

VICEVERZA

54

LJUBLJANA

SEPTEMBER 2007

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

VICEVERSA

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 5764

Izdaja:

Razširjeni strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana
(predsednica prof. dr. Martina Tomori, dr. med.)

Glavni urednik:

Prim. Jože Felc, dr. med.

Odgovorni urednik:

Prof. dr. Miloš F. Kobal, dr. med.

Urednica:

Dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med.

Uredniški odbor:

prim. Jože Darovec, dr. med., doc. dr. Andrej Marušič, dr. med. in univ. dipl. psih.,
mag. Marko Pišljar, dr. med., prof. dr. Martina Tomori, dr. med.,
prim. Andrej Žmitek, dr. med., doc. dr. Slavko Ziherl, dr. med.

Sponzor 54. številke:

PharmaSwiss, d. o. o.
Dolenjska cesta 242c
SI-1000 Ljubljana

Tisk: Littera picta, d. o. o., Ljubljana

VSEBINA

<i>P. Pregelj</i> Menjava antipsihotikov	2
Klinični primer: Hipersomnija ob zdravljenju z antipsihotiki	11
<i>R. Tavčar</i> Novejši antipsihotiki in telesno zdravje.	13
<i>M. Živin in P. Pregelj</i> Delni agonizem dopaminskih receptorjev	19
<i>M. Kocmur</i> Spekter anksioznosti – od normalne do psihotične	25
<i>D. Terzič</i> Potek zdravljenja depresivnih bolezni	32
<i>K. Rebolj</i> Zdravljenje anksioznih motenj z venlafaksinom	40
<u><i>Iz šole analitične psihoterapije</i></u>	
<i>M. Pekle</i> Frustracija: pomenoslovni uvod.	47

MENJAVA ANTIPSIHOTIKOV

*Peter Pregelj**

Povzetek

Koristi, ki jih pacient pridobi z menjavo antipsihotika, morajo odtehtati morebitna tveganja. Glede na hitrost ukinjanja starega antipsihotika ter čas uvedbe novega, ločimo več načinov menjave antipsihotikov (menjava s prostim intervalom, menjava brez prostega intervala ter z delnim ali popolnim prekrivanjem). Glede na to, da se pojavljajo vedno novi antipsihotiki, ki se med seboj močno razlikujejo po mehanizmu delovanja, postaja pri menjavi vedno več možnih kombinacij. Različni antipsihotiki se različno močno vežejo na posamezne receptorje, vsi pa delujejo na receptorje za dopamin. Nekateri antipsihotiki se bistveno razlikujejo po svojem mehanizmu delovanja od drugih, kar je pri menjavi treba upoštevati. Iz profila delovanja antipsihotika na posamezne receptorje lahko delno sklepamo na morebitno pojavljanje zapletov ob menjavi. Ti zapleti so lahko posledica odtegnitve starega antipsihotika, neželeni učinki novega antipsihotika ali simptomi psihične motnje. Smiselna je postopnost pri menjavi antipsihotikov, če je to le mogoče. Pri določanju ciljnega odmerka novega antipsihotika si lahko pomagamo z uporabo klorpromazinskih ekvivalentov, medianih odmerkov, medianih učinkovitih odmerkov (ED50) ter maksimalnih učinkovitih odmerkov (ED85 do ED95). Izračun ciljnih odmerkov naj bo le informativen, vodilo pa naj bo klinična slika.

Uvod

Antipsihotike prvenstveno uporabljamo za zdravljenje psihičnih motenj, ki se manifestirajo s psihozo. Pri posameznem pacientu se pogosto srečujemo z nezadostnim delovanjem antipsihotika na psihopatološke fenomene ali pa antipsihotik sam povzroča neželene učinke, ki so za pacienta tako moteči, da je treba razmisliti o njegovi menjavi. Sama menjava antipsihotika prinaša za pacienta po eni strani morebitne koristi, po drugi strani pa tveganja, saj bo morda nov antipsihotik prinesel druge neželene učinke ali pa dodatno poslabšanje psihopatoloških fenomenov. Ne le pacientu, temveč tudi terapevtu, ki se za menjavo odloči, sama menjava pomeni dodatno obremenitev, kot na primer pogostejše kontrolne preglede, večjo obremenitev drugega zdravstvenega osebja, večjo verjetnost bolnišničnega zdravljenja. Vodilo ob menjavi antipsihotika naj bodo vsekakor prednosti in slabosti, ki jih menjava prinaša pacientu in šele na drugem mestu dodatne obremenitve zdravstvenega osebja. Ker gre pri menjavi antipsihotika za pomembno spremembo v zdravljenju psihične motnje, je potrebno določiti cilj in način doseganja tega cilja. Kot alternative menjavi antipsihotika obstajajo tudi druge možnosti, kot so na primer prilago-

* Doc. dr. Peter Pregelj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

ditev odmerka sedanjega antipsihotika, podaljšanje časa jemanja sedanjega antipsihotika, augmentacija, nefarmakološko in farmakološko zmanjševanje neželenih učinkov. Okvir in vodilo pri menjavi antipsihotika naj bodo smernice za njihovo predpisovanje kljub nekaterim pomanjkljivostim, ki jih je prinesel čas od njihovega izida. Koristi, ki jih pacient pridobi z menjavo antipsihotika morajo odtehtati morebitna tveganja.

Določena obdobja v procesu zdravljenja psihične motnje so manj primerna za menjavo antipsihotika. Kadar čas in okoliščine dopuščajo, se je smiselno izogniti menjavi antipsihotika: ob pomembnih življenjskih dogodkih v pacientovem življenju, ob menjavi terapevtskega tima, v 3–6 mesecih zdravljenja z antipsihotikom v depojski obliki, ki je bil uspešen pri odpravljanju ponovitve zdravljenja (Webster: relapse) in ga je pred tem nesodelujoči pacient prejemal manj kot leto (Bazire, 2005; Weiden in sod., 2006; Cassano in sod., 2007).

Načini menjave antipsihotikov

Glede na hitrost ukinjanja starega antipsihotika ter čas uvedbe novega ločimo več načinov njihove menjave. Prvi najvarnejši, vendar v klinični praksi pogosto preveč dolgotrajen, je način menjave antipsihotikov s prostim obdobjem. Pri takšni menjavi ukinitveno prvo antipsihotik, sledi obdobje brez antipsihotika in postopna uvedba novega. Načeloma naj bi bilo ukinjanje starega antipsihotika počasno v obdobju več tednov (do 8 tednov). Prednosti take menjave antipsihotikov so: majhna verjetnost pojavljanja skupnih neželenih učinkov obeh antipsihotikov; majhna možnost ponovitve bolezni, če je pacient pred tem psihično relativno stabilen; majhna možnost součinkovanja obeh antipsihotikov; majhna verjetnost pripisovanja ukinitvenih učinkov starega antipsihotika neželenim učinkom novega; dalje, ustrezna titracija antiholinergičnih zdravil, v kolikor jih pacient prejema; majhna možnost dodatnega mielosupresivnega učinka, v kolikor je eden od antipsihotikov klopazin; majhna možnost napake pri menjavi. Glavne pomanjkljivosti take menjave antipsihotikov je dolg čas menjave, ki lahko privede do večje verjetnosti ponovitve psihične motnje. Med bolnišničnim zdravljenjem takšna menjava antipsihotikov pomeni podaljšanje bolnišničnega zdravljenja.

Naslednji način menjave antipsihotikov je menjava brez prostega intervala, ki skrajša čas njegove menjave in ne pušča pacienta brez antipsihotika, saj po postopni ukinitvi prvega sledi takojšnje uvajanje novega. Takšna menjava ohranja nekatere prednosti prvoopisane menjave, kot so: majhna možnost napake pri menjavi antipsihotika, majhna možnost pojavljanja skupnih neželenih učinkov. Tak način menjave antipsihotika je bolj primeren za bolnišnično zdravljenje, za paciente, pri katerih se je pojavil nov močan, hitro nastajajoči neželen učinek starega antipsihotika in pri menjavi antipsihotika s klopazinom pri tistih z visokim tveganjem za ponovitev psihične motnje. Lahko pa se pojavljajo skupni neželeni stranski učinki obeh antipsihotikov, ki so večinoma kratkotrajni. V kolikor je bil star antipsihotik ukinjen hitro, se lahko ob ukinitvi pojavi ponovitev bolezni. Menjava brez prostega obdobja ne omogoča tako dobrega ločevanja ukinitvenih učinkov prvega antipsihotika s stranskimi učinki novega.

Menjava antipsihotikov z delnim prekrivanjem je primerna, ko je treba zamenjati antipsihotik, ki povzroča neprenosljive stranske učinke in obstaja veliko tveganje za ponovitev

bolezni. Ta menjava omogoča postopnost pri menjavi in daljši čas menjave brez obdobja, ko pacient ne bi prejemal antipsihotika, ali bi ga prejemal v subterapevtskem odmerku. Menjavi z delnim prekrivanjem se ne moremo izogniti pri preparatih s podaljšanim sproščanjem. Takšna menjava je uporabna pri menjavi klasičnega visokopotentnega antipsihotika na atipični antipsihotik ali menjava nizkopotentnega antipsihotika, ko je pričakovati holinergični obratni odgovor. Vendar pa prehitro ukinjanje prvega antipsihotika in prepočasno uvajanje novega privede do obdobja, ko sta oba antipsihotika v subterapevtskem odmerku. Možno je tudi pojavljanje skupnih neželenih učinkov, učinkov enega antipsihotika na metabolizem drugega, večja je tudi verjetnost napak pri odmerjanju. Pri menjavi antipsihotikov s prekrivanjem obstaja tudi možnost nedokončane menjave, ko pacient med menjavo antipsihotikov doseže dobro remisijo ali pa se odpravijo neželeni učinki, ki so bili vzrok za menjavo.

Menjava antipsihotikov s popolnim prekrivanjem je najvarnejša glede preprečevanja ponovitve bolezni ob menjavi, je pa povezana z največjim tveganjem součinkovanja antipsihotikov in pojavljanja skupnih neželenih učinkov. Večja je tudi verjetnost pojavljanja zapletov, kot so maligni nevroleptični in serotoninergični sindrom. Takšna menjava je najprimernejša, če je od zadnje ponovitve minilo manj kot 3 mesece, saj zagotavlja majhno možnost ukinitvenih učinkov prvega antipsihotika in boljše sodelovanje ob menjavi iz depojskih preparatov. Omogoča postopno zniževanje odmerka starega antipsihotika, če ima ta visoko antiholinergično aktivnost. Takšna menjava omogoča, da se osrednje živčevje postopno prilagodi na nov antipsihotik brez vmesnega obdobja prekinitve. Primer na je zlasti pri menjavi prejšnjega antipsihotika z aripiprazolom, ki je delni agonist na dopaminskih receptorjih (Davis in Chen, 2004; Bazire, 2005; Weiden in sod., 2006; Cassano in sod., 2007).

Določanje odmerka novega antipsihotika

Pri določanju ciljnega odmerka novega antipsihotika si pomagamo z uporabo klorpromazinskih ekvivalentov, medianih odmerkov (Davis in Chen, 2004), medianih učinkovitih odmerkov (ED50), maksimalnih učinkovitih odmerkov (ED85 do ED95). Vendar pa je glede določanja teh ekvivalentov nekaj metodoloških težav, ki se kažejo pri pomanjkanju soglasja; tako je mogoče v literaturi zaslediti tudi do petkratna odstopanja in njihovo spreminjanje v poteku časa (Buckley, 2004). Taka odstopanja povzročajo različni metodološki pristopi v medsebojni primerjavi antipsihotikov. Najmanj težav je pri primerjavi klasičnih visokopotentnih antipsihotikov. Ugotovili so, da izrivanje ligandov iz D2 receptorjev korelira z jakostjo antipsihotika (Creese in sod., 1976; Peroutka in Snyder, 1980). Pri atipičnih antipsihotikih, ki imajo manjšo afiniteto za vezavo na dopaminske D2 receptorje je takšno primerjanje oteženo. Uporabljajo se klinične raziskave, pri katerih pa nastajajo večja odstopanja. Izračun ciljnih odmerkov naj bo zato le informativen, vodilo pa naj bo klinična slika (odmerek novega antipsihotika je ekvivalentni odmerek novega antipsihotika, pomnožen z odmerkom starega antipsihotika podeljen z ekvivalentnim odmerkom starega antipsihotika – tabeli 1 in 2 na strani 5).

Tabela 1: Ekvivalenti antipsihotikov. Prikazan je ekvivalentni odmerek in območje navedeno v literaturi (prirejeno po Davis in Chen 2004, Bazire 2005).

Antipsihotik	mg/d (območje)
Klopromazin	100
Flufenazin (Moditen)	2 (1,25–5)
Haloperidol (Haldol)	3 (1–5)/1,5–20im
Amisulprid (Solian)	100 (40–150)
Aripiprazole (Abilify)	10
Klozapin (Leponex)	100 (30–150)
Olanzapine (Zyprexa)	5
Kvetiapin (Seroquel)	100 (75–150)
Risperidon (Risperdal)	1,5 (0,5–3)
Promazin (Prazine)	100 (50–200)
Tioridazin (Melleril)	100 (75–104)
Flupentiksol (Fluanxol)	2
Sulpirid (Eglonyl)	200 (200–333)
Ziprazidon (Zeldox)	40/20 im
Cuklopentiksol (Clopixol)	25 (25–60/150)

Tabela 2: Ekvivalenti antipsihotikov v depojskih preparatih. Prikazan je ekvivalentni odmerek in območje navedeno v literaturi (prirejeno po Davis in Chen, 2004; Bazire, 2005).

Antipsihotik	mg/t (območje)
Flufenazin (Moditen)	5–10 (1–12,5)
Haloperidol (Haldol)	15 (5–25)
Flupentiksol (Fluanxol)	10 (8–20)
Cuklopentiksol (Clopixol)	100 (40–100)

Delovanje antipsihotikov na ravni receptorjev

Antipsihotiki delujejo na osrednje živčevje z vezavo na receptorje. Različni antipsihotiki se različno močno vežejo na različne receptorje, vsi pa delujejo na receptorje za dopamin. Vendar pa med antipsihotiki obstajajo razlike tudi pri delovanju na dopaminske receptorje: nekateri antipsihotiki imajo večjo, drugi manjšo afiniteto za dopaminske D2 receptorje. Tako imajo klasični antipsihotiki bistveno večjo afiniteto do teh receptorjev kot pa nekateri atipični antipsihotiki (npr. klozapin in kvetiapin). Naslednja lastnost antipsihotikov je njihovo delovanje na dopaminske D2 receptorje. Večina antipsihotikov izraža antagonistično delovanje na te receptorje, izjema je aripiprazol, ki je zanje delni agonist in jih torej ob

vezavi nanje delno aktivira. Akuten vpliv antipsihotika na osrednje živčevje tako nastopi zaradi vezave na receptorje. Po daljšem delovanju antipsihotikov nastopijo spremembe v delovanju nevronov zaradi njihovega odgovora na vezavo antipsihotika, ki vsaj pri nekaterih antipsihotikih privedejo do strukturnih sprememb v osrednjem živčevju – tudi na makroskopski ravni. Spremembe, ki se pojavljajo v delovanju osrednjega živčevja ob uvajanju antipsihotika, so obratne tistim, ki se pojavljajo ob ukinjanju istega antipsihotika. Ob menjavi dveh antipsihotikov se osrednje živčevje hkrati prilagaja na ukinjanje enega antipsihotika in na uvajanje novega. Ker se profila delovanja starega in novega antipsihotika na receptorski ravni razlikujeta, ne prihaja do prilagajanja le v delovanju dopaminergičnega sistema, ampak tudi sistemov z drugimi živčnimi prenašalci. Kadar so spremembe hitre, je verjetnost pojavljanja zapletov večja. Pri menjavi antipsihotikov je treba upoštevati razlike v profilih delovanja obeh antipsihotikov na receptorski ravni, saj je mogoče vsaj delno predvidevati morebitne neželene učinke, ki bi se pojavili ob menjavi (Sutton in sod., 2007).

Zapleti ob menjavi

Zapleti ob menjavi antipsihotikov se kažejo v poslabšanju pacientovega psihičnega stanja zaradi nezadostnega učinkovanja antipsihotikov ter v pojavljanju neželenih učinkov psihofarmakoterapije, ki so tako psihični kot telesni.

Že v predkliničnih raziskavah so pokazali, da kronično dajanje klasičnih antipsihotikov živalim povzroči povečanje števila receptorjev za dopamin in vedenjsko občutljivost na dopaminske agoniste (Muller in Seeman, 1978; Sutton, 2007). Odtegnitev klasičnega antipsihotika lahko po tem mehanizmu povzroči poslabšanje psihoze. Tako poslabšanje se lahko pojavi v nekaj dneh po prenehanju prejemanja antipsihotika. Tudi nespečnost in nemir po nagli prekinitvi klasičnega antipsihotika sta lahko odraz povečane občutljivosti osrednjega živčevja na dopamin. Tako iz predkliničnih kot kliničnih raziskav je znano, da povečana občutljivost na dopamin korelira s trajanjem prejemanja klasičnih antipsihotikov. Tudi ekstrapiramidna simptomatika, ki se pojavi ob odtegnitvi antipsihotika, je odraz povečane občutljivosti osrednjega živčevja na dopamin. Te simptome in znake je možno napačno pripisati novemu antipsihotiku.

Zamenjava bolj sedirajočega antipsihotika z manj sedirajočim lahko privede do prehodne pretirane aktivacije osrednjega živčevja, ki se klinično kaže s pretirano aktivacijo pacienta in nespečnostjo. Antipsihotiki z visoko afiniteto do histaminskih receptorjev H1 (npr. klopazapin, olanzapin) so zaradi tega bolj sedativni od drugih. Podobno so lahko sedativni antipsihotiki s šibko vezavo na dopaminske D2 receptorje v visokih odmerkih. Pri menjavi bolj sedativnega antipsihotika z manj sedativnim je smiselno razmisliti o postopnem ukinjanju prejšnjega antipsihotika in/ali prehodnem dodajanje sedativov in hipnotikov v času menjave antipsihotikov (Lambert in Castle, 2003; Edlinger in sod., 2005).

