel ja kognitsiooni parandamisel, igapäevases hakkamasaamises ja elukvaliteedis 12nädalase ravi vältel. Uuringus osalesid 55–85aastased patsiendid, kellel oli esimest korda diagnoositud depressioon, mis oli alanud enne 55. eluaastat, ning kellel kaasnes algstaadiumis dementsussündroom, mis oli diagnoositud üle 6 kuu enne uuringusse kaasamist. Vaimse seisundi lühiauringu (MMSE-2, *mini mental state examination-2*) skoor oli patsientidel 20–24. Depressiooni hinnati MADRSi (*Montgomery-Åsberg depression rating scale*) alusel, see oli ka uuringu esmane tulemusnäitaja.

Tulemustest nähtub, et vortioksetiin annuses 10–20 mg päevas (algannuses 5 mg päevas ühe nädala jooksul) tõi ilmsiks vortioksetiini tõhususe: depressiooni sümptomid vähenesid ja kognitiivne toimimine paranes patsientidel, kellel oli depressiooni ja kaasneva kerge dementsussündroomi diagnoos. Samuti oli ravim hästi talutav. Alates

teisest ravikuust sai 50% patsientidest ravimit annuses 20 mg päevas. Oluline depressiooni paranemine ilmnes alates esimesest ravinädalast ($p < 0,0001$). 12. ravinädalaks oli 36% patsientidel MADRSi skoor paranenud $\geq 50\%$, 17%-l oli depressioon remissioonis.

Kognitiivse võimekuse hindamiseks kasutati DSSTd (*digit symbol substitution test*), mis hindab kognitiivseid võimeid numברי ja sümboli asendamise võimekusele toetudes. Selle alusel ilmnes kliiniliselt oluline kognitsiooni paranemine 3 kuu möödudes ravi algusest ($p < 0,0001$). Vaimset võimekust, s.o verbaalset õppimist ja mälu hinnati veel RALVTga (*ReyAuditory Verbal Learning Test*). Mälu paranes RAVLT skaala andmetele toetudes alates 4. ravinädalast ja ka edaspidi uuringu käigus, eriti selle hilisema meenutamise alaskaala ($p < 0,005$) ja äratundmise skaala ($p = 0,0005$) alusel hinnates. Patsiendid ise pidasid oma mälu paranemist oluliselt paranenuks, paljude patsientide puhul jõuti hinnangust „väga halb“ hinnangueni „rahuldav“ 3 kuu möödudes ravi algusest.

Depressiooni vähenemine viis elukvaliteedi olulise paranemiseni, mis pärast neljandat ravikuud hinnati kliiniliselt oluliseks ($p < 0,0001$). Patsientidel paranes oluliselt ka igapäevane toimimine ($p < 0,0001$) (5).

See ei ole ainus uuring, milles on tõestatud vortiooksetiini tõhusust dementsussündroomiga haigete kognitsiooni ja depressiooni para-

nemisel. Cumbo ja kaasautorite läbiviidud avatud ülesehitusega uuringus selgus, et Alzheimeri tõve haigetel (MMSE keskmine üle 20), kes said vortiooksetiini 6 kuu vältel tavaravi tingimustes, ilmnes nii depressiivsete sümptomite kui ka kognitsiooni kliiniliselt oluline paranemine, samuti kinnitati kognitsiooni paranemine neuropsühholoogilisel hindamisel ning ravim oli kõrvaltoimeid arvestades hästi talutav (6).

On ilmunud ka juhuslikustatud platseeboga võrreldud 3kuise ravimiuuringu tulemused, kus Alzheimeri tõve diagnoosiga patsientidel, kellel kaasnes ka depressiooni diagnoos, ei leitud depressiooni ega kognitsiooni statistiliselt olulist paranemist. Selles uuringus osalesid aga raskema dementsussündroomiga patsiendid (keskmiselt oli uuringus patsientide MMSE skoor 14 punkti võimalikust 30st) (7).

Lisaks Alzheimeri tõvele on uuritud vortiooksetiini tõhusust ka teise neurodegeneratiivse haiguse – Parkinsoni tõve – korral. Juba 3kuise ravi järel paranesid vortiooksetiinraviga nii depressiooni ilmingud kui ka kognitsioon, vähenesid apaatia ja väsimus (8).

KOKKUVÕTE

Seega võib praegustele andmetele toetudes kaaluda ravi vortiooksetiiniga neil kognitsioonihäirega kulgevate neurodegeneratiivsete haigustega patsientidel, kellel kaasnevad ka depressioonisümptomid. Lisatoimena võiks oodata ka vaimse

võimekuse paranemist. Rangetele standarditele vastavaid uuringuid on sellel haigete rühmal keeruline korraldada, aga need on siiski kavandamisel, et veelgi kindlamalt saaks aluse panna vortiooksetiini soovitamisele kerges staadiumis dementsussündroomiga haigetele, eriti haiguse kergemas staadiumis. Andmeid vaadates võiks kaaluda vortiooksetiini annuse suurendamist võimalusel 20 mg-le päevas, et saavutada parim ravitoime nii mäluhäire kui ka depressiooni vähendamisel.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Leung DKY, Chan WC, Spector A, Wong GHY. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021;36:1330–44.
2. He Y, Li H, Huang J, Huang S, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2021;35:901–9.
3. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011;54:3206–21.
4. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015 145:43–57.
5. Christensen MC, Schmidt SM, Grande I. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and early-stage dementia: The MEMORY study. *J Affect Disord* 2023;338:423–31.
6. Cumbo E, Adair M, Åstrom DO, Christensen MC. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and comorbid Alzheimer's disease in routine clinical practice: an analysis of a post-marketing surveillance study in South Korea. *Front Aging Neurosci* 2023;14:1037816.
7. Jeong HW, Yoon KH, Lee CH, Moon YS, Kim DH. Vortioxetine treatment for depression in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2022;20:311–9.
8. García DS, Losada MGA, Hernando IC et al. Vortioxetine improves depressive symptoms and cognition in Parkinson's disease patients with major depression: an open-label prospective study. *Brain Sci* 2022;12: 1466. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111466>.