

## **Anhedonija, depresija ir motorinė funkcija gydant pramipeksoliu Parkinsono ligos atveju: atviros prospektyvinės stebimosios studijos apžvalga**

---

Depresija yra dažniausiai pasireiškiantis psichikos sutrikimas sergant Parkinsono liga (PL) (40–50% ligonių). Depresija ryškiai pablogina gyvenimo kokybę, nepriklausomai nuo motorinės disfunkcijos, ir nėra pakankamai vertinama bei gydoma. Nerimo ir depresijos simptomatika gali atsirasti kaip pradinė PL simptomatika prieš daug metų iki atsirandant motorikos sutrikimams. Depresijos diagnostika šiuo atveju yra sudėtinga, kadangi sunkiai atskiriama nuo pagrindinių neurologinių PL simptomų (pvz., psichomotorinio sulėtėjimo, vangumo, apatijos ir mimikos skurdumo). Tokie simptomai kaip miego, dėmesio koncentracijos sutrikimai ir nuovargis gali būti ir nesergantiems depresija PL pacientams. Todėl depresija diagnozuojama, atsižvelgiant į subjektyviai nusakomus simptomus: tuštumos ir nevilties jausmą; sumažėjusią reakciją į emocinius stimulus; prarastą gebėjimą adekvačiai džiaugtis ir jausti fizinį bei socialinį malonumą (anhedonija). Anhedonija gali reikštis kaip asmens predispozicija depresijai ir psichozei arba gali būti neuropsichiatrinis simptomas šizofrenijos ir endogeninės depresijos fone. Jos spėjamas neurologinis substratas yra dopamino apykaitos disfunkcija mezolimbiniame sistemoje, apimančioje ventralinę *striatum* dalį ir prefrontalinę žievės sritį. Neuropatologiniai, farmakologiniai ir funkciniai vaizdiniai tyrimai leidžia manyti, kad dopaminerginės sistemos degeneracija PL atveju lemia anhedonijos, motyvacijos stokos, apatijos formavimąsi dėl pokyčių minėtose struktūrose. Šie patofiziologiniai pokyčiai galėtų paaiškinti dopamino agonisto pramipeksolio teigiamą efektą anhedonijai ir depresijai gydyti.

Anhedonija (prastas sugebėjimas džiaugtis ir jausti fizinį bei socialinį malonumą), kaip esminis depresijos simptomas, koreliuoja su judesių sulėtėjimu pacientams, sergantiems didžiąja depresija. Kaip ir didžiosios depresijos atveju anhedonija ryškiai veikia motorinę funkciją ir kasdieninę veiklą PL metu.

---

*Studijos apžvalgą parengė gydytoja rezidentė Živilė Marija Duobaitė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras).*

Iki šiol nebuvo duomenų apie dažnį ir ryšį tarp anhedonijos ir PL. Tad studijos tikslas buvo vertinti depresijos simptomus PL pacientams ir nagrinėti hipotezes, ar anhedonija dažnesnė PL atveju, lyginant sergančius PL su sveikais kontroliniais asmenimis, ar pacientams su anhedonija parkinsoninė simptomatika yra sunkesnė, lyginant su pacientais be anhedonijos reiškinų, ar gydymas pramipeksoliu mažina anhedonijos reiškinus.

