

VICEVERSA

31

LJUBLJANA

NOVEMBER 2000

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

Viceversa

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 – 5764

Izdaja

Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana
(predsednik prim. dr. Jože Darovec)

Glavni urednik:

Prim. dr. Jože FELC

Odgovorni urednik:

prof.dr. Miloš F. Kobal, dr. med.

Uredniki:

mag. dr. Zdenka ČEBAŠEK – TRAVNIK, dr. med., doc. dr. Marga KOČMUR, dr. med., doc. dr. Janez MLAKAR, prof. dr. Martina TOMORI, dr. med., prim. Andrej ŽMITEK, dr. med.

Uredniški odbor:

mag. dr. Sabina BERTONCELJ–PUŠTIŠEK, dr. med., Darja BOBEN-BARDUTZKY, dr. med., prim. Jože DAROVEC, dr. med., Viktorija FRANGEŽ-ŽIGON, dr. med., Ana KOC, dr. med. David LAJLAR, dr. med., doc. dr. Tone PAČNIK, mag. Marko PIŠLJAR, dr. med., mag. Vanja REJEC, dr. med., Božidar ROBNIK, dr. med., mag. dr. Maja RUS MAKOVEC, dr. med., prof. Ladi ŠKERBINEK, v.m.s., Dragan TERZIČ, dr. med., doc. dr. Slavko ZIHERL, dr. med.

Sponzor Viceverse 31:

Eli Lilly

Podružnica v Sloveniji

WTC, Dunajska 156

1113 Ljubljana

Tisk:

Littera picta d.o.o., Ljubljana

Izšla je knjiga

PSIHOPATOLOGIJA ZA VARNOSTNO IN PRAVNO PODROČJE

Miloša Frančiška Kobala

V knjigi (243 str.) obravnavamo manj vsakdanje, vendar dovolj odkrito tudi tiste življenske pojave, ki – hoteli ali ne- prepletajo delo vsakega psihiatra in psihiatrične ustanove. Na enem mestu se je mogoče poučiti o psihiatričnem pristopu k pojavom nasilja, posebej obsežno o motenih osebnostih ter o poglavitnih pravnih prdpisih, ki zadevajo psihiatrijo.

Knjigo je mogoče kupiti pri Visoki policijsko varnostni šoli, Kotnikova ul. 4, Ljubljana ali v knjižnici Psihiatrične klinike, KOMZ, Zaloška c 29, Ljubljana (gospa Andreja Dečman).

Cena knjige je 2.500 SIT.

VSEBINA

A. Žmitek

Uvid v bolezen pri bolnikih s shizofrenijo 5

H. Gregorič – Kumperščak

Uporaba selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema
serotonina v razvojnem obdobju 11

P. Kapš, B. Kores – Plesničar

Regionalna konferenca nevroznanosti Eli Lily, Interlaken 26

**Kratka poročila z nekaterih simpozijev Evropskega
kolokvija za nevropsihofarmakologijo (ECNP) -
München, september 2000 34**

T. Fürst – Koren

Rezistentna depresija 34

A. Vilč

Bipolarna motnja 36

AM. Ziherl

Nove možnosti zdravljenja premenstrualnega sindroma (PMS) in
premenstrualčne disforične motnje (PMDD) 37

MZ. Dernovšek

Izboljšanje standardov obravnave bolnikov s shizofrenijo 40

UVID V BOLEZEN PRI BOLNIKIH S SHIZOFRENIJO

*Andrej Žmitek**

UVOD

Povezava med šibkim bolezenskim uvidom in shizofrenijo je znana vsaj od Bleuerjevih časov (1). V psihičnem statusu bolnika s shizofrenijo pogosto zapišemo: bolnik je neuvideven do svoje bolezni. To dejstvo jemljemo kot razumljivo samo po sebi. Običajno ne premišljujemo, kaj nam neuvidevnost sploh pomeni, kakšni so njeni vzroki, kakšen diagnostičen pomen ima in kako bo vplivala na nadaljnje medicinske postopke.

V zadnjih letih se je nabralo kar precej literature o bolezenskem uvidu pri bolnikih s shizofrenijo. Na tem področju, ki je bilo nekdanje pretežno domena psihoanalitikov, ima danes glavno besedo nevropsihologija. V tem sestavku bom skušal problem pomanjkljivega uvida v okviru shizofrenije obdelati z naslednjih vidikov: terminologija, načini merjenja, etiologija, pomen za prognozo, terapevtske možnosti, potrebe po nadaljnjem raziskovanju in pomen teh raziskav za klinično prakso.

TERMINOLOGIJA

Pomankljiv bolezenski uvid (poor insight) so opisovali z različnimi izrazi: zalitje (sealing over), obrambni mehanizmi zanikanja, reakcija umika, reakcija indifferenca, zunanja atribucija, nezavedanje bolezni (unawareness of illness) (1).

Poleg različnih poimenovanj so različni avtorji tudi na samo bistvo pomanjkljivega uvida gledali različno - glede na svojo osnovno orientacijo (psihoanalitiki, kognitivni psihologi, klinični psihiatri). Danes se večina avtorjev strinja, da bolezenski uvid ni enovita kategorija. Gre za kompleksen in multidimenzionalen koncept, ki vsebuje vsaj naslednje elemente: zavedanje prisotnosti posameznih znakov in simptomov, zavedanje bolezni kot celote, prepoznavanje posledic bolezni in prepoznavanje potrebe po zdravljenju.

* Prim. Andrej Žmitek, dr. med. Psihiatrična bolnišnica, 4275 Begunje na Gorenjskem

Posamezne dimenzije tega kompleksa so lahko različno izražene oziroma prizadete. Poleg te omenjajo še drugo delitev: zavedanje oziroma nezavedanje bolezni in njenih znakov, na drugi strani pa atribucija (pripisovanje) bolezni (1,2,3). Bolnik se namreč lahko zaveda posameznih znakov in simptomov ali tudi bolezni kot celote, vzrok pa pripiše na primer virusnemu obolenju, obsevanju s posebnimi aparati ali hipnotiziranjui na daljavo.

NAČINI MERJENJA UVIDA

V starejših študijah zasledimo pretežno dihotomno ocenjevanje uvida (bolnik je-ni uvideven), ki temelji na nestrukturiranem intervjuju. Tak način sicer bolnika in raziskovalca ne omejuje, pač pa skoraj onemogoča posploševanje in primerjave z drugimi študijami (1). Zato v novejših študijah avtorji uporabljajo različne ocenske lestvice. Te so lahko napravljene posebej za ocenjevanje uvida, na primer Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder/SUMD (1, 4), Insight and Treatment Attitude Questionnaire/ITAQ (5) in Self Report Insight Scale/IS (6). Pogosto pa so v uporabi tudi posamezna vprašanja sicer kompleksnejših ocenskih lestvic, na primer postavka G12 lestvice PANSS - pomanjkanje presoje in uvida (3, 7, 8), ali vprašanje o uvidu v psihično simptomatiko iz lestvice Present State Examination (9). Takšen semi-kvantificiran pristop daje večjo možnost statistične obdelave in primerjave med posameznimi študijami. Nekateri merilni inštrumenti kažejo dobre medsebojne korelacije, na primer SUMD in PANSS (7).

ETIOLOGIJA POMANJKANJA UVIDA

Navajajo štiri možne vzroke za pomanjkljiv uvid: sociokulturna razlika med bolnikom in zdravnikom, zavestno zavračanje ideje o duševni bolezni, nezavedno zavračanje (obrambni mehanizem zanikanja) in nevrolški oziroma nevropsihološki razlogi (1,2,3). V prvem primeru bolnik pri sebi sicer opaža simptomatiko, vendar jo zaradi svojih kulturnih značilnosti pripisuje na primer obsedenosti z duhovi ali neustreznim bioenergetskim tokovom. V drugem primeru se bolnik prav tako zaveda svoje spremenjenosti, vendar idejo o duševni bolezni zavestno zavrača, ker mu je prijetnejše (običajno veličinsko) psihotično stanje kot relativna normalnost, spremljana s stranskimi učinki zdravil. V preteklosti je imela največ zagovornikov teorija o neuvidevnosti kot obrambnem mehanizmu. Tu gre za domnevo, da je bolniku dejstvo o njegovi

duševni bolezni v nezavednem sicer dostopno, vendar mu je hkrati pretežno. Ego se bori proti nezaželenemu prepričanju in mu ne dovoli dostopa v zavest (10).

Nevropsihološko gledanje ima v zadnjih letih največ privržencev. Izhaja iz treh ugotovitev (3):

1. Neuvidevnost bolnikov s shizofrenijo je podobna anosognoziji (agnoziji za bolezen) nevroloških bolnikov, ki jo najpogosteje opažajo pri okvari parietalnega dela desne hemisfere, na primer po možganski kapi.
2. Študije s faktorsko analizo so pokazale, da se pomanjkljiv uvid pogosto pojavlja skupaj s simptomatiko kognitivne okvare (kognitivna dezorganizacija, oslabljen pozornost, stereotipno mišljenje, težave v abstraktnem mišljenju).
3. Več študij kaže na korelacije med pomanjkljivim uvidom in bizarnim ter dezorganiziranim mišljenjem.

Poleg naštetega pri bolnikih s shizofrenijo, ki prejemajo nevroleptično terapijo, pogosto opažajo neuvidevnost za tardivno diskinezijo (1). Nevropsihološko gledanje je tudi najbližje podprto s študijami. Nekatere študije ugotavljajo splošno kognitivno prizadetost pri manj uvidevnih bolnikih (na primer nižji inteligenčni kvocient (3,8)). Kar praviloma pa je pri manj uvidevnih bolnikih prisotna okvara specifičnih, zlasti izvršilnih (eksekutivnih) funkcij, ki kažejo okvaro frontalnega režnja.

Te okvare odsevajo zlasti v slabih rezultatih na Wisconsinem testu sortiranja kartic (WCST) (3,7,8,11). Avtorji, ki niso našli povezave med nevropsihološkimi izpadi in slabim uvidom, niso uporabili tega testa (9,12,13). Za uspeh na testu je potrebna sposobnost procesiranja informacij in oblikovanja konceptov ter fleksibilnost abstraktnega mišljenja. Naloga pri testu je razvrščanje kartic, ki se razlikujejo po barvi, obliki in številu likov, v štiri skupine, ob tem pa preiskovancu ni znan princip razvrščanja in ga mora uganiti. Po desetih pravilno razvrščenih karticah preiskovalec princip razvrščanja zamenja. Bolniki s shizofrenijo imajo tudi sicer pri tem testu več težav kot zdravi preiskovanci. Ob umikanju psihoične simptomatike se rezultat na WCST sicer izboljšuje, vendar ostaja pri manj uvidevnih pacientih slabši v primerjavi z bolj uvidevnimi. To kaže, da gre vsaj del pomanjkljivega uvida bolnikov s shizofrenijo na račun okvare procesiranja informacij in s tem slabše sposobnosti ocenjevanja lastnega stanja.

Raziskave v zadnjih letih kažejo, da je ena od osnovnih motenj pri shizofreniji pomanjkljiv vpliv konteksta na bolnikovo reagiranje (14). Jensterle in sodelavci

(15) so opisali dva bolnika s shizofrenijo, ki sta bila normalno učinkovita na številnih testih ekzekutivnih funkcij (vključno z WCST), ki naj bi ugotavljali stanje frontalne skorje. Ti testi zahtevajo predvsem ohranjeno sposobnost inhibicije dominantnega (habitualnega) odgovora (npr. pri WCST sposobnost spremembe doslej pravilnega principa sortiranja kartic). Oba bolnika pa sta bila slabo učinkovita na prvem delu Haylingovega testa dopolnjevanja stavkov, ki zahteva od preiskovanca, da funkcioniira znotraj danega konteksta.

