

Antidepresivi - očajno rješenje za očajne



Lidija Gajski

Ako niste depresivni, nakon ovog teksta mogli biste postati

• U ovome broju donosimo na str. 64 intervju s prof. dr. **Verom Folnegović Šmalc** o suvremenoj terapiji depresije, u kojem se govori pretežno općenito i načelno. Kako amerikanizacija života donosi i u Hrvatsku «epidemiju» depresivnih stanja, valja očekivati da će i u nas postati moda imati u džepu uvijek pri ruci prozak, kao što smo još nedavno uvijek imali pri ruci cigaretu (danas pušenje, hvala Bogu, nije više in). Ima sijaset razloga pro et contra anti-depresiva, no kako smo pretežno obasipani razlozima pro, neka se ovaj put, u rubrici „Drugo mišljenje“, čuje nešto i contra.

Piše ga autorica zapažene knjige „Lijekovi ili priča o obmani“. Stavovi u rubrici „Drugo mišljenje“ nisu službeno stanovište Komore, koja je izdavač LN-a, a čitatelji na temelju obaju priloga (Folnegović i Gajski), koji su donekle komplementarni, lako mogu stvoriti vlastiti zaključak.

Urednik

„Ako postoji pakao na zemlji, naći ćete ga u srcu melankoličnog čovjeka“, rečenica je starog engleskog učenjaka koju psihijatri vole citirati. Njome započinje tekst o depresiji jednog od naših vodećih stručnjaka, te se nastavlja konstatacijom da je depresija četvrti po redu globalni zdravstveni problem. Riječ je o stvarnoj bolesti koja se mora liječiti jer se u protivnom pogoršava i ima značajnu smrtnost. Depresija često ostaje neprepoznata, a najčešće zablude su da će brzo proći i da se depresivan čovjek može sam izliječiti. Osnovu terapije predstavljaju lijekovi - antidepresivi. Autor članka upozorava da njihovo djelovanje nastupa s latencijom od više tjedana i da je jedan od čestih uzroka terapijskog neuspjeha nedovoljna doza ili prerano prekidanje. U liječenju može pomoći biljni preparat, a svoje mjesto ima i psihoterapija. Bitna je podrška okoline, pri čemu je najvažnije

pomoći depresivnoj osobi da dobije liječničku pomoć, pratiti uzima li redovito propisanu terapiju, ohrabrivati je da je ne prekida, te da zatraži njezinu korekciju ako nema poboljšanja; treba uvjeriti bolesnika da će se uz adekvatno liječenje s vremenom početi osjećati znatno bolje.

Tekstovi poput ovog česti su u časopisima i rubrikama koje se bave zdravljem, a na sličan način o depresiji se govori u radijskim i TV emisijama. Dio je to promišljene kampanje osvještavanja javnosti, odnosno promicanja bolesti, koju su za potrebe farmaceutske industrije osmislile i na globalnoj razini provode PR (public relations) agencije. Kampanja je usmjerena i liječnicima. Osim promidžbe same bolesti, odnosno isticanja da se radi o vrlo čestom, opasnom i nedovoljno prepoznatom poremećaju, cilj joj je bio izbrisati razliku između onoga što se ranije nazivalo endogenom, teškom depresijom, i onoga što smo označavali kao depresivni ili anksiozno-depresivni sindrom, pod kojim se podrazumijevao reaktivni, prolazni poremećaj izazvan događajima iz okoline. U tumačenju patofiziologije bolesti, afirmiran je i u središte



pozornosti stavljen neurotransmiter serotonin, odnosno njegov manjak.

Navedene aktivnosti imale su za posljedicu da je u razdoblju od tek desetak godina, klinički problem razmjerno ograničenog značaja prerastao u globalnu epidemiju, a u nekim sredinama poput SAD-a od njega je stvorena neka vrsta pomodne, čak i prestižne bolesti. Iza spomenute kampanje stajali su proizvođači novostvorene klase antidepresiva - selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI). U SAD-u, gdje je 1987. registriran prvi pripravak iz te skupine - fluoksetin, u kratkom su se razdoblju ovi lijekovi popeli na vrh ljestvice najpropisivanijih. Uzimanje antidepresiva postalo je ne samo društveno prihvatljivo, već, u današnjem svijetu punom stresa i frustracije, gotovo neophodno, na neki način i popularno. Zbog velike potrošnje fluoksetina Amerikanci su dobili epitet Prozacnacije. Isti se trend proširio diljem razvijenog svijeta. Antidepresivi, nekad davani samo za jedno stanje - tešku depresiju, danas imaju i do dvanaest indikacija (paroksetin), koje između ostalog uključuju obuzeto prisilni poremećaj, panični poremećaj, socijalnu fobiju, depresivno-anksiozni poremećaj, PTSP, bulimiju i premenstruacijski disforični poremećaj. Pri tom su SSRI praktički istisnuli stariju, jednako djelotvornu, ali znatno jeftiniju skupinu tricikličkih antidepresiva.

Pa kakva je djelotvornost antidepresiva SSRI klase koje prema preporukama kliničkih smjernica i stručnih autoriteta široko propisujemo, kako za ublažavanje simptoma depresije, tako za prevenciju relapsa bolesti, a premda to nije službena indikacija, stvorena je i predodžba da mogu zaštititi od samoubojstva.

Ako krenemo od „čvrstih“ kliničkih ishoda, a takav je svakako suicid, niti za SSRI, niti za tricikličke antidepresive nema dokaza da smanjuju stopu samoubojstva. Analiza američkog psihijatra Arifa Khana i suradnika iz 2003. godine, koja je uključila kliničke pokuse s više od 48 000 bolesnika s depresivnim poremećajem iz baze podataka FDA, a ona se smatra pouzdanijom od drugih jer sadrži i neobjavljena istraživanja, nije pokazala razliku u stopi suicida između skupine na SSRI, skupine na drugim antidepresivima i skupine na placebo. Do istog zaključka došla su i europska istraživanja. Također nema znanstvene osnove za stavove nekih psihijatara koji pad stope samoubojstava u nekim zapadnim zemljama povezuju s rastućom uporabom antidepresiva.

Kad je riječ o ublažavanju simptoma depresije, učinkovitost lijekova evaluira se uz pomoć standardiziranih upitnika, odnosno ljestvica procjene depresije. Brojna istraživanja

na tu temu objedinili su sustavni pregledi efikasnosti najpopularnijih antidepresiva koje je 2002. i 2008. objavio **Irving Kirsch** sa suradnicima. I tu su analizirani klinički pokusi priloženi zahtjevima za registraciju regulacijskoj agenciji FDA, a u potonjoj studiji primijenjeni su kriteriji poznatog britanskog instituta za kvalitetu u kliničkoj medicini NICE. U prvoj meta-analizi, koja je uključila bolesnike s težom slikom depresije, SSRI su bili oko 20% bolji od placeba, što je po mišljenju istraživača i stručnjaka FDA proglašeno razlikom od upitnog kliničkog značaja. Druga analiza pokazala je da su antidepresivi nedjelotvorni, odnosno bezvrijedni u svim slučajevima depresije osim onih najtežih. „Uzevši u obzir ove podatke, čini se da je malo dokaza koji podupiru propisivanje antidepresiva bilo kome, osim najteže depresivnim bolesnicima“, stoji u izvještaju te studije. Najnoviju i najsveobuhvatniju analizu učinkovitosti antidepresiva naći ćemo u ove godine objavljenom prikazu Edmunda Pigotta i suradnika, koji je uz ranije sustavne preglede uključio i do sada najveću studiju s antidepresivima STAR*D. Nalaz je, u smislu marginalnog efekta lijekova bio toliko porazan, da su si autori članka dozvolili ironiju („bilo bi dobro ponovo razmotriti termin "depresija rezistentna na terapiju" kad je riječ o bolesnicima koji ne reagiraju na liječenje. Ne bi li bilo bolje usmjeriti pažnju na to što ne valja s našim liječenjem?“). U zaključku su zatražili reviziju aktualnih preporuka i standarda za liječenje depresije.

Istražujući dugoročne učinke antidepresiva, koji se mjere učestalošću relapsa ili kvalitetom kontinuiranog odgovora na terapiju, znanstvenici su došli do sličnih rezultata kao za kratkoročne, isključujući time mogućnost da su efekti antidepresiva veći tijekom duljeg uzimanja. Istraživači studije STAR*D ukazuju da bi dugotrajno uzimanje antidepresiva moglo čak pogoršati tijek depresije, a upozoravaju i na nuspojave poput dijabetesa.

Depresija se smatra čimbenikom rizika za nastanak i prognozu koronarne bolesti. Međutim, u pokusima i opservacijskim istraživanjima antidepresivi nisu smanjili koronarni morbiditet i mortalitet. Prema tome, sugestiju da bi ih u koronarnih bolesnika trebalo primjenjivati, a nju ćemo naći i u Europskim smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, trebalo bi zanemariti.

Iako u literaturi ima meta-analiza, preglednih članaka i smjernica koje nalaze da su SSRI učinkoviti i korisni lijekovi, težina dokaza i uvjerljivost na drugoj je strani. O tome svjedoči činjenica da spomenuti ugledni institut NICE u blažim depresijama ne preporučuje primjenu antidepresiva, da autori

sustavnog pregleda iz najcjenjenije baze podataka Cochrane Collaboration smatraju da su efekti antidepresiva precijenjeni, a uvođničari *British Medical Journal*-a uzimaju u obzir mogućnost da SSRI ne djeluju mnogo bolje od placeba. U svakom slučaju, ako i imaju učinak, on je, kako pokazuju istraživanja, ekvivalentan onome puno jeftinijih tricikličkih antidepresiva, a usporedive su i nuspojave, barem kad je riječ o novoj generaciji ovih preparata, još uvijek značajno jeftinijoj od SSRI.



Ono što su, povrh neučinkovitosti, primijetili svi objektivni evaluatori antidepresiva, velike su metodološke slabosti istraživanja s ovim lijekovima. To njihovu ionako skromnu djelotvornost dodatno dovodi u pitanje. Američki psihijatar **Peter Breggin**, autor knjige „Talking back to Prozac“ iz 1994. godine, te irski psihijatar i psihofarmakolog **David Healy** čija je knjiga „Let them eat Prozac“ objavljena 2004. godine, otkrivaju čitav niz nevjerojatnih manipulacija u kliničkim pokusima s fluoksetinom. Iz istraživanja su, primjerice, isključivani suicidalni i hospitalizirani bolesnici, te oni starije dobi i djeca.

Suicid uopće nije postavljan kao pitanje, odnosno ishod studija, kao niti izlječenje bolesti, kako se ne bi, tvrdi Breggin, otkrilo da lijekovi u tom smislu ne djeluju. U testiranju su primjenjivani postupci koji su povećavali učinak preparata, primjerice tzv. wash-out, a blinding je često bio neadekvatan. Pokusi su trajali tek nekoliko tjedana, a istraživanje je prekinulo nedopustivo mnogo ispitanika, pa je, u suprotnosti s tvrdnjom proizvođača da je u istraživanjima sudjelovalo 11 000 ispitanika, fluoksetin primjereno testiran na njih svega 286 (!). Dokazana je i snažna publikacijska pristranost; velik broj studija s negativnim nalazom nije objavljen. Činjenica da je fluoksetin uopće odobren za tržište teško je shvatljiva jer velika većina pokusa koji su prezentirani regulacijskoj agenciji (FDA) nije uspjela demonstrirati njegovu prednost nad placebo. Objašnjenje zašto se, i na koji način to ipak dogodilo, naći ćemo u knjizi **Johna Vi-**

rapena „Nuspojava: smrt“, nedavno objavljenoj i u nas. Autor knjige desetljećima je radio za farmaceutsku industriju, a u kompaniji Eli Lilly, proizvođaču fluoksetina, bio je glavni direktor za Švedsku. Sam sebe nazivajući „stručnjakom za psihotropne lijekove i podmićivanje“, među gomilom prljavog rublja iznosi i priču o tome kako je, u ozračju apsolutne nesklonosti registraciji fluoksetina u Švedskoj, podmitio tamošnjeg ključnog psihijatra.

Fluoksetin je, ponegdje uz otpore (njemačka regulacijska agencija), ipak ubrzo odobren širom svijeta. Za njim su slijedili drugi pripravnici SSRI klase, na temelju sličnih istraživanja i „dokaza“ o efikasnosti (tvrtka GlaxoSmithKline kasnije je kažnjena zbog skrivanja pokusa s negativnim nalazima za paroksetin).

Uzevši u obzir upitne pokazatelje učinkovitosti antidepresiva, nameće se pitanje zašto se ti pripravnici toliko propisuju. Jedan od odgovora, odnosno razloga je u tome da se naprosto koristi njihov placebo efekt. Nekoliko pojava govori tome u prilog. Kad se u studijama primijeni placebo s nuspojavama, razlika između antidepresiva i placeba nestaje. S povećanjem doze lijeka ne dobiva se veći učinak, što govori protiv kemijskog, a u prilog psihološkom efektu. U skladu s placebo učinkom bilo bi i zapažanje da stopa općenitog terapijskog odgovora na SSRI u populaciji tijekom godina raste. Budući da se sastav lijekova nije bitno promijenio, moguće je da se to dogodilo zbog širenja informacija o čudesnom učinku novih antidepresiva.

Ako se djelovanje antidepresiva doista većinom može svesti na placebo, treba ipak priznati da je i taj učinak vrijedan, da antidepresivi time ne gube svoja ljekovita obilježja i da ih treba primjenjivati. Problem je, međutim, u tome da postoji mnogo jeftiniji placebo. To je gospina trava, ali i druge jeftine supstancije koje se mogu pripremiti na način da im je cijena značajno niža od SSRI.

Ipak, nije sve u vezi s antidepresivima placebo. Teže depresivni bolesnici od ovih pripravaka, čini se, imaju i objektivnu korist. A postoje i bolesnici koji su od njih doživjeli objektivnu štetu.

Još od početka devedesetih godina javljaju se istraživanja, kao i anegdotalni podaci koji antidepresive povezuju s ozbiljnim nuspojavama. Breggin i Healy u svojim su knjigama i na drugim mjestima, u prvom redu na sudu, uvjerljivo izložili ta istraživanja, kao i užasne priče žrtava onoga što se još uvijek prikazuje kao čudotvorno efikasno liječenje. Fluoksetin, a to je pokazano i za paroksetin, u rijetkim slučajevima može stvoriti izraziti nemir, agresivnost ili autoagresivnost. U slučaju kad je primjena masovna, rijetko postaje značajno;

u SAD-u se žrtve samoubojstava i ubojstava koja se povezuju s antidepresivima broje u tisućama. Činjenica da u relevantnim znanstvenim studijama nema porasta suicida, kao i činjenica da još nijedna žrtva nije dobila sudski proces protiv proizvođača, ne umanjuje uvjerenost priče o naličju antidepresiva. Istraživanja gotovo u cijelosti financiraju proizvođači antidepresiva i kao takva izvedena i interpretirana pristrano - ispitanici koji su reagirali agitacijom isključeni su kao non-responderi, većina ispitanika uz fluoksetin je uzimala i sedativ, „statistički izvještaji se dotjeruju dok se smrti uzrokovane nuspojavama u njima više ne mogu naći" (John Virapen). Osim toga, klinički je pokus slabo osjetljiv za otkrivanje nuspojava; on bilježi samo grubu štetu, dok mu rijetke stvari lako promaknu. Što se pak tiče sudskih postupaka, kompanije ih svim sredstvima nastoje spriječiti jer su okrivljujuće presude za njih pogubne. Stoga tužiteljima nude golem novac u izvansudskoj nagodbi, a ovi to, svjesni da su šanse da dobiju postupak minimalne (tvrtke korumpiraju pravosuđe), gotovo bez iznimke prihvaćaju. O nuspojavama antidepresiva ne zna se i stoga što psihijatri o tome šute, ili još gore, kad se uznemirujuće informacije pojave, umanjuju i zataškavaju problem. Naši su se psihijatri 2005. i 2008. dva puta požurili u svim medijima osporiti i demantirati istraživanja koja su povezala antidepresive i samoubojstva. „Nastavite uzimati antidepresive, ne prekidajte terapiju", poručivali su s malih ekrana.

Kolikogod pristrana i insuficijentna da dokažu povećanje samoubojstava, znanstvena su istraživanja ipak demonstrirala porast suicidalnih misli i ponašanja, poglavito u djece i mladih do 25 godina na antidepresivima - fluoksetinu, sertalinu, paroksetinu, citalopramu i drugima, a i u odraslih u slučaju paroksetina. Na temelju toga FDA je 2004. izdala upozorenje, kasnije dopunjavano, u kojem potvrđuje spomenutu vezu, te od proizvođača traži uključivanje te informacije u uputu o lijeku, a od propisivača i bolesnika oprez.

John Virapen svjedoči da su odgovorni ljudi u kompaniji Eli Lilly još od 1978. znali za vezu fluoksetina i samoubojstva i da do dan-danas rade na zataškavanju tog problema. To nije ništa novo; mnogo se puta pokazalo da su farmaceutske tvrtke spremne šteti bolesnicima radi vlastita profita. Ne čude onda niti drugi njihovi neetični postupci i projekti - lažno prikazivanje patofiziologije bolesti, primjerice. Znanost financirana od proizvođača antidepresiva svela je tumačenje depresije na manjak serotonina u mozgu (i onda ponudila SSRI za korekciju tog nedostatka). No valja znati da je serotonin tek

jedan od stotina neurotransmitera i neuromodulatora koji su kompleksno međusobno povezani. Fokusanje samo na serotonin znači grubu simplifikaciju fiziologije negativnog raspoloženja. Niti u jednom mentalnom poremećaju nije utvrđen manjak serotonina, eksperimenti s njegovom deplecijom nisu rezultirali depresivnim raspoloženjem, a oni koji su proizveli njegov porast nisu smanjili depresiju. Protiv serotoninske teorije i hipoteze da SSRI ispravljaju kemijsku neravnotežu u mozgu govori i činjenica da antidepresivi koji djeluju preko različitih mehanizama imaju jednak učinak, da se dobiva isti intenzitet odgovora u različitim pacijenata i da efekt SSRI ne ovisi o dozi. Ipak, serotoninska teorija i dalje se tumači liječnicima i studentima. A tu su i nove obećavajuće hipoteze i spoznaje poput one koja ruši stoljetni mit o tome da se živčane stanice ne mogu obnavljati. Čini se da je regeneracija neurona ipak moguća - uz pomoć antidepresiva.

Kritičari suvremene medicine depresiju danas uzimaju kao primjer fenomena medikalizacije. S jedne strane, područje te bolesti silno se proširilo na način da je obuhvatilo stanja ranije označavana anksioznošću i neurozom, te uključilo svakidašnje, prolazne i bla-

že psihoemocionalne smetnje. Na taj je način uzurpirano područje zdravlja i izbrisana jasna granica između normalnog i patološkog. S druge strane, problemi koji su nerijetko osobni, međuljudski i društveni, pretvoreni su u patofiziološke. Nezadovoljstvo i jad prevedeni su u kliničke entitete i učinjeni podložnima primjeni kratkoročnih tehničkih rješenja poput savjetovanja i uzimanja tableta. U njihovoj pozadini, barem u blažim oblicima, najčešće su ipak teške okolnosti života. Proglašavanje depresije jednim od vodećih zdravstvenih problema, kao što je to učinila SZO, ima smisla samo ako iza toga slijede akcije usmjerene smanjenju siromaštva i društvenih razlika, te unaprjeđenju ljudskih prava. U protivnom, radi se o ozbiljnom iskrivljenju koje odvlači pozornost od stvarnih uzroka ljudske nesreće i očaja, ne rješava problem i odgovara tek vlastodršcima i stručnom establišmentu. A liječnike onemogućuje ili ograničava da, okrenuvši se prema političarima, zatraže promjene koje istinski i stvarno vode do poboljšanja njihovih bolesnika.

*Literatura na zahtjev kod autora:
lidija-gajski@zg.t-com.hr*

♦♦♦♦

Dr. Anija Matičević, *Hommage a Pablo Picasso (Edith)*