**Studijos organizavimas ir pacientų įtraukimas.** Atvira prospektyvinė stebimoji studija tyrė 657 pacientus, kuriems buvo kliniškai diagnozuota PL (2 iš 3-jų svarbiausių simptomų (tremoras, bradikinezija, rigidiškumas) ir atsakas į gydymą levodopa) ir kuriems kaip papildoma levodopai terapija buvo indikuotinas pramipeksolis. Studijoje dalyvavo 298 ambulatorinės ir stacionarinės gydymo įstaigos. Pramipeksolio dozė buvo nustatoma, atsižvelgiant į toleravimą ir efektą, kas savaitę didinant iki maksimalios leistinos  $3 \times 1,5$  mg/dienai dozės. Neurologinis ir psichiatrinis tyrimas buvo atliekamas tyrimo pradžioje ir gydymo skyrimo pabaigoje (vidutiniškai po 9 savaičių). Ekskliudavimo kriterijai buvo psichozės simptomatika (iluzijos, haliucinacijos, kt.), vidutinio ir sunkaus laipsnio demencija ir kontraindikacijos gydymui pramipeksoliu, kartu ir padidėjęs jautrumas šiam preparatui. Palyginamoji grupė buvo surinkta iš 50 sveikų savanorių – Kiel'io universiteto darbuotojų ar jų artimųjų. Jų ekskliudavimo kriterijai buvo bet kokia psichiatrinė ar neurologinė liga esamuoju momentu ar anamnezėje, jei liga buvo patvirtinta standartizuotu pokalbio tyrimu (MINI) ar motorikos vertinimo skale (ESE) ir objektyviu ištyrimu.

**Vertinimo skalės.** Ligos stadijai vertinti buvo naudojama Hoehn ir Yahr skalė (1 stadija = vienpusė simptomatika, 5 stadija = be kitų pagalbos ligonis yra priklausytas prie lovos ar vežimėlio). Apmokyti stebėtojai vertino motorinę ir nemotorinę simptomatiką, naudodami Trumpąją Parkinsono ligos vertinimo skalę (*Short Parkinson's Evaluation Scale* [SPES]) (skalė nuo 0 iki 98, kai didesni skaičiai atspindi sunkesnę simptomatiką) ir SPES sudedamąsias dalis, apibūdinančias motorinę funkciją, psichopato-

logiją, depresiją ir kasdieninį aktyvumą. Depresija vertinta naudojantis SPES depresijos lygiais (0 = nėra, 1 = lengva, 2 = vidutinė, 3 = sunki depresinė simptomatika). Anhedonija vertinta, remiantis vokiškąja savęs vertinimo pasitenkinimo pajautimo Snaith-Hamilton skalės versija (*self-rating Snaith-Hamilton Pleasure Scale* [SHAPS-D]) (vertinama nuo 0 iki 14, kai didesni skaičiai atspindi sunkesnę anhedonijos simptomatiką, kurios kritinis balas anhedonijai 3).

**Statistinė analizė.** Statistinė analizė apėmė aprašomąją statistiką ir normalaus pasiskirstymo tyrimą. Buvo tiriama grupių skirtumas, naudojant chi kvadrato testus bei porinius ir neporinius t testus. Viršutinė patikimumo riba teiginiui  $p < 0,05$ . Analizės koreliacijos vertintos naudojant Spearmano koreliacijos koeficientą ( $r_s$ ). Kad įvertintų SHAPS-D faktorių struktūrą ligoniams su PL, tyrėjai atliko komponentinę 14 kintamųjų analizę, įvertindami SHAPS-D patikimumą Cronbacho alpha, kaip vidinio sutapimo matmeniu.

## REZULTATAI

Kiekvienoje tyrime dalyvaujančioje įstaigoje buvo tiriami vidutiniškai 2,2 paciento (SD 3,2; nuo 1 iki 40). Šių pacientų charakteristika pateikta 1 lentelėje. Pagal Hoehn ir Yahr skalę pacientai pasiskirstė taip: 16% pacientų atitiko 1 sta-

diją, 26% – 2-ą, 41% – 3-ią, 14% – 4-ą ir 3% – 5-ą stadijas. 95,28% pacientų, sergančių PL, dalyvavusių studijoje, užpildė SHAPS-D klausimyną. Cronbacho alpha, kaip vidinio sutapimo matmuo, buvo 0,92 ir 0,90 PL sergantiems pacientams, atitinkamai neturintiems depresijos požymių ir jų turintiems.

Sveikų individų (N = 50) SHAPS-D skaičiai reikšmingai skyrėsi nuo PL sergančiųjų pacientų (N = 626;  $p < 0,001$ ). Atskirai analizuojant PL sergančius asmenis, turinčius depresijos reiškinių ir jų neturinčius, nebuvo rasta reikšmingo skirtumo tarp SHAPS-D skaičių tarp kontrolinių sveikų asmenų ir PL pacientų be depresijos reiškinių (N = 488;  $p > 0,05$ ), bet gerokai aukštesni SHAPS-D skaičiai buvo būdingi PL pacientams, kurie turėjo depresijos reiškinių (N = 138,  $p < 0,0001$ ). Anhedonijos reiškiniai stebėti 79,7% PL sergantiems asmenims su depresija.