Ohranjena sposobnost uvida predpostavlja, da oseba povezuje posamezna opažanja med seboj, da jih ne obravnava izolirano, ampak v določenem kontekstu. Glede na podatke iz zgornjega odstavka bi bilo mogoče pričakovati, da imajo bolniki s pomanjkljivim uvidom slabšo sposobnost funkcioniranja znotraj konteksta.

UVID IN PSIHOTIČNA SIMPTOMATIKA

Narava tega odnosa je še zelo nejasna. Omenjajo korelacijo neuvidevnosti s pozitivno, ne pa z negativno simptomatiko (7), pa tudi obratno (4); več skupin avtorjev zanika povezanost z globalno izraženostjo simptomatike (3,8,12). Našli pa so povezanost z določenimi simptomi (8). Spet drugi najdejo povezavo z globalno izraženostjo simptomatike (11). Gotovo pa je, da ni mogoče razlagati uvida zgolj s prisotnostjo blodnjavega doživljanja (3).

KLINIČNI POMEN POMANJKLJIVEGA UVIDA

Neuvidevni bolniki slabše sodelujejo pri zdravljenju (1,2) - ne samo pri jemanju zdravil, ampak na primer pri delovni rehabilitaciji, za katero so se odločili sami. Tudi sicer je pri slabšem uvidu sposobnost za delo slabša. Socialni stiki so šibkejši in splošni potek bolezni je manj ugoden. Vzrok za manj ugodno prognozo pa verjetno ni le pomanjkljiva motivacija za zdravljenje (8).

Hkrati pa ima morda pomanjkljiv uvid tudi protektivno vlogo. Manj uvidevni bolniki so pogosto dobro razpoloženi ali celo čustveno privzdignjeni; bolj uvidevni sicer bolje sodelujejo pri zdravljenju, hkrati pa so pogosto v večji psihični stiski (16).

POTREBE PO NADALJNJEM RAZISKOVANJU

Na področju bolezenskega uvida bolnikov s shizofrenijo je veliko nejasnosti. Ni razrešeno vprašanje povezave uvida z izraženostjo psihopatološke simpto-

matike; kaže, da so določeni simptomi z uvidom bolj povezani kot drugi. Ni povsem razrešen problem povezave uvida s splošno kognitivno sposobnostjo (na primer z inteligenčnim kvocientom). Zdi se, da je povezava uvida s specifičnimi nevropsihološkimi deficiti dokazana. Ni pa jasno, čemu bi lahko pripisali pomanjkanje uvida pri bolnikih brez izrazitega nevropsihološkega deficita. Skromno je obdelana časovna dinamika uvida.

PRAKTIČNI POMEN RAZISKOVANJA UVIDA

Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju bi bilo mogoče izboljšati s povečanjem uvidevnosti do bolezni. Če je vzrokov za pomanjkljiv uvid več (na primer psihodinamski, nevropsihološki), je potrebno imeti na razpolago več različnih specifičnih strategij za izboljševanje uvida. Hkrati pa je potrebno vedeti, pri katerem bolniku bo določena strategija indicirana. Boljše razumevanje problematike uvida bi pomembno prispevalo tudi k boljšemu poznavanju shizofrenije.

LITERATURA

1. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia. *Shizophr Bull* 1991; 17:113-32.
2. Amador XF, Strauss DH. Poor insight in schizophrenia. *Psychiatr Q* 1993; 64:305-18.
3. Lysaker P, Bell M. Insight and cognitive impairment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:656-60.
4. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:826-36.
5. McEnvoy JP, Freter S, Everett G, et al. Insight and the clinical outcome of schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177:48-51.
6. Jorgensen P. Recovery and insight in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:436-40.
7. Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E. Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97:297-301.

8. Lysaker P, Bell M, Milstein R, Bryson G, Beam-Goulet J. Insight and psychosocial treatment compliance in schizophrenia. *Psychiatry* 1994; 57:307-15.
9. David A, VanOs J, Jones P, Harvey I, Foerster A, Fahy T. Insight in psychotic illness. *Br J Psychiatry* 1995; 167:621-8.
10. Markova IS, Berrios GE. The meaning of insight in clinical psychiatry. *Br J Psychiatry* 1992; 160:850-60.
11. Young DA, Davila R, Scher H. Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1993; 10:117-24.
12. Cuesta MJ, Peralta V. Lack of insight in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20:359-66.
13. McEnvoy JP, Freter S, Merritt M, Apperson LY. Insight about psychosis among outpatients with schizophrenia. *Hosp commun psychiatry* 1993; 44:883-4.
14. Bosch RJ van den: Context and cognition in schizophrenia. In: Boer JA den, Westenberg HGM, Praag HM van, eds. *Advances in the neurobiology of schizophrenia*. New York: John Wiley & Sons, 1995: 343-66.
15. Jensterle J, Mlakar J, Vodušek DB, Frith C. Disorganisation in schizophrenia need not result from a defective supervisory system. *Cognitive Neuropsychiatry* (in press).
16. Roback HB, Abramovitz SI. Insight and hospital adjustment. *Can J Psychiatry* 1979; 24:233-6.

UPORABA SELEKTIVNIH INHIBITORJEV PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA V RAZVOJNEM OBDOBJU

*Hojka Gregorič-Kumperščak**

UVOD

Selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI) so antidepresivi, ki so bili prvič registrirani leta 1988 v Združenih državah Amerike za zdravljenje depresij in obsesivno kompulzivnih motenj (OKM)(1).

V zadnjem desetletju se je zanimanje za uporabo SSRI pri otrocih in mladostnikih močno povečalo in se premaknilo s polja tricikličnih antidepresivov (TCA) na področje SSRI. SSRI so danes v Združenih državah Amerike druga najbolj predpisovana psihotropna zdravila v razvojnem obdobju, takoj za psihostimulansi (2).

Razlogov za to je več. Prvi je morda naslednji: z meta-analizo vseh s placebom kontroliranih študij TCA pri bolnikih, starih od šest do osemnajst let, so dokazali neuspešnost TCA pri zdravljenju depresij v razvojnem obdobju (3). Preučevani TCA so delovali predvsem na noradrenergični sistem (4), ki je pri otrocih še nezrel, serotoninski pa je zrel mnogo prej, kar delno pojasni boljšo učinkovitost serotoninskih agensov (5). Verjetno prispeva k neuspešnosti TCA tudi visoka koncentracija hormonov v puberteti (4).

Drugi razlog večjega zanimanja za uporabo SSRI je v ugodnem profilu njihovih stranskih učinkov. TCA so znano kardiotoksični in jih povezujejo z nenadno smrtjo štirih otrok s hiperkinetičnim sindromom, ki so bili zdravljeni z dezimipraminom (6).

V tabeli 1. so prikazani predstavniki SSRI z začetnimi in največjimi odmerki pri odraslih.

* Hojka Gregorič-Kumperščak, dr. med. Oddelek za psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska c.5, 2000 Maribor.

FARMAKOKINETIKA

Vsi SSRI se po oralni aplikaciji (7) dobro absorbirajo. Otroci absorbirajo SSRI hitreje kot odrasli, posebej če gre za preparate v tekočini (8).

Vsi SSRI se metabolizirajo v jetrih, otroci jih metabolizirajo hitreje kot odrasli (9).

V starosti 6-12 let so potrebni najvišji odmerki zdravil na kilogram telesne teže, ne le zaradi hitre presnove, temveč tudi zaradi majhne količine maščevja, kjer se SSRI kopičijo (10).

FARMAKODINAMIKA

Antidepresivi SSRI se vežejo na serotoninsko črpalko in s tem preprečujejo ponovni privzem serotonina v presinaptično vezikulo. S tem je v sinapsi na razpolago več serotonina za učinkovanje, kar posledično vpliva tudi na regulacijo serotoninskih receptorjev (7).

Serotonin deluje na regulacijo razpoloženja, spanja, budnosti, spomina, učenja, hranjenja in spolnega vedenja (7).

STRANSKI UČINKI SSRI

Najpogostejši stranski učinki SSRI pri odraslih so: slabost, bruhanje, mehko blato, glavobol, živčnost, motnje koordinacije, nespečnost, utrujenost, tremor, zmanjšanje libida, odložena ejakulacija in anorgazmija (6,7).

Najpogostejši stranski učinek SSRI v razvojnem obdobju je nezaželen vpliv na vedenje, ki ga opisujejo kot motorični nemir, motnje spanja, socialno dezinhibicijo in subjektivno ekscitacijo (11). V različnih študijah ga najdejo v 21% (sertralin)(12) do 50% (fluoksetin) (11).

Klinično je težko ločiti med nezaželenim učinkom na vedenje in bipolarnim preklpom, saj so pri predpubertetnih depresivnih otrocih opisali v 32% začetek bipolarnе motnje (12).

Nezaželen učinek na vedenje ni povezan s prehitrim dvigovanjem odmerkov SSRI (12) in je nastopil le pri otrocih z depresijo, OKM in hiperkinetičnim sindromom, ki so bili zdravljeni s SSRI (13), ne pa pri ostalih motnjah

(anksioznih, motnjah hranjenja). Nekateri avtorji (14) navajajo odsotnost privzdignjenega ali sovražnega razpoloženja in grandioznosti ali iritabilnosti kot karakteristično razliko med genuinim maničnim preklopom in s SSRI induciranim nezaželenim učinkom na vedenje.

Možno je, da je sprememba vedenja zgolj pogost simptom otrok, zdravljenih s SSRI in ni neposredno povezana s samim zdravlilom (12).

Pojavnost drugih stranskih učinkov SSRI v razvojnem obdobju je primerljiva z odraslimi (12).

INDIKACIJE ZA UPORABO SSRI V RAZVOJNEM OBDOBJU

V različnih študijah poročajo o uspešnosti SSRI pri 13 indikacijah v razvojnem obdobju. Med najpogostejšimi so depresija, OKM, motnje hranjenja ter avtizem (15).

1. DEPRESIJA

Prevalenca depresij pri otrocih in mladostnikih je 0.4-8.3% (3). Starost prve depresivne epizode se pomika navzdol, tako narašča verjetnost pred kratkim rojenih otrok, da bodo imeli prvo depresivno epizodo že v adolescenci (4).

O neuspešnosti zdravljenja depresij v razvojnem obdobju s TCA v primerjavi s placebom je bilo govora že v uvodu. Doslej ni nobene študije, ki bi neposredno primerjala uspešnost TCA in SSRI (4). V odprti študiji pri 15 adolescentih, starih 16-24 let, kjer ni prišlo do terapevtskega odgovora na TCA, so dosegli 64% izboljšanje po zamenjavi TCA s SSRI v 6-7 tednih (16).

V večji, dvojno slepi študiji z naključnim izborom so pokazali 56% izboljšanje depresije pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s fluoksetinom 20mg/dan, v primerjavi s 33% izboljšanjem pri uporabi placeba (3). Do izboljšanja je prišlo le z objektivnimi meritvami (clinical global improvement scale, clinical depressive symptom severity ratings), ne pa tudi na samoocenjevalnih lestvicah in lestvicah funkcioniranja v družini (3). O podobnih rezultatih poročajo tudi pri uporabi sertralina (12). Kaže, da SSRI v prvih 12 tednih le zmanjšajo depresivne simptome, ne morejo pa še izboljšati globalnega funkcioniranja (12).