Menjava antipsihotika s pomembnim antiholinérgičnim delovanjem (npr. klopazapin, olanzapin) z antipsihotikom, ki takega delovanja nima, lahko privede do holinérgičnega obratnega odgovora. Simptomi holinérgičnega obratnega odziva so podobni gripi (npr. slabo počutje, slabost, bruhanje, agitacija, pospešena prebava, vrtenje, nemir, povečana

anksioznost, nespečnost). Akatizija in anksioznost se lahko pojavita v prvih nekaj dneh po zamenjavi antipsihotika. Akatizija zaradi obratnega holinergičnega odziva je podobna poslabšanju psihoze ali povečani anksioznosti. Podobno se slabost, bruhanje, pospešena prebava in slabo počutje lahko pojavijo v prvih nekaj dneh po zamenjavi. Tudi ob menjavi antipsihotika s pomembnim delovanjem na holinergični sistem z antipsihotikom, ki takega delovanja nima, je treba pred menjavo razmisliti o smiselnosti postopne ukinitve prejšnjega antipsihotika in/ali kratkotrajni uvedbi antiholinergika (biperiden) za obdobje menjave (Miller, 2004; Edlinger in sod., 2005; Travis in sod., 2005).

Pogosto je težko ločiti med psihopatološkimi fenomeni, ki so posledica psihične motnje in neželenimi učinki psihofarmakov. Okrepitev produktivne psihopatološke simptomatike ob menjavi antipsihotika, ki je lahko posledica njegovega nezadostnega delovanja na dopaminergični sistem, je po klinični sliki podobna siceršnjemu ojačanju produktivne psihopatološke simptomatike, ki je posledica samega poteka psihične motnje. Neželeni učinki delovanja antipsihotikov na holinergični sistem so podobni kognitivnemu sindromu pri shizofreniji, sedacija zaradi delovanja na histaminske receptorje je lahko napačno prepoznana kot negativna simptomatika te bolezni. Nasprotno je aktivacijo pacienta zaradi akatizije, povzročene z antipsihotikom, težko ločiti od agitacije pacienta zaradi psihotičnega doživljanja. Inhibicija dopaminergičnega sistema z antipsihotiki v prefrontalni skorji, ki se kaže s hipobulijo, je podobna depresivnosti pacienta po psihotični epizodi (Borison, 1996; Lambert in Castle, 2003; Edlinger in sod., 2005).

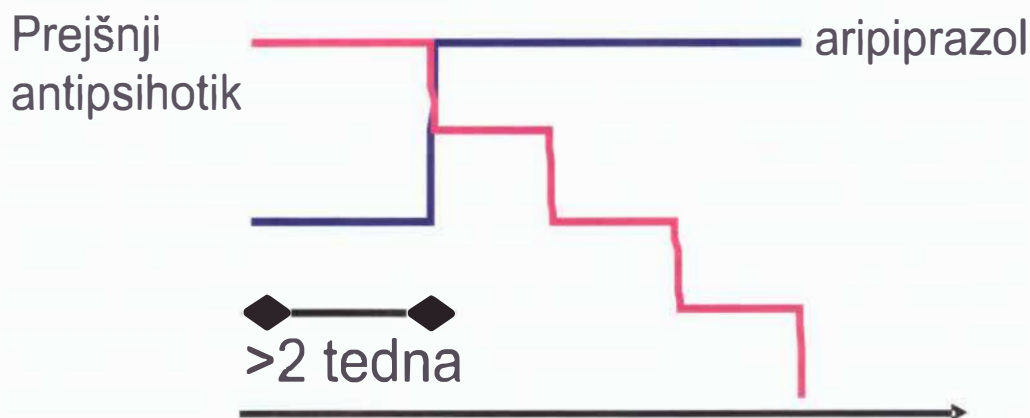
Nekatere posebnosti pri menjavi

Menjava antipsihotika z aripiprazolom

Specifičen mehanizem delovanja aripiprazola na dopaminske D2 receptorje in velika afiniteta aripiprazola do teh receptorjev, ob hkratnem delovanju drugega antipsihotika, privede do izrivanja prejšnjega antipsihotika iz D2 receptorjev z aripiprazolom in, ob njegovi vezavi, delno aktivacijo D2 receptorjev. Pri zaviranju delovanja dopaminergičnega sistema npr. s klasičnimi antipsihotiki, hitra menjava antipsihotika z aripiprazolom povzroči aktivacijo dopaminergičnega sistema na okrog 30% in obratni odgovor. Pri pacientih, ki so dlje časa prejeli antipsihotik, postane dopaminergični sistem dodatno bolj občutljiv na agoniste dopaminskih receptorjev zaradi njihovega povečanega števila. Smiselna je postopna menjava s prekrivanjem na način, da se sprva ohrani odmerek prejšnjega antipsihotika in le doda nižji odmerek (5–10 mg) aripiprazola (vsaj 2 tedna). Ob hkratnem dajanju starega antipsihotika in nižjih odmerkih aripiprazola, bo aripiprazol zaradi večje afinitete do dopaminskih D2 receptorjev izpodrinil prejšnji antipsihotik iz teh receptorjev in jih delno aktiviral. Postopno zviševanje odmerka aripiprazola do ciljnega odmerka povzroči vse večje izpodrivanje starega antipsihotika in postopno le delovanje aripiprazola na dopaminske D2 receptorje. Šele, ko dosežemo ciljni odmerek aripiprazola, začnemo s postopnim zniževanjem prejšnjega antipsihotika. S tem zmanjšamo verjetnost pojavljanja ukinitvenih neželenih učinkov prejšnjega antipsihotika, ki bi nastali zaradi delovanja tega antipsihotika na živčne sisteme z drugimi prenašalci (Slika 1). V kolikor

se zaradi delne aktivacije dopaminergičnega sistema ali odpravljanja sedativnega učinka prejšnjega antipsihotika pojavlja pretirana aktivacija pacienta, je treba razmisliti o sočasni uporabi sedativov (glej klinični primer).

Aripiprazol ne poveča sproščanja dopamina v tubero infundibularni poti in ne zvišuje prolaktina. Zato je pričakovati normalizacijo prolaktina, v kolikor je bil ta zvišan in ureditev menstrualnega ciklusa (Casey in sod., 2003; Bazire, 2005).



Slika 1: Menjava antipsihotika z aripiprazolom s prekrivanjem (prirejeno po Cesey in sod., 2003).

Menjava antipsihotika s klopazinom in klopazina z drugimi antipsihotiki

Ko je le mogoče, je smiselna menjava s prostim intervalom, saj obstaja ob menjavi povečano tveganje za diskrežije, zlasti s fenotiazini. Podaljšan je tudi očistek depojskih preparatov (zlasti RC). Ob uvajanju klopazina je smiselno postopno titriranje in spremljanje morebitnih neželenih učinkov (npr. hipotenzija, hipersalivacija in sedacija). Potrebno je spremljanje krvne slike. Menjava klopazina z drugim antipsihotikom je problematična (Shiovitz in sod., 1996) zaradi visoke stopnje ponovitev bolezni in ukinitvenih simptomov. Ob odločitvi za zamenjavo klopazina z drugim antipsihotikom je smiselno postopno zniževanje klopazina, če je to le mogoče (Bazire, 2005; Weiden in sod., 2006).

Zaključki

Pomembno je prilagajati zdravljenje pacientu, glede na prenosljivost morebitnih neželenih učinkov in izraženost psihične motnje. Antipsihotiki se pomembno razlikujejo v mehanizmu delovanja na receptorski ravni, s čimer je povezan tudi različen profil neželenih učinkov. Smiselna je postopnost pri menjavi antipsihotikov, če je to le mogoče. Pretehtati je treba prednosti in slabosti menjave, upoštevati mehanizem delovanja starega in novega antipsihotika. Ob upoštevanju profila delovanja antipsihotika na receptorski ravni je mogoče predvidevati možne zaplete ob menjavi in ukrepati. Zapleti pri menjavi so

lahko: posledica odtegnitve starega antipsihotika; neželeni učinki novega antipsihotika ali simptomi psihične motnje.

Literatura

1. Bazire S. Psychotropic drug directory. Fivepin, Salisbury 2005.
2. Borison RL. Changing antipsychotic medication: guidelines on the transition to treatment with risperidone. The Consensus Study Group on Risperidone Dosing. *Clin Ther.* 1996 Jul–Aug;18(4):592–607; discussion 591.
3. Buckley PF. Effective dosing and dose equivalency of second-generation antipsychotic medications. *CNS Spectr.* 2004 Sep;9(9 Suppl 9):24–31.
4. Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacchetti E, Siracusano A, Vita A. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy. *Clin Drug Investig.* 2007;27(1):1–13.
5. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multi-center randomized study. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Apr;166(4):391–9. Epub 2003 Feb 28.
6. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976 Apr 30;192(4238):481–3.
7. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Apr;24(2):192–208.
8. Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmuller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics: why and how? *CNS Drugs.* 2005;19(1):27–42.
9. Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmuller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics: why and how? *CNS Drugs.* 2005;19(1):27–42.
10. Lambert TJ, Castle DJ. Pharmacological approaches to the management of schizophrenia. *Med J Aust.* 2003 May 5;178 Suppl:S57–61.
12. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(Suppl 2):3–7.
13. Muller P, Seeman P. Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: time-course and specificity. *Psychopharmacology (Berl).* 1978 Dec 15;60(1):1–11.
14. Peroutka SJ, Snyder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry.* 1980 Dec;137(12):1518–22.
15. Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD, Anand R, Hartman RD, Sramek JJ, Kurtz NM, Cutler NR. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull.* 1996;22(4):591–5.

16. Sutton LP, Honardoust D, Mouyal J, Rajakumar N, Rushlow WJ. Activation of the canonical Wnt pathway by the antipsychotics haloperidol and clozapine involves isheveled-3. *J Neurochem*. 2007 Jul;102(1):153–69. Epub 2007 May 1.
17. Travis MJ, Burns T, Dursun S, Fahy T, Frangou S, Gray R, Haddad PM, Hunter R, Taylor DM, Young AH. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract*. 2005 Apr; 59(4): 485–95.
18. Weiden PJ. Switching in the era of atypical antipsychotics. *Postgrad Med*. 2006 Sep; Spec No:27–44.

Klinični primer: HIPERSOMNIJA OB ZDRAVLJENJU Z ANTIPSIHOTIKI

Uvod

Hipersomnija je opredeljena kot stanje bodisi pretirane zaspanosti v dnevnem času in napadov spanja (ki ne gredo na račun neustrezne količine spanja) ali podaljšanega prehoda v povsem budno stanje po prebujenju. Pojavljati se mora vsak dan vsaj mesec dni in mora imeti negativen vpliv na človekovo življenje. Pri odsotnosti organskega ali jatrogenega dejavnika kot vzroka hipersomnije je to stanje navadno povezano z duševnimi motnjami.

Opis primera

Sedemindvajset letni pacient s srednješolsko izobrazbo, zaposlen, v otroštvu ni imel resnejših zdravstvenih težav. V starosti 23 let se je pojavila prva psihotična epizoda s slušnimi halucinacijami imperativnih in komentirajočih vsebin ter nanašalno-preganjalnimi blodnjami delno urejenimi v sistem. Pojavila se je tudi heteroagresivnost tako verbalna kot fizična. Pacient je bil dvakrat bolnišnično zdravljen, uveden je bil klasičen antipsihotik (flufenazin, haloperidol) sprva v visokih odmerkih in intramuskularno nato p.o. Ob prejemanju klasičnih antipsihotikov so se občasno pojavljali ekstrapiramidni neželeni učinki. Ob drugi hospitalizaciji je bil uveden atipični antipsihotik olanzapin v odmerku 15 mg/dan. Produktivna psihopatološka simptomatika se leto dni po hospitalizaciji ni več pojavljala, v ospredju klinične slike pa je bilo podaljšano obdobje spanja, ki je pacienta motilo pri vsakodnevnih aktivnostih. V povprečju je pacient spal 14 ur na dan od 21h do 11h. Že ob prvi psihotični epizodi je opustil študij in iskal zaposlitev, vendar je ni našel. Menjava olanzapina z aripiprazolom je bila izvedena postopno. Sprva je pacient prejemal isti odmerek olanzapina skupaj s 5 mg aripiprazola na dan 14 dni, nato je povišal odmerek aripiprazola na 10 mg/dan za obdobje nadaljnjih 14 dni. Po povišanju odmerka aripiprazola na 15 mg/dan je pričel s postopnim opuščanjem olanzapina v obdobju meseca in pol. Pacient je po treh tednih po menjavi antipsihotikov poročal o skrajšanju obdobja spanja na 9 ur. V obdobju dveh let po menjavi antipsihotikov se produktivna simptomatika ni več pojavljala, prejema isti odmerek aripiprazola, druge psihofarmakoterapije ne prejema, v tem obdobju se je redno zaposlil in si uredil partnersko zvezo.

Razprava

Opisani pacient je ob prejemanju olanzapina dosegel dobro remisijo, moteč pa je bil neželen učinek hipersomnija, kar je bil razlog za menjavo antipsihotika. Alternativna možnost zniževanja odmerka olanzapina se zaradi relativno hudih preteklih psihotičnih

epizod s heteroagresivnostjo ni zdela smiselna, saj prednosti zmanjševanja odmerka antipsihotika ne bi odtehtale tveganja. Glede na to, da neželeni učinek prejšnjega antipsihotika ni bil ogrožajoč za pacienta, je bila najbolj smiselna postopna menjava antipsihotikov s popolnim prekrivanjem, saj je tak način najvarnejši glede na tveganje za pojavljanje relapsa. V primeru, da bi se pojavljala pretirana aktivacija pacienta ali celo nespečnost, bi bilo smiselno ob menjavi dodati benzodiazepin, v primeru pojavljanja holinergičnega obratnega odgovora pa biperiden v obdobju menjave. Glede na počasen prehod iz enega na drugi antipsihotik se pri opisanem pacientu niso pojavljali ukinitveni učinki, niti ne neželeni učinki ob uvajanju novega antipsihotika. Sprememba trajanja spanja bi lahko bila povezana z različnim mehanizmom delovanja obeh antipsihotikov. Olanzapin ima večjo afiniteto za histaminske H1 receptorje v primerjavi z aripiprazolom, dodatno pa aripiprazol delno aktivira dopaminske receptorje D2 (Richelson in Souder 2000, Seeman 2002, McQuade in sod. 2002, Burris in sod. 2002, Lieberman in sod. 2004). Tudi v kliničnih raziskavah so pogosteje opazili somnolenco kot neželen učinek pri pacientih, ki so prejeli olanzapin (23%) v primerjavi s pacienti, ki so prejeli aripiprazol (8%) (McQuade in sod. 2004).

Literatura

1. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jul;302(1):381–9.
2. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs.* 2004;18(4):251–67.
3. McQuade et al. Poster presented at 23rd CINP Meeting 2002.
4. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 18:47–56.
5. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci.* 2000 Nov 24;68(1):29–39.
6. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002 Feb;47(1):27–38.

NOVEJŠI ANTIPSIHOTIKI IN TELESNO ZDRAVJE

Rok Tavčar*

Uvod

Novejši antipsihotiki so prinesli bistveno izboljšanje terapevtskih možnosti pri obravnavi shizofrenije in drugih hudih duševnih motenj. Ta zdravila so bistveno učinkovitejša od starejših, klasičnih oziroma tipičnih antipsihotikov zlasti na skupine tako imenovanih negativnih, kognitivnih in afektivnih simptomov shizofrenije. Ob tem imajo manj neželenih ekstrapiramidnih učinkov kot prej uporabljana zdravila. Vendar pa tudi novejša zdravila niso idealna in imajo tudi nekatere neželene učinke. Res pa je spekter neželenih učinkov pri novejših zdravilih v glavnem drugačen od tistega pri starejših zdravilih, tako da mnogi bolniki zato lažje prenašajo atipične antipsihotike, a tudi med slednjimi obstajajo precejšnje razlike glede posameznih neželenih učinkov.

Vseeno pa ni odveč opozoriti na nekatere možne neželene učinke novejših antipsihotičnih zdravil in ustrezno ukrepanje ob pojavu posameznega učinka.

1. Antiholinergični učinki

Ločimo *neželene učinke* zaradi blokade muskarinskih holinergičnih receptorjev (zmanjšano izločanje sline, bronhialne sluzi in znoja, cikloplegija, povečana srčna frekvenca, težave pri uriniranju, konstipacija, povečanje telesne temperature, motnje kognitivnih funkcij) ter *zaplete* (retenca urina, paralitični ileus, glavkomski napad, hipertermija, medikamentozni delirij). Lahko se pojavijo pri višjih odmerkih nekaterih antipsihotikov (zlasti klopazina), še zlasti v kombinaciji s tricikličnimi antidepresivi in/ali antiholinergičnimi antiparkinsoniki. Še posebej nevarna je kombinacija navedenih zdravil. Posebej ogroženi so starejši bolniki in tisti z organsko duševno motnjo. Večina atipičnih antipsihotikov (razen klopazina) nima zelo izraženega delovanja na holinergične receptorje, izjema je morda le olanzapin.

Ukrepanje ob pojavu antiholinergičnega neželenega učinka vključuje zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravila z antiholinergičnimi učinki ter simptomatsko zdravljenje (npr. pri retenci urina po potrebi katekolizacija).

2. Levkopenija in agranulocitoza

Čeprav lahko znižanje koncentracije levkocitov in/ali nevtrofilnih granulocitov povzročijo vsa psihotropna zdravila, je pojav najpogostejši pri klopazinu (okoli 1 %). Spremembe v krvni sliki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, vendar je (pri klopazinu) največja

* prof. dr. Rok Tavčar, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

pojavnost (incidenca) v prvih 18 tednih po uvedbi zdravila¹. Drugi atipični antipsihotiki nimajo pomembnejšega učinka na krvno sliko. Za olanzapin obstajajo priporočila, da ga zaradi določene strukturne (kemične) podobnosti s klopazinom po možnosti ne uvajamo med fazo z olanzapinom povzročene nevtropenije, ker lahko podaljša njeno trajanje². Terapija: ukinitiv zdravil, kontrole krvne slike, pri klopazinu ukrepi po shemi proizvajalca. Ponovno uvajanje klopazina po preboleli s tem zdravilom povzročeni nevtropeniji ni priporočljivo, ker lahko ponovno nastane okvara kostnega mozga³.