Neuvo pastebėtas reikšmingas amžiaus ryšys su SHAPS-D skaičiais tiriant tiek visą imtį (N = 626,  $p = 0,07$ ), tiek atskirai PL sergančiųjų grupes su depresija (N = 138,  $p = 0,1107$ ) ir be jos (N = 488,  $p = 0,7446$ ). Anksesnėse ligos stadijose (Hoehn ir Yahr 2) anhedonija stebėta rečiau nei labiau pažengusios ligos atveju ( $p < 0,001$ ).

2 lentelėje tyrėjai pateikia dviejų pogrupių charakteristikas ir skirtumus. Pogrupiai buvo sudaryti padalijus bendrą imtį (N = 626), naudojant minėtą kritinį balą 3, į pogrupį su anhedonijos reiškiniais (N = 286, 45,7%, kritinis balas 3) ir pogrupį be jų (N = 340, 54,3%, balas <3).

1 lentelė. Įtrauktų į studiją Parkinsono liga sergančių pacientų (vidutinė SD, gretimi susirgimai > 5%) ir sveikų kontrolinių asmenų charakteristika

	Pacientai (n=657)	Kontroliniai asmenys (n=50)
Amžius (metai)	67,7±9,2	63,3±7,4
Lytis (moteris/vyras)	44/56 (%)	48/52 (%)
Gretimi susirgimai		
Hipertenzija	18,6 (%)	12,4 (%)
Koronarinė širdies liga	14,8 (%)	8,9 (%)
Cukrinis diabetas	7,6 (%)	6,8 (%)
SPES		
Bendras skaičius	60,12±13,53	
Motorinė funkcija	30,14±6,94	
Kasdieninė veikla	16,50±4,69	
Psichopatologija	5,06±1,60	
Depresija	1,94±0,78	

SD – standartinė deviacija

2 lentelė. Demografiniai ir psichometriniai duomenys (± SD) Parkinsono liga sergančių pacientų (n = 626) su (balai 3) ir be (balai < 3) anhedonijos vertinti naudojant SHAPS-D

	SHAPS-D < 3 N = 340	SHAPS-D 3 N = 286	
M/V	145/195	136/150	
Amžius	67,08±8,95	68,04±9,41	
SPES	55,34±11,39	65,03±13,47	T=-9,75, $p < 0,0000$
Motorinė funkcija	28,00±6,06	32,42±7,00	T=-8,46, $p < 0,0000$
Psichopatologija	4,42±1,20	5,74±1,60	T=-11,78, $p < 0,0000$
Depresija	1,63±0,64	2,30±0,75	T=-12,04, $p < 0,0000$
Kasdieninė veikla	15,16±4,22	17,86±4,52	T=-7,67, $p < 0,0001$
Stadija (Hoehn ir Yahr)	3,12±1,00	3,40±1,09	T=-2,09, $p < 0,004$

SPES – sudedamosios dalys: motorinė funkcija, psichopatologija, depresija, kasdieninė veikla.

3 lentelė. Demografiniai ir psichometriniai duomenys ( $\pm$  SD) Parkinsono liga sergančių pacientų ( $n=626$ ) be depresijos reiškinių (SPES lygis  $< 2$ ) ir su depresijos reiškiniais (SPES lygis 2) vertinti naudojant Trumpą Parkinsono ligos vertinimo skalę (SPES).