Rezultat omenjene študije je zaskrbljujoč, saj je 39% ponovitev bolezni v enoletnem sledenju, od tega 55% v prvih šestih mesecih. Znano je, da pride pri

odraslih le v 20% do ponovitve depresije v prvem letu (3). Botroval je tudi priporočilom za nadaljevalno in vzdrževalno zdravljenje depresij v razvojnem obdobju, ki so naslednja (3):

- akutno zdravljenje (do remisije): povprečno 8 tednov
- nadaljevalno zdravljenje (od remisije naprej): vsaj 4 do 6 mesecev
- vzdrževalno (profilaktično) zdravljenje (za preprečitev relapsa): vsaj 6 do 9 mesecev istega antidepressiva v enakem odmerku.

Avtorji priporočajo vzdrževalno zdravljenje pri vseh otrocih in mladostnikih z depresijo, še posebej pa takrat, ko so prisotni dejavniki tveganja za ponovitev depresije.

Dejavniki tveganja za ponovitev depresije so (3, 6):

- starost otroka (manjša kot je starost otroka, večja je možnost ponovitve)
- dvojna depresija
- dejavnik tveganja glede na družinsko anamnezo
- prisotnost psihotičnih znakov
- trenutna depresivna epizoda je težka.

Leta 1995 je bil v Harvard Review of Psychiatry objavljen naslednji algoritem zdravljenja depresij v razvojnem obdobju (17):

- Najprej je potrebno nefarmakološko zdravljenje depresivnih otrok in mladostnikov.

Če ni izboljšanja, ali je bolnik hudo funkcionalno prizadet, je potrebna skrbna psihiatrična evaluacija z uporabo kriterijev, objavljenih v Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV), preden se predpiše farmakoterapija.

- Zdravljenje z antidepressivni se lahko prične z uporabo SSRI. Uporabljeni morajo biti najnižji odmerki.

Odmerke lahko višamo, če v 2-4 tednih ni terapevtskega odgovora.

Odmerke višamo dokler ni odgovora, ali dokler ni dosežen maksimalni priporočen odmerek, ali dokler ni dosežen maksimalen še toleriran odmerek.

- Če še ni prišlo do zadovoljivega terapevtskega odgovora, se lahko dodajo druga zdravila, npr. litij. Tak pristop ima lahko hitrejši terapevtski učinek kot pa uvedba novega antidepressiva.
- Če ni prišlo do odgovora tudi po dodatku drugega zdravila, se priporoča zamenjava z drugim razredom antidepressivov.

Food and Drug Administration (FDA) nekaterih opisanih postopkov ni odobrila za otroke pod 12 let, zato avtorji priporočajo uporabo antidepresivov le pri z depresijo zelo ogroženih otrocih (17).

Odmerki SSRI, ki jih uporabljamo, so enaki odmerkom odraslih (15).

2. OBSESIVNO-KOMPULZIVNE MOTNJE (OKM)

Prevalenca OKM v razvojnem obdobju je 2-4% (18).

SSRI so danes zdravilo izbora za OKM v razvojnem obdobju, čeprav je predstavnik TCA, klomipramin, dokazano enako uspešen, je pa zaradi stranskih učinkov manj primeren (19). Vsi predstavniki SSRI imajo enako prednost pred TCA in vsi SSRI imajo primerljivo uspešnost pri OKM (19).

Ko izbiramo med posameznimi SSRI, lahko upoštevamo klinični vtis mnogih avtorjev, da sta fluoksetin in sertralin najbolj aktivirajoča (19). Če predvidamo, da monoterapija s SSRI ne bo zadostovala, je pametneje izbrati SSRI s krajšim razpolovnim časom (fluvoksamin ima najkrajši razpolovni čas) (19). Če je sodelovanje bolnika slabše, je priporočljivo izbrati SSRI z daljšim razpolovnim časom (fluoksetin in sertralin) (19).

Priporočeni začetni in terapevtski odmerki za zdravljenje OKM v razvojnem obdobju so prikazani v tabeli 2.

OKM so po DSM-IV klasificirane v poglavju anksioznih motenj. Vsi SSRI, še posebej fluoksetin lahko v prvih 2-3 tednih dvignejo stopnjo anksioznosti. Vendar pride z daljšo uporabo do zmanjšanja anksioznosti, obsesij in kompulzivnega vedenja, ponavadi v tretjem ali četrtem tednu (6).

Preden lahko ocenimo uspešnost zdravljenja OKM, mora preteči vsaj 10-12 tednov. Če ni terapevtskega odgovora na uporabljeni SSRI, ga lahko zamenjamo z drugim predstavnikom SSRI. Pri OKM, ki so ji pridruženi tiki, lahko dodamo antipsihotik v nizkih dozah (haloperidol). Alternativno lahko dodamo tudi klomipramin ali klonazepam (19). V eksperimentalni fazi pa je imunoterapija (plazmaferenza, imunoglobulini ali prednison iv.) podskupine otrok z akutnim začetkom ali poslabšanjem OKM in otrok s tiki, kjer je nastanek obeh motenj povezan s streptokokno infekcijo (20).

Leta 1997 je FDA odobrila uporabo sertralina za zdravljenje OKM pri otrocih in mladostnikih (6-17let starosti) (21). Od sredine decembra 1999 je sertralin tudi v Sloveniji registriran za zdravljenje OKM pri tej populaciji (22).

Za OKM in za depresijo se priporoča enak titracijski režim in enaki odmerki sertralina kot pri odraslih. Začetni odmerek je 25 mg/dan (otroci od 6 do 12 let) oz. 50mg/dan (mladostniki od 13 do 17 let) in se viša po 50mg vsak teden do 200mg/dan(22). Večina študij pa kaže, da lahko tudi pri otrocih varno začnemo z 50 mg sertralina/dan (18).

V razvojnem obdobju je lahko dokazano učinkovita končna terapevtska doza 50mg/dan, vendar je povprečna terapevtska doza 178 mg/dan (23).

Ponovno je potrebno omeniti možnost razvoja maničnih/hipomaničnih simptomov pri otrocih, zdravljenih s SSRI, ki se razlikujejo od nezaželenega učinka na vedenje. Tako je v odprti študiji kar 30% otrok z OKM in hkratnimi motnjami razpoloženja razvilo manične/hipomanične simptome, kot so grandioznost, impulzivnost, dezinhibiranost, kljub postopnemu in konzervativnemu doziranju ter skrbnemu spremljanju otrok (13). Študijo so opravili s fluoksetinom in sertralinom. Ni pa jasno, ali bi do maničnega preklopa prišlo tudi pri otrocih z OKM brez motenj razpoloženja in ali so OKM večji dejavnik tveganja za manični prekop kot razpoloženske motnje (13).

Avtorji prej omenjene študije zato opozarjajo na previdnost pri uporabi SSRI za zdravljenje OKM v razvojnem obdobju in izpostavljajo kot rizično za razvoj maničnih/hipomaničnih simptomov naslednjo skupino otrok in mladostnikov: 1. s komorbidno depresijo in atipičnimi značilnostmi kot je npr. letargija, psihomotorna retardacija in hypersomnija; 2. s psihozo 3. z družinsko anamnezo bipolarnih motenj; 4. s predhodno iatrogeno povzročeno (hipo)manijo (13).

3. MOTNJE HRANJENJA

Že dolgo je znana vloga serotonina pri motnjah hranjenja. Iz študij na živalih lahko sklepamo, da so serotoninski agonisti anoreksični agensi (24), serotoninski antagonisti pa imajo antianoreksične lastnosti (25).

BULIMIJA

Brewertonova študija kaže na možen hipotalamičen defekt serotoninske funkcije (26), vendar pri bulimiji nepravilnosti v serotoninskem sistemu niso tako izrazite kot pri anoreksiji(27).

Za razvojno obdobje so opravili pri bulimiji le odprte študije uporabe SSRI in poročajo o prenehanju ali vsaj 75% izboljšanju prenašanja ob 20 do 60mg fluoksetina/dan (28, 29).

ANOREKSIJA NERVOZA

Weitzman je našel pomembno zmanjšano gostoto vezavnih mest za (H3)-imipramin v eritrocitih anoreksičnih deklet, ki niso prejemale farmakoterapije (30). Ti in še nekateri drugi podatki, kot so zmanjšana vrednost serotoninских metabolitov v urinu in likvorju (31, 32, 33), kažejo na disfunkcijo serotoninškega sistema (15).

V pregledu literature najdemo le odprte študije ali prikaze posameznih primerov uporabe SSRI pri anoreksiji v razvojnem obdobju. Poročajo o dobrem ali vsaj zadostno dobrem izboljšanju simptomov in pridobitvi telesne teže pri odmerkih 10 do 80 mg fluoksetina/dan (34,35,36).

Potrebno je opozoriti na možnost zlorabe fluoksetina v visokih dozah zaradi anoreksičnega učinka pri bolnikih z motnjami hranjenja, ki jemljejo fluoksetin in niso vključeni v programe za spremembo prehranjevalnih navad (6).

4. AVTIZEM

Prevalenca avtizma je 0.02 do 0.05% pred 12 letom starosti (37).

Raziskave uporabe SSRI pri avtizmu predstavljajo velik izziv iz več razlogov. Socialna fobija je bolj pogosta pri bližnjih sorodnikih avtističnih pacientov kot pri kontrolah (38). Kar nekaj nenormalnosti serotoninškega sistema je bilo ugotovljenih pri avtističnih pacientih in sicer: povišan celokupni plazemski serotonin ter eksacerbacija simptomov ob akutni ukinitvi triptofana (prekurzorja serotonina) (39).

S SSRI lahko vplivamo na obsesivno- kompulzivno ter stereotipno vedenje avtističnih otrok in tako izboljšamo kvaliteto življenja (5). SSRI pa ne vplivajo na druge značilnosti avtizma (15).

V največji odprti študiji pri avtističnih otrocih, starih od 2 do 7 let, so dobili pomembne rezultate (40). 86% avtističnih otrok z družinsko anamnezo afektivnih motenj je pozitivno odgovorilo na terapijo s SSRI, pri avtističnih otrocih brez te družinske obremenitve pa je prišlo le do 10% pozitivnega odgovora. Pri avtističnih otrocih brez psihiatrične družinske obremenjenosti so bili SSRI uspešni v 60%. Avtorji te študije poročajo o optimalnih dozah fluoksetina 0.2 do 1.4mg/kg telesne teže/dan.

Potrebne bodo dodatne študije, da bi potrdili ali ovrgli obstoj podskupine

avtističnih bolnikov (družinsko obremenjeni z afektivnimi motnjami), ki so bolj dovzetni za terapijo s SSRI (40).

Avtistični otroci se težko prilagajajo na spremembe v okolju in na novosti v utečenih vsakdanjih opravilih oz. nanje reagirajo z akutnimi simptomi anksioznosti, panike ali agitacije. Zanimive so ugotovitve majhne odprte študije o zmanjšanju, s spremembami povzročene, anksioznosti in agitacije pri avtističnih otrocih, zdravljenih s sertralinom (41). Z nizkimi odmerki sertralina 25–50mg/dan je prišlo do pomembnega zmanjšanja opisanih simptomov v 2 do 8 tednih. Le 44% teh otrok je imelo družinsko anamnezo razpoloženskih ali anksioznih motenj. Vendar je bilo zmanjšanje, s spremembami v okolju povezanih simptomov, pri nekaterih otrocih le začasno. Nekaj otrok je potrebovalo deljeno dnevno doziranje, opisujejo pa tudi nezaželen vedenjski učinek pri odmerkih 75mg sertralina/dan (41).

5. PANIČNE IN DRUGE ANKSIOZNE MOTNJE

Kot skupina so anksiozne motnje najpogostejše psihiatrične motnje v razvojnem obdobju. Prevalenca naj bi bila 12–20% (17). Večina študij o uporabi SSRI pri teh motnjah je z majhnim številom pacientov in odprtih, kritiki jih imenujejo anekdotične. V tem prispevku bi predstavila le nekatere zanimive rezultate.

Fairbanks poroča o uspešni terapiji separacijske anksioznosti in socialne fobije s fluoksetinom, ne pa tudi generalizirane fobije (42).

Povprečne doze za otroke so bile 24mg fluoksetina na dan (0.7mg/kgTT/dan), za mladostnike pa 40mg fluoksetina na dan (0.71mg/kgTT/dan). Pri odmerkih, manjših od 20mg/dan, ni prišlo do izboljšanja pri nobenem otroku oz. mladostniku. Povprečen čas izboljšanja je bil 5 tednov (21). Iz drugih študij lahko sklepamo, da se terapevtski odgovor pri teh indikacijah zelo poveča po 8–12 tednih (43, 44).

V več študijah poročajo o uspešni terapiji selektivnega mutizma s fluoksetinom (44, 45).

Fluoksetin naj bi bil uspešen pri zdravljenju selektivnega mutizma zaradi pozitivnega učinka na socialno fobijo.

Povprečna terapevtska doza je bila 28.1mg fluoksetina na dan, poročajo o zmanjšani anksioznosti in večji zmožnosti govorenja v socialnih situacijah (44, 45).

Pri otrocih prav tako poročajo o uspešni terapiji s SSRI pri mešanih anksioznih motnjah. Do pomembnega izboljšanja je prišlo pri povprečni dozi fluoksetina 25.7mg/dan po 6 do 8 tednih zdravljenja (43).

O nezaželenem učinku na vedenje ne poročajo v nobeni od omenjenih študij. Tako lahko sklepamo, da pride do tega stranskega učinka terapije s SSRI pri drugih diagnozah (depresija, OKM) in ne pri anksioznih motnjah (42). Iz te ugotovitve si moremo razložiti, da ne gre toliko za s SSRI povzročeno vedenje, ampak za naraven potek nekaterih bolezni (45).

6. HIPERKINETIČNI SINDROM

Dopamin je vključen v kontrolo motorike in njenih motenj, o čemer govori danes še vedno aktualna dopaminska hipoteza hiperkinetičnega sindroma. Noradrenalin je pomemben pri pozornosti, koncentraciji in razpoloženju (46), medtem ko je serotonin povezan z agresijo in obsesivnostjo (47). Iz tega je razvidno, na katere simptome hiperkinetičnega sindroma lahko vplivamo s SSRI.

Kljub velikemu kliničnemu interesu za uporabo SSRI pri hiperkinetičnem sindromu razpolagamo le z anekdotičnimi podatki. SSRI ne vplivajo na jedrne simptome hiperkinetičnega sindroma, so pa lahko koristni kot dodatna terapija pri sekundarnih ali komorbidnih razpoloženskih ali vedenjskih motnjah (48). Poročajo o 94%, vsaj zmernem, izboljšanju hiperkinetičnih simptomov, če so metilfenidatu dodali fluoksetin do 20 mg na dan (48).

7. OSTALO

SSRI so relativno uspešno uporabljali še pri naslednjih indikacijah v razvojnem obdobju:

- Sindrom Prader-Willi, kjer je prišlo do zmanjšanja telesne teže, apetita in kompulzivnega vedenja (49, 50).
- avtomutilirajoče vedenje v sklopu sindroma Lesch-Nyhan, kjer poročajo le o kratkotrajnem zmanjšanju samoiznakaževalnega vedenja (1 do 3 mesece) (51). Če pa se doda SSRI še naltrekson, je izboljšanje trajno (52).
- Sindrom Gilles de la Tourette, kjer je prišlo do zmanjšanja tikov, izboljšanja pozornosti in socialnega funkcioniranja (53, 54, 55).
- Pri trihotilomaniji, pri kateri poročajo o zmanjšanju ali odpravi simptoma (56, 57).

- Pri enurezi poročajo o enakih rezultatih kot pri terapiji z imipraminom (58).
- Mentalna retardacija, kjer so uporabljali SSRI kot dodatno terapijo. Poročajo o izboljšanju na lestvici kliničnega globalnega funkcioniranja (CGI) (59).

ZAKLJUČEK

Pri vseh motnjah, kjer v razvojnem obdobju uporabljajo SSRI, obstaja sum na serotoninsko disfunkcijo. Večino študij so opravili s fluoksetinom, tako da so potrebne študije z ostalimi predstavniki SSRI (15).

Največ dokazov za uspešnost zdravljenja s SSRI v razvojnem obdobju je povezanih z depresijo in OKM, nekoliko manj s sindromom Gilles de la Tourette, hiperkinetičnim sindromom in motnjami hranjenja. V pregledu literature pa naletimo na odprte študije in prikaze posameznih primerov za ostale motnje, kjer so uporabljali SSRI (15).

V Sloveniji je registriran sertralin za zdravljenje OKM v starosti od 6 do 17 let. To je zaenkrat tudi edini SSRI, odobren od FDA, za uporabo v razvojnem obdobju in to le za zdravljenje OKM. Vendar neregistriranost posameznega zdravila za določeno starostno obdobje ali za določeno indikacijo še ne pomeni nepravilne, nestrokovne ali celo nelegalne uporabe (48). Podatki iz ZDA kažejo, da je 80% zdravil, ki se jih predpisuje otrokom, neregistriranih za to starostno obdobje (5). O tem dejstvu se je treba pogovoriti s starši in z njimi spregovoriti o poročilih v literaturi, ki dokazujejo varno in uspešno uporabo nekaterih zdravil za določene indikacije motenj v razvojnem obdobju (60).

Tabela 1. Predstavniki selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema serotonina z generičnim in tovarniškim imenom ter začetnimi in največjimi odmerki za odrasle (7).

Generično ime	Tovarniško ime v Sloveniji	Največji odmerek pri odraslih(mg/dan)	Začetni odmerek pri odraslih(mg/dan)
sertralin	Zoloft	200	50
fluoksetin	Prozac Portal Fluval	120	20
fluvoksamin	Avoxin	300	100
citalopram	Cipramil	60	20
paroksetin	že registriran v Sloveniji	60	10-20

Tabela 2. Priporočeni začetni in terapevtski odmerki SSRI za otroke in mladostnike z OKM (19).

Zdravilo	Začetni odmerek (mg/dan)*	Terapevtski odmerek (mg/dan)
fluoksetin	5	5-40
sertralin	12,5-25	50-200
fluvoksamin	12,5-25	50-200
citalopram	10	10-40
paroksetin	10	10-40

* Nižji odmerki za mlajše otroke in otroke z motnjami v nevrološkem razvoju.

LITERATURA

1. Kaplan PM, Sadock VA. Synopsis of Psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 1083-91.
2. Jensen PS, Vinod SB, Vitiello B et al. Psychoactive medication prescribing practices for U.S. children: Gaps between research and clinical practice. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:557-65.
3. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Carmody T, Mayes TL. Fluoxetine in child and adolescent depression: Acute and maintenance treatment. Depression and anxiety 1998; 7: 32-9.
4. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescent with depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1031-37.
5. Walsh KH, McDougale CJ. SSRIs in children and adolescent: Research in autism, selective mutism and Prader-Willi Syndrom. International drug therapy newsletter 1999; 34: 89-96.
6. Kaplan PM, Sadock VA. Synopsis of Psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 1277-7.
7. Kores-Plesničar B. Antidepresivi. In: Tomori M, Ziherl S eds. Psihijatrija. Ljubljana: Litterapicta in Medicinska fakulteta, 1999: 422- 43.
8. Preskorn S. Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment. J Clin Psychiatry 1993; 54: 14-34.
9. Leonard HL, March J, Rickler KC et al. Pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 725-35.
10. Labellarte MJ, Walkup JT, Riddle MA. The new antidepressants: Selective serotonin reuptake inhibitors. J Child Adolescent Psychopharmacol 1998; 45: 1137-55.

11. Riddle MA, King RA, Hardin MT et al. Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescent. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1991;1: 193-98.
12. Tierney E, Joshi PT, Llinas JF, Rosenberg LA, Riddle MA. Sertraline for major depression in children and adolesences: Preliminary clinical experience. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1995; *J Child Adolescent Psychopharmacol* 5:13-27.
13. Go FS, Malley EE, Birmaher B, Rosenberg DR. Manic behaviors associated with fluoxetine in three 12-18-year-olds with obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1998; 8:73-80.
14. Guile JM. Sertraline-induced behavioral activation during the treatment of an adolescent with major depression. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1996; 6: 281-85.
15. DeVane CL, Sallee FR. Serotonine selective reuptake inhibitors in child and adolescent psychopharmacology: A rievew of published experience. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:55-66.
16. Boulos C, Kutcher S, Gardner D, Young E. An open naturalistic trial of fluoxetine in adolescents and young adults with treatment-resistant major depression. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1992; 2:103-11.
17. Steingard R. Current perspectives on the pharmacotherapy of depressive disorders in children and adolescents. *Harvard Review of Psychiatry* 1995; 2: 313-26.
18. Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: Pharmacokinetics, tolerability and efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 386-94.
19. Grados M, Riddle MA. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Treatment guidlines. *CNS Drugs* 1999; 12: 257-77.
20. Swedo SE, Rapoport MA, Leonard HL et al. Obsesive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-41.
21. Zoloft (sertraline hydrochloride) Package Insert.
22. Zoloft (sertralinum) povzetek značilnosti zdravila.
23. Wolkow R, March JS, Saferman AT et al. A placebo-controlled trial of sertraline treatment for pediatric OCD. In: American Psychiatric Association. San Diego, 1997: 17-22.
24. Atelman SM, Rowland N, Kocan D. Anorectics: lack of cross tolerance among serotonergic drugs and sensitization of amphetamine's effect. In: Garattini S, Samanin R eds. *Anorectic Agents: Mechanisms of Action and tolerance*. New York: Raven Press, 1981: 45-61.

25. Halmi KA, Eckert E, Flak JR. Cyproheptadine, an antidepressant and weight-inducing drug for anorexia nervosa. *Psychopharmacol Bull* 1982; 19: 103-5.
26. Brewerton TD, Brandt HA, Lesem MD et al. Serotonin in eating disorders. In: Coccaro EF, Murphy DL eds. *Serotonin in major psychiatric disorders*. Washington,DC: American Psychiatric Press,1990: 153-84.
27. Lydiard RB, Brady KT, O'Neill PM et.al. Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 27-32.
28. Trygstad O. Drugs in treatment of bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990; 82 (suppl 361): 34-7.
29. Wilcox JA. Fluoxetine and bulimia. *J Psychoactive Drugs* 1990; 22: 81-2.
30. Weitzman R, Carmi M, Tyano S, et al. High affinity (3H)imipramine binding and serotonin uptake to platelets of adolescents females suffering from anorexia nervosa. *Life Sci* 1986; 38: 1235-42.
31. Riderer P, Toifl K, Kurzik P. Excretion of biogenic amine metabolites in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 1982; 123: 27-32.
32. Kaye WH, Ebert MH, Reigh M et.al. Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 41: 350-55.
33. Gillberg C. Low dopamine and serotonin levels in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 948-49.
34. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LKG et al. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 464-71.
35. Lyles B, Sarkis E, Kempf JP. Fluoxetine and anorexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 984-5.
36. Iancu I, Ratzoni G, Weitzman A, et al. More fluoxetine experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 755-6.
37. Kaplan PM, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 1179-88.
38. Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism, affective disorders and social phobia. *Am J Med Genet* 1995; 60:19-26.
39. McDougle CJ, Molmes JP, Bronson MR et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 685-93.
40. DeLong GR, Teague LA, Kamran MM. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Medicine& Child Neurol* 1998; 40: 551-62.

41. Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP. Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1997; 7: 9-15.
42. Fairbanks JM, Pine DS, Tancer NK et al. Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1997; 7:17-29.
43. Birmaher B, Waterman GS, Ryan N et al. Fluoxetine for childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 44:821-24.
44. Black B, Uhde TW. Treatment of elective mutism with fluoxetine: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:847-56.
45. Dummit ES, Klein RG, Tancer NK, Asche B, Martin J. Fluoxetine treatment of children with selective mutism: An open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 615-21.
46. Hunt RD, Mandl L, Lau S et al. Neurobiological theories of ADHD and ritalin. In: Greenhill LL, Osman BB eds. *Ritalin: theory and patient management*. New York: May Ann Liebert, 1991: 267-87.
47. Milich R, Loney J, Landau S. Independent dimensions of hyperactivity and aggression: a validation with playroom observation data. *J Abnorm Psychol* 1982; 91: 183-98.
48. Gammon GD, Brown TE. Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit disorder and comorbid depressive disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1993; 3; 1-10.
49. Dech B, Budow L. The use of fluoxetine in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 298-302.
50. Jerome L. Hypomania with fluoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 850-1.
51. Nyhan WL, Johnson HG, Kaufman IA et al. Serotonergic approaches to the modification of behavior in the Lesch-Nyhan syndrome. *Applied research in mental retardation* 1980; 1: 25-40.
52. Bass JN, Beltis J. Therapeutic effect of fluoxetine on naltrexon-resistant self-injurious behavior in an adolescent with mental retardation. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 1991; 1: 331-40.
53. Kurlan R, Como PG, Deeley C et al. A pilot controlled study of fluoxetine for obsessive-compulsive symptoms in children with Tourette's syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 167-72.
54. Como PG, Kurlan R. An open-label trial of fluoxetine for obsessive-compulsive disorder in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1991; 41: 872-4.

55. Buckingham D, Gaffney G. New TS treatment (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 224.
56. Hamdan-Allen G. Brief report: trichotillomania in an autistic male. *J Autism Dev Disord* 1991; 21:79-82.
57. Naylor MW, Grossman M. Trichotillomania and depression (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 155-6.
58. Mesaros JD. Fluoxetine for primary enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 877-8.
59. Cook EH jr, Rowlett R, Jaselskis C et al. Fluoxetine treatment for children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 739-45.
60. Apler WD, McMann GL et al. Off-label uses of approved drugs: limits on physicians' prescribing behavior. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 368-70.

REGIONALNA KONFERENCA NEVROZNANOSTI ELI LILLY (REGIONAL NEUROSCIENCE CONFERENCE ELI LILLY) INTERLAKEN, 27.-30. MAREC 2000

Peter Kapš, Blanka Kores Plesničar***

V Interlaknu, turističnem kraju pod znamenito švicarsko goro Jungfrau, je letos od 27. do 30. marca potekala območna nevropsihiatrična konferenca o zdravljenju depresije, shizofrenije in njima sorodnih motenj pod pokroviteljstvom znane farmacevtske tovarne Eli Lilly. Predavatelji so bili znani strokovnjaki s fakultet in klinik ter raziskovalnih centrov Severne Amerike in Zahodne Evrope, udeleženci pa iz območij Srednje in Vzhodne Evrope, Bližnjega vzhoda in Afrike. V strokovnem smislu je bila konferenca razdeljena na dva sklopa. Prvi je bil namenjen zdravljenju motenj razpoloženja, drugi pa shizofrenije.

ZDRAVLJENJE MOTENJ RAZPOLOŽENJA - REŠITVE ZA KOMPLEKSNA VPRAŠANJA

Pod tem naslovom je potekal prvi del konference. Prvo predavanje, ki ga je imel J.A. den Boer, je bilo namenjeno anksioznim motnjam. Predavatelj je primerjal klasično in novejšo medikamentozno zdravljenje panične motnje, socialne fobije in potravmatske stresne motnje. Klasično zdravljenje panične motnje je bilo s tricikličnimi antidepresivi, inhibitorji monoaminooksidaze in z benzodiazipini, kot sta alprazolam in klonazepam. V zadnjem desetletju je posebna pozornost namenjena uporabi zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI antidepresivi). Kot prvega med njimi so v več odprtih in dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, preučevali fluoksetin. Ugotovili so njegovo učinkovitost pri zmanjšanju števila paničnih napadov in umaknitvenega vedenja. Poleg tega so med zdravljenjem s fluoksetinom opazovali izboljšanje širokega razpona ostalih simptomov, kakor tudi socialnega in družinskega

* Peter Kapš, dr. med., Nevropsihiatrični oddelek, Splošna bolnišnica 8000 Novo mesto.

** Asist. mag. Blanka Kores – Plesničar, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje.

delovanja. V kasnejših študijah z ostalimi SSRI antidepresivi (fluvoksamin, sertralin, citalopram, paroksetin) so ravno tako potrdili njihovo učinkovitost v zdravljenju paničnih motenj. SSRI antidepresivi so ob primerjavi terapevtske učinkovitosti in stranskih učinkov s tricikličnimi antidepresivi postali zlati standard terapije panične motnje, katerega cilji niso le ublažitev simptomov, pač pa ozdravitev in preprečevanje relapsa. Vse več je tudi izkušenj s SSRI antidepresivi v zdravljenju socialne fobije, kjer zdravila učinkovito zmanjšajo socialno anksioznost in izogibanje socialnim aktivnostim. V študijah zdravljenja potravmatske stresne motnje s fluoksetinom, v primerjavi s placebom, ugotavljajo pomembno izboljšanje na DTS lestvici (Davidson Trauma Scale) in DGRS lestvici (Duke Global Rating Scale) že v drugem tednu zdravljenja.

T. Dinan je v svojem predavanju govoril o tem, kako doseči popolno ozdravitev depresivne motnje, kar je nova zahteva v antidepresivnem zdravljenju. Epidemiološke študije kažejo, da je depresija pogosto, resno in moteče stanje z visokim odstotkom ponovitev tudi po dobrem izboljšanju akutnih epizod. Tveganje za ponovitev se povečuje z vsako naslednjo epizodo, sočasno pa se zmanjšuje zdravo obdobje med epizodami. Vsako novo poslabšanje je povezano s slabšanjem kakovosti življenja in slabšim potencialom za učinkovit odgovor na klasično antidepresivno zdravljenje.

Dovolj je dokazov za uporabo SSRI antidepresivov v dolgotrajnem zdravljenju depresivnih bolnikov. Zaradi stranskih učinkov in nevarnosti prekomernega odmerjanja ter posebnih dietnih režimov triciklični antidepresivi in inhibitorji monoaminooksidaze niso primerni kot zdravila prvega reda za preprečevanje ponovnih izbruhov depresivnih epizod. Depresivni bolnik naj prejema fluoksetin vsaj 26 tednov, s čimer se na minimum zmanjša tveganje ponovnega izbruha depresije. Vzdrževalno zdravljenje z antidepresivom naj poteka po načelu, da bo tisto zdravilo ali kombinacija zdravil, ki je bila učinkovita v akutni fazi bolezni, učinkovita tudi v vzdrževalni fazi.

O ukinitvenem sindromu*, kot nujnem stanju pri zdravljenju s SSRI antidepresivi, je predaval A. Young. Podaljšano zdravljenje s SSRI antidepresivi vzpodbuja spremembe na receptorskih mestih v osrednjem živčevju, zato lahko nenadna prekinitev jemanja zdravila povzroči klinične simptome. Povsem natančne definicije ukinitvenih reakcij pri antidepresivih še ni, obstajajo pa skupne značilnosti:

* Avtorji sicer uporabljajo »withdrawal syndrom«, kar pri odvisnostih od drog prevajamo kot odtegnitveno reakcijo. Ker pri antidepresivih ne gre za odvisnost, je primerneje uporabiti pojem ukinitvene reakcije ali sindroma, kot smo to že predlagali (op. ur.)

- reakcije običajno nastopijo pri bolnikih, ki nenadoma prekinejo jemanje zdravila po zdravnikovem navodilu, zaradi lastnega nesodelovanja ali ob zmanjševanju odmerka;
- reakcije nastopijo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo običajno več mesecev, znotraj dveh tednov; najpogosteje v prvih treh dneh;
- simptomi so običajno blagi in kratkotrajni, izzvenijo sami po sebi, najhitreje pa ob ponovni uvedbi zdravila, ki ga je bolnik prenehal jemati;
- simptomi so različni in se razlikujejo od običajnih stranskih učinkov SSRI antidepressivov, najpogostejši so gripi podobno stanje, omotica, znojenje, siljenje na bruhanje, razdražljivost, motnje spanja, zmedenost, parestezije in tremor.

Bolnik, ki je tako vznemirjen, posledično izgubi zaupanje v svojega zdravnika, zvečajo se potrebe po benzodiazepinskih anksiolitiki, zmanjša se sodelovanje bolnika in s tem se poslabša izhod bolezni. Ukinitveni simptomi lahko nastanejo pri vseh antidepressivih, se pa pojavnost med njimi razlikuje, tako med posameznimi razredi antidepressivov, kot znotraj njih. Za zdravljenje s fluoksetinom velja, da je možnost za nastanek ukinitvenih simptomov posebej majhna, kar pripisujejo dolgi razpolovni dobi fluoksetina in njegovega aktivnega metabolita norfluoksetina.

Poseben poudarek zdravljenju depresije, ki se pojavlja sočasno z ostalimi telesnimi boleznimi, je namenil C. Thompson. Prevalenca depresivnih motenj je pri bolnikih s telesno boleznijo bistveno višja kot v splošni populaciji. Pomembno vprašanje je, koliko so antidepressivi pri bolnikih s telesno boleznijo sprejemljivi in učinkoviti. Depresija se najpogosteje pojavi pri bolnikih po možganski kapi, pri kardiovaskularnih boleznih, raku, pri okužbi s HIV in pri AIDS-u, s sladkorno boleznijo in drugimi. Po miokardnem infarktu celo do 45% bolnikov razvije depresivno epizodo, še več pa po možganski kapi, pri čemer depresija vpliva na prognozo teh bolezni, saj zmanjša sodelovanje bolnikov v rehabilitaciji. SSRI antidepressivi izboljšajo depresivne simptome, so zadovoljivo prenosljivi tudi za bolnike s telesnimi boleznimi in dovolj varni. Nobenega razloga torej ni, da bi se odrekli zdravljenju depresije pri telesno bolnih. Kot zdravila prvega reda pa bi morali uporabljati SSRI antidepressive.

Najodmevnejše je bilo predavanje M. Steinerja o depresiji v različnih življenjskih obdobjih ženske, o premenstrualni disforični motnji, nosečnosti in dojenju. Značilnosti premenstrualne disforične motnje so telesni, čustveni in vedenjski simptomi v premenstrualnem času, ki izzvenijo v času po menstruaciji in se ponavljajo skozi več mesečnih ciklusov. Depresivno razpoloženje,

obup, anksioznost, napetost, čustvena labilnost, jeza in razdražljivost vplivajo na upad delovne in socialne aktivnosti povprečno 3 do 5 dni. Etiologija je večinoma neznana, v terapiji pa so zaenkrat najučinkovitejši SSRI antidepressivi, tudi v obliki intermitentnega jemanja. Z jemanjem zdravil le v času pred menstruacijo ponudimo bolnicam novo možnost za zdravljenje motnje, ki je sama po sebi tudi intermitentna. Fluoksetin se je v zdravljenju te motnje izkazal učinkovit tako v zmanjšanju psihičnih kot telesnih simptomov in zvečanju socialne aktivnosti bolnic že v prvem ciklusu zdravljenja.

Drugi del predavanja je bil posvečen motnjam razpoloženja v nosečnosti in poporodnem obdobju, ki prizadene celo 10 do 15 odstotkov žensk. Podatki o zdravljenju z antidepressivi v tem času prihajajo iz kliničnih situacij, ko je bila nosečnost nenačrtovana pri ženskah, ki so sicer jemale antidepressivno terapijo ali pri hudih depresivnih epizodah med nosečnostjo in po porodu, pa tudi pri pred in poporodni profilaksi depresije. Za farmakoterapijo se odločamo le takrat, kadar je tveganje za mamo in otroka zaradi depresije večje kot tveganje, ki ga prinaša uporaba zdravila. Zbrani podatki o zdravljenju 1900 nosečnic s fluoksetinom in primerjava razvoja njihovih otrok do 7. leta starosti niso pokazali bistvenih sprememb v IQ, značaju in razpoloženju otrok, pa tudi ne višjega odstotka razvojnih anomalij glede na splošno populacijo. Tudi uporaba ostalih SSRI antidepressivov v priporočenih dnevni odmerkih ni pokazala pogostejših anomalij pri otrokih in ni imela posebnega vpliva na izhod nosečnosti (preživetje otrok, spontani splavi, porodna teža otrok, pogostnost dvojčkov, gestacijska starost).

Poporodna depresija predstavlja pomemben terapevtski izziv. Motnja je slabo prepoznana, tveganje zanjo povečuje depresija med nosečnostjo ali kadarkoli v preteklosti, družinska anamneza depresije ter določene obsesivno kompulzivne in anksiozne osebnostne poteze. Zdravi se lahko s tricikličnimi antidepressivi, elektrokonvulzivno terapijo, litijem, SSRI antidepressivi in psihoterapevtskimi tehnikami. Kako svetovati depresivni ženski po porodu, ki želi dojeti, pa sočasno jemlje antidepressiv? Ugotovili so, da vsa psihotropna zdravila prehajajo v materino mleko, njihova koncentracija je zelo spremenljiva, kot je spremenljiva tudi absorpcija pri otroku, v otrokovem serumu pa je z običajnimi testi zelo redko možno dokazati prisotnost teh zdravil. Študije kažejo, da materino jemanje SSRI antidepressivov med dojenjem ne povečuje pomembnejše tveganja za otroka; koncentracije zdravil so pri prehodu iz materinega mleka v otroka nizke in redko povzročajo pomembne stranske učinke. Tudi tukaj je smiselno zdravilo uporabiti le takrat, kadar je tveganje nezdravljene depresije za mamo in otroka večje kot tveganje neugodnih učinkov farmakoterapije.

O psihofarmakologiji pri depresivnih starostnikih je govoril V. Kumar in ponovil znano dejstvo, da je depresija pri starostnikih slabo prepoznana in še slabše zdravljena. Nekoč je bil razlog za zadržanost pri zdravljenju predvsem pri profilu stranskih učinkov tricikličnih antidepresivov, ter nevarnost smrti pri prevelikih odmerkih. S prihodom SSRI antidepresivov pa je postalo zdravljenje depresivnih starostnikov varnejše in sočasno bolj učinkovito. O uporabi fluoksetina je na voljo dovolj informacij iz številnih študij, ki potrjujejo njegovo varnost in učinkovitost pri številnih starostnikih, tudi tistih s sočasnimi telesnimi boleznimi. FDA je za fluoksetin potrdila indikacijo za zdravljenje depresije pri starostnikih.

Prvi sklop konference je zaključil F. Martenyi s predstavitvijo razvoja tablete fluoksetina za dolgotrajno zdravljenje in njegovo jemanje enkrat do dvakrat tedensko. Opozoril je na pomen vzdrževalnega zdravljenja depresije in na težave s sodelovanjem bolnikov pri dolgotrajnem jemanju zdravil. Z 90 mg tableto fluoksetina, ki bi jo bolnik vzel enkrat do dvakrat tedensko, bi lahko povečali njegovo sodelovanje. Seveda pa so potrebne še nadaljnje raziskave.

NAJNOVEJŠA SPOZNANJA V ZDRAVLJENJU SHIZOFRENJE

V razumevanju patofizioloških dogajanj v shizofreniji so poleg nevrottransmisijskih procesov vse bolj v ospredju proučevanja procesi nevromodulacije in nevroplastičnosti. Nevrotransmisija je hiter proces, vezan na ionske kanale, poteka od točke do točke, medtem ko je nevromodulacija počasnejša, difuzna in vezana na G protein. Glavni nevromodulatorji so dopamin, noradrenalin, acetilholin, serotonin in drugi, učinki nevromodulacije pa segajo vse od aktivacije, inhibicije do usmerjene pozornosti ter procesiranja. Številna psihiatrična stanja lahko razlagamo kot disfunkcionalno nevromodulacijo (akutne psihoze, anksioznost, blodnje, formalne motnje mišljenja). Uspešno zdravljenje bolnika pomeni normalizacijo njegovega nevromodulatornega stanja. Nevroplastičnost opredeljuje sposobnost možganov, da prilagodijo svoje povezave glede na potrebe vnešenih vzorcev, ki se morajo procesirati. To skušajo pojasniti kortikalne karte ali kartografski zapisi, katerih drobna struktura je rezultat izkušenj posameznika. S starostjo nevroplastičnost upada. Izkušnje v času akutne psihoze se tako dodajo k obstoječim zapisom. Zato zgodnje zdravljenje psihoz lahko prepreči kroničnost, je poudaril M. Spitzer. Nevroplastičnost je pomembna za katerokoli obliko psihosocialnih intervencij, saj psihološke oblike zdravljenja uporabljajo nevroplastičnost v borbi proti

kroničnemu popačenju kortikalnih zapisov. Za doseganje najboljšega izhoda zdravljenja moramo čimprej kombinirati medikamentozno in psihosocialno zdravljenje. Klasični antipsihotiki motijo kognicijo, voljo in motivacijo, atipični antipsihotiki pa izboljšujejo kognicijo in motivacijo oz. povečajo nevroplastičnost in omogočajo terapevtske spremembe.

O idealnem antipsihotiku za zdravljenje akutnih psihoz in agitacije je spregovoril P. Wright. Novi antipsihotiki, kot je npr. olanzapin, sicer izpolnjujejo večino kriterijev idealnega antipsihotika (učinkovitost, varnost), uporabljamo pa jih samo v peroralni obliki. Sedaj so razvili dve novi obliki olanzapina: olanzapin v obliki hitrotopljivih tablet (takoj, ko pridejo v stik s slino) in v obliki hitrodelujočih intramuskularnih injekcij. Olanzapin v intramuskularni obliki je v kliničnih študijah učinkoval hitreje kot intramuskularni haloperidol. Najpogostejši stranski učinki zdravila so bili nespečnost, somnolenca, anksioznost in vznemirjenje. Bolniki, ki so prejeli olanzapin, so potrebovali manj antiholinergičnih antiparkinsonikov v primerjavi s tistimi, ki so prejeli haloperidol.

Poleg akutnih stranskih učinkov antipsihotikov so pomembni tudi dolgotrajni, saj je shizofrenija praktično vedno kronično ponavljajoča oz. potekajoča motnja. Bolniki s shizofrenijo umirajo v povprečju 10 do 20 let prej kot zdrava populacija, predvsem zaradi samomorov (pri povprečni starosti 32 let), kardiovaskularnih obolenj, sladkorne bolezni tipa II., prekomerne telesne teže, respiratornih bolezni, karcinomov in zlorabe različnih substanc. Zato je klinični pomen stranskih učinkov velikokrat vodilni dejavnik v izbiri antipsihotičnega zdravila. Pomen nekaterih stranskih učinkov je še vedno zanemarljiv, kot je npr. povišana raven prolaktina. Olanzapin, kvetiapin in klopazapin ne povzročajo dolgotrajnejše pomembno povišane ravni prolaktina, s tem pa tudi manj posledičnih stranskih učinkov. Spolne motnje so pomemben stranski učinek antipsihotičnih zdravil, saj jih imata okoli dve tretjini bolnikov, je poudaril R. Petty. Hiperprolaktinemija ni povezana samo s spolnimi motnjami. Njeni kronični učinki na kosti zmanjšajo njihovo gostoto, kar se zaradi amenoreje še dodatno komplicira; hiperestrogenemija vpliva na profil lipidov in nitrični oksid (kardiovaskularna obolenja), prav tako pa hiperprolaktinemija vpliva tudi na vedenje direktno (sovražnost, depresija) in indirektno, preko hipogonadizma.

Povečanje telesne teže je tudi pomemben dejavnik v dolgotrajnem zdravljenju z antipsihotiki, predvsem če izhajamo iz predpostavke, da je vsako povečanje telesne teže nevarno za bolnika. Verjetni napovedniki povečanja telesne teže so povečan apetit v času zdravljenja, klinični odgovor, izhodiščni indeks telesne

mase in akatizija. Mehanizem povečanja telesne teže ni zanesljivo znan in je kompleksen fenomen, na katerega verjetno vplivajo različni dejavniki, kot je delovanje lateralnega hipotalamusa. Možen mehanizem pa je tudi antagonizem serotoninskih receptorjev 5HT_{2C} in histaminskih receptorjev H₁. Povprečno povečanje telesne teže je pri bolnikih, ki prejemajo olanzapin 4,1 kg, pri klopazinu 4,46 kg in pri bolnikih z risperidonom 2,1 kg (Allison, 1998). Bolnikom je potrebno svetovati pravi način prehrane, fizično aktivnost, pa tudi dieto. V primeru, da povečanje telesne teže predstavlja medicinski problem, pa je indicirana uporaba drugega antipsihotika.

Uporabo antipsihotikov pri starejših bolnikih je predstavil S. Verma. Zdravljenje starejše populacije ima več poudarkov. Potrebno je izboljšati kvaliteto življenja bolnikov in njihovih negovalcev, izboljšati ali pa odložiti slabšanje bolnikovega funkcioniranja, izogibati se je potrebno sedaciji, negativnim kognitivnim učinkom in tardivnim diskinezijam ter čimbolj odložiti namestitve bolnikov v različne inštitucije. Atipični antipsihotiki so se izkazali kot zdravilo prve izbire. Kandidati za nove antipsihotike so predvsem starejši bolniki z izraženo apatijo in socialnim umikom, tisti z večjim rizikom za razvoj ekstrapiramidne simptomatike, predvsem tardivnih diskinezij, bolniki, pri katerih lahko antiholinergični učinki negativno vplivajo na kognicijo in tisti, pri katerih hiperprolaktinemija lahko poslabša aterosklerozo in osteoporozo. Izbira torej ni več med klasičnim in atipičnim antipsihotikom, temveč predvsem znotraj skupine atipičnih antipsihotikov.