3. Povečanje telesne teže

Veliko povečanje telesne teže je lahko resen zdravstveni in ne le kozmetični problem. Znano je, da je debelost dejavnik tveganja za številne druge bolezni, zlasti sladkorno bolezen, bolezni srca in ožilja in nekatere vrste raka. Teža navadno narašča prvih nekaj mesecev, kasneje pa doseže plato. Tveganje je nekoliko večje pri ženskah. Mehanizmi povečanja teže niso točno znani, morda gre za sedacijo (zmanjšanje telesne aktivnosti), zmanjšanje presnove maščob in ogljikovih hidratov, žejo (antiholinergični neželeni učinki povzročijo občutek suhih ust, bolnik pije sladke pijače), povečanje apetita prek vpliva na 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A}, H₁, H₂ in D₂ receptorje ter CCK⁴, spremembo koncentracije leptinov⁵, retencijo tekočine ali endokrine učinke (povišanje plazemske koncentracije prolaktina). Vendar pa obstoječi podatki kažejo, da se antipsihotiki precej razlikujejo glede na potencial za povečanje telesne teže. Najmanjše povečanje telesne teže (do 2 kg) so opazovali pri amisulpridu, ziprazidonu in aripiprazolu, največjo (4–10 kg) pa pri olanzapinu⁶ in klopazinu. Skupaj z bolnikom je treba načrtovati ustrezne ukrepe za zmanjšanje teže (dieta, večja telesna aktivnost, morebitno zmanjšanje odmerka ali zamenjava antipsihotika). Obstajajo specializirani izobraževalni programi za bolnike (npr. »Pot k dobremu počutju«), ki so namenjeni zmanjšanju učinkov zdravil na telesno težo in izboljšanju splošnega zdravja in počutja.

4. Kardiovaskularni neželeni učinki

V klinični sliki ponavadi prevladuje (posturalna) hipotenzija zaradi zmanjšane tonusa simpatikusa, možne so tudi aritmije (tahiaritmije, ekstrasistole). Pri nekaterih antipsihotikih so opazili spremembe v EKG⁷, zlasti podaljšanje QTc intervala (npr. tioridazin, pimozid, ziprazidon). Redko lahko veliko podaljšanje QTc intervala (navadno nad 500 ms) vodi v hude ventrikularne motnje srčnega ritma⁸ in celo nenadno smrt⁹. Terapija ob hipotenziji: ležanje z dvignjenimi nogami in spuščeni vzglavjem; ne dajemo adrenalina zaradi možnega paradoksnega učinka (lahko damo noradrenalin, dopamin, dobutamin); infuzije plazma ekspanderjev. Ob aritmijah ali srčni odpovedi je potrebna ukinitiv zdravil in ustrezno simptomatsko zdravljenje. Po umiritvi akutne kardialne simptomatike priporočajo ponovno uvedbo manjših odmerkov antipsihotikov ali zamenjavo z zdravili, ki povzročajo manj kardiovaskularnih neželenih učinkov.

Pred predpisovanjem zdravil, za katere je znano, da lahko sama ali v kombinaciji z drugimi zdravili podaljšajo QTc interval (npr. ziprazidon, sertindol), je priporočljivo posneti

EKG. Med zdravljenjem je v takem primeru potrebno opraviti tudi občasne kontrolne posnetke EKG skladno s priporočili oziroma navodili proizvajalca zdravila.

5. Pretirana sedacija

V posameznih primerih, na primer ob hudi vznemirjenosti, je določena stopnja sedacije lahko celo zaželena, problem pa nastane, ko je sedacije preveč in bistveno moti vsakdanje funkcioniranje bolnika ali ga celo ogroža (možnost padca, aspiracije hrane itd). Pretirana sedacija nastane lahko tudi pri terapevtskem odmerku sedativnega antipsihotika, zlasti tistega, ki močneje zavira histaminske H_1 receptorje¹⁰. V diferencialni diagnozi je treba izključiti morebitne prevelike odmerke zdravila, druge zastrupitve (tudi z nepredpisanimi zdravili, alkoholom ali prepovedanimi drogami), stupor, nevrološke in presnovne motnje.

Ukrepi: začasna ukinitvev sedativnega antipsihotika, nadzor vitalnih funkcij, kasneje prilagoditev odmerka ali zamenjava antipsihotika. V literaturi je opisana tudi uporaba modafinila pri pretirani sedaciji, povzročeni z antipsihotikom¹¹.

6. Pretirano slinjenje

Hipersalivacija se pojavi predvsem pri zdravljenju s klozapinom in je njegov drugi najpogostejši neželeni učinek (do 80 %), takoj za sedacijo. Mehanizem hipersalivacije ni znan¹², saj ima klozapin močne antiholinergične neželene učinke in bi teoretično moral povzročati suhost ust. Nelagodje bolnika zaradi povečanega slinjenja ni neposredno povezano z objektivno izmerjeno količino izločene sline. Med ukrepi za zmanjšanje težav priporočajo amitriptilin, obliž s klonidinom, benzotropin, triheksifenidil, pirenzepin in terazosin¹³.

7. Povišanje koncentracije prolaktina

Nekateri antipsihotiki lahko povečajo plazemsko koncentracijo prolaktina prek blokade dopaminskih receptorjev v tuberoinfundibularni poti¹⁴. Povečana plazemska koncentracija prolaktina (ki mora biti izmerjena večkrat) se lahko odrazi v spolnih motnjah¹⁵, pri ženskah pa tudi v motnjah menstruacijskega ciklusa in galaktoreji¹⁶. Poleg tega povezujejo hiperprolaktinemijo s povečano možnostjo osteoporoze. Po drugi strani pa je dolgoročnih podatkov za vpliv zmerno povišanih koncentracij prolaktina na zdravje razmeroma malo, saj je večina znanih posledic hiperprolaktinemije dobljena z opazovanjem bolnikov s tumorji hipofize – prolaktinomi, ki so imeli izjemno povišan prolaktin. Ob tem se postavi vprašanje, katero antipsihotično zdravilo izbrati ob že prej povišani koncentraciji prolaktina, npr. zaradi prolaktinoma. Obstaja opis bolnice s katatonsko shizofrenijo in prolaktinomom, ki je bila uspešno zdravljena z aripiprazolom brez poslabšanja endokrinološkega statusa¹⁷. Znane so tudi določene tehnične težave pri meritvi koncentracije prolaktina,

saj večina merilnih metod zazna tudi polimere prolaktina, ki pa niso fiziološko aktivni¹⁸. Nekateri podatki kažejo, da hiperprolaktinemija povzroča okvare kosti le ob nezdravljeni amenoreji pri ženskah in pomanjkanju testosterona pri moških. Le redko pomaga znižanje odmerka antipsihotika, navadno je potrebno zamenjati antipsihotik z drugim, ki ima manj endokrinoloških neželenih učinkov. Najbolj povečata koncentracijo prolaktina amisulprid ter risperidon in tudi večina klasičnih antipsihotikov, vsi ostali atipični antipsihotiki pa mnogo manj ali le neznantno¹⁹.

8. Povišanje koncentracije krvnega sladkorja in metabolni sindrom

Metabolni sindrom²⁰ je skupina presnovnih (metabolnih) motenj, ki se klasično kažejo kot povišanje koncentracije glukoze v krvi, insulinska rezistenca, kopičenje maščobnega tkiva v predelu trebuha (moški, abdominalni ali centralni tip debelosti), povišanje koncentracije (zlasti LDL) holesterola in trigliceridov v krvi ter visok krvni tlak, v zadnjem času pa k zgornjemu seznamu dodajajo tudi motnje hemostaze²¹. Priporočljivo je izmeriti obseg pasu pred začetkom zdravljenja in občasno med zdravljenjem. Tu velja opozoriti, da obstajata dve priporočili²² glede mejnih vrednosti obsega pasu (za Evropejce veljajo pri moških 94 ali 102 cm, pri ženskah pa 80 ali 88 cm).

Pri vseh antipsihotikih je povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni in nastanka zapletov, zlasti ketoacidoze, ki je sicer redka, a potencialno smrtno nevarna. Nekateri podatki kažejo, da je tveganje še nekoliko večje pri atipičnih antipsihotikih (zlasti klozapinu in olanzapinu) v primerjavi s klasičnimi, a je vsaj pri dveh starejših antipsihotičnih zdravilih (klorpromazinu in tioridazinu) prav tako višja možnost nastanka metaboličnega sindroma²³. Glede razlik med posameznimi zdravili je sicer na voljo manj zanesljivih podatkov, vseeno pa je nekaj raziskav opozorilo na večjo možnost povišanja koncentracije krvnega sladkorja in nastanka sladkorne bolezni pri klozapinu in olanzapinu²⁴, manj pri kvetiapinu, risperidonu in amisulpridu, zelo malo verjetno pa pri aripiprazolu in ziprazidonu²⁵. Velja pa opozoriti, da obstoječi podatki zaenkrat še ne zadoščajo za celovito oceno tveganja pri katerem koli zdravilu, zato se pri zdravljenju priporoča previdnost in občasne kontrole koncentracije krvnega sladkorja ter spodbujanje bolnikov k izvajanju ukrepov za izboljšanje zdravja²⁶. V nekaterih opisanih primerih je po ukinitvi antipsihotika prišlo do popolnega okrevanja, torej izginotja hiperglikemije in sladkorne bolezni. Seveda pa v takem primeru ni vedno možno ukiniti antipsihotika zaradi nevarnosti poslabšanja shizofrenije. Avtorji priporočajo zamenjavo antipsihotika, ki je bil pri posameznem bolniku povezan z nastankom hiperglikemije z drugim, ki manj vpliva na presnovo glukoze²⁷.

Zaključek

Novejša antipsihotična zdravila so nedvomno prinesla nove možnosti zdravljenja duševnih motenj, ob mnogo manjših ali celo odsotnih ekstrapiramidnih neželenih učinkih. Vendar pa tudi novejša zdravila niso povsem brez vsakih neželenih učinkov, v zadnjem času

omenjajo predvsem njihove vplive na presnovo. Na nek način je to za vsakega terapevta lahko celo izziv, saj se s tem še dodatno potrди pomembnost skrbi za bolnika kot celoto, torej tako za »duševno« kot »telesno« zdravje. Mnogo bolnikov z duševnimi motnjami slabo skrbi za svoje telesno zdravje, so telesno neaktivni, se neredno in manj ustrezno prehranjujejo, redko obiskujejo svojega izbranega zdravnika, ne zdravijo redno morebitnih že ugotovljenih telesnih bolezni. Naloga psihiatra zato ni le skrb za čim boljše zdravljenje duševne motnje, ampak tudi spodbujanje pozitivnega telesnega zdravja in po potrebi opravljanje določenih preiskav. Pri tem so mu lahko v pomoč tudi podatki o vplivu novejših antipsihotikov na telesno zdravje.

Literatura

1. Schulte PF. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 683–8.
2. Jagadheesan K, Mehrtens J. Prolongation of clozapine-induced neutropenia with olanzapine. *Aust NZ J Psychiatry* 2007; 41: 192.
3. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; 21: 25–35.
4. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086–7.
5. Herrán A, García-Unzueta MT, Amado JA, De La Maza MT, Álvarez C, Vázquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 59–62.
6. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004; 26: 1936–46.
7. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, et al. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005; 28: 35–51.
8. Vieweg WV. Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 9): 18–24.
9. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–82.
10. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (Suppl 2): 3–7.
11. DeQuardo JR. Modafinil and antipsychotic-induced sedation. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 278–9.
12. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185: 265–73.
13. Rogers DP, Shramko JK. Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1092–5.
14. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs* 2004; 64: 2291–314.
15. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 331–8.

16. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 189–97.
17. Freeman B, Levy W, Gorman JM. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 120–4.
18. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586–90.
19. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1607–18.
20. Stone NJ, Schmeitz LR. Metabolic syndrome management. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2059–75.
21. Mavri A. Povezava med metaboličnim sindromom, inhibitorjem aktivatorja plazminogena (PAI-1) in aterosklerozi. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 375–9.
22. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. IDF and ATP-III definitions of metabolic syndrome in the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 350–3.
23. Sernyak MJ. Implementation of monitoring and management guidelines for second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 4: 14–8.
24. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus. How strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16: 77–89.
25. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19 Suppl 1: 1–93.
26. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 357–73.
27. Newcomer JW, Fucetola R, Haupt DW, et al. Glucose metabolism during antipsychotic treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49 Suppl: 288.

DELNI AGONIZEM DOPAMINSKIH RECEPTORJEV

Marko Živin in Peter Pregelj***

Povzetek

Dopaminska hipoteza shizofrenije postavlja v ospredje motnjo delovanja dopaminergičnega sistema. Pri tej motnji so ugotovili povečano aktivnost mezolimbicne in zmanjšano aktivnost mezokortikalne dopaminergične nevronske poti. Povečano mezolimbicno aktivnost povezujejo s pozitivnimi, zmanjšano mezokortikalno aktivnost pa z negativnimi simptomi shizofrenije. Tipičnim in atipičnim antipsihotikom je skupno, da na omenjeni patobiokemični substrat delujejo kot antagonisti dopaminskih receptorjev D_2 , razlikujejo pa se glede afinitete vezave na preostale štiri podtipe dopaminskih receptorjev ter glede afinitete na receptorjih nekaterih drugih neurotransmiterskih sistemov (predvsem serotoninškega). Čeprav klinična učinkovitost tipičnih antipsihotikov temelji na blokadi receptorjev D_2 , pa je prav ta vzrok za pojav neželenih stranskih učinkov, kot so ekstrapiramidni stranski učinki in hiperprolaktinemija. Nekateri atipični antipsihotiki so hkrati tudi antagonisti serotoninških receptorjev $5HT_{2A}$ in/ali delni agonisti $5HT_{1A}$. Pri njih je za terapevtski učinek potrebna manjša blokada dopaminskih receptorjev D_2 , kar pomeni manj stranskih učinkov. Vendar pa je na opisani način mogoče ublažiti le pozitivne simptome, ne pa tudi negativne simptome shizofrenije. Menijo, da mezokortikalni dopaminski prenos posredujejo predvsem dopaminski D_1 receptorji v prefrontalni možganski skorji, kar pri zdravljenju negativne simptomatike implicira predvsem terapevtski potencial dopaminergikov z intrinzično aktivnostjo D_1 . Zanimivo je, da je pri zdravljenju negativnih simptomov učinkovit tudi atipični antipsihotik aripiprazol, ki je delni dopaminski agonist z nizko intrinzično aktivnostjo D_2 , in ne D_1 , kot antagonist $5HT_{2A}$ oziroma delni agonist $5HT_{1A}$ pa je učinkovit šele v dozah, ki so višje od terapevtskih. Lahko sklepamo, da je pri shizofreniji delna aktivacija dopaminskih receptorjev D_2 zadosten pogoj za ponovno uravnoteženje dopaminergičnih sistemov, kar po eni strani učinkovito zavira tako pozitivne kot negativne simptome shizofrenije, po drugi pa ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov v meri kot jih drugi antipsihotiki, ki so prvenstveno D_2 antagonisti.

Uvod

Shizofrenija je iz nevrobiološkega pogleda motnja v delovanju možganov. Osnovno mesto motnje ni znano. Ugotovili pa so, da je spremenjeno delovanje dopaminergičnega sistema v možganih. Dopaminska hipoteza tako postavlja prav motnje v delovanju tega sistema kot osnovo razvoja shizofrenije. Dopaminsko hipotezo podpirajo ugotovitve, da je pri

* prof. dr. Marko Živin, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Zaloška c. 4, 1000 Ljubljana

** doc. dr. Peter Pregelj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

pacientih s shizofrenijo prisotno neravnovesje v sproščanju dopamina med prefrontalnimi področji možganov ter starejšimi, globljimi, strukturami. Ugotovili so povečano aktivnost mezolimbicne dopaminergične poti in zmanjšano aktivnost mezokortikalne poti. Po tej hipotezi naj bi povečana aktivnost mezolimbicne poti privedla do pojavljanja pozitivne psihopatološke simptomatike, zmanjšana aktivnost mezokortikalne poti pa do pojavljanja negativne simptomatike (Slika 1). Dopaminsko hipotezo podpira tudi podatek, da ni znanih antipsihotikov, ki ne bi delovali na dopaminergični sistem (El-Ghundi in sod. 2007).

Antipsihotiki

Delovanje posameznih antipsihotikov je različno. Antipsihotiki se bistveno razlikujejo v afinitetah za vezavo na posamezne receptorje. Tako so naprimer klasični visokopotentni antipsihotiki, bolj selektivni za dopaminergični sistem kot pa večina atipičnih antipsihotikov. Tudi glede samega delovanja na dopaminergični sistem se antipsihotiki med seboj razlikujejo po afiniteti za posamezne podtipе dopaminskih receptorjev. Izgleda, da je za odpravljanje pozitivne psihopatološke simptomatike pomembno delovanje antipsihotika na dopaminske receptorje tipa D₂. Razlike pa obstajajo tudi glede delovanja antipsihotikov na te receptorje. Pomembni lastnosti antipsihotikov so vezavna afiniteta do receptorjev tipa D₂ in delovanje antipsihotika na ta receptor (De Oliveira in sod. 2006). Po prvi osi antipsihotike razdelimo na dopaminske antagonistе, ki imajo veliko afiniteto za vezavo na D₂ receptorje (klasični antipsihotiki) in druge, ki imajo manjšo afiniteto za vezavo na te receptorje (večina atipičnih antipsihotikov) (Slika 2). Pri le-teh naj bi atipični antipsihotiki delovali še na receptorje drugih sistemov živčnih prenašalcev, predvsem serotoninских, kot antagonisti 5-HT_{2A} in delni agonisti 5-HT_{1A}. Čeprav klinična učinkovitost tipičnih antipsihotikov temelji na blokadi receptorjev D₂, pa je prav ta vzrok za pojav neželenih stranskih učinkov, kot so ekstrapiramidni stranski učinki in hiperprolaktinemija.