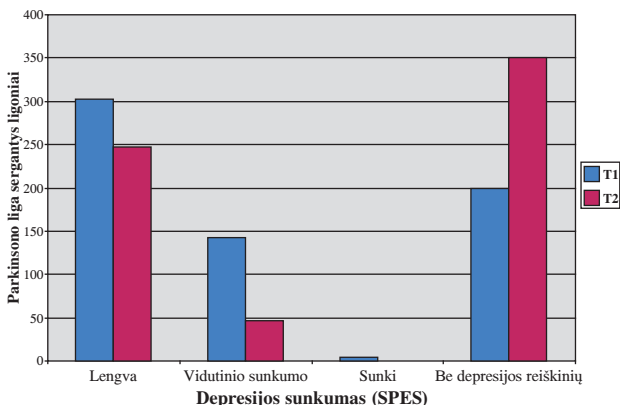
	Be depresijos reiškinių N=138	Su depresijos reiškiniais N=488	
M/V	70/68	275/213	
Amžius	67,37 $\pm$ 9,13	68,81 $\pm$ 9,29	
SHAPS-D	2,05 $\pm$ 3,05	6,52 $\pm$ 4,02	T=-12,65, p<0,000
SPES	57,17 $\pm$ 11,08	68,94 $\pm$ 14,16	T=-9,17, p<0,000
Motorinė funkcija	28,96 $\pm$ 6,40	33,76 $\pm$ 7,14	T=-7,13, p<0,000
Kasdieninė veikla	15,78 $\pm$ 4,25	18,54 $\pm$ 4,95	T=-6,46, p<0,000
Stadija (Hoehn ir Yahr)	3,49 $\pm$ 0,96	4,05 $\pm$ 1,01	T=-5,71, p<0,000

SPES – sudedamosios dalys: motorinė funkcija, psichopatologija, depresija, kasdieninė veikla; SD – standartinė deviacija.

Naudojant SPES, iš tirtųjų pacientų 31% nebuvo stebėta depresijos reiškinys, 47% – lengva jos forma, 22% – vidutinė ar sunki depresija. 3 lentelėje tyrėjai pateikia dviejų pogrupių charakteristikas ir skirtumus tarp jų. Šie pogrupiai buvo sudaryti atlikus dichotominį studijos populiacijos skirstymą į pogrupį su vidutiniška ir sunkia depresijos formomis (SPES balas  $\geq 2$ , N = 138, 22%) ir pogrupį su lengva depresija ar be depresijos reiškinys (SPES balas  $< 2$ , N = 488, 78%).

Dauguma pacientų (86%) vartojo papildomą terapiją pagrindinei antiparkinsoninei terapijai. 7,1% buvo gydomi tri- ir / ar tetracikliniais antidepresantais, 3,6% – migdomaisiais, 3,4% – selektyviais serotonino ir / ar norepinefreno reabsorbcijos inhibitoriais, 2,2% – paprastosios jonažolės preparatais, 0,3% – MAO inhibitoriais ir 0,3% – neuroleptikais.

Dozė buvo titruojama, atsižvelgiant į toleravimą ir efektą, didinant kas savaitę iki maksimalios leistinos dozės  $3 \times 1,5$  mg/dienai. Baigiant studiją pramipeksolio dozė buvo  $1 \pm 0,6$  mg/dienai (nuo 0,3 iki 4,2). Anhedonija buvo diagnozuota N = 286 (45,7%) pacientų studijos pradžioje ir N = 160 (25,2%) studijos pabaigoje. PL sergančiųjų su depresijos reiškiniais (N = 138) anhedonijos dažnumas reikšmingai sumažėjo nuo 74,3% iki 45,3% ( $p<0,001$ ), o pacientų be depresijos reiškinys (N = 488) – nuo 34,6% iki 18,3% ( $p<0,001$ ). Depresijos dažnumas studijos pradžioje ir pabaigoje pavaizduotas 1 grafike.



1 grafikas. Lengvos, vidutinio sunkumo ir sunkios depresijos formų dažnis tarp Parkinsono liga sergančių pacientų (N=657) įtraukimo į studiją metu (T1) ir studijos pabaigoje (T2).

## DISKUSIJA

**Depresija.** Depresijos simptomai sergant PL skiriasi nuo pirminės depresijos simptomatikos. Depresijos PL atveju skiriamosios savybės būtų labiau išreikšta disforija, dirglumas, palyginti mažas kaltės ar nesėkmės jausmas ir, nepaisant dažnų suicidinių idėjų, palyginti mažas savižudybių skaičius.

PL atveju depresija gali pasireikšti kaip antrinė reakcija į motorikos sutrikimą, socialinių bei kasdinių funkcijų sutrikimus. Gyvenimo kokybė labiau nukentėta nuo subjektyviai suvokiamos motorinės disfunkcijos nei nuo įrodomos objektyviai. Gyvenimo kokybės pablogėjimas esant depresijai nepriklauso nuo motorinės disfunkcijos. Todėl depresiją reikėtų vertinti, neatsižvelgiant į motoriką. Retrospektyvinės studijos rodo, kad afektiniai sutrikimai gali pasireikšti kaip pirmieji PL simptomai daug metų prieš motorikos sutrikimų atsiradimą, todėl kiekvieną ligonį su depresijos ar nerimo simptomatika reikėtų nuosekliai tirti dėl motorikos sutrikimo simptomatikos. PL atveju depresija greičiausiai yra susijusi su monoaminerginių ryšių tarp kamieno branduolių ir orbitofrontalinės bei prefrontalinės žievės sričių disfunkcija. Pathistologiniuose pomirtiniuose tyrimuose rasti pakitimai yra *locus ceruleus* ląstelių žūtis, kurios laikomos pagrindiniu smegenų noradrenalino šaltiniu. Taip pat buvo stebėti *nucleus raphe*, pagrindinio smegenų serotonino šaltinio, morfologiniai pakitimai.

Depresijos diagnostika PL pacientams yra sudėtinga dėl persidengiančių neurologinio ir psichiatrinio susirgimų simptomatikos. Pagal metaanalizių duomenis depresijos dažnis PL metu yra 45%, tačiau jis varijuoja, priklauso nuo naudojamų vertinimo skalių. Apžvelgtoje studijoje, naudojant SPES lygius, PL pacientams lengva depresija buvo stebėta 47%, o vidutinė ir sunki depresija 22% atvejų. Reikėtų atsižvelgti į tai, kad pastarojoje studijoje didžiąją dalį sudarė ambulatoriniai ligoniai su vidutinio sunkumo ir sunkia PL.

Šioje studijoje 13% pacientų buvo gydomi antidepresantais. Remiantis tyrėjų duomenimis, galima teigti, kad antidepresantų terapija tinka ligoniams su PL, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkios depresijos formomis. Jų studijos duomenys patvirtina anksčiau publikuotus rezultatus ir klinikinį išspūdį, kad depresija esant PL gydoma nepa-

kankamai. Dvigubai dažniau už naujesnius selektyvius reabsorbcijos inhibitorius yra skiriami tri- ir tetracikliai antidepressantai. Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai gali pabloginti motorinę simptomatiką, todėl būtina neurologinę simptomatiką stebėti dinamikoje, naudojant šiuos vaistus depresijai gydyti. Bupropionas, dopaminui selektyvus antidepressantas, efektyvus gydant depresiją PL atveju. Kadangi depresija blogina sergančiųjų PL gyvenimo kokybę nepriklausomai nuo motorinių sutrikimų, todėl, siekiant ją optimizuoti, reikia papildomų studijų, kad būtų galima įrodyti, ar verta gydyti lengvą depresijos formą naujaisiais antidepressantais bei specifinį naujų dopamino agonistų veikimą.

Ankstesnėmis studijomis įrodytas ryšys tarp anhedonijos ir motorikos pakitimų tiriant pacientus su didžiąja depresija. Šioje studijoje pacientai, kuriems stebėti anhedonijos reiškiniai, taip pat buvo labiau depresiški, turėjo didesnio laipsnio judesių sutrikimus ir buvo labiau apriboti kasdieninėje veikloje. Ši studija įrodė, kad depresija esant PL daro įtaką motorinės funkcijos sutrikimams ir kasdieninei veiklai bei patvirtina teigiamą adekvačios antidepressinės terapijos efektą PL sergantiems ligoniams.

**Anhedonija.** Prieš šią studiją nebuvo duomenų apie anhedonijos paplitimą tarp PL sergančių pacientų. 95,3% pacientų užpildė SHAPS-D klausimyną, kuris pirmą kartą šioje studijoje buvo pritaikytas plačiai grupei pacientų, sergančių PL, ir įrodė, kad yra pakankamai patogus. Anhedonija yra esminis depresijos simptomas ir tai patvirtina patikima jos koreliacija su depresijos reiškiniais šioje studijoje. Lyginant su kontroline grupe, anhedonija nebuvo dažnesnė PL sergančių asmenų be depresijos reiškinų grupėje, bet dažnesnė PL sergančiųjų su depresijos reiškiniais grupėje. Ankstesnės studijos nustatė anhedonijos pasireiškimą 72% pacientų su didžiąja depresija. Šioje studijoje anhedonija stebėta 45,7% visų PL pacientų ir 79,7% PL pacientų su depresija. Šie duomenys rodo, kad anhedonija yra dažnas požymis sergančiųjų pažengusia PL, kuriems buvo skirtas dopamino agonistas pramipeksolis kaip papildoma terapija levodopai.

**Pramipeksolis.** PL metu vykstantis dopaminerginių neuronų nykimas *substantia nigra* limbinėje sistemoje ir kitose smegenų srityse lemia motyvacijos sutrikimus, disforiją, irzlumą, interesų praradimą. Todėl yra pateisinamas anhedonijos ir depresijos reiškinų gydymas dopamino agonistais. Teigiamas specifinis gydymo pramipeksoliu poveikis elgesio sutrikimams buvo įrodytas studijose su

gyvūnais. Taip pat įrodyta, kad pramipeksolis turi antidepressinių savybių gydant didžiąją depresiją. Manoma, kad veikimas per kortikofrontalinės srities D<sub>2</sub> ir labiausiai D<sub>3</sub> receptorius greičiausiai vaidina pagrindinį vaidmenį aiškinantis pramipeksolio antidepressinį poveikį. Šioje studijoje tirti pacientai gavo pramipeksolį kaip papildomą terapiją levodopai. Šios studijos apribojimai buvo tie, kad ji buvo atviro dizaino, variacijas galėjo nulemti daugybė tyrimo dalyvaujančių gydymo įstaigų. Negalima atmesti atrankos šališkumo bei spontaninės simptomų remisijos. Pramipeksolio specifiškumą gydant depresiją ir anhedoniją reikėtų tirti toliau, naudojant dvigubai aklas, kontroliuojamas studijas, specifines stebėtojo ir tiriamojo depresijos vertinimo skales. Šios studijos metu anhedonija buvo stebėta plačioje tiriamojoje grupėje taikant gydymą pramipeksoliu įprastinėmis sąlygomis.

Šioje studijoje pirmą kartą iširtas anhedonijos dažnis ir sunkumas pacientams, sergantiems PL, kurie buvo lyginti su sveikais kontroliniais asmenimis. Taip pat buvo iširtas ryšys tarp anhedonijos ir PL ligos sunkumo bei anhedonijos ir depresijos eiga pacientus gydant pramipeksoliu. Anhedonija sergantys pacientai su PL pasižymėjo sunkesne motorikos sutrikimo simptomatika, sunkesniu depresijos laipsniu ir didesniais kasdieninės veiklos apribojimais. Anhedonijos ir depresijos dažnis labai sumažėjo taikant gydymą pramipeksoliu.

## IŠVADOS

SHAPS-D patvirtinama kaip praktiška ir patikima skalė vertinti anhedoniją pacientams, sergantiems PL, kadangi anhedonija tarp šios grupės pacientų yra dažna. Iš bendros PL populiacijos anhedonija sergantys pacientai pasižymi sunkesne motorine disfunkcija nei neturintys anhedonijos reiškinų. Dėl didelio šios ligos dažnio bei aktualumo ir antidepressinių bei antianhedoninių pramipeksolio savybių reikia ir toliau tirti dopamino agonistų veiksmingumą gydant depresiją ir anhedoniją PL pacientams.

## Literatūra

Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 214-20.