V zdravljenju shizofrenije postajata kvaliteta življenja bolnikov in ekonomski stroški tega zdravljenja vse pomembnejša dejavnika. Kaskada za oceno izhoda zdravljenja vključuje izboljšanje kliničnega odgovora, izboljšanje kvalitete življenja in nižje ali enake skupne stroške zdravljenja. K. Gregor je predstavil študijo Hamiltona in sodelavcev, v kateri je bilo pomembno večje število bolnikov, ki so bili zdravljeni z olanzapinom v primerjavi s tistimi, ki so prejeli haloperidol, v času vzdrževalne faze zdravljenja polno ali delno zaposlenih (15,5% proti 5,3%). Pomembno večji odstotek bolnikov je imel socialne stike, ki so bili daljši od enega meseca (53,8% proti 37,9%), ter dosegel klinično pomembni odgovor v kvaliteti življenja (69,5% proti 41,7%). V predstavljeni Grainerjevi študiji so bili stroški zdravljenja (bolnišnični, ambulantni, zdravila) tistih bolnikov, ki so prejeli olanzapin, pomembno nižji kot tistih, ki so prejeli risperidon.

T. Turner je v svoji klinični študiji na 209 bolnikih s shizofrenijo ugotavljal, da pri stabilnih ambulantnih bolnikih lahko predhodni antipsihotik zamenjamo z

olanzapinom (če je to indicirano) brez povečane občutljivosti za relaps in brez nastopa pomembnih ukinitvenih simptomov po antipsihotikih (APD withdrawal symptoms).

V zdravljenju bipolarnih afektivnih motenj so bili v Evropi v uporabi predvsem močni sedativni klasični antipsihotiki (akutna in psihotična manija, hitrokrožne oblike, mešane oblike in shizoafektivne motnje). V zadnjih letih pa se v teh indikacijah vse bolj uporabljajo atipični antipsihotiki. Res je, da se v zdravljenju zelo akutnega agitiranega maničnega sindroma ali akutnih shizomaničnih epizod še vedno uporabljajo klasični antipsihotiki z močnimi sedativnimi učinki. Takoj, ko je mogoče, pa lahko te antipsihotike spremenimo v atipične (ob kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja). Po svetu potekajo številne klinične študije o uporabi atipičnih antipsihotikov v zdravljenju bipolarnih motenj, pa tudi klinične študije o njihovi primerjavi s stabilizatorji razpoloženja (npr. olanzapin proti litiju).

Zahvaljujeva se slovenski podružnici Eli Lilly, ki nama je omogočila udeležbo na simpoziju.

KRATKA POROČILA Z NEKATERIH SIMPOZIJEV EVROPSKEGA KOLEGIJA ZA NEVROPSIHOFARMAKOLOGIJO (ECNP) – MÜNCHEN, SEPTEMBER 2000

REZISTENTNA DEPRESIJA

Unipolarna velika depresija je postala zaradi velike prevalence, ki znaša za moške 10% in ženske 20% v celotnem življenjskem obdobju, eden najpomembnejših svetovnih zdravstvenih problemov. Kljub izrednemu napredku sodobne farmakoterapije tretjina bolnikov ne odgovori zadovoljivo na zdravljenje z zdravili. O rezistenci govorimo, ko ni pričakovanega izboljšanja stanja po 4 tednih zdravljenja (po 6 tednih pri starejših oz. delnih responderjih) z antidepresivom. Navedeno pravilo je uporabno, če se odločimo pričeti zdravljenje s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali pa s triciklički (TCA). Zdravljenje lahko nadaljujemo z višjo dozo istega zdravila. Druga možnost je, da se odločimo za prehod na drugi tip antidepresivov. Menjava zdravila v istem razredu največkrat ni uspešna, zato naj bi bila zgolj izjemna (povzeto iz predavanja D. Baldwina, MD).

Če kljub omenjeni spremembi ne dosežemo izboljšanja, obstaja možnost kombinacije dveh antidepresivov. Primerna je kombinacija SSRI (redkeje TCA) z mianserinom. Obetavne so kombinacije SSRI s selektivnimi zaviralci privzema noradrenalina (zdravilo bo v kratkem na razpolago tudi v Sloveniji).

Zdi se samoumevno, da se bolniku, rezistentnemu že na prvo zdravilo, bolj posvetimo in skušamo izključiti nesodelovanje, ki je pogosto razlog neuspešnega zdravljenja bolnikov z duševnimi motnjami. Takrat namreč sploh ne gre za pravo rezistenco. Bolnikova "krivda" je v tem, da prezgodaj preneha jemati zdravila, študije pa kažejo, da zdravniki takoj po prvem izboljšanju pogosto ukinejo zdravilo. Dobro sodelovanje je nujno!

V ospredju kliničnih raziskav je že nekaj let dodajanje zdravil, ki potencirajo učinkovitost antidepresivov. Preučevali so litij, ščitnični hormon trijodtironin (T3), zaviralec beta adrenergičnih receptorjev pindolol in atipične antipsihotike. Litij je najobetavnejši, vendar obstajajo zadržki zaradi zapletenosti zdravljenja in stranskih učinkov.

Enostavnejšo možnost nakazuje študije, v katerih so dokazali boljšo učinkovitost zdravljenja, kadar so SSRI dodali atipične antipsihotike, npr. kombinacija fluoksetina in olanzapina. Zaenkrat je še prezgodaj, da bi te izsledke uporabili v vsakdanjem kliničnem delu. Želimo pa si obsežnejših študij, ki bodo odgovorile na številna odprta vprašanja. Z odkritjem novih antidepressivov bomo uspeli "pokriti" vse večji delež doslej rezistentnih bolnikov. Razvoj v zadnjih letih nas lahko navdaja z optimizmom.

Hvala Lillyju za povabilo na ECNP 2000.

Tita Füst – Koren, dr. med.
spec. psihiatrije
JZ ZD Psihiatrični dispanzer
3000 Celje

BIPOLARNA MOTNJA

Teme za satelitski simpozij, ki je bil namenjen novim smernicam pri zdravljenju bipolarne motnje, so pripravili znani in ugledni raziskovalci tega področja. M. Tohen je predstavil šest tednov trajajočo študijo o učinkovitosti olanzapina kot dodatnega sredstva (koterapije) ob stabilizatorjih razpoloženja (valproat ali litij), v terapevtskih serumskih koncentracijah, pri zdravljenju manične ali mešane epizode. Vključenih je bilo 344 bolnikov z bipolarno motnjo (tip I). Pri koterapiji z olanzapinom so dokazali statistično pomembno izboljšanje maničnih simptomov, ocenjevanih z Youngovo lestvico za manijo (Y-MRS), v primerjavi z monoterapijo v 1., 3., 5. in 6. tednu. Pri bolnikih z mešano epizodo brez psihotičnih simptomov so ugotovili bistveno izboljšanje zmernih, oziroma hudih depresivnih simptomov, ocenjevanih s Hamiltonovo lestvico depresivnosti, v primerjavi z monoterapijo. Pri koterapiji niso ugotovili večjega števila ekstrapiramidnih simptomov v primerjavi z monoterapijo. Opazovali pa so več stranskih učinkov, kot so somnolenca, suha usta, zvišanje telesne teže, povečan apetit, tremor in motnje govora.

Obstaja možnost, da so učinki stabilizacije razpoloženja pri olanzapinu neodvisni od njegovih antipsihotičnih lastnosti. Koterapija je dovolj varna in dovolj dobro prenosljiva.

C. Bowden je opozoril, da ima visok odstotek bipolarnih bolnikov psihotične simptome v manični fazi, pa tudi trajne motnje mišljenja v remisiji. Verjetnost relapsa v manično epizodo, oziroma v veliko depresivno epizodo je bistveno večja pri bolnikih s psihotičnimi simptomi. Posebej je poudaril pomen uporabe antipsihotikov zaradi obvladovanja vedenjskih simptomov pri preprečevanju relapsa manične epizode. Z novjšimi raziskavami so pri zdravljenju akutne manije potrdili prednost kombinacije atipičnih antipsihotikov, še posebej olanzapina in risperidona, z litijem ali valproatom.

O uporabi antipsihotikov pri shizoafektivni motnji je predaval A. Marneros. Atipični antipsihotiki so sredstvo izbora ob stabilizatorjih razpoloženja. Indicirani so pri zdravljenju vseh podtipov shizoafektivnih epizod. Doslej so bili najbolj preizkušeni novjši antipsihotiki klopazin, olanzapin in risperidon. Dve dvojno slepi študiji in nekaj odprtih študij potrjujejo učinkovitost risperidona. Učinkovitost olanzapina dokazuje sedem dvojno slepih in nekaj odprtih študij, ena dvojno slepa študija in mnoge odprte študije pa dokumentirajo ugodno delovanje klopazina.

Andrej Vilč, dr. med.
JZ Psihiatrična bolnišnica
3212 Vojnik

NOVE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA PREMENSTRUALNEGA SINDROMA (PMS) IN PREMENSTRUALNE DISFORIČNE MOTNJE (PMDD)

Nadvse zanimivo temo je predstavila dr. Diana L. Dell, docentka na katedri za porodništvo in ginekologijo ter na katedri za psihiatrijo, Duke University Medical Center iz Durhama v Severni Karolini, ki se že 25 let ukvarja z izboljševanjem zdravstvene oskrbe žena.

Klinično sliko PMS-a je prvi opisal nevrolog Robert Frank 1931. leta kot kombinacijo telesnih in čustvenih sprememb, ki se pojavijo pred menstruacijo in jo poimenoval premenstrualna napetost. Predstavil je 14 žensk s ponavljajočimi se simptomi, povezanimi z nastopom mensesa. Menil je, da jih povzroča nizko renalno izločanje estrogena. Prvi je PMDD kot "bolezen devic" opisal Hipokrat: različne kognitivne motnje z blodnjami, manijo in suicidalno ideacijo je pripisal "zadržani menstrualni krvi".

Diagnostični kriteriji DSM-IV za PMDD zahtevajo prisotnost najmanj 5 od 11 simptomov pri večini menstrualnih ciklov v preteklem letu in sicer v zadnjem tednu lutealne faze, ki izzvenijo v nekaj dneh po nastopu folikularne faze ter jih ne najdemo v tednu po menstruaciji:

1. izrazito depresivno razpoloženje, obup, podcenjevanje same sebe
2. izrazita anksioznost, napetost, živčnost, občutek biti na robu
3. izrazita čustvena labilnost (nenadna žalost, jokavost, preobčutljivost)
4. jeza, razdražljivost, pogostejši medosebni konflikti
5. zmanjšan interes za običajne aktivnosti (delo, šolo, prijatelje, hobije)
6. težave s koncentracijo
7. letargija, hitra utrudljivost, izrazito pomanjkanje energije
8. značilne spremembe apetita: prenajedanje ali želja po določeni hrani (pogosto gre za ogljikove hidrate)
9. preveč ali premalo spanja
10. subjektivni občutek uničenosti ali izgube kontrole
11. drugi telesni znaki: preobčutljivost ali boleče otekanje dojk, glavobol, boleči sklepi ali mišice, napetost trebuha in povečanje telesne teže.

Motnja pomembno zmanjša delovno učinkovitost, uspešnost v šoli, poslabša odnose z drugimi in socialne aktivnosti. Nikakor ne sme biti le premenstrualno

poslabšanje neke druge bolezni: depresije, panike, distimije, osebnostne motnje. Znake PMDD lahko predvidevamo in spremljamo v najmanj dveh zaporednih ciklikih. Priporočilo DSM-IV je, da uvrstimo PMDD kot Depresivno epizodo, neopredeljeno F 32.9.

Če primerjamo PMS, PMDD in depresijo ugotovimo tako podobnosti kot razlike: pri PMS se pojavijo znaki le v lutealni fazi, ne prevladujejo spremembe razpoloženja in neučinkovitost v vsakdanjem življenju. Za PMS trpi po različnih podatkih od 30 – 50 % žena v fertilnem obdobju. Tako pri PMDD kot pri depresiji so moteče spremembe razpoloženja in učinkovitosti, vendar se PMDD pojavlja le pri 3 – 5 % žensk z menstruacijo (v lutealni fazi); depresija ni vezana na menstrualni cikel, oboli pa 5 – 9 % žensk in 2 – 3 % moških. Pri PMS in PMDD pomagajo SSRI-ji, ne pa tudi drugi antidepresivi. Izključitev ovulacije (BCP, nosečnost, supresija ovarijev) odpravi simptome, vendar se ti po ukinitvi terapije povrnejo.

Biokemične ali endokrine spremembe ne pojasnijo mehanizma nastanka PMS in PMDD. Morebiti bi lahko igrala določeno vlogo neuravnoteženost hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi. Verjetnejša je različica čustvene motnje v "ranljivem času" pri biološko ranljivih ženskah ali interakcije med neurotransmiterji ter neuropeptidi in neurosteroidi.

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev psihiatrična obolenja (depresija, distimija, generalizirana anksioznost, panična motnja, bipolarna motnja in osebnostna motenost), somatska (anemija, avtoimune bolezni, hipotiroidizem, diabetes, konvulzivne motnje, endometrioza, kronična utrujenost, perimenopavza). Lahko gre seveda za premenstrualno poslabšanje psihiatričnega, konvulzivnega, malignega obolenja, sistemeskega lupusa erythematosusa, anemije in endometrioze. Upoštevati moramo tudi psihosocialne dejavnike: pretekla spolna zloraba, nasilje v družini, zloraba drog ali alkohola.

Kaj pravzaprav to pomeni za "prizadeto" žensko? Motnja traja tri do štirinajst dni in preprost račun pokaže, da znese to pri ženski, ki ima težave od svojega 26. leta več kot 200 simptomatskih ciklov ali 1400 do 2800 simptomatskih dni. Znaki pomembno vplivajo na socialno, delovno in učno uspešnost, pri čemer je najbolj moteno socialno funkcioniranje. Po svojem vplivu na družino in družbene aktivnostjo se PMDD povsem lahko primerja z depresijo.

Simptomi PMDD so nedvoumno povezani z zmanjšano aktivnostjo serotonina, ki se kaže z depresijo, razdražljivostjo, manjšo samozavestjo, anksioznostjo, agresivnostjo, jezavostjo, slabšo kontrolo impulzov, znižanim pragom za bole-

čino, motnjami spanja in koncentracije ter spremembo apetita. To so potrdile tudi izkušnje, saj so dosegli najboljše uspehe z uporabo SSRI-jev, kar je še posebej pomembno za tiste ženske, ki jim hormonski preparati niso pomagali. V predstavljenih študijah primerjajo med seboj vsa znana zdravila iz te skupine in poročajo o učinkovitosti najpogostejše uporabljenega – fluoksetina. V dvojno slepe študije, ki so zajele 2 – 6 ciklusov, je bilo vključenih 565 žensk, v odprte, ki so trajale od 2 – 20 ciklusov, pa 169 žensk. Prav vse so dokazale nesporno učinkovitost zdravila že v dozi 20 mg dnevno. Morda velja omeniti, da so bili rezultati ob višjih dozah enaki. Dodatno prednost pomeni možnost intermitentnega jemanja fluoksetina. Doslej niso odkrili interakcij med fluoksetinom in oralnimi kontraceptivi, niti med kliničnim preizkušanjem, nadaljnim spremljanjem, niti v literaturi.

Verjetno tudi pri nas drži ugotovitev, da je PMDD slabo prepoznana in zato tudi neustrezno zdravljena motnja. Dodala bi le še svoje skromne izkušnje s sedmimi ženskami, od katerih je le ena – zaradi stranskih učinkov – opustila fluoksetin. Ostale ga jemljejo (20 mg, intermitentno) z odličnim učinkom.

Anamarija Ziherl, dr. med.
spec. psihiatrije
psihiater zasebnik
1241 Kamnik

IZBOLJŠANJE STANDARDOV OBRAVNAVE BOLNIKOV S SHIZOFRENIJO

V okviru 13. kongresa ECNP, ki je potekal med 9. in 13. septembrom 2000 v Münchnu, sem se udeležila simpozija z zgornjim naslovom. Simpozij je sponzorirala farmacevtska tvrdka Eli Lilly. Poslušala sem predavanja petih svetovno znanih strokovnjakov.

V uvodnih besedah je profesor Norman Sartorius opredelil, kaj je kakovostna oskrba: časovno ustrezna, sprejemljiva, varna in učinkovita.

Sledilo je predavanje profesorja Alana Breierja, ki je bilo posvečeno razlikam med posameznimi antipsihotiki. V uvodu je poudaril, da moramo upoštevati cel spekter simptomov, stranskih učinkov in posledično bolnikovo kakovost življenja. Navedel je rezultate kliničnih raziskav in kar je posebej pohvalno, tudi rezultate naturalističnih raziskav. V obeh vrstah raziskav so se novejši atipični antipsihotiki izkazali boljše od klasičnih.

Profesor John Kane je nadaljeval s predavanjem o obravnavi akutno agitiranega bolnika. Predstavil je rezultate uporabe hitro delujočega intramuskularnega olanzapina v primerjavi s hitro delujočim intramuskularnim haloperidolom in placebom. Primerjali so različne odmerke in učinke. Najbolj se je po 2 in 24 urah obnesel odmerek 10 mg olanzapina parenteralno. Pri višjih odmerkih olanzapina parenteralno so opazovali posamezne spremembe v EKG.

Nato je predstavil rezultate raziskave, v kateri so agitirani bolniki prejeli prvi dan parenteralni olanzapin, nato pa so zdravljenje nadaljevali s tabletami. Rezultati so bili vzpodbudni.

Profesor Richard Petty je v svojem predavanju razložil nevroendokrine in metabolne spremembe, ki nastanejo zaradi prejetja antipsihotikov. Poudaril je težave, ki jih povzroča hiperprolaktinemija in porast telesne teže. Idealnega zdravila na trgu seveda ni. Posamezno zdravilo v večji ali manjši meri povzroča vrsto težav. V primeru, da bolnikove težave pripišemo hiperprolaktinemiji, svetuje uporabo antipsihotikov, ki ne vplivajo na prolaktin (olanzapin in kvetiapin). Svetoval je, da aktivnosti, usmerjene v vzdrževanje primerne telesne teže, vgradimo v terapevtski načrt. Lotil se je tudi vprašanja, ali so novejši antipsihotiki, preko povišanja telesne teže ali kako drugače, povezani z nastankom porušene tolerance za glukozo in sladkorno boleznijo. Navedel je, da dokazov za to trditev trenutno ni, vendar je opozoril na previdnost.

Simpozij je sklenil profesor Dieter Naber s predavanjem o kakovosti življenja bolnikov s shizofrenijo. Uspeh zdravljenja z antipsihotiki ocenjujemo z več

področij: simptomi bolezni, rehospitalizacijami, prenosljivostjo zdravila, sodelovanjem bolnika, nevropsihološkim funkcioniranjem, subjektivnim bolnikovim dobrim počutjem, kakovostjo življenja (objektivno in subjektivno) in ceno zdravljenja.

V nadaljevanju je opozoril na zapostavljeno skupino stranskih učinkov antipsihotikov. V literaturi najdemo različna imena za to skupino stranskih učinkov: čustveno neodzivnost zaradi prejetja antipsihotikov, anhedonija zaradi antipsihotikov, farmakogena oziroma akinetična depresija, z antipsihotiki povzročen deficitni sindrom. Žal je raziskav tega pojava malo, prav tako ni vedno jasno, s kakšnim instrumentom naj bi merili te stranske učinke. Profesor Naber predlaga, da bi uporabili subjektivno oceno bolnikovega dobrega počutja. Orisal je tudi, kako so se ocene učinkovitosti zdravljenja z antipsihotiki spreminjale v zadnjih 50 letih. Takoj po odkritju antipsihotikov so bili zdravniki zadovoljni z učinkom na pozitivne simptome. V šestdesetih in sedemdesetih letih so bili psihiatri zadovoljni z učinkovito profilakso ponovitev, ki so jo nudili antipsihotiki. V zadnjih 10 letih, ko je na voljo nova skupina zdravil, so načrti pri obravnavi bolnika postali bolj ambiciozni: bolnik naj bi se dobro počutil in njegovo življenje naj bi bilo kakovostno. V začetku 90. let je Meltzer napravil prvo raziskavo, v kateri je ocenjeval kakovost življenja bolnikov, ki so prejeli klopazin. Pet let kasneje vidimo, da se je koncept kakovosti življenja uveljavil in je vključen v večino kliničnih raziskav. Opravljene so številne raziskave, ki so skušale pojasniti koncept kakovosti življenja. Pri bolnikih s shizofrenijo se večinoma izkaže, da je subjektivno doživljanje kakovosti življenja povezano samo z nekaterimi simptomi bolezni, večinoma z negativnimi simptomi. Ko so preskušali novejša antipsihotika, so ugotovili, da se ocena kakovosti življenja izboljša.

Na simpoziju so skušali opozoriti na novosti na področju celostne obravnave bolnikov s shizofrenijo. V praksi se pojavljajo zahteve po standardih oskrbe in kakovostni oskrbi. Če želimo slediti novostim in jih vgraditi v vsakodnevno klinično delo, se pokaže, da moramo poleg instrumentarija kliničnih raziskav uporabiti tudi nekoliko širši način ocene uspeha zdravljenja.

Doc. dr. Mojca Z. Dernovšek
Psihiatrična klinika
Studenec 48
1260 Ljubljana-Polje

Lilly



PROZAC[®]
fluoksetin

*V svetu najbolj
predpisan novjši
antidepresiv:*

- bolnikom vrača energijo in motivacijo.
- edini odpušča občasno pozabljivost.
- povzroča najmanj prekinitvenih simptomov.

Eli Lilly (Suisse) S.A., Podružnica v Ljubljani
WTC, Dunajska 156, 1113 Ljubljana
Telefon 01 / 568 82 80, faks 01 / 569 17 05





Učinkovit antipsihotik prvega izbora

Najprej učinkovitost

- Učinkovito odpravlja pozitivne in negativne simptome pri shizofreniji.
- Izboljša simptome depresije in kognitivne funkcije statistično pomembneje kot haloperidol in risperidon.

Nato varnost in enostavnost

- Ekstrapiramidni stranski učinki primerljivi s placebom, zato tudi izjemno nizek potencial za pojav tardivne diskinezije.
- Ohranja prolaktin v fizioloških mejah.
- Nedvomno omogoča jemanje 1-krat na dan.
- Ne potrebuje titracije.

Rezultat

- Statistično pomembno manj relapsov kot pri haloperidolu in risperidonu.
- Visoka kvaliteta življenja vaših bolnikov.



Lilly