V primeru, da se za isti receptor poteguje več različnih ligandov je od afinitete in koncentracije odvisno učinek katerega liganda bo prevladal. Ligande za dopaminske receptorje D₂ dodatno razdelimo tudi glede delovanja teh molekul na sam receptor. Nekateri ligandi aktivirajo dopaminski receptor kot na primer dopamin, ki je naravni ligand v dopaminergični sinapsi, drugi pa po vezavi dopaminskega receptorja ne aktivirajo (nimajo intrinzične aktivnosti) in so torej antagonisti. Z vezavo na dopaminski D₂ receptor namreč preprečijo vezavo dopamina, ki bi sicer aktiviral ta receptor (Burriss in sod. 2002).

Pri razlagi mehanizmov delovanja antipsihotikov na simptome shizofrenije pa ne smemo pozabiti, da terapevtski učinek ne nastopi akutno. Zato sklepamo, da so za uravnoteženje delovanja hiperaktivnih oziroma hipoaktivnih nevronske mreže in posledično zmanjšanje pozitivne in negativne simptomatike zelo pomembne plastične spremembe, ki temeljijo na spremenjenem prepisovanju nekaterih genov.

Delovanje delnih agonistov dopaminskih receptorjev

Delni agonisti imajo intrinzično aktivnost, ki je nižja od intrinzične aktivnosti endogenega živčnega prenašalca. Z vezavo na receptor torej povzročijo manjši učinek, kot endogeni

prenašalec, hkrati pa preprečujejo vezavo le-tega, oziroma drugih ligandov (zdravil). Delni agonisti dopaminskih receptorjev v primeru, da v sinapsi ni drugih ligandov ali pa so ti prisotni v nižjih koncentracijah povzročijo delno aktivacijo dopaminskih receptorjev. Nasprotno v razmerah, kjer je v sinapsah prisoten agonist (dopamin) povzročijo z vezavo na receptor relativno zmanjšano aktivacijo receptorja.

Klinični pomen delnega agonista aripiprazola pri zdravljenju shizofrenije

Kot je bilo uvodoma omenjeno pri pacientih s shizofrenijo obstajajo področja v možganih kjer je dopaminergična aktivnost povečana in področja, kjer je ta aktivnost zmanjšana. S klasičnimi visokopotentnimi antipsihotiki, ki delujejo prvenstveno kot antagonisti dopaminskih receptorjev je mogoče uspešno zavirati povečano delovanje mezolimbicne poti, katere aktivnost je pri pacientih s shizofrenijo povečana.

Odpravljanje negativne simptomatike, ki jo povezujejo z zmanjšano aktivnostjo mezikortikalne dopaminergične poti, pa ostaja eden glavnih ciljev razvoja novih antipsihotičnih zdravil. Menijo, da mezikortikalni dopaminski prenos posredujejo predvsem dopaminski D_1 receptorji v prefrontalni možganski skorji, kar pri zdravljenju negativne simptomatike implicira predvsem terapevtski potencial dopaminergikov z intrinzično aktivnostjo D_1 . Zanimivo je, da je pri zdravljenju negativnih simptomov učinkovit tudi atipični antipsihotik aripiprazol, ki je delni dopaminski agonist z nizko intrinzično aktivnostjo za D_2 receptorje in ne za D_1 , kot antagonist $5HT_{2A}$ oziroma delni agonist $5HT_{1A}$ pa je učinkovit šele v dozah, ki so višje od terapevtskih. Lahko sklepamo, da je pri shizofreniji delna aktivacija dopaminskih receptorjev D_2 zadosten pogoj za ponovno uravnoteženje dopaminergičnih sistemov, kar po eni strani učinkovito zavira tako pozitivne kot negativne simptome shizofrenije, po drugi pa ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov v meri kot jih drugi antipsihotiki, ki so prvenstveno D_2 antagonisti.

Večina atipičnih antipsihotikov posredno z delovanjem na živčne sisteme z drugimi prenašalci vpliva na delovanje mezikortikalne dopaminergične poti. Delni agonisti z aktivacijo dopaminskih D_2 receptorjev dosežejo aktivacijo dopaminergičnega sistema v razmerah nižje koncentracije dopamina v sinapsi (Wood in sod. 2007). V primeru aripiprazola, ki je trenutno edini delni agonist dopaminergičnih receptorjev uporabljen kot antipsihotik v klinični praksi, je ocenjena aktivacija dopaminskih D_2 receptorjev na okrog 30% maksimalnega odgovora teh receptorjev v primeru, da je nanje vezan le aripiprazol (Slika 3.) (Burriss in sod. 2002). Obratno aripiprazol v razmerah večje koncentracije dopamina v sinapsi povzroči zmanjšanje dopaminergične aktivnosti zaradi izpodrivanja agonista dopamina iz dopaminskih D_2 receptorjev, sam aripiprazol pa jih aktivira le na okrog 30% maksimalnega odgovora (Slika 4.). Znižanje dopaminergične aktivnosti v mezolimbicni poti naj bi po dopaminergični hipotezi shizofrenije privedlo do zmanjševanja produktivne psihopatološke simptomatike obratno pa naj bi povečevanje dopaminergične aktivnosti v mezikortikalni poti ugodno vplivalo na odpravljanje negativne simptomatike. Zgolj z delovanjem delnega agonista za D_2 receptorje na dopaminergični sistem je torej mogoče pojasniti njegov vpliv na zmanjševanje tako pozitivne kot negativne simptomatike pri pacientih s shizofrenijo (Travis in sod. 2005). Delni agonist dopaminskih D_2

receptorjev namreč doseže stabilizacijo dopaminergičnega prenosa preko sinapse tako v razmerah povečane kot tudi zmanjšane aktivnosti, kar bi morda ugodno vplivalo tudi na zdravljenje drugih psihičnih motenj z neravnovesjem v delovanju dopaminergičnega sistema (McIntyre in sod. 2007).

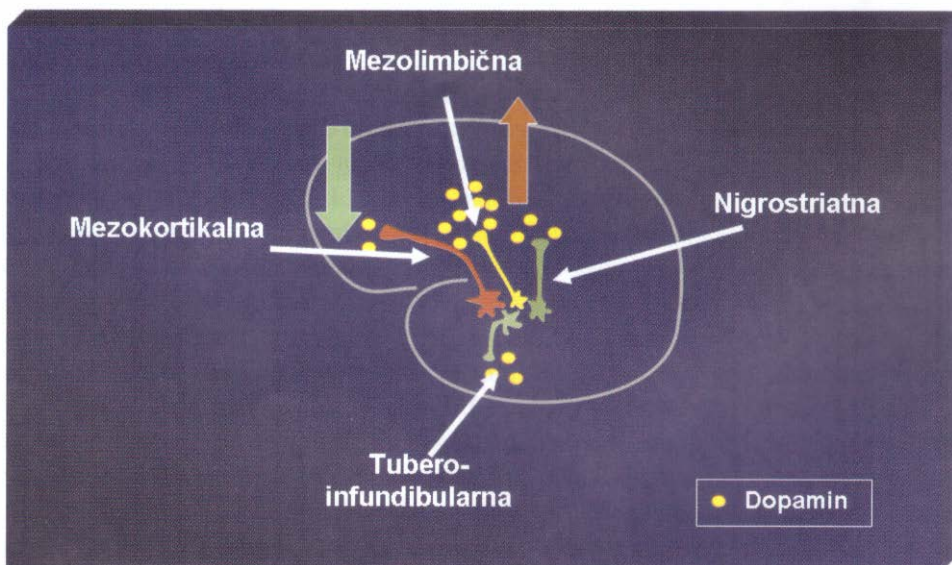
Nekatere uporabljene tuške:

Agonist – dejavnik ali farmakološka učinkovina, ki izzove biološki odziv z vezavo na celične receptorje; prim. antagonist (2), sinergist (2).

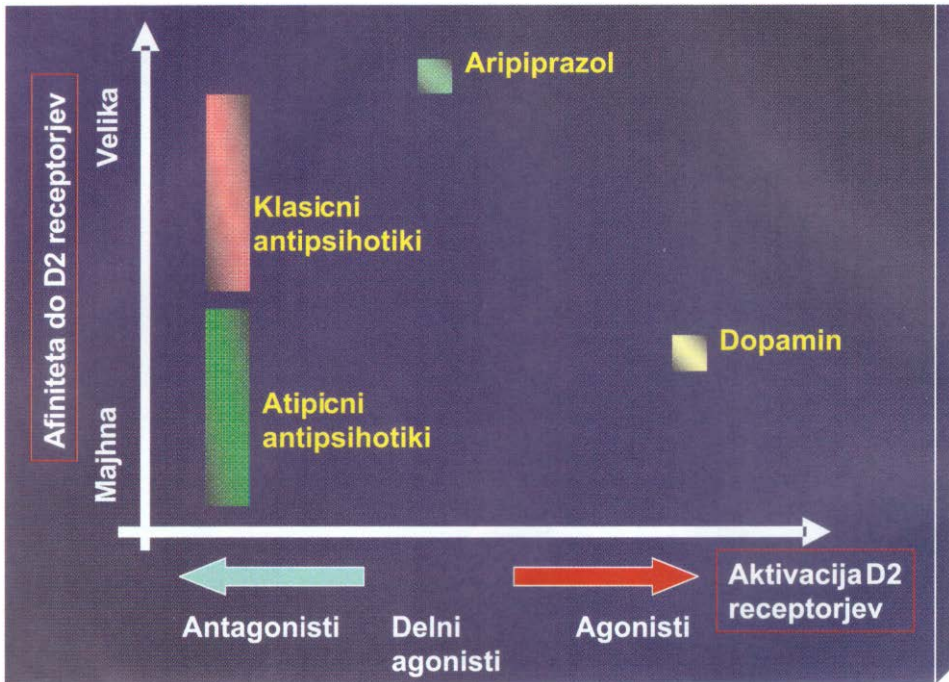
Antagonist – eksogena, navadno farmakološka učinkovina, ki zavira ali prepreči delovanje kake druge, v organizmu aktivne spojine (v ožjem smislu učinkovina, ki z vezavo na receptorje izniči delovanje agonista); sin. blokator, zaviralec (1); prim. sinergist (2): č aldosterona.

Ligand – molekula, navadno manjša, ki se veže na drugo molekulo, navadno večjo (npr. substrat ali alosterični efektor na encim, hormon ali nevrottransmitor na receptor, protitelo na antigen).

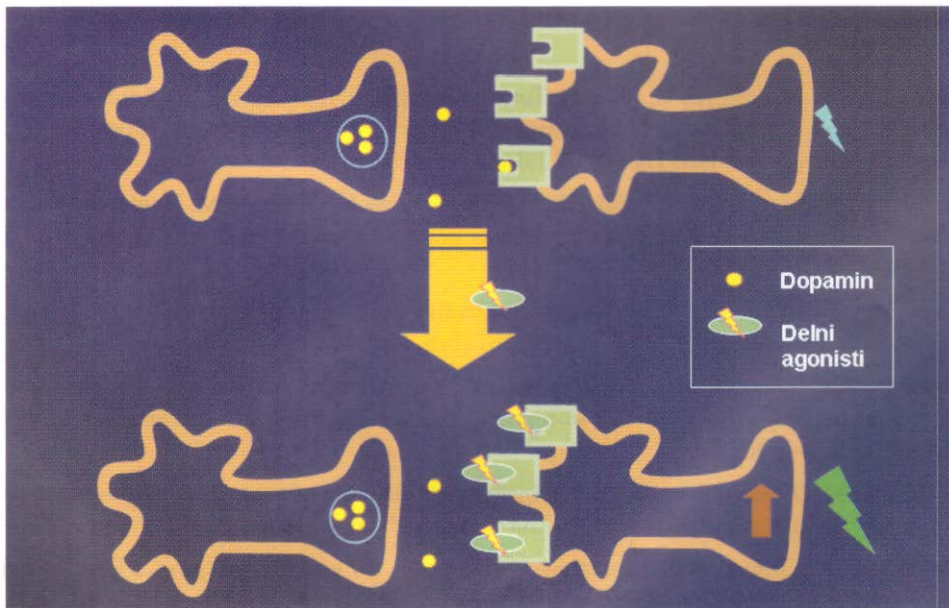
Intrinzična aktivnost – lastnost liganda vplivati na aktivacijo receptorja.



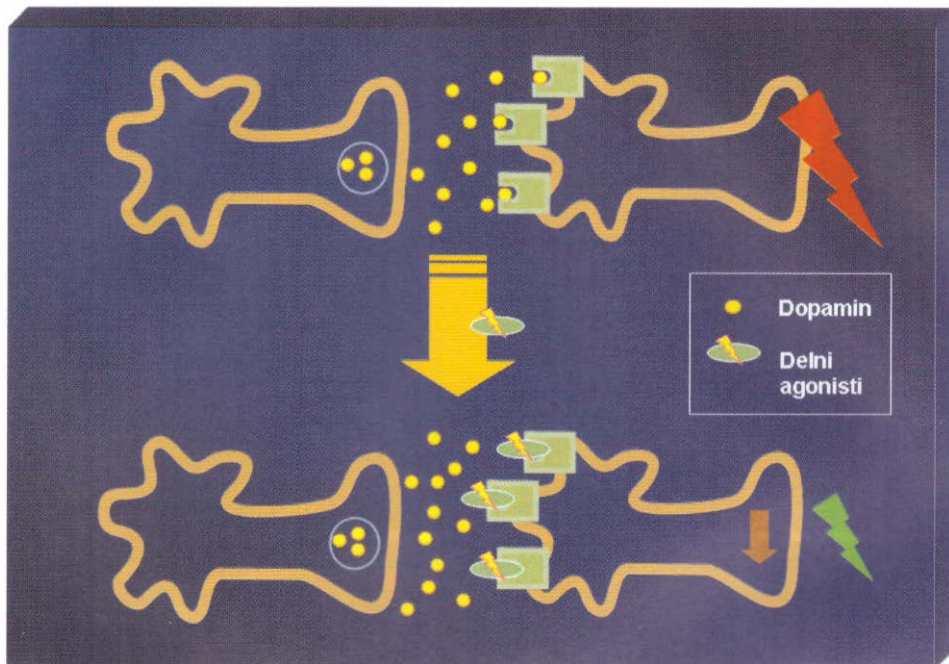
Slika 1: Dopaminergične poti v možganih – neravnovesje pri shizofreniji.



Slika 2: Razporeditev antipsihotikov glede na afiniteto za dopaminske D2 receptorje in aktivacijo teh receptorjev.



Slika 3: Delovanje delnega agonista za dopaminske receptorje – model zmanjšane dopaminske aktivnosti.



Slika 4: Delovanje delnega agonista za dopaminske receptorje – model povečane dopaminergične aktivnosti.

Literatura

1. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul;302(1):381–9.
2. Travis MJ, Burns T, Dursun S, Fahy T, Frangou S, Gray R, Haddad PM, Hunter R, Taylor DM, Young AH. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract*. 2005 Apr;59(4):485–95.
3. Wood M, Reavill C. Aripiprazole acts as a selective dopamine D2 receptor partial agonist. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Jun;16(6):771–5. Review.
4. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Konarski JZ. Aripiprazole: pharmacology and evidence in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 May;8(7):1001–9. Review.
5. El-Ghundi M, O'Dowd BF, George SR. Insights into the role of dopamine receptor systems in learning and memory. *Rev Neurosci*. 2007;18(1):37–66. Review.
6. De Oliveira IR, Juruena MF. Treatment of psychosis: 30 years of progress. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Dec;31(6):523–34. Review.

SPEKTER ANKSIOZNOSTI – OD NORMALNE DO PSIHOTIČNE

Marga Kocmur*

»Tako in ne drugače me bo zatekla poguba, bojim se dogodkov v prihodnosti, ne njih samih, ampak njihovih posledic. Zgrozim se ob misli, da bi kakršen koli, tudi najnavadnejši dogodek lahko poslabšal ta neznosni nemir moje duše. V resnici se ne bojim nevarnosti, bojim se njenega učinka – to se pravi groze. V tem živčnem, razboljenem, usmiljenja vrednem stanju čutim, da bo prej ali slej prišel čas, ko bom moral zapustiti oboje, razum in življenje, v boju z neusmiljeno, pošastno prikaznijo: s STRAHOM.«...

E. A. Poe: Konec hiše Usher

Uvod

Zdi se, da psihiatrična in psihoterapevtska literatura o anksioznosti govorita predvsem o dveh tipih anksioznosti: na eni strani je medicinska literatura, ki govori o anksioznosti, ki je kot biološka reakcija na alarm, vgrajena v naše možgane. Na drugi strani pa je starejša, obsežnejša literatura, ki opisuje anksioznost kot eksistencialni fenomen, ki izraža pomen univerzalnih življenjskih resnic, kot so npr. strah pred absurdom, zapuščenostjo in nenadno smrtjo. En način govora o anksioznosti torej poudarja, da je anksioznost naravni del človekovih odzivnih možnosti (ki pa ga sprožajo napačni vzroki), drugi način pa poudarja, da vse oblike anksioznosti, celo patološke, odsevajo vseobsegajoče človeške dileme, konflikte in izzive (1).

Kot na drugih področjih psihiatrije, je tudi na tem – morda še bolj kot drugod – očitno, da oba pogleda skoraj v celoti izključujeta drug drugega: eksistencialna literatura negira biološke vidike, sodobne farmakološke in nevroendokrinološke študije pa, na drugi strani, zanemarjajo tipične človeške, eksistencialne, vidike anksioznosti.

Ali se ta dva pogleda lahko združita? Ali lahko razumemo čisto biološke poudarke emocije tesnobe in še posebej njene patološke oblike povsem ločeno od globoko človeškega, eksistencialnega pomena te emocije ali pa gre vendarle za dva vidika, oz. dve manifestaciji istega fenomena? Ali je samo ena anksioznost, sta dve ali jih je več? Ali natančneje: ali je mogoče, da je več anksioznosti, ki se med seboj razlikujejo zaradi svojih različnih bioloških (in drugih) korenin?

To so precej široka vprašanja, ki imajo seveda svoja podvprašanja, kot npr.: ali lahko klinične in nevroznanstvene študije spremenijo dolgotrajna spoznanja o anksioznosti ali o čustvih na splošno ali o možganskih procesih ali o razmerju med subjektivnim doživljanjem in bolj ali manj objektivnim vedenjem? In še: je mar anksioznost pri psihotičnem tudi kvalitativno ali le kvantitativno drugačna od anksioznosti pri »normalnem« ali pri »nevrotičnem«?

* prof. dr. Marga Kocmur, dr. med., PKM, d. o. o., Zarnikova 11, 1000 Ljubljana

Razvojni vidik

Anksiozne motnje so bile s tega vidika že od nekdaj zanimive. Najprej zato, ker je prek študija anksioznosti prvič stopila v psihiatrijo ideja, da ima mentalni simptom lahko biološko osnovo. Tako je npr. Freud v svojem eseju »Filogenetska fantazija« domneval, da so določena duševna stanja, npr. paranoja in anksioznost ostanki odzivov, ki so bili biološko prilagojeni ljudem do ledene dobe (2).

Namenoma opozarjam na ta razvojni vidik, saj ga vse prepogosto spregledamo: redko se namreč vprašamo, kako da se še danes bojimo nevarnosti, ki jim je bil človek neprimer- no pogostejše in usodnejše izpostavljen v preteklosti, v evoluciji, npr. kač, pajkov, višine, odprtih prostorov in imamo tovrstne fobije. Nimamo pa npr. fobij pred avti, orožjem, alkoholom ali pa npr. pred nasičenimi maščobami, kar vse predstavlja danes človeku bistveno večjo nevarnost kot npr. pajki. Tudi moderne fobije, kot so npr. strah pred šolo ali pred okužbo s HIV, so le sodobne verzije nekdanjih adaptativnih strahov pred tem, da bi se ob lovu ranili, poškodovali ali okužili. Nekateri sodobni fobije pa so združene z bazičnimi strahovi: npr. strah pred letenjem je bil v nas že evolucijsko nastavljen z arhetipskim strahom pred višino, padcem, hrupom in pred tem, da smo zaprti v majhnem prostoru brez možnosti izhoda.

Drugi univerzalni strah, ki se pokaže pri otrocih v starosti 6 mesecev, je strah pred tujci (ksenofobija). Tedaj se običajno začne kot zadrega, sramežljivost ali rahla previdnost pred neznanimi ljudmi, tja do enega leta starosti pa preraste v zelo očitni strah. V tem obdobju se otrok postopno oddaljuje od matere na posamične »raziskovalne« pohode, ob tem pa mu mati predstavlja varno zavetje. Razvojno gledano ni težko ugotoviti izvora tega arhetipskega strahu otrok pred nezanci: med primati predstavlja infanticid s strani tujcev močno selekcijsko silo; podobno je tudi pri ljudeh: zlorabe, poškodbe in uboji otrok so pogostejši s strani tistih, s katerimi otrok ni emocionalno močno povezan.

Arhetipski mehanizmi, s katerimi je prežet človek, služijo kot nekakšni »odprti programi«: so osnova, ki nam omogoča, da se nekaterih odgovorov na izzive okolja lažje naučimo kot drugih, da je pač prilagoditev na okolje lažja in boljša. Evolucija je pripravila arhetipe, ki postanejo aktivni ob določenih izzivih okolja v skladu z vgrajenimi pravili: omogočajo hitre odgovore z le minimalnimi poprejšnjimi izkušnjami (3). Tako npr. kače zelo hitro izzovejo strah, dominantni ljudje podrejanje in pokvarjena hrana občutje slabosti. To, da hitro prepoznamo okoliščine, ki pomenijo nevarnost, in se hitro naučimo nanje odgo- varjati, nas je naučila evolucija, pa čeprav se nam zdaj dogaja, da smo kdaj anksiozni v okoliščinah, ki dejansko ne predstavljajo več nevarnosti, kot so jo nekoč. Z biološkega vidika lahko te reakcije razumemo kot odraz starodavnih načinov odzivanja. In, končno, gledano s strani preživetja in nadaljevanja vrste, je bolje odzvati se z anksioznostjo na tisoč lažnih alarmov, kot spregledati eno resnično nevarnost.

Klinični in znanstveni problemi študija anksioznosti

Iz široke zgodovinske perspektive se zdi, da prevladujejo tri tradicije študija anksioznosti: prva je medicinska, ki je od antike dalje prevladovala v teoretični literaturi in v kateri,

vsaj v zadnjih 150 letih, prevladuje biološki pristop. Po tem ima anksioznost svoj izvor v neravnovesju fiziološkega ali endokrinega sistema. Subjektivno doživetje strahu ali tesnobe je le zunanji izraz tega neravnovesja.

Drugi koncept anksioznosti kot notranje grožnje se je pojavil v psihoanalitični literaturi poznega 19. in zgodnjega 20. stoletja, zagovornike pa najdemo tudi danes zlasti v psihoterapevtskih krogih. Strah in anksioznost sta sicer povezana z zunanjim svetom, vendar pa je bistvena notranja drama, ki prispeva k nastanku tesnobe. Ljudje se npr. bojijo, da bi izgubili kontrolo nad seboj, da bi pokazali svojo ranljivost ipd (4).

Obstaja pa še tretji, eksistencialni koncept anksioznosti, ki so ga utemeljili filozofi, predvsem B. Pascal in Kierkegaard, in ki prek eksistencialne fenomenologije navdihuje delo antropološko orientiranih psihiatrov, kot sta Goldstein in Yalom (1). Po tem konceptu lahko razumemo anksioznost, ali kot izraz frustrirane potrebe po samorealizaciji, ali kot izraz grozečega izničenja osebne identitete in psihične integritete. Ta, eksistencialno-antropološki koncept je širši in fundamentalnejši od psihoanalitičnega, ki se omejuje le na notranje doživljanje.

S kliničnega vidika ima doživetje anksioznosti več plasti. Na površju je konkreten strah ali številni znaki strahu, ki skupaj tvorijo eno od kategorij iz MKB. Ti simptomi so štiri vrst: vedenjski, fiziološki, psihološki in kognitivni. Z vsakega od teh področij je na voljo že cela vrsta dokazov in teoretičnih modelov, ki skušajo najti tisto splošno, s čimer skušamo kliniki opredeliti posamezno, torej posameznega bolnika.

Globlje pa ležijo tisti vidiki fenomena anksioznosti, ki se jih ne da zajeti s katero od »objektivizirajočih« metod, s katerimi razpolagajo npr. fiziologi, zdravniki in psihologi različnih usmeritev. O teh vidikih se lahko poučimo z natančnim poslušanjem bolnikov in iz njihove pripovedi lahko neredko razberemo nekakšno vitalno, bolj nejasnemu občutju podobno doživljanje, kot pa nekaj, kar bi predstavljalo resničen objekt strahu ali tesnobe (5).

Moj vtis je, da je ta bazična, fundamentalna anksioznost predvsem povezana s prevladujočimi in osnovnimi občutki nepovezanosti, nemoči, nesmisla in dvoma. Anksioznost v teh primerih ni prvenstveno *zavest* o nepovezanosti in nemoči, pač pa je predvsem *način*, prek katerega je ta nemoč in nezmožnost nadzora *utelešena in doživljena*. Razumeti anksioznost s te antropološke perspektive pomeni razumeti bistveni pomen tega konceptualnega premika: premika od anksioznosti kot »nečesa« do anksioznosti kot *elementarnega izraza* osnovne podstati človekovega življenja. V tem smislu lahko razumemo tudi razmišljanje psihologa in filozofa Paula Diela iz 50. let, ki pravi nekako takole: izraz tesnoba običajno povežemo s skupkom psihopatoloških fenomenov, vendar pa je »bazični nemir« (*l'inquiétude fondamentale*), ki je osnova tesnobi, skupna lastnost vseh živih bitij in predstavlja gonilo psihološke in telesne evolucije (6).

Seveda pa danes, v dobi objektivizirane znanosti, prevladujejo biološke metode raziskovanja in razumevanja anksioznosti. Tako je splošno sprejeto, da obstajata najmanj dva nevrnska sistema za prenašanje strahu: prvi vključuje jedra amigdale, drugi pa hipokampalni sistem. Jedra amigdale, del limbičnega sistema, igrajo pomembno vlogo v regulaciji pogojevanih odgovorov, t.j. priučenih reakcij na strah zbujajoče dražljaje, ki jih pogosto niti ne zaznavamo zavestno. Tovrstne reakcije sestojijo iz sprememb v telesni drži, v povečanju mišičnega tonusa, krvnega tlaka, pozornosti in v povečanem izločanju stresnih hormonov.

Amigdala deluje brez zavestnega spremljanja, čeprav obstajajo povezave med temi jedri in neokorteksom. Poleg tega pa ima amigdala še sposobnost »implicitnega čustvenega spomina«. Tvorijo »hitri in umazani« del alarmnega sistema, ki reagira hitro in je uglašen na široko pahljačo strah vzbujajočih dražljajev, ki jih zavestno ne prepoznamo.

Drugi, hipokampalni del sistema pa ima sposobnost »eksplicitnega čustvenega spomina«, kar pomeni, da ohranja v spominu zavestno doživljene dražljaje in omogoča kar se da natančno »uglasitev« na manjše število strah vzbujajočih dražljajev. Ko je v procesiranju strahu vpleten hipokampus, so naši odgovori ob konfrontaciji z dražljaji razumski, kompleksnejši in počasnejši in v največ primerih se izvira strahu zavedamo (7).

Oba sistema pa delujeta vzporedno: nista niti popolnoma ločena niti ne delujeta v časovnih sekvencah (npr. eden pred drugim) in tudi ne delujeta hierarhično. To pomeni, da se oba sistema aktivirata, ko smo izpostavljeni kakemu dražljaju, ki je povezan z začetno travmo in vzdržujeta delikatno ravnovesje, pri čemer eden spodbuja talamus, drugi pa ga inhibira. Na kvaliteto čustvenih spominov vplivajo tudi telesne senzacije, pa ne le aktualne, pač pa tudi tiste, ki si jih le predstavljamo. V tem smislu pomenijo reprezentacije vseh vrst telesnih odgovorov neke vrste signal, ki nam pokaže vrednost prihodnje aktivnosti, pričakovano stopnjo zadovoljstva in celo moralno vrednost našega napora. Zdi se, kot da pomenijo ta odkritja (katerih glavni glasnik je nevrolog Damasio), ponovno vrnitev k Aristotelu: čustvo predstavlja dispozicijo, ki nam omogoči najti pravi odgovor, nekje v sredini, med ekstremoma »preveč« ali »premalo« nečesa. Sposobnost najti takšno ravnovesje pa je sama po sebi odraz morale, oz. je izraz moralnih vrednot (8).

Psihoza in anksioznost

Rekli smo že, da je mogoče gledati na anksioznost z različnih vidikov: ta, ki je v psihiatrični praksi najpogostejši in ga »utelešajo« različni klasifikacijski sistemi, odseva stanja, ki jih povzročajo bolj ali manj specifični predmeti in/ali okoliščine. Tako razumljeno anksioznost je zelo težko povezati s psihozo, čeprav so tudi v psihozi lahko anksioznosti zelo tesno vezane na neko osebo, predmet ali situacijo. Pogosteje pa lahko ob psihozi opazujemo v ozadju drugih simptomov nekakšno bazično anksioznost, ki je za razumevanje bolnika

Tabela 1: Tipologija bazičnih anksioznosti

Tip	Osnovna tema
Anksioznost zaradi izgube structure	kaos; nezmožnost ohranjanja razmerja do sebe in do sveta
A. zaradi samega obstoja	groza pred lastnim obstojem, gnus nad svetom
A. zaradi pomanjkanja varnosti	ranljivost
A. zaradi odtujenosti	izolacija
A. zaradi dvomov, ambivalence	nespremenljivost
A. zaradi pomanjkanja smisla	absurd
A. v zvezi s smrtjo	ne-obstoj

izjemno pomembna. Glas G. (1) govori o sedmih vrstah osnovnih anksioznosti: med seboj se razlikujejo po prevladujočih občutjih, ki jih povzročajo ena od možnih prevladujočih, za človekovo eksistenco bistvenih tem (Tabela 1 na str. 28).

Izguba strukture

Anksioznost povezana z izgubo strukture, torej s kaosom, zadeva nesposobnost ohranjati razmerje s seboj in s svetom. Psihotične anksioznosti pogosto označuje izguba strukture. Psihotična anksioznost ni le odraz motenj mišljenja in zaznavanja, pač pa je ogroženo razmerje do sebe in sveta. Oseba živi v odtujenem, skrivnostnem, depersonaliziranem svetu. Niso le motnje zaznav tiste, zaradi katerih ima oseba čudne občutke in senzacije in ki povzročajo anksioznost; subjektivna kvaliteta te anksioznosti dopušča domnevo, da je ta anksioznost neposredni izraz sprememb v odnosu do sebe in sveta. Ali, z drugimi besedami, *anksioznost je sama po sebi izraz kaosa in razgradnje*; ta anksioznost torej ni posledica kaosa, kot je npr. ob strahu pred izgubo kontrole.

Anksioznost povezana z eksistenco

Ta anksioznost predstavlja grozo pred lastnim obstojem ali pa gnus nad svetom. Včasih sta groza ali gnus povezani z lastnim telesom, kot je npr. ob anoreksiji nervozi. Tema te anksioznosti je neizogibnost dejanskosti življenja, oz. njegova neobetavnost. To, kar se dogodi v posameznikovem življenju, ne obljublja ničesar. Vse je nekako nevtrarno; kar obstaja, ni pristno, ni živo; življenje se zdi kot inertno dogajanje. Lastna občutja se zdijo kot zamrznjena. Strukturni pogoj, na katerega se nanaša ta anksioznost, je nesposobnost oblikovati svoj obstoj kljub nepredvidljivosti človekove eksistence.

Anksioznost povezana s pomanjkanjem varnosti

Ta anksioznost je odvisna predvsem od pomanjkanja fizične varnosti. Oseba občuti svet kot negotov in negotoljuben. Ranljivost človekovega obstoja se kaže tukaj v bolj določnem občutku uničenja, ki izhaja iz pomanjkanja fizične varnosti. Brez te varnosti človek ne more obstajati.

Sem lahko prištevamo fobije pred elektriko, strelami, nevihtami in hrupom. Lahko si predstavljamo, kako se utegne tak strah vgraditi v običajno življenje posameznika po npr. doživetju udara strele, in se kasneje pretvori v različne oblike anksioznih motenj, kot jih poznamo iz klasifikacij.

Anksioznost zaradi izolacije

Ta anksioznost je najverjetneje eminentna bazična anksioznost. Podobna je separacijski anksioznosti, znani iz psihoanalize; razlika pa je v tem, da je ta anksioznost *posledica nesposobnosti navezave* stikov, ne pa preteklih ali anticipiranih separacij. V tej anksioznosti prevladuje obupno občutje nesposobnosti navezav, oddaljenosti in nepremostljivega prepada med seboj in drugimi. Občutje lahko preraste v zavest, da človek živi v vakuumu, v katerem se bo zadušil; ali pa da živi v nerealnem svetu, kjer stvari niso, kot se zdijo, in v katerem vsak poskus povezave propade, kot da bi bila med človekom in ostalim svetom steklena stena. Strukturni pogoj, na katerega se ta anksioznost nanaša, je čustvena nepovezanost.

Anksioznost zaradi dvomov in nezmožnosti izbire

Ta je povezana s strukturno dimenzijo časa in antropološko kategorijo volje. Dvom in nezmožnost izbire sta bistvena znaka obsesivno kompulzivne motnje. Antropološko gledano, imajo osebe s to motnjo težave z dokončnostjo svojih odločitev. Neodločenost lahko namreč daje občutek odprtosti; v bistvu pa vodi izogibanje dejanskim odločitvam, namreč takim, ki bi se lahko konkretizirale, v neaktivnost in neangažiranje tedaj, ko bi bilo to treba. To je oblika anksioznosti, o kateri govori Kierkegaard, ko govori o človeku, ki ob napovedi svobode občuti vrtooglavo, strah in negotovost. To anksioznost lahko občutimo kot »neznosno lahkost«, kot nekakšno breztežnost, ki nam omogoči izogibanje odgovornosti v nasprotju s težo prvih treh opisanih anksioznosti.

Anksioznost zaradi pomanjkanja smisla

Morda je to najbolj znana oblika anksioznosti, vsaj od obdobja eksistencializma in postmoderne literature. Tukaj anksioznost meji na zmedenost. Njena tema je absurdnost človekovega obstoja, z morda dvojnimi vidikom neobvladljivosti tega, da smo bodisi pozabljeni ali pa izgubljeni v kozmosu. Strukturni pogoj za preseganje te anksioznosti je sposobnost zaupati se drugim ter sposobnost preseči realnost.

Anksioznost v povezavi s smrtjo

Ta nas končno privede do teme ne-obstoja. Strah pred smrtjo nikakor ni preprost konstrukt in zagotovo ni omejen le na »strah-pred-smrtjo-enkrat-v-prihodnosti« ali pa na »strah-pred-umiranjem«. Te vrste anksioznost se nanaša tudi na odnos osebe do lastne končnosti in umrljivosti kot take. Anksioznost, ki jo tako razumemo, je tesno povezana z življenjem in pomeni živeti »možnost, da ne obstajamo več«. Anksioznost, povezano s smrtjo, je mogoče obvladovati tako, da živimo realnost možnega, kar pomeni, da smo sposobni preseči lastno omejeno perspektivo.

Sinteza: ali je možna?

Govoriti o anksioznosti z različnih vidikov ni samo po sebi niti nič novega niti ne prinaša posebne koristi, razen če teh vidikov ne zmoremo združiti v klinični situaciji. Pravzaprav je to skoraj lažje, kot pa postreči z znanstvenimi dokazi o nevrobioloških korelatih bazičnih anksioznosti. Obstajajo sicer obeti, da bomo lahko dobili nekaj vpogleda v biološke podstati takih aktivnosti, kot so npr. načrtovanje in projekcija prihodnosti, pridobivanje občutja bazične sigurnosti, učenje iz izkušenj ipd. Lahko si predstavljamo, da se v asociacijskem področju možganov reprezentirajo, primerjajo in na neki način uzakonjajo pretekle izkušnje in različni dejavniki, ki nanje vplivajo.

Zaenkrat si sicer lahko pomagamo le z dobro znanimi shemami, ki jih poznamo iz različnih učbenikov, v katerih so z raznimi barvami označeni kvadrati in krogi, ki predstavljajo to in ono, povezani s puščicami, ki naj bi nakazovale smer vzročnosti. Sugestivna moč teh poenostavljajočih shem in formulacij je precejšnja in lahko ustvari vtis, da so posamezni podsistemi v resnici neodvisni. K temu nas, nenazadnje, sili tudi kategorični sistem veljavnih klasifikacij. V njem je, kljub njegovi uporabnosti, vendarle izgubljen, oz. izključen bolnik kot subjekt, kot središče želja, predstav, vrednot...

Sinteza vseh pogledov na anksioznost je možna le tedaj, ko bolnika razumemo kot celoto v vsej njegovi subjektivnosti; takrat bomo tudi lahko prepoznali katero od njegovih bazičnih anksioznosti in mu s tem morda olajšali trpljenje.

Literatura

1. Glas, G. Anxiety – anima reactions and the embodiment of meaning. In: Fulford B et al. (eds.). *Nature and narrative. An introduction to the new philosophy of psychiatry.* Oxford University Press, 2003; pp. 231–249.
2. Stevens A, Price J. *Evolutionary psychiatry. A new beginning.* 2nd Ed. Brunner – Routledge, London, 2001; pp. 98–109.
3. Mayr E. *The growth of biological thought.* Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1982.
4. Hundert EM. *Philosophy, psychiatry and neuroscience. Three approaches to the mind. A synthetic analysis of the varieties of human experience.* Oxford: Clarendon Press, 1990; pp. 13–58.
5. Glas G. The subjective dimension of anxiety: a neglected area in modern approaches to anxiety? In: den Boer JA et al. (Eds.) *Clinical management of anxiety; Theory and practical applications.* New York: Marcel Dekker, 1997; pp. 43–62.
6. Diel P. *La peur et l'angoisse.* Éditions Payot & Rivages 1956.
7. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science. Emotional states and feelings.* McGraw-Hill Medical; 4th edition, 2000; pp. 982–998.
8. Damasio AR. *The feeling of what happens. Body, emotion and the making of consciousness.* London: Vintage, Random house, 1999.

POTEK ZDRAVLJENJA DEPRESIVNIH BOLEZNI

*Dragan Terzič**

Depresija je povezana s pomembnimi motnjami socialnega, psihičnega in telesnega funkcioniranja in to celo v izrazitejši stopnji, kot npr. sladkorna bolezen ali arterijska hipertenzija. Če se ne zdravi, ali je njeno zdravljenje neuspešno, bo zanesljivo prišlo do njene kronifikacije, z veliko verjetnostjo razvoja rezistence na antidepresivna zdravila. (1) Danes veliko vemo o biološkem ozadju bolezn, ne glede na to, ali jo povzročajo socialni (stresi), psihološki (izgube) ali biološki dejavniki (nevrotansmitterske in nevroreceptorske motnje, atrofija hipokampusa, zmanjšan volumen celotnega frontalnega orbitalnega korteksa itn.).

Prav tako ima nezdravljena ali neuspešno zdravljena depresija tudi druge pomembne posledice, kot so:

- a) trikrat večjo verjetnost ponovitve bolezn
- b) vse izrazitejši upad delovne zmožnosti in uspešnosti
- c) upad socialnega funkcioniranja in vse bolj poudarjena socialna osamitev
- d) velika verjetnost razvoja bolezn odvisnosti
- e) nevarnost izbruha drugih komorbidnih psihiatričnih bolezn
- f) izbruh telesnih bolezn, ki so povezane z depresijo ali poslabšanje že prisotnih telesnih bolezn
- g) slabša učinkovitost zdravil, ki jih bolnik jemlje zaradi telesnih bolezn in poslabšanje prognoze telesnih bolezn
- h) velika nevarnost samomora ali poskusov samomora
- i) naraščajoča obremenitev zdravstvenega sistema in stroškov, ki jih povzroča depresija (depresija je najdražja bolezen v medicini). (2)

Danes uporabljamo veliko število antidepresivov, ki jih lahko razvrstimo celo v 11 skupin glede na način učinkovanja in si brez njih ne znamo predstavljati uspešnega zdravljenja depresivnih bolezn. Kljub temu je po petih letih :

- 12 % bolnikov ves čas od izbruha bolezn naprej depresivnih
- 55 % bolnikov doživi ponovitev bolezn
- 33 % bolnikov ostane eutimnih, medtem, ko po petnajstih letih:
- 82 % bolnikov doživi ponovitev bolezn
- 6 % bolnikov je še vedno ves čas depresivnih in le
- 12 % bolnikov ostane eutimnih. (3)

Če so kljub zdravljenju pri depresivnemu bolniku prisotni residualni simptomi, bo že v prvem letu prišlo pri 76 % bolnikov do ponovitve bolezn, medtem ko bo pri tistih, ki so dosegli eutimijo, prišlo do ponovitve depresije le pri 25 %. (4)

Po uporabi prvega antidepresiva doseže eutimijo le 25–30 % bolnikov in pri 50–75 % bolnikov pride le do izboljšanja depresije. Približno 20 % bolnikov je rezistentnih na vse predpisane antidepresive. (5,6)

* prim. Dragan Terzič, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje.

Najpomembnejši vzrok za neugodni potek zdravljenja je povezan z relativno slabim sodelovanjem bolnikov. Približno 30 % bolnikov, ki jim je predpisan antidepresiv, ga ne bo jemalo in 25–33 % ga preneha jemati po prvem mesecu. (7)

Po 12 tednih redno jemlje antidepresive manj kot 50 % bolnikov. Prav to obdobje zdravljenja je zelo pomembno, ker se utrjuje doseženo izboljšanje razpoloženja in okrepi učinek antidepresivnega zdravljenja.

Drugi vzrok za relativno slabe rezultate po prvem predpisanem antidepresivu je neustrezna uporaba zdravil. Praviloma se ti predpisujejo v neustreznih (prenizkih) odmerkih in se edino antidepresivi iz skupine inhibitorjev privzema serotonina (5-HT) v presinaptične neurone (SSRI) uporabljajo v primernih odmerkih. (8)

Za učinkovitejše zdravljenje depresij bi morali upoštevati določene kriterije o tem, kateri antidepresiv uporabiti pri določenem bolniku glede na njegovo klinično sliko. Vsi antidepresivi si niso enakovredni in se pri obravnavi posameznih oblik depresij precej razlikujejo v učinkovitosti.. Tako bi v primerih, ko je v ozadju depresij predvsem motnja 5-HT sistema, uporabili SSRI ali antidepresive, ki delujejo predvsem na ta sistem. (9) Zaradi neprimerne uporabe antidepresivov so prvi predpisani antidepresivi uspešni le pri 20–30 % bolnikov. Vzroki temu so:

- neselektivnost v uporabi antidepresivov
- slabo sodelovanje bolnikov, kar je povezano z neustreznim informiranjem o zdravljenju depresij
- nepravilno odmerjanje. (8)

Nezdravljena ali neuspešno zdravljena depresija skrajša bolnikovo življenje v povprečju za 9–10 let. Osnovni vzroki prezgodnje smrti so:

1. samomor
2. zloraba alkohola, drog in drugih substanc in posledice teh zlorab
3. somatske komplikacije depresivne bolezni
4. vedenjski problemi (impulzivnost, znižana frustracijska toleranca, nekritično vedenje v prometu itn.)

Samomorilno so ogroženi predvsem depresivni bolniki s hudo anksioznostjo. (10) Približno 77 % vseh samomorov je posledica depresije.

FAZE ZDRAVLJENJA DEPRESIVNE BOLEZNI

Zdravljenje depresij poteka v treh fazah:

1. akutna faza zdravljenja, ki traja do 3 mesece
2. nadaljevalna faza zdravljenja, ki traja do 9 mesecev
3. vzdrževalna faza zdravljenja, ki po prvi epizodi depresije traja do 12 mesecev ali več, v primerih večkratne ponovitve pa precej dalj časa. (11)

Cilji zdravljenja depresije so:

1. popolni umik simptomov bolezni v akutni fazi in eutimija
2. doseči predbolezni nivo funkcioniranja v nadaljevalni fazi
3. preprečiti ponovitev bolezni v vzdrževalni fazi

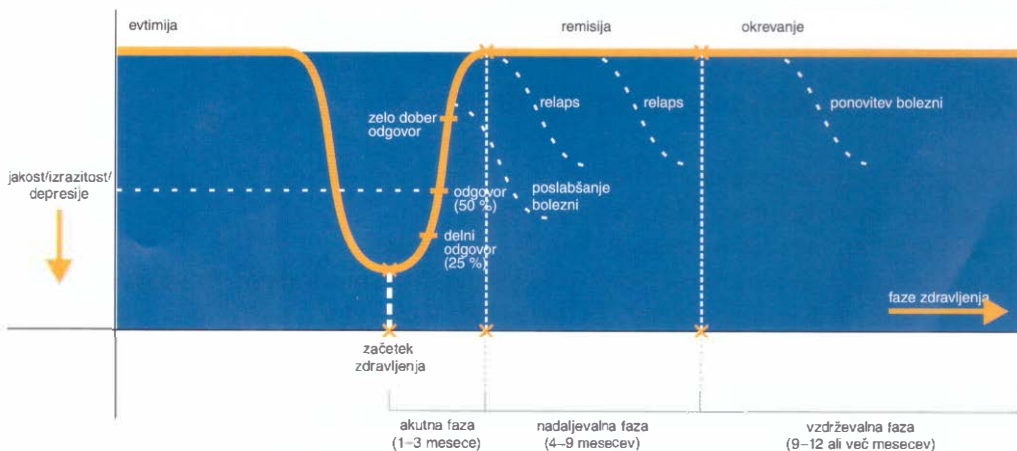
Potek zdravljenja depresij primerno prikaže Kupferjeva krivulja (Slika 1). Pri tem je remisija definirana kot umik vseh simptomov depresivne bolezni, medtem ko je ponovitev bolezni (Webster: relapse) definirana kot ponovni izbruh bolezni, potem ko je že dosežena remisija in sicer v obdobju akutne in/ali nadaljevalne faze zdravljenja. Okrevanje je definirano kot eutimija brez simptomov depresivne bolezni v vzdrževalni fazi zdravljenja. Če v tem obdobju ponovno izbruhne depresivna bolezen govorimo o njeni ponovitvi.

Odgovor na terapijo je definiran kot umik 50 % simptomov depresije in ga lahko tudi razdelimo na delni odgovor (umik 25 % depresivne simptomatike) in dobri odgovor (umik 75 % depresivne simptomatike).

Depresija je sočasno telesna in psihiatrična bolezen. Čim bolj so izraženi telesni simptomi, hujša je depresija hujša. Obstaja direktna povezava med izboljšanjem telesnih simptomov in verjetnostjo razvoja remisije. (12)

Psihatri so morda preveč pozorni na psihološko simptomatiko, kot so žalost, jokavost, nerazpoloženost, občutja krivde, anksioznost, samomorilnost itn., medtem, ko so splošni zdravniki predvsem pozorni na telesne komponente bolezni, kar praviloma pripelje do napačne diagnoze. Za razvoj bolečine in drugih somatskih simptomov so pomembne motnje predvsem na nivoju noradrenergičnega (NA) in serotonergičnega (5-HT) sistema. Depresije, v katerih prevladujejo telesni simptomi, morajo biti zdravljene z antidepresivi, ki sočasno učinkujejo na oba sistema.

Praviloma gre za ponavljajočo se bolezen, ki je zahtevna za zdravljenje in pri kateri je več kot 20 % bolnikov rezistentnih na vso predpisano terapijo. Tako je v raziskavi, ki jo je opravil Solomon s sodelavci (13), ugotovljeno, da je po prvem mesecu zdravljenja še vedno 92 % bolnikov depresivnih, po treh mesecih je depresivnih še 63 % bolnikov, po šestih mesecih 42 % in po enem letu celo 30 % bolnikov. Po dveh letih je kljub vsej dotedanji terapiji še vedno 18 % bolnikov depresivnih in po petih letih 12 %. Glede na razlike v načinu učinkovanja antidepresivov (9) je vsekakor pomembna selektivnost v uporabi teh zdravil.



Slika 1: Faze zdravljenja depresivne bolezni – predelano po Kupfer DJ 1991.

AKUTNA FAZA ZDRAVLJENJA DEPRESIJ

V akutni fazi zdravljenja, ki traja prve tri mesece, morajo depresivni bolniki dobiti ustrezne antidepresive, s katerimi poskušamo doseči eutimijo. V tej fazi je treba doseči popolni umik simptomov in ne samo izboljšanje ali odgovor na zdravilo, ker to pomeni, da je zdravljenje neuspešno. Če uporabimo Hamiltonovo skalo za oceno depresije (HAMD), mora po njej bolnik doseči 7 točk ali manj in v tem primeru govorimo o eutimiji.

Residualni simptomi depresije vplivajo na neuspešno vsakodnevno funkcioniranje posameznika. Čim dalj časa traja depresija, vse večja je verjetnost razvoja rezistentnosti na antidepresive in kronifikacija bolezni. Že v teku akutne faze zdravljenja 50–60 % bolnikov neredno jemlje zdravila ali jih celo preneha jemati. Zato je zdravljenje teh bolnikov neuspešno. Tudi če je prišlo do izboljšanja, lahko v kratkem pričakujemo ponovitev bolezni. (14)

V akutni fazi začnemo zdravljenja s primernim antidepresivom, višamo odmerke zdravila do maksimalno učinkovitega in v primeru, ko ni ustreznega rezultata, ga zamenjamo z drugim antidepresivom ali uporabimo njihovo kombinacijo. Prvi znaki učinkovanja antidepresivov se pokažejo že po prvih nekaj dneh njihove uporabe (15,16) in ne tako, kot je prevladujoče mnenje, po dveh ali treh tednih. Uspešnost zdravljenja bo večja, če antidepresive uporabimo glede na podtip depresije (9, 17) v dovolj visokih odmerkih.

Če bolniki, ki v prvih nekaj tednih ne dosežejo eutimije, a ostanejo na zdravljenju z istim antidepresivom, imajo precej možnosti doseči izboljšanje bolezni ali remisijo. V raziskavi so namreč ugotovili, da 51 % bolnikov, ki v prvih 4 tednih po določenem antidepresivu niso dosegli remisije, po 12 tednih dosežejo eutimijo, 30–40 % bolnikov, ki z istim zdravilom po 6 tednih ne dosežejo eutimije, jo dosežejo po 12 tednih in 23 % bolnikov, ki pri istem antidepresivu po 8 tednih ne dosežejo eutimije, jo dosežejo po 12 tednih. (18)

NADALJEVALNA FAZA ZDRAVLJENJA

V tej fazi zdravljenja je treba doseči stabilizacijo eutimije (po HAMD 7 točk ali manj) in vrnitev na predbolezenski nivo bolnikovega funkcioniranja. Pri bolniku ne bi smeli biti prisotni residualni simptomi, zaradi velike verjetnosti ponovnega izbruha depresije (4). Žal pa pogosto v tej fazi pri velikemu številu bolnikov spregledamo vsaj katerega od residualnih simptomov, kar v visoki stopnji vpliva na uspešnost zdravljenja z antidepresivi. Prav tako mora v tej fazi zdravljenja odmerki zdravil ostati enak, kot ob koncu akutne faze, s katerim je dosežena eutimija. Če v tem obdobju pride do ponovnega izbruha depresije, govorimo o njeni ponovitvi (relapsu).

Do 70 % bolnikov v tem obdobju neredno jemlje zdravila, ali jih preneha jemati. V tem primeru pri 50 % bolnikov pride do ponovitve bolezni znotraj 6 mesecev, medtem, ko pri tisti skupini bolnikov, ki redno jemlje zdravila, pride do ponovitve bolezni le pri 10–25 %. (19)

Najpogostejši vzroki za neredno jemanje ali prenehanje jemanja antidepresivov so neželeni učinki, ki so pri novih skupinah zdravil blažji in jih je praviloma manj, so pa za bolnike vseeno pomembni. Od neželenih učinkov, ki so najbolj moteči, so v ospredju

predvsem pridobivanje na telesni teži in spolne motnje. Tudi antidepresivi iz skupine SSRI, po nekaterih raziskavah, po dolgotrajnem jemanju povzročajo pridobivanje na telesni teži. (21)

Z bolniki se moramo pogovoriti o teh problemih, jih seznaniti z njimi in vplivati na spremembo načina življenja v prehranjevanju in telesni aktivnosti. V primeru, da je pridobivanje na telesni teži moteče, kar bi lahko povzročilo prenehanje jemanja antidepresivov z vsemi posledicami, je priporočljiv prehod na drug antidepresiv iz iste skupine ali celo uporaba medikamentoznega zdravljenja (orlistat, sibutramin). (22)

Enako velja za bolnike, pri katerih se pojavijo izrazitejša težava s spolnimi funkcijami, kjer prav tako pride v poštev zamenjava antidepresivov ali medikamentozna terapija (sildenafil). (23)

VZDRŽEVALNA FAZA ZDRAVLJENJA

Pogosto je treba zdraviti depresijo doživljenjsko, še zlasti v primerih, ko je prišlo do četrte ali večkratne ponovitve bolezni. V primeru prvega izbruha bolezni bo vzdrževalno obdobje trajalo vsaj nekaj mesecev po nadaljevalni fazi zdravljenja, v primeru druge ponovitve bolezni že več kot dve leti, v primeru tretje ponovitve pa traja vzdrževalna faza že več kot 4 leta. S tem pri večini bolnikov preprečimo ponovitev depresije z vsemi posledicami. V primeru, da je bolnikovo razpoloženje stabilno, lahko v tem obdobju preuredimo odmerek antidepresivov (tudi glede na neželene učinke, ki v precejšnji meri vplivajo na sodelovanje v zdravljenju). Le malo raziskav je narejenih za to obdobje zdravljenja, ker so te dolgotrajne in zahtevne. Z dosedanjimi raziskavami (24, 25) so pokazali velik pomen rednega jemanja antidepresivov v vzdrževalnem obdobju zdravljenja, ko imamo opraviti s kronično in ponavljajočo se depresijo.

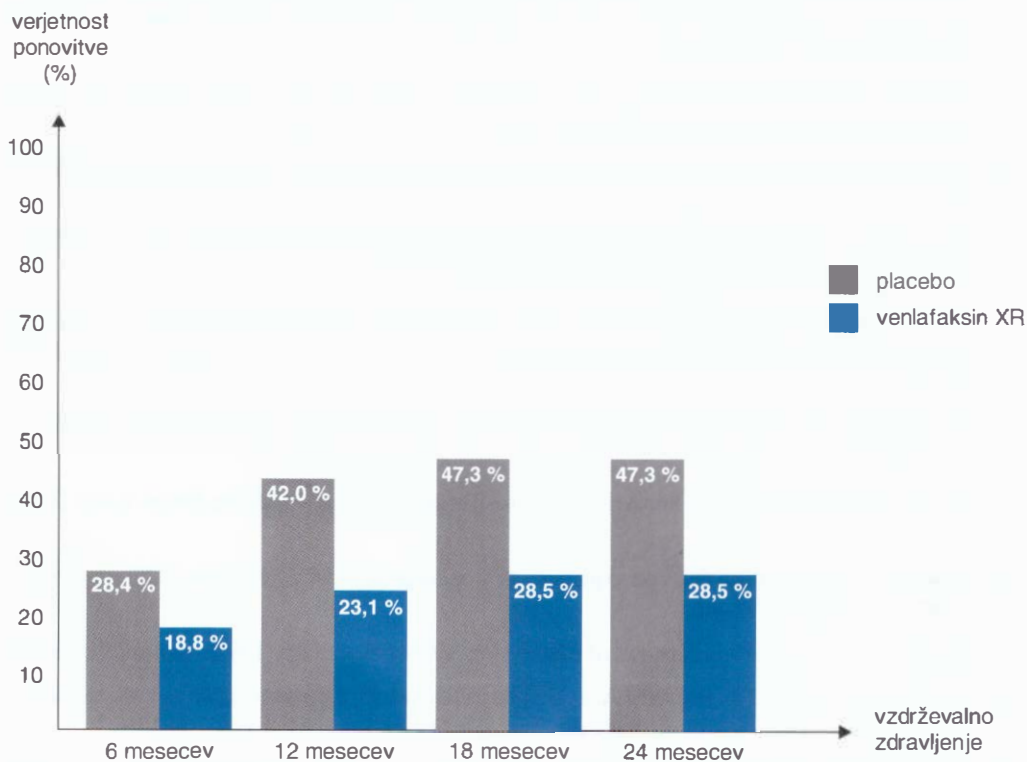
Če v tej fazi zdravljenja bolniki prenehajo jemati antidepresive, jih bo v kratkem času 60 % doživelo ponovitev bolezni, medtem, ko bo le 10–30 % bolnikov doživelo njeno ponovitev, seveda, če še naprej redno jemljejo zdravila. (26)

Kakšen pomen ima redno jemanje antidepresivov v vseh fazah zdravljenja, predvsem pa v vzdrževalni fazi, je pokazala pred kratkim končana PREVENT raziskava, trajajoča dve leti, v kateri so z venlafaksinom XR (venlafaksin s podaljšanim sproščanjem iz skupine inhibitorjev prevzema 5-HT in NA v presinaptične nevrone ali SNRI s komercialnim imenom Efectin ER) pokazali učinkovitost v preprečevanju ponovitve depresije. Venlafaksin je antidepresiv, ki ima dvojni, v visokih in zelo visokih odmerkih celo trojni (9) način učinkovanja. V PREVENT raziskavi so naredili primerjavo učinkovitosti venlafaksin XR pri preprečevanju ponovitve depresije s placebom in antidepresivom iz skupine SSRI fluoksetinom. (27) Pred to raziskavo ni bila dosedaj še narejena nobena dveletna randomizirana kontrolirana klinična raziskava, ki bi ocenila učinkovitost dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja v preprečitvi ponovitve bolezni. V omenjeno raziskavo so bili vključeni bolniki s ponavljajočo se unipolarno veliko depresijo, ki so v zadnjih petih letih imeli dve ali več ponovitev bolezni z obdobjem eutimije, trajajočim tri mesece ali več od konca zadnje in začetka sedanje epizode. Po zahtevah raziskave so bili bolniki po akutni, deset tednov trajajoči fazi zdravljenja, razvrščeni v skupino, ki je jemala venlafaksin XR

od 75–300 mg ali fluoksetin 20–60 mg dnevno. Ta nadaljevalna faza zdravljenja je trajala 6 mesecev. Po njej so bolniki, ki so dosegli remisijo ali zadovoljivi odgovor iz skupine, ki je jemala venlafaksin XR, razdeljeni v dve skupini in sicer prvo, ki je nadaljevala z jemanjem venlafaksina XR in drugo, ki je začela jemati placebo, medtem ko je skupina bolnikov, ki je jemala fluoksetin ostala na tej terapiji. To je bil začetek raziskave o učinkovitosti vzdrževalnega zdravljenja v depresivni bolezni, ki je potekala v dveh fazah in sicer fazi A, ki je trajala 12 mesecev in fazi B, ki je trajala naslednjih 12 mesecev. Vsi bolniki, ki so uspešno končali fazo A, so nadaljevali s fazo B vzdrževalnega zdravljenja.

Na koncu raziskave so ugotovili, da je bil venlafaksin XR učinkovit v preprečevanju ponovitve depresije v fazi A in v fazi B raziskave. Remisija in odgovor na zdravljenje sta bila dosežena v bistveno večjem odstotku pri bolnikih, zdravljenih z venlafaksin XR, kot s placebom. (27) Na koncu faze B vzdrževalnega zdravljenja je bila pri 72,5 % bolnikov, ki so prejeli venlafaksin XR, preprečena ponovitev depresije, toda le pri 53 % bolnikov, ki so jemali placebo. Podoben rezultat kot s placebom je bilo mogoče doseči s fluoksetinom. Po 6 mesecih vzdrževalnega zdravljenja (faza A), je 28,4 % bolnikov, ki so bili na placebo, doživelo ponovitev bolezni in 18,8 % bolnikov, ki so bili na venlafaksinu XR. Na koncu raziskave je po 24 mesecih doživelo ponovitev bolezni 47,3 % bolnikov, ki so bili na placebo in le 28,5 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s venlafaksinom XR.

Na ta način so dokazali pomen dolgotrajnega zdravljenja depresij z antidepressivi, oziroma vzdrževalne faze zdravljenja po obdobju, ko so bolniki že dosegli remisijo.



Slika 2. Vzdrževalno zdravljenje z venlafaksinom XR – Prevent raziskava

KAJ JE POTREBNO OMENITI V SKLEPU

Depresija je kronična in ponavljajoča se bolezen, ki se mora zdraviti vsaj nekaj let, pogosto doživljenjsko. S tem se prepreči ponavljanje bolezni z vsemi posledicami (kronifikacija, rezistentnost na zdravljenje, invalidizacija na socialnem, psihološkem in telesnem nivoju, prezgodnja smrt itn.) Vse dosedanje raziskave o uspešnosti zdravljenja z antidepresivi so dokazale svojo veliko učinkovitost v zdravljenju in preprečevanju ponovitve depresij. Enako dokazujejo s pred kratkim končano PREVENT raziskavo in njenim pomenom dolgotrajnega jemanja venlafaksina XR v preprečevanju ponovitve depresivne bolezni.

Literatura

1. Adli M, Berghöfer A, Linden M, Helmchen H, Müller Oerlinghansen B, et al. Effectiveness and feasibility of standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: results of 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 782–790.
2. Thase M E. Defining remission in patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 22): 3–6.
3. Keller M B, Lavori P W, Mueller T I, et al. Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arc Gen Psychiatry* 1992; 49: 809–16.
4. Paykel E S, Ramona R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1170–80.
5. Kotan W, Sullivan M D. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 3–11.
6. Rosenbaum J F, Covino J. Long-term treatment of depression. *Medscape Psychiatry* Jul 2005. Dosegljivo na: www.Psychiatry.Medscape.com.
7. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting: beyond lack efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 22): 30–33.
8. Montgomery S. Why do we need new and better antidepressants. *Medicographia* 2005; 27: 213–16.
9. Terzič D. Antidepresivi in zdravljenje depresij z antidepresivi. *Pharma Swiss d.o.o.* 2006: 5–15.
10. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 5): 35–40.
11. Kupfer D J. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 5(suppl 7): 28–34.
12. Gerber P D, Barrett J E, Barrett J A, et al. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 170–3.
13. Solomon D A, Keller M B, Leon A C, et al. Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1001–06.

14. Melfi A C, Chawla J A, Croghan W T, Hanna P M, Kenedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arc Gen Psychiatry* 1998; 55: 1133–41.
15. Mitchell A J. Two week delay in onset of action of antidepressants: new evidence. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 105–6.
16. Terzič D, Rebolj V. Učinkovitost in varnost mirtazapina (Mirzaten) v zdravljenju velike depresivne epizode. *Vice Versa* 2006; 51: 2–18.
17. Israel A J. Remission in depression: definition and initial treatment approaches. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 5–10.
18. Quitkin F M, Petkova E, Groth P J, et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 734–40.
19. Kotan W, Sullivan M D. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psych* 1990; 51: 3–11.
20. Stahl S M. Depression and bipolar disorders. In: Stahl S M. *Essential Psychopharmacology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press 2000: 135–54.
21. Fava M, Judge R, Hoog S L, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 863–67.
22. Angelescu I, Clowe C, Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 716–17.
23. Berrigan T R. Sildenafil treatment of antidepressant induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 866.
24. Keller M D, Kocsis J H, Thase M E, Gelenberg A J, Rush A J, et al. Maintenance phase of efficacy of sertraline for chronic depression: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 200: 1665–72.
25. Kupfer D J, Frank E, Perel M J, Cones C, Malinge A G, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 769–73.
26. Hirschfeld A R M. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Brit J Psychiatry* 2001; 179 (suppl 42): 4–8.
27. Keller M, Yan B, Dunner D, et al. Two-year venlafaxine XR maintenance therapy prevents recurrence in patients with recurrent unipolar major depression: results from the PREVENT study. Predstavljeno na APA: Annual Meeting; Toronto 20–25 May 2006.

ZDRAVLJENJE ANKSIOZNIH MOTENJ Z VENLAFAKSINOM

*Klemen Rebolj**

Uvod

Tesnoba že vrsto let predstavlja eno od osrednjih tem različnih filozofskih in psihoanalitičnih teorij. Kljub temu pa empirično znanstveno raziskovanje njenih številnih in raznolikih simptomov šteje še le nekaj desetletij. [1]

Leta 1968 (DSM II) so bile vse pojavne oblike tesnobe zbrane v diagnostično kategorijo »anksiozne nevroze«. Od takrat pa do danes se je razumevanje anksioznih motenj spreminjalo, dopolnjevalo in bogatilo. Prepoznavanje specifičnih značilnosti posameznih kliničnih slik je omogočilo razčlenitev »anksioznih nevroz« v več različnih diagnostičnih entitet anksioznih motenj. Danes (DSM IV – TR (2000)) jih poznamo šest; panično motnjo (z ali brez agorafobije), specifično fobijo, socialno fobijo, obsesivno kompulzivno motnjo, posttraumatično stresno motnjo in generalizirano anksiozno motnjo. [2]

Opisana delitev omogoča boljše raziskovanje ter posledično poznavanje in učinkovito zdravljenje posamezne anksiozne motnje. Na drugi strani v klinični praksi večkrat opazujemo njihovo medsebojno prepletanje, čemur se pogosto pridružijo tudi depresija ter odvisnost od alkohola in drugih psihoaktivnih snovi.

Anksiozna simptomatika (»pozitivna« dimenzija anksioznih motenj) in izogibanje (»negativna« dimenzija) sta v različni stopnji izraženi pri vseh bolnikih z anksioznimi motnjami.

Zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje anksioznih bolnikov napoveduje boljše prognozo in preprečuje oz. zmanjšuje verjetnost pojavljanja depresije.

Anksiozne motnje so najpogostejše med vsemi psihiatričnimi motnjami. Po navedbah velikih epidemioloških raziskav naj bi zaradi njih trpela četrtnina prebivalstva razvitega sveta. Preko 13 % ljudi ima socialno fobijo, več kot 5 % generalizirano anksiozno motnjo in skoraj 4 % panično motnjo. Vsem prizadevanjem navkljub so še vedno prepogosto spregledane, bolniki pa neustrezno zdravljeni. V večini primerov kronično potekajoče pomembno prizadenejo življenje bolnikov. [1,4,6,7]

Znanstveniki domnevajo, da amigdala ter njena aferentna in eferentna nitja pomembno vplivajo na »pozitivne« simptome anksioznosti, hipokampus pa naj bi bil odgovoren za doživljanje in spominjanje konteksta tesnobe ter tako »negativne« dimenzije – izogibanja.

Noradrenergični, serotoninski, glutamatni in gabaergični nevrottransmitterski sistem naj bi (izhajajoč iz učinkov delovanja posameznih zdravil) vsak na svoj način vplival na doživljanje tesnobe. Tudi hormonske spremembe in porušeno ravnovesje (nevro)imunskega sistema lahko predstavljajo biokemični substrat anksioznih motenj. Novejša dognanja nakazujejo, da na izraznost anksioznih motenj in depresije pomembno vplivajo sekundarni in terciarni prenašalci v živčnih celicah, gensko prepisovanje in nevroplastičnost. [1,3]

* Klemen Rebolj, dr. med., PB Begunje, Begunje 55, 4275 Begunje na Gorenjskem

Poleg različnih psihoterapevtskih pristopov (številne raziskave navajajo največjo učinkovitost vedenjsko kognitivne psihoterapije) bolnike z anksioznimi motnjami uspešno obravnavamo tudi z zdravili. Benzodiazepinske anksiolitke praviloma uporabljamo predvsem na začetku zdravljenja, sicer pa so antidepresivi zdravilo prvega izbora za zdravljenje anksioznih motenj. [1,3,4]

Že l. 1981 je Klein ugotovil, da triciklični antidepresiv imipramin učinkovito zmanjšuje intenzivnost tesnobe pri bolnikih s paničnimi napadi. Kasneje so triciklične antidepresive zaradi številnih neželenih učinkov in možnosti zlorab v samomorilne nemene pri zdravljenju depresije in anksioznih motenj zamenjali SSRI-ji (angl. selective serotonin reuptake inhibitors). Danes so na voljo tudi drugi novejši antidepresivi, ki z različnimi mehanizmi delovanja učinkovito odpravljajo simptome različnih anksioznih motenj in depresije. [1,3,4,5]

Venlafaksin

Venlafaksin je bil leta 1994 predstavljen kot prvi antidepresiv nove generacije z dvojnimi selektivnim učinkom; selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina in selektivni zaviralec ponovnega privzema noradrenalina – SNRI (angl. serotonin and noradrenergic reuptake inhibitor). Venlafaksin in njegov glavni aktivni metabolit O-demetilvenlafaksin že v manjših odmerkih selektivno zavreta ponovni privzem serotonina, v nekoliko večjih odmerkih tudi noradrenalina in v največjih terapevtskih odmerkih še ponovni privzem dopamina. Za razliko od starejših antidepresivov (TCA) praktično nimata afinitete za muskarinske, alfa1 adrenergične in H1-histaminske receptorje, kar pomeni, da pri bolniku, ki prejema venlafaksin, niso izraženi antiholinergični in kardiovaskularni učinki ter sedacija.

Zadnjih deset let je venlafaksin na voljo tudi v obliki s prirejenim sproščanjem (pri nas je na voljo samo različica s podaljšanim sproščanjem). Takšna oblika omogoča prejetje zdravila enkrat na dan, hkrati pa pomembno zmanjša neželene stranske učinke, predvsem slabost. Zaradi boljše prenosljivosti bolniki lahko prejemajo večje odmerke antidepresiva, kar omogoča delovanje zdravila na serotoninski in noradrenergični sistem. [6,7]

Pri zdravljenju depresivnih bolnikov so z meta-analizami pokazali, da je venlafaksin bolj učinkovit kot SSRI-ji. [6]

Klinične izkušnje kažejo, da je zdravljenje bolnikov z rezistentnimi oblikami depresije pogosto bolj učinkovito s starejšimi »umaznimi« tricikličnimi in tetracikličnimi antidepresivi (TCA) kot pa s »čistimi« SSRI-ji. Kakor da je pri terapevtsko zahtevnejših bolnikih selektivnost manj zaželeno od multiplega farmakološkega delovanja. Zato so sodobni trendi razvoja antidepresivov ponovno usmerjeni v raziskovanje in odkrivanje multiplih farmakoloških mehanizmov, ki naj bi izkoriščali sinergijo dveh ali več med seboj neodvisnih terapevtskih delovanj. Pri zdravljenju z venlafaksinom je blokiran ponovni privzem nevrottransmitterjev na serotoninskem, noradrenergičnem in delno tudi na dopaminskem sistemu. Teoretično to lahko vodi v farmakološko sinergijo med omenjenimi nevrottransmitterskimi sistemi, kar pomembno zviša učinkovitost zdravila. Za sinergistično delovanje je značilno, da je končni seštevek večji od vsote posameznih elementov (ali

drugače, $1 + 1 = 10$). Opisano sinergistično delovanje številnejših nevrotransmiterskih sistemov naj bi se izražalo na genski ekspresiji. Zaradi hkratnega sinergističnega delovanja noradrenalina in serotonina (ob večjih odmrekih zdravila pa tudi dopamina) se torej poveča genska ekspresija, to pa naj bi predstavljalo tudi biološko podstat večje terapevtske učinkovitosti. [3]

Anksiozne motnje in venlafaksin

Remisija oz. ozdravljenje bolnika z anksiozno motnjo bi pomenilo, da je bolnik brez simptomov in da ustrezno funkcionira na vseh zanj pomembnih ravneh, oz. da ni razlike med njim in drugimi, ki nikoli niso oboleli za katero od anksioznih motenj.

Glede na praviloma kroničen potek anksioznih motenj je popolno ozdravljenje bolnika dokaj redko. Običajno šele po številnejših poskusih in iskanju ustrezne monoterapije, ali še bolj pogosto kombinacije zdravil, najdemo tisto, ob kateri se bolnik najbolje počuti in funkcionira.

Zdravljenje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem je bilo v številnih raziskavah potrjeno učinkovito tudi pri zdravljenju anksioznih motenj, predvsem pri zdravljenju bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo, socialno fobijo in panično motnjo. Zdravilo je danes tako v Združenih državah kot v Evropi uradno registrirano za zdravljenje vseh treh anksioznih motenj v enkratnem dnevnom odmerku od 75 do 375 mg. Sicer z manjšimi raziskavami so potrdili učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem tudi pri zdravljenju bolnikov s posttravmatsko stresno motnjo in obsesivno kompulzivno motnjo. [6]

Depresija s pridruženo tesnobo

Po navedbah raziskav naj bi kar 60 % depresivnih bolnikov in kar 93 % bolnikov z bipolarno motnjo imelo pridruženo tudi katero od anksioznih motenj.

Glede na to, da je bil venlafaksin s podaljšanim sproščanjem dokazano zelo učinkovit pri zdravljenju depresivnih bolnikov, so prve raziskave zdravljenja tesnobe opravili prav na depresivnih bolnikih s pridruženo tesnobo.

Z meta analizo depresivnih bolnikov s pridruženo tesnobo so ugotovili statistično pomembno učinkovitost venlafaksina proti placebu.

Z raziskavo, kjer so primerjali učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem, fluoksetina in placeba pri zdravljenju depresivnih bolnikov s tesnobo, so pokazali, da je venlafaksin (ne pa fluoksetin) pomembno zmanjšal tesnobo v primerjavi s placebom. [8]

V drugih dveh dvanajst tedenskih raziskavah so potrdili učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem (75 – 225 mg / dan) in fluoksetina (20 – 60 mg / dan) proti placebu pri zdravljenju depresivnih bolnikov s pridruženo tesnobo. [9]

V tretji raziskavi poročajo, da je venlafaksin s podaljšanim sproščanjem (75 – 150 mg / dan) bolj učinkovit pri zmanjševanju tesnobe depresivnih bolnikov v primerjavi s fluoksetinom (20 – 40 mg / dan). [9]

Generalizirana anksiozna motnja

V številnih raziskavah je bil venlafaksin s podaljšanim sproščanjem dokazano učinkovit in varen tudi pri obravnavi bolnikov (mladih, starejših, ženskah in moških) z generalizirano anksiozno motnjo.

Dve kratkotrajni, osem tedenski raziskavi poročata o statistično pomembni učinkovitosti venlafaksina s podaljšanim sproščanjem proti placebo. Te raziskave poudarjajo tudi pomen večjega števila dni brez simptomov pri bolnikih, zdravljenih z venlafaksinom proti tistim, ki so prejeli placebo. [10]

Dolgotrajne, šest mesečne raziskave obravnavanja bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo prav tako poročajo o pomembnem izboljšanju klinične slike in boljših rezultatih Hamiltonove lestvice anksioznosti (HAM-A) pri zdravljenju z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem. [11]

Rezultati teh raziskav nakazujejo, da morajo bolniki z generalizirano anksiozno motnjo za terapevtski odgovor in vzpostavitev remisije dalj časa prejemati venlafaksin s podaljšanim sproščanjem. Kar pri 61 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo (proti 39 % tistih, ki so prejeli placebo), so po pol leta opazovali remisijo, v prvih osmih tednih zdravljenja pa le delno izboljšanje. Izhajajoč iz rezultatov omenjenih raziskav strokovnjaki svetujejo, naj bodo bolniki, kljub morebitni neodzivnosti na zdravljenje po osmih tednih, še naprej obravnavani z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem. [12]

Socialna fobija

Z raziskavo so pokazali dolgotrajno statistično pomembno učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem (75mg / dan, 150 – 225 mg / dan) proti placebo pri obravnavi bolnikov s socialno fobijo. Terapevtski učinek se je pokazal že drugi teden in vztrajal pol leta, kolikor časa je trajala raziskava. V osemindvajsetem tednu zdravljenja je bilo v remisiji 31 % bolnikov, obravnavanih z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem in 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo. [13]

Dve veliki dvanajstedenski randomizirani dvojno slepi raziskavi sta potrdili učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem (75 – 225 mg / dan) in paroksetina (20 – 50 mg / dan) proti placebo pri obravnavi bolnikov s socialno fobijo.

Pet dvanajstedenskih s placebom kontroliranih raziskav so uporabili za sporočilo o učinkovitosti venlafaksina s podaljšanim sproščanjem tudi za dokaz izboljšanja funkcioniranja bolnikov s socialno fobijo na delovnem mestu, doma in v drugih socialnih kontekstih. [14]

Panična motnja

V multicentrični, randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi se je zdravljenje bolnikov s panično motnjo z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem (75 – 225 mg / dan) prav tako izkazalo kot učinkovito. V primerjavi s placebom je venlafaksin pomembno zmanjšal pogostost paničnih napadov. [15]

V raziskavi, kjer so primerjali učinkovitost zdravljenja z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem (75 mg / dan, 150 mg / dan), paroksetinom in placebom, so potrdili statistično pomembno učinkovitost venlafaksina in paroksetina proti placebo. V tej raziskavi je bilo prav tako očitno pomembno zmanjšanje pogostosti paničnih napadov in pričakuje

tesnobe pri obravnavi z obema antidepresivoma v primerjavi s placebom. V raziskavi niso ugotovili bistvenih razlik med obema antidepresivoma, ki sta enako učinkovito omilila oz. odpravila telesne simptome in izboljšala kvaliteto bivanja bolnikov s panično motnjo. [16]

V raziskavah poročajo tudi o učinkovitosti venlafaksina s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju bolnikov z obsesivno kompulzivno motnjo in postravmatsko stresno motnjo. Relativno nova pa so tudi odkritja, da venlafaksin (podobno kot duloksetin) v odmerkih višjih od 150 mg/ dan zmanjšuje ali celo odpravlja bolečino pri diabetični nevropatiji, postherpetični nevralgiji in migreni.

Pri bolnikih z različnimi anksioznimi motnjami, ki so bili zdravljeni z venlafaksinom, so bili najbolj pogosto izraženi naslednji neželeni stranski učinki: slabost, nespečnost, neješčnost, občutja splošne oslabelosti, vrtoglavica in motnje spolnih funkcij. Pri zdravljenju z višjimi odmerki venlafaksina je bilo treba biti pozoren na morebitno prekomerno povišanje krvnega pritiska. [6,7]

V raziskavah bolnikov s socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo jih je približno 17 – 18 % zdravljenih z venlafaksinom in 5 – 12 % obravnavanih s placebom, zaradi neželenih učinkov prenehalo z zdravljenjem.

Z raziskavami so pokazali, da je venlafaksin s podaljšanim sproščanjem bolj učinkovit kot SSRI-ji pri zdravljenju depresivnih bolnikov. Pri obravnavi bolnikov z anksioznimi motnjami pa so v primerjalnih raziskavah potrdili enakovredno učinkovitost in prenosljivost venlafaksina in SSRI-jev. Glede na še vedno relativno maloštevilne raziskave učinkovitosti venlafaksina (proti SSRI-jem) pri obravnavi bolnikov z anksioznimi motnjami, SSRI-ji še vedno ostajajo zdravilo prvega izbora za zdravljenje bolnikov z anksioznimi motnjami. Sicer pa je venlafaksin učinkovit in varen tudi v kombinaciji z drugimi antidepresivi in ga tako lahko dodamo pri obravnavi bolnika z anksiozno motnjo, kadar prvi antidepresivi ni dovolj učinkovit. [6,7]

Osebnosti klinične izkušnje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju bolnikov z anksioznimi motnjami so v skladu z zgoraj navedenimi raziskavami.

Zdravljenje bolnikov s panično motnjo smo praviloma začeli z najmanjšim možnim odmerkom (75 mg / dan). Večini bolnikov so se tako kot ob začetku zdravljenja s SSRI-ji telesni simptomi tesnobe okrepili, zato so skoraj vsi prve tedne prejeli tudi anksiolitik. Praviloma smo v tretjem tednu odmerke venlafaksina lahko povečali na 150 mg, telesni simptomi, ki so po prvem odmerku že skoraj izzveneli, pa so se okrepili in ponovno je bilo potrebno dodajati anksiolitik. Terapevtski odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje panične motnje je bil pri večini bolnikov 225 mg / dan, le redki so potrebovali višje odmerke. Terapevtski odgovor je bil pri večini očitno v drugem mesecu zdravljenja, znatno zmanjšanje pogostosti paničnih napadov, umik pričakujoče tesnobe in izogibalnega vedenja pri agorafobičnih bolnikih pa smo opazovali šele po nekaj mesecih rednega prejemanja visokih odmerkov venlafaksina. V primerjavi z obravnavo bolnikov s SSRI-ji je bilo zdravljenje z venlafaksinom bolj učinkovito pri tistih bolnikih s panično motnjo, pri katerih je bila izražena tudi depresija.

Tako kot bolniki s panično motnjo so tudi bolniki s socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo prva dva tedna dnevno prejeli 75 mg venlafaksina s podaljšanim sproščanjem. Zaradi telesnih simptomov tesnobe je večina vsaj po potrebi prejela tudi anksiolitik.

Ob višanju odmerka v tretjem tednu so nekateri samovoljno opustili zdravlilo zaradi glavobola, pretirane vznemirjenosti in motenj spolnih funkcij, nekaj bolnikov pa je vendarle nadaljevalo zdravljenje s 75 mg venlafaksina.

Pri večini bolnikov se je terapevtski dnevni odmerek za zdravljenje tistih s socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo gibal od 150 do 225 mg. Subjektivno izboljšanje je večina bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo opisovala že prvi mesec, znatno subjektivno izboljšanje ter želeno ustrezno funkcioniranje pa šele po več mesecih ali celo več kot pol leta. Pri bolnikih s socialno fobijo je bila poleg rednega prejemanja antidepresiva praviloma potrebna tudi psihoterapevtska podpora. Po pol leta kombinirane obravnave je bilo očitno izboljšanje klinične slike pri večini dolgoletnih bolnikov s socialno fobijo.

Zaključek

Upoštevač podatke raziskav in osebne klinične izkušnje lahko zaključimo, da je venlafaksin s podaljšanim sproščanjem učinkovit (običajno v odmerkih višjih od 150 mg na dan) in varen antidepresiv tudi pri obravnavi bolnikov s panično motnjo, socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo.

Bolniki z anksioznimi motnjami naj prejemajo na začetku zdravljenja nižje odmerke venlafaksina, katerega odmerek postopoma višamo do najvišjega terapevtskega odmerka, ki ga bolnik prenaša. Zaradi izraženih telesnih simptomov tesnobe mnogi bolniki ob uvajanju zdravila prejemajo tudi anksiolitik.

Glede na kronično naravo anksioznih motenj je zdravljenje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem smiselno nadaljevati tudi pri bolnikih, pri katerih v prvih tednih ni bilo očitnega želenega kliničnega izboljšanja. Zdravljenje oz. vzdrževanje remisije je praviloma dolgotrajno in lahko traja več mesecev ali celo let.

Literatura

1. Dan JS: Clinical Manual of Anxiety Disorders, 1st Edition. Washington DC, American Psychiatric Publishing, Inc, 2000.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
3. Stahl SM: Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2nd Edition. Cambridge, NY, Cambridge University Press, 2000.
4. Andrews G, Creamer M, Crino R, Hunt C, Lampe L, Page A: The Treatment of Anxiety Disorders: Clinician Guides and Patient Manuals, 2nd Edition. Cambridge, Cambridge University Press, 2003.
5. Nutt D, Feeney A, Argyropoulos S: Anxiety Disorders Comorbid with Depression: Panic Disorder and Agoraphobia. London, Martin Dunitz, 2002.
6. Thase EM: Treatment of anxiety disorders with venlafaxin XR. Future drugs Ltd, 2006.
7. Katzman M: Venlafaxine in the treatment of anxiety disorder. Future drugs Ltd, 2004.

8. Davidson J, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D: Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression; its relationship to anxiety symptoms. *Depress. Anxiety*, 2002.
9. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L et al: Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 5, 2002.
10. Rickels K, Pollack M, Sheehan D, Haskins J: Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am. J. Psych.* 157(6), 2000.
11. Gelenberg A, Lydiard R, Rudolph R, Aguiar L, Haskins J, Salinas E: Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 283(23), 2000.
12. Ninan P, Hackett D, Haudiquet V: Response and remission in generalized anxiety disorder; how long should patient be treated? *Int. J. Neuropsychopharmacol* 5, 2002.
13. Hackett D, Stein M, Mangano R, Pollack M: Long-term treatment of generalized social anxiety disorder with venlafaxine XR. *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol* 13, 2003.
14. Mangano R, Liebowitz M, Allgulander C: Comparison of venlafaxine extended-release and paroxetine in short-term treatment of SAD. 156th APA Annual Meeting, 2003.
15. Ahokas A, Bradwejn J, Emilien G, Whitaker T: Treatment of panic disorder with venlafaxine XR. *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol* 13, 2003.
16. Mallick R, Gao B: Quality of life and functionality in panic disorder improve with treatment. 156th APA Annual Meeting, 2003.

FRUSTRACIJA: POMENOSLOVNI UVOD

Metka Pekle

V zvezi z besedo *frustracija* ali namesto nje se v psihološki in psihiatrični literaturi uporabljajo različni izrazi: prepreke, zapreke, omejitve, pritiski, tenzije, ovire, frustracije, stresi.

Uporabljene besede vsebujejo pomensko dvojnost: zunanje – notranje in delovanje – učinek delovanja. To dvojnost pomenov bom pojasnila na primeru glagola *ovirati* in samostalnika *pritisk*.

Po SSKJ glagol *ovirati* pomeni dvoje: a) *oteževati ali preprečevati gibanje, premikanje* in b) *povzročati neugodne, slabe občutke; motiti*.

Glagol *pritisk* pomeni: a) *ekspr. neprijetno delovati* in b) *ekspr. neprijetno učinkovati*.

Uporabljajo se torej izrazi, ki poimenujejo povzročanje neugodja (*prepreke, zapreke, omejitve, ovire, tudi pritiski*), in izrazi, ki pomenijo učinkovanje, posledico, odziv (*pritisk, stres, tenzija*). Vsi izrazi, razen tenzije in stresa, lahko pomenijo zunanji ali notranji pojav (notranji pritisk ali tenzija, zunanji pritisk ali prepreka).

Podobno dvojnost izkazuje tudi raba besede *frustracija*. SSSJ jo razlaga kot *duševno stanje neugodja zaradi nasprotja med željami in možnostmi, ki jih nudi okolje*.

Psihološka literatura (Musek, Pečjak idr.) jo definira kot *stanje oviranosti v motivacijski situaciji* oziroma kot *preprečevanje dejavnosti, ki je usmerjena k cilju*.

Včasih gre za razumljivo razliko med splošnimi poimenovanji in strokovnimi izrazi, včasih pa gre za različna strokovna poimenovanja (psihološka, fiziološka, psihoanalitična) enega in istega pojava.

Kobal v Prispevku k vplivu pritiskov na človekovo osebnost uporablja besedo *pritisk* za označevanje predvsem zunanjih okoliščin. V tem smislu uporabljata izraz tudi Zalokar in Milčinski, ko opozarjata, da prehitro zdravljenje nevšečnih reakcij na neprijetne zunanje okoliščine lahko pripomore k fiksaciji simptomov po mehanizmu sekundarnega bolezenskega dobička.

Kobal razume pritiske kot neizogiben del življenja, ki ima nujen, formativen pomen za osebnost. Naslanja se na Freudovo misel, da se osebnost oblikuje v spopadu s pritiski in da brez frustracij ne bi mogli dozoreti.

Primerja stimulacijo in pritisk. Prva je nekaj pozitivnega, drugi pa lahko postane vzrok dezintegracije (poškodbe) osebnosti.

Stimulacija (Slovar tujk) izvira iz lat. *stimulatio* iz *stimulus*: pomeni *spodbudo, spodbujanje k delovanju*.

Motiv (SSKJ) pomeni: *kar povzroča kako dejanje, ravnanje; nagib, spodbuda*.

Motivacija izvira iz lat. besede »*movere*«. Pomeni vse procese spodbujanja, ohranjanja in usmerjanja telesnih in duševnih dejavnosti, zato da bi uresničili cilj.

Psihologija razlikuje motivacijo potiskanja (nagoni in potrebe) in motivacijo privlačnosti (cilji, ideali, vrednote ...).

Stimulus v fiziologiji pomeni *dražljaj ali impulz*.

Impulz izvira iz latinskega izraza *impulsus*, ki pomeni *nagib, udar*; v slovenščini tudi *spodbuda, pobuda*.

Fiziologija opisuje dejavnost možganov kot sistem ogromnega števila refleksov. (Na njenih izsledkih temelji nevrodinamična, fiziološka ali refleksološka razlaga nevroz.)

Impulz ali dražljaj se rojeva iz potrebe in je kvantitativno določljiv začetek vseh dogajanj v organizmu. Odgovor nanj je stanje napetosti v organizmu (spremenjen električni ritem možganov, spremembe v utripu srca, krvnem pritisku, dihanju, koži). Napetost mobilizira motoriko (verbalno ali mišično), ki omogoči zadovoljitev.

Dražljaj, napetost in zadovoljitev sestavljajo *motiv ali motivacijski mehanizem*. V skladu s tem je motiv zavestno spoznanje o cilju potrebe, ki jo je treba zadovoljiti.

Refleks in motiv imata svoj izvor v dražljajih. Človekova vzgoja in oblikovanje navad poteka po principu ustvarjanja pogojnih refleksