LONGITUDINALNO PRAĆENJE TOKA DEPRESIVNIH POREMEĆAJA (OPREZNO PRAĆENJE TOKA DEPRESIVNE EPIZODE)

**Milutin Kostić^{1,2}, Olivera Vuković^{1,2}, Ana Munjiza^{1,2}, Danilo Pešić^{3,2},
Milica Vezmar², Ana Podgorac^{3,2}, Dunja Randelović²,
Vanja Mandić Maravić^{1,2}, Dejan Todorović², Ana Jakovljević²,
Marija Spasić Stojaković², Mihailo Ilić², Jovana Maslak²**

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

³Fakultet za medije i komunikacije, Univerzitet Singidunum, Beograd

Apstrakt: Ne postoje savremene studije prirodnog toka depresije još od 40-tih godina prošlog veka. Veliki broj depresivnih epizoda po sadašnjim saznanjima spontano prolazi. Zbog toga pojedini ugledni psihijatri pozivaju na oprezno praćenje (eng. watchful waiting) kao terapiju izbora, posebno za blaže epizode. U okviru Instituta za mentalno zdravlje u Beogradu u periodu od novembra 2019. do novembra 2021. godine uradiće se istraživanje opreznog praćenja pacijenata sa depresivnim poremećajem. U radu je prikazan metod planiranog istraživanja.

Ključne reči: *depresija, oprezno praćenje, antidepresivi*

Uvod

Smatra se da “se većina osoba sa depresijom oseća bolje uz primenu lekova, psihoterapije ili lekova i psihoterapije zajedno. Iako se depresija može javiti samo jednom u toku života, najčešće postoji više epizoda” (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007>). Od otkrića prvog antidepresiva 1957. godine, sve je veća upotreba antidepresiva tako da je, na primer, prošle godine zabeleženo njihovo rekordno propisivanje u Engleskoj i u Škotskoj (kod 17% populacije) (<https://www.thetimes.co.uk/article/alarms-as-scots-take-record-number-of-anti-depressants-69wvc80pd>; <https://www.theguardian.com/society/2017/jun/29/nhs-prescribed-record-number-of-antidepressants-last-year>). Zanimljivo je da ne postoje savremene studije prirodnog toka depresije još od 40-tih godina prošlog veka. Još zanimljivije je da je na osnovu tadašnjih istraživanja Din Šujler (Dean Schuyler), koordinator sekcije za depresiju pri Nacionalnom institutu za mentalno zdravlje SAD (NIMH), 1974. godine u svojoj knjizi napisao da je „većina depresivnih stanja samo-limitirajuća, tj. da ona imaju svoj tok i završavaju se spontano sa skoro potpunim oporavkom bez specifičnih intervencija” [1]. Poslednje istraživanje toka nelečene depresije obavljeno je pre nekoliko godina, ali zbog teškoća u nalaženju takvih pacijenata korišćen je metodološki nedovoljno precizan model praćenja lista čekanja za specijalistički pregled [2]. Rezultati tog istraživanja pokazali su da 23% pacijenata uspostavi remisiju posle tri meseca, dok se kod 32% remisija uspostavi tokom šest meseci, a kod 53% pacijenata remisija uspostavlja tokom godinu dana.

Uprkos tome, antidepresivi doživljavaju veliku popularnost i masovnost u propisivanju širom „Zapadnog sveta“ (Evropa, SAD), uporedo sa podacima o porastu prevalence depresije. Ipak, postoje glasovi koji upozoravaju na nekoliko problema. Prvo je Fava (1994) postavio pitanje da li antidepresivi povećavaju hronicitet depresivnog poremećaja [3] i ujedno uveo u kliničku praksu koncept antidepresivima indukovane depresije. Ta ideja je kasnije dobila i svoje ime – tardivna disforija [4]. Inspirisani ovim zapažanjima, El-Malak i saradnici uveli su termin tardivna disforija (TDF) 2011. godine, kojim su opisali slučajeve hronične, teraporezistentne depresije koja nastaje tokom kontinuiranog, dugotrajnog antidepresivnog tretmana. Zatim je predložena hipoteza za potencijalni biološki mehanizam povećanja hroniciteta depresivnog poremećaja u vidu razvoja opozicione tolerance (eng. *oppositional tolerance*) kod homeostatski stabilnih pacijenata kojima se uvodi antidepresiv [5].

Uporedo sa tim se otvorilo pitanje efikasnosti antidepresiva koje i danas traje [6]. Poslednje u nizu pitanja je štetnost antidepresiva koji su najčešće smatrani bezbednim. Nedavni pregledni radovi ukazuju na to da su apstinencijalni simptomi posle ukidanja antidepresiva značajno češći i da duže traju nego što se ranije smatralo [7,8].

Zbog komplikovanosti organizovanja takve studije, studije koje prate dugoročnu prognozu pacijenata sa i bez antidepresiva su retke i sa brojnim metodološkim ograničenjima. Ipak, važno je napomenuti da većinom govore u

prilog tome da osobe koje nisu uzimale antidepresive imaju bolju prognozu [9]. Pored toga, nova istraživanja ukazuju da se verovatno ne radi samo o tome kako „izabrati pravi antidepresiv“ pošto poslednja meta-analiza ukazuje da promena antidepresiva u slučaju da prvi nije bio efikasan nije opravdana [10]. Najveće istraživanje efikasnosti antidepresiva i toka depresivnih poremećaja lečenih farmakoterapijom u stvarnom svetu (engl. *real world*) STAR*D ustanovio je da je efikasnost antidepresiva otprilike dvostruko manja u odnosu na rezultate randomizovanih placebo kontrolisanih studija, u kojima postoje specifični uključujući i isključujući kriterijumi i homogen, biran uzorak [11,12]. STAR*D istraživanje bilo je opservaciono i nije imalo placebo grupu za poređenje.

Zbog svega navedenog Nacionalna zdravstvena služba Velike Britanije (NHS) preporučila je još 2008. godine da se lečenje blage depresije prvo započne promenama životnog stila ili psihoterapijom ili samo praćenjem (<https://www.nhs.uk/conditions/clinical-depression/treatment/>). Pored toga, takozvano propisivanje društvenih aktivnosti (eng. *social prescribing*) sve je popularnije, a mreža ustanova koje to nude širi se u Britaniji (<https://www.kingsfund.org.uk/publications/social-prescribing>).

Alen Francis (Allen Frances), rukovodilac tima za izradu DSM IV, još 1981. godine napisao je u vodećem psihijatrijskom časopisu članak pod nazivom „Bez lečenja kao preskripcija izbora“ [13]. U tom članku Francis poziva na veću opreznost pri propisivanju terapije i veće strpljenje u lečenju. Preko društvenih mreža on to promoviše kao metod opreznog praćenja (eng. *watchful waiting*) (<https://twitter.com/allenfrancesmd/status/805203211191619585>). U nedavnom uvodniku objavljenom u JAMA Network ugledni Prof. Cuijpers napisao je: „Potencijalan pristup lečenju (depresije) koji bi uvažio česte spontane oporavke bio bi minimizovanje terapije (eng. „*treatments*“) što podrazumeva i farmako i psihoterapiju) čime bi se smanjilo nepotrebno korišćenje sredstava, jer se mnogi pacijenti sa depresijom spontano oporave nevezano od tretmana kojem bi bili izloženi. Kliničari već koriste pristup „opreznog praćenja“, motivišući pacijente da prvo sačekaju pre nego započnu terapiju“ [14].

Pristup opreznog praćenja imao bi višestruke potencijalne koristi:

- 1) štednja vremena lekara u radu sa pacijentima jer bi se sačekalo sa uvođenjem u intenzivan i farmakoterapijski tretman i videlo da li će se pacijent spontano oporaviti, što bi dugoročno značajno smanjilo broj kontrola;
- 2) izbegavanje nepotrebno izlaganja pacijenata farmakoterapiji i izazivanje zavisnosti, kao i pojave apstinencijalnih kriza uzrokovanih ukidanjem antidepresiva;
- 3) psihoterapija zahteva višegodišnju edukaciju i kasnije vreme i novac od pacijenta, dok bi oprežno praćenje mogao da primeni i psihoterapijski needukovan psihijatar, za značajno manje vremena i bez fi-

nansijskog opterećenja po pacijenta. Nažalost, efikasnost i opravdanost ovakvog pristupa van hipotetičkog još uvek nije urađeno i ne postoje studije opreznog praćenja u svetu.

Ciljevi

1. Praćenje toka depresivnog poremećaja kod osoba koje se javljaju u Institut za mentalno zdravlje (IMZ) i aktuelno nisu na anti-depresivnoj terapiji, uz redovne kontrole i savete lekara koji se odnose na promenu životnih stilova i usvajanje efikasnijih strategija prevladavanja stresogenih situacija.
2. Utvrđivanje efikasnosti antidepresiva kod pacijenata koji samonici-jativno traže uvođenje antidepresivne terapije, zbog izostanka poboljšanja tokom prvih 14 nedelja ili su zbog pogoršanja ili nestrpljenja odlučili, u saradnji sa lekarom, da se antidepresiv uključi i ranije.
3. Formiranje baze za dugoročno, prospektivno praćenje toka depresivnog poremećaja, uz utvrđivanje determinanti i potencijalnih markera za prepoznavanje, odnosno anticipiranje, koji pacijenti će na koji način reagovati.

Metod istraživanja

Kliničko praćenje će biti sprovedeno u Institutu za mentalno zdravlje (IMZ) od kraja 2019. godine do kraja 2021. godine. Učestvovala bi grupa lekara IMZ zainteresovana za istraživanje. Po prijemu pacijenata sa simptomima depresije koji se prvi put javljaju psihijatru ili su bez psihijatrijske terapije duže od godinu dana, planira se započinjanje programa trajanja 14 nedelja, koji podrazumeva praćenje stanja u ambulantnim uslovima, uz kontrole u trajanju od 15 min do pola sata (izuzev prvog intervjuja). S obzirom na to da je ovo studija praćenja u „stvarnom svetu”, isključujući kriterijumi bili bi svedeni na minimum.

U tom periodu, planirano se da se sprovede maksimalno sedam kontrola (svake druge nedelje), tokom kojih bi se sprovodilo savetovanje promena životnog stila ili rešavanja životnih problema, na individualno-specifičan način i to prema kliničkoj proceni lekara o potrebama pacijenta dobijenih na osnovu anamneze. U periodu do dve nedelje, pacijentima može biti uključena benzodijazepinska terapija po potrebi po proceni lekara, kao pomoćna medikacija (eng. *rescue medication*) [14]. U slučaju da pacijent nije u stanju da „toleriše“ ovakav pristup ili da se njegovo stanje pogorša tokom praćenja u toj meri da lekar i pacijent procene da nema svrhe nastaviti bez antidepresivne terapije, ona će biti primenjena. Nakon 14 nedelja pacijentima će biti data opcija uvođenja antidepresiva (escitalopram za odrasle, escitalopram ili sertralin za adolescente) ili nastavka lečenja po gore navedenom protokolu (tj. bez antidepresiva).

Uključujući kriterijumi: Prvi pregled ili kontrola nakon dužeg vremena (prethodna dijagnoza da je iz nepsihotičnog depresivnog spektra), bez ili sa

minimalnim simptomima i bez farmakoterapije (minimum godinu dana) uz aktuelno dijagnostikovanu depresivnu epizodu prema MKB-10 kriterijumima. Pristanak na uključivanje u studiju i potpisivanje informisanog pristanka.

Isključujući kriterijumi: 1. Suicidalne ideje i namere koje se procenjuje Skalom Univerziteta Kolumbija za procenu suicidalnosti (*Columbia-Suicide severity rating scale – C-SSRS*); 2. Psihotični simptomi koji se procenjuju kliničkom procenom; 3. Visoka disfunkcionalnost koja se utvrđuje kliničkom procenom i skorom na GAF skali od 50 i niže; 4. Mentalna retardacija; 5. Insistiranje i fokusiranost na pribavljanju dokumentacije za invalidsku penziju ili bolovanje (uz fleksibilnost u proceni lekara o opravdanosti takvih očekivanja i potencijalno agraviranje simptoma). Planirano je vođenje evidencije o svim isključenim pacijentima.

Pre uključivanja u studiju, prema principima dobre kliničke prakse, svim pacijentima će biti dat na potpis informisani pristanak koji će biti odobren, kao i čitavo istraživanje, od strane etičkog komiteta Instituta za mentalno zdravlje.

Vizita 1 (prvi pregled)

Planirano je da se primeni polustrukturisani sociodemografski upitnik (uključujući telefonski kontakt, opis o negativnim životnim događajima ili stanjima koje pacijent doživljava kao uzročne za trenutno stanje, detaljna istorija korišćenja farmakoterapije; podaci o ranijem lečenju; hereditet) kao i baterija instrumenata kliničke procene. Instrumenti koji će se primenjivati na prvom pregledu:

1. Skala za procenu opšte funkcionalnosti: Global Assessment of Functioning Scale (GAF) [16];
2. Skala Univerziteta Kolumbija za procenu suicidalnosti: Columbia-Suicide severity rating scale (C-SSRS) [17];
3. Upitnik o očekivanjima pacijenta od lečenja koji je oformljen za ovo istraživanje
4. Hamiltonova skala depresivnosti: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17) [18];
5. Upitnik samoprocene za depresiju: Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) [19];
6. Multidimenzijaska skala samoprocene socijalne podrške: Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) [20];

Upitnik na kontroli nakon 14 i 28 nedelja ili po uključivanju anti-depresivne terapije:

1. Hamiltonova skala depresivnosti: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17)

2. Upitnik samoprocene za depresiju: Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)
3. Skala za procenu opšte funkcionalnosti: Global Assessment of Functioning Scale (GAF)
4. Subjektivni doživljaj poboljšanja ili pogoršanja u proteklom periodu

Pred početak istraživanja svi lekari koji će biti uključeni u istraživanje, trebalo bi da popune upitnik očekivanja od istraživanja. Ovaj upitnik ima za cilj da utvrdi aktuelan odnos lekara koji su uključeni u istraživanje prema farmakoterapiji kroz pitanje „Koliko imate poverenja u psihijatrijsku farmakoterapiju” i da utvrdi stepen anksioznosti lekara povodom učestvovanja u istraživanju. Na kraju istraživanja lekari će odgovoriti i na pitanje da li planiraju da i na dalje primenjuju oprežno praćenje, pored ponovnog popunjavanja istih pitanja. Cilj je da se utvrdi na koji način je anksioznost i poverenje prema farmakoterapiji (ili nedostatak poverenja), uticao na efikasnost opreznog praćenja i na koji način je uticalo na promene u tom pogledu.

Takođe, nakon svakog prvog pregleda i uključivanja pacijenta u studiju lekari će popuniti kratku skalu sopstvene anksioznosti zbog neuvođenja antidepressiva pacijentu. Ovde je cilj da se utvrdi da li strah zbog sprovođenja opreznog praćenja ili dotadašnja navika redovnog uvođenja antidepressiva, utiče ili može da predvidi efikasnost sprovođenja istog.

LONGITUDINAL MONITORING OF THE COURSE OF DEPRESSIVE DISORDERS (CAREFUL MONITORING OF THE COURSE OF DEPRESSIVE EPISODE)

**Milutin Kostic^{1,2}, Olivera Vukovic^{1,2}, Ana Munjiza^{1,2}, Danilo Pesic^{3,2},
Milica Vezmar², Ana Podgorac^{3,2}, Dunja Randjelovic²,
Vanja Mandic Maravic^{1,2}, Dejan Todorovic², Ana Jakovljevic²,
Marija Spasic Stojakovic², Mihailo Ilic², Jovana Maslak²**

¹Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

³Faculty of Media and Communications,
Singidunum University, Belgrade, Serbia

Abstract: No modern studies of the natural course of depression have been done since the nineteen forties of the last century. A large number of depressive episodes spontaneously remit. Because of this, some psychiatrists call for more use of a therapeutic approach called watchful waiting, especially for milder forms of depression. At the Institute of mental health in Belgrade, from November 2019 until November 2021, a study in watchful waiting will be done. In this paper the methodology of the planned study is described.

Key words: *depression, watchful waiting, antidepressants*

Literatura

1. Dean Schuyler. The depressive spectrum Unknown Binding. Publisher J. Aronson 1974, ASIN: B001UIFVT6.
2. Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, Baxter A, Pennell C, Barendregt JJ, Wang J. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013 Aug; 43(8):1569-85.
3. Fava. Do Antidepressant and anti-anxiety drugs increase chronicity in affective disorders?" *Psychotherapy and Psychosomatics*. 1994;61(1994):125-31.
4. El-Mallakh RS, Gao Y, Jeannie Roberts R. Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in-inducing chronic depression. *Med Hypotheses*. 2011 Jun;76(6):769-73.
5. Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, Gardner CO, Neale MC. Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol*. 2011;7;2:159.
6. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
7. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addictive behaviors*. Available online 4 September 2018.
8. Fava GA, Belaise C. Discontinuing Antidepressant Drugs: Lesson from a Failed Trial and Extensive Clinical Experience. *Psychother Psychosom*. 2018;87(5):257-67.
9. Hengartner MP, Angst J, Rossler W. Antidepressant Use Prospectively relates to a Poorer Long-Term Outcome of Depression: Results from a Prospective Community Cohort Study over 30 years. *Psychother Psychosom* 2018;87:181-3.
10. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan/Feb;79(1).
11. Kirsch, Irving, Huedo-Medina, Tania B, Pigott, H. Edmund, Johnson, Blair T. Do outcomes of clinical trials resemble those „real world” patients? A reanalysis of the STAR*D antidepressant data set. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*, Sep 17, 2018, No Pagination Specified.
12. Huynh NN and McIntyre R. What Are the Implications of the STAR*D Trial for Primary Care? A Review and Synthesis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(2):91-6.

13. Frances A, Clarkin JF. No treatment as the prescription of choice. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(5):542-5.
14. Cuijpers P. The Challenges of Improving Treatments for Depression. *JAMA*. Published online November 30, 2018.
15. White IR, Bamias C, Hardy P, Pocock S, Warner J. Randomized clinical trials with added rescue medication: some approaches to their analysis and interpretation. *Stat Med*. 2001 Oct 30;20(20):2995-3008.
16. R C Hall. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*. 1995;36(3):267-75.
17. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1266-77.
18. Hamilton M (1960). „A rating scale for depression”. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
19. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
20. Zimet GD, Dahlem N, Zimet SG, & Farley GK. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *Journal of Personality Assessment*. 1988;52(1):30-41.

Dr Milutin KOSTIĆ, spec. psihijatrije, dr sci, klinički asistent, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Milutin Kostic, MD, PhD, psychiatrist, Clinical Teaching Assistant, Faculty of Medicine University of Belgrade, Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

E-mail: milutin.kostic@imh.org.rs