

PONAVLJAJOČA SE DEPRESIVNA MOTNJA IN DEPRESIJA V SKLOPU BIPOLARNE MOTNJE

Mojca Zvezdana Dernovšek¹

POVZETEK

Sidrom depresije srečamo pri dveh motnjah razpoloženja: pri ponavljajoči se depresiji in bipolarni motnji razpoloženja. Pri prvi epizodi depresije je nemogoče ugotoviti, za katero motnjo gre, na podlagi nekaterih značilnosti pa je mogoče posumiti, v katero smer se utegne motnja razviti. Pomembno je čim hitreje ločiti med depresijo v sklopu ponavljajoče se depresije in depresijo v sklopu bipolarne motnje razpoloženja, saj je zdravljenje povsem različno. Klinične poti za zdravljenje ponavljajoče se depresije niso učinkovite pri bipolarni depresiji, še več – povzročijo lahko obrat faze v manijo, kar pomeni dodatno epizodo.

Preprečevalno zdravljenje ponavljajoče se depresije je dobro raziskano, manj pa vemo o preprečevanju epizod bipolarne motnje razpoloženja.

Ključne besede: *prva epizoda depresije, bipolarna motnja razpoloženja, ponavljajoča se depresivna motnja, zdravljenje, klinična slika*

-
1. Doktorica medicine, specialistka psihiatrije, redna profesorica; Inštitut Karakter, Ježa 90, 1231 Ljubljana - Črnuče; Zdravstveni dom Sevnica, Trg svobode 14, 8290 Sevnica; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-naslov: mojca-zvezdana.dernovsek@guest.arnes.si

1 UVOD

Sindrom depresije, ki ga opredeljujejo depresivno razpoloženje, anhedonija in pomanjkanje energije, se pojavlja pri dveh motnjah razpoloženja: pri ponavljajoči se depresivni motnji (v nadaljevanju DM) in bipolarni motnji razpoloženja (v nadaljevanju BMR).

DM Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (v nadaljevanju MKB 10) (ZSO, 2008) opredeljuje kot več depresivnih epizod, ki se lahko pojavijo v katerem koli življenjskem obdobju od otroštva do starosti. Motnje se lahko pojavijo akutno ali prikrito, trajajo pa od nekaj tednov do več mesecev.

BMR ista klasifikacija (ZSO, 2008) opredeljuje kot motnjo razpoloženja, za katero je značilno dvoje ali več epizod, pri katerih je pri pacientu izrazito motena raven razpoloženja in aktivnosti, kar se včasih kaže v privzdignjenem razpoloženju, povečani energiji in aktivnosti (hipomanija ali manija), drugič v slabem razpoloženju, zmanjšani energiji in aktivnosti (depresija). Ponavljanje samih epizod hipomanije ali manije in depresije je označeno kot bipolarna motnja. Pri BMR-I je zgornji pol razpoloženja manija, pri BMR-II pa hipomanija.

2 SIMPTOMI IN POSLEDICE DEPRESIVNE EPIZODE – PODROBNOSTI IN RAZLIKE

MKB 10 (ZSO, 2008) opredeljuje posamezne simptome sindroma depresije: poslabšanje razpoloženja, upad energije, manjša aktivnost, zmanjšana sposobnost za uživanje in zanimanje, slaba koncentracija, izrazita utrujenost že po najmanjšem naporu, moteno spanje, oslABLJENA apetit in libido, znižano samospoštovanje in samozaupanje, prisotnost občutkov krivde in razmišljanje o lastni ničvrednosti. Slabo razpoloženje se le malo spreminja iz dneva v dan, zunanje okoliščine pa ga ne popravijo. Najhujše težave so zjutraj. Glede na število in izrazitost simptomov lahko depresivno epizodo opredelimo kot blago, zmerno ali hudo.

Depresivna epizoda v okviru BMR je navadno globlja, traja dlje in pogostejši so psihotični simptomi (Bobo, 2017).

V okviru BMR je samomorilna nevarnost večja kot pri DM (Harris in Barraclough, 1997). Podrobnejši podatki so v tabeli 1.

Tabela 1: Samomorilna ogroženost pri različnih duševnih motnjah in splošni populaciji (Harris in Barraclough, 1997)

Duševna motnja	Relativno tveganje	Stopnja samomora v odstotkih na leto	Tveganje v celotnem življenju
BMR	28	0,39	23,4
Hudo izražena DM	21	0,29	17,4
Odvisnost od psihoaktivnih snovi	20	0,28	16,8
Hudo izražena anksiozna motnja	11	0,15	9,0
Zmerna DM	9	0,13	7,8
Shizofrenija	9	0,12	7,2
Osebnostna motnja	7	0,10	6,0
Splošna populacija	1	0,014	0,8

Istočasna prisotnost maničnih simptomov in depresivnih se imenuje mešana epizoda (ZSO, 2008), velikokrat pa je depresivni epizodi v okviru BMR pridruženih kar nekaj simptomov manije. Goldberg in sod. (2009) poročajo, da je med 1360 bolniki 69 % imelo vsaj en manični simptom. Najpogostejši manični simptomi niso vključevali privzdignjenega razpoloženja ali grandioznosti, temveč so bili naslednji: slaba pozornost, slaba koncentracija, pospešene misli, hiter govor in povečana aktivnost. Za ocenjevanje simptomov depresije pri DM se uporablja paleta kliničnih instrumentov (Bailey in Coppen, 1976). Za ocenjevanje depresivnih simptomov pri BMR pa je bolje uporabiti posebne klinične instrumente, npr. lestvico Bipolar Inventory of Symptoms Scale (v nadaljevanju BISS). Uporaba BISS je pri ljudeh z depresivno epizodo v sklopu BMR pokazala predvsem naslednje simptome manije: pospešene misli, odvrnljiva pozornost, vznemirjenost in čustvena labilnost. Možno je tudi, da se v depresivni epizodi v okviru BMR libido poveča in ne zmanjša (Bowden in sod., 2007).

V skupnostni raziskavi v ZDA (Kessler in sod., 2005) so ugotovili, da so imele osebe z BMR veliko bolj izražene psihosocialne težave kot tiste z DM na področjih dela/šole, družbenega/prostega časa in družinskega življenja. Isti avtorji menijo, da je višja stopnja oviranosti v vsakodnevem življenju znak bipolarnosti.

3 ZA KATERO DUŠEVNO MOTJO GRE PRI EPIZODAH DEPRESIJE?

Ker je depresivna epizoda lahko del dveh duševnih motenj, se prva depresivna epizoda v MKB 10 (ZSO, 2008) diagnosticira kot posebna klinična kategorija. Pri ponovni depresivni epizodi se diagnoza spremeni v DM. Če se pojavita hipomanija ali manija, pa se diagnoza spremeni v BMR.

Angst in sod. (2005) so po dolgoletnem spremljanju ljudi z depresijo izračunali, da je sprememba diagnoze iz DM v BMR-I približno pri 1 % bolnikov na leto, v BMR-II pa pri približno 0,5 %. Dejavniki tveganja za spremembo diagnoze v BP-I sta moški spol in zgodnji začetek motnje, dejavniki tveganja za spremembo diagnoze v BMR-II pa so ženski spol, poznejši začetek motnje in pozitivna družinska anamneza manije. Angst (2006) opozarja, da mnogo ljudi z DM nima prave diagnoze in da bi bila prava diagnoza BMR. Klinično dilemo razloži z večjo pogostostjo DM v populaciji v primerjavi z BMR in da ljudje o stanju hipomanije ne poročajo, saj je ne zaznavajo kot problem.

BMR-I navadno ne spregleda nihče – ne oseba z BMR ne svojci, okolica in zdravnik, saj je manija tako izrazita, da posameznik pogosto potrebuje zdravljenje v bolnišnici. Večji problem je pri prepoznavanju BMR-II. V raziskavi Hirschfelda in sod. (2003) je imelo 69 % ljudi napačno diagnozo DM. Isti avtorji navajajo, da so pacienti obiskali povprečno štiri specialiste, preden jim je bila postavljena prava diagnoza, in da je pri več kot eni tretjini do prave diagnoze minilo 10 let in več. Hantouche in sod. (1998) so ocenili, da ima 40 % ljudi, ki se zdravijo zaradi DM, pravzaprav BMR.

MKD 10 (ZSO, 2008) zato opozarja, da čeprav je posameznik doživel doslej že več depresivnih epizod, nikdar ni mogoče docela izključiti možnosti, da bo pacient s ponavljajočo se depresivno motnjo doživel manično epizodo. Če se takšna epizoda pripeti, je treba diagnozo spremeniti v BMR. Bobo (2017) opredeljuje določene značilnosti ljudi, ki se zdravijo za DM, na podlagi katerih bi lahko posumili na BMR: družinska anamneza motenj razpoloženja ali zlorabe psihoaktivnih snovi, zgodnji nastanek prve epizode, psihotični simptomi, sezonsko pojavljanje, v katerem je več depresije pozimi in vrhunci poleti, neodzivnost oz. slabo prenašanje antidepresivov.

Tudi Bowden (2001) ocenjuje, da je treba zgodnjo depresijo, zlasti v mladostništvu, vedno obravnavati kot potencialno povezano z BMR, saj ima DM vrh zbolevanja v poznejši starosti, BMR pa se začne zgodaj. Prav tako depresija, ki traja večji del leta, kaže na BMR in ne DM. Sato in sod. (2003) dodajajo, da je kazalniki v smeri bipolarnosti tudi hitro spreminjanje razpoloženja v roku minut ali ur.

4 ZDRAVLJENJE DM

DM zdravimo z antidepresivi. Uporaba antidepresivov pri BMR pa je lahko problematična, saj so povezani z obratom faze v manijo ali sploh niso učinkoviti. Triciklični antidepresivi povečajo obrat faze v manijo, antidepresivi iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina pa ne (Nemeroff in sod., 2001), zato se pri zdravljenju depresije pri BMR uporabljajo stabilizatorji razpoloženja: litij, novejši antipsihotiki in nekateri antiepileptiki.

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji v ZDA so bili preiskovanci naključno deležni do 26 tednov trajajočega zdravljenja s stabilizatorjem razpoloženja in dodatno terapijo z antidepresivi (bupropion in paroksetin) ali stabilizatorjem razpoloženja in ustreznim placebom. Obrat faze je bil v obeh skupinah podoben. Učinkovitost dodatnega antidepresiva ni bila večja od terapije s stabilizatorji razpoloženja (Sachs in sod., 2007).

V desettedenskem kliničnem preskusu dodajanja antidepresiva so raziskovalci ugotovili, da so se učinki razlikovali med ljudmi, ki so poleg depresivnih simptomov imeli tudi posamezne manične simptome; pri slednjih je bilo več obratov faze v manijo (Frye in sod., 2008).

V pregledu devetih kliničnih študij, ki so preučevale kratkotrajno zdravljenje depresije pri BMR, se je litij v osmih študijah izkazal učinkovitejši kot placebo, v eni pa enako. Pri zdravljenju z litijem ni prišlo do obratov faze (Zornberg in Pope, 1993).

Dve študiji valproata pri akutni bipolarni depresiji sta pokazali njegovo učinkovitost (Gaemi in sod., 2007). Valproat je bil učinkovit tudi v raziskavi, ki so jo opravili Davis in sod. (2005).

V šestih študijah so raziskovali učinkovitost monoterapije z lamotriginom pri zdravljenju depresije v sklopu BMR. Dvakrat je bilo zdravilo v primerjavi s placebom učinkovitejše, v štirih pa ni bilo razlik (Calabrese in sod., 2008).

Tohen in sod. (2003) so izvedli raziskavo kombinacije olanzapina in fluoksetina pri depresiji v sklopu BMR. Bistveno večjemu deležu bolnikov se je stanje izboljšalo po lanzapinu v kombinaciji s fluoksetinom.

Pri bipolarni depresiji je bil kvetiapin v primerjavi s placebom učinkovit (Calabrese in sod., 2005).

DM se preprečuje z zdravljenjem obstoječe epizode in preprečevalnim zdravljenjem, ki traja dve leti. Preprečevalno zdravljenje pri BMR je bistveno slabše raziskano. Največ pristašev vzdrževalne terapije stavi na podaljšanje v akutni fazi

učinkovite terapije še v obdobje preprečevanja epizod. Bowden in sod. (2000) so opravili prvo študijo vzdrževalnega zdravljenja. Med tistimi, ki so prejeli samo valproat, je bilo manj ponovne depresije. Tisti, ki so jemali antidepresiv in valproat, pa so imeli bistveno boljše rezultate od tistih, ki so prejeli samo antidepresiv. Bolniki, ki so se zdravili z litijem, so imeli učinke, podobne valproatu.

Bowden in sod. (2005) so dokazali, da je večja korist lamotrigina pri preprečevanju depresije nedavno maničnih in ne pred kratkim depresivnih bolnikov.

5 ZAKLJUČEK

Sindrom depresije se pojavi pri DM in BMR. Klinična slika je lahko povsem podobna in pri prvi epizodi ni mogoče ločiti, za katero duševno motnjo gre. Nekatere značilnosti (zgoden začetek, družinska obremenjenost z motnjami razpoloženja in depresiji pridruženi manični simptomi) kažejo na depresijo v sklopu BMR. Ločiti DM in BMR je pomembno, saj je zdravljenje povsem drugačno. Še več: zdravljenje depresije v sklopu BMR po kliničnih poteh za DM je neučinkovito ali celo škodljivo – pripelje do obrata faze v manijo. Tudi preprečevalno zdravljenje je pri obeh motnjah zelo različno.

Literatura

- Angst J. Do Many Patients With Depression Suffer From Bipolar Disorder? *Can J Psychiatry*. 2006; 51: 3–5.
- Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*. 2005; 84: 149–157.
- Bailey J, Copen A. A comparison between the Hamilton Rating Scale and the Beck Inventory in the measurement of depression. *Br J Psychiatry*. 1976; 128: 486–489.
- Bobo WV. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017; 92(10): 1532–1551.
- Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv*. 2001; 52(1): 51–55.
- Bowden CL, Singh V, Thompson P, Gonzalez JM, Katz MM, Dahl M, Prihoda TJ, Chang X. Development of the bipolar inventory of symptoms scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 116(3): 189–194.
- Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH, Wozniak PJ. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(10): 1932–1939.

- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET, Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008; 10(2): 323–333.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(7): 1351–1360.
- Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2005; 85(3): 259–266.
- Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(2): 164–172.
- Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, Bauer AD, Fleck J, Filkowski MM, Stan VA, Dunn RT. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(12): 1840–1844.
- Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(2): 173–181.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997; 170: 205–228.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, Bourgeois M, Fraud JP, Châtenet-Duchêne L. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord*. 1998; 50(2-3): 163–173.
- Hirschfeld RMA, Calabrese Jr, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA in ostali. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 53–59.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(6): 617–627.
- Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(6): 906–912.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007; 356(17): 1711–1722.
- Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni; 2008. Dostopno na: https://www.nijz.si/files/uploaded/ks_mkb10-am-v6_v02_splet.pdf (citirano: 4. 8. 2019).

Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller HJ. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 107(4): 268–274.

Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60(11): 1079–1088.

Zornberg GL, Pope HG Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol.* 1993; 13(6): 397–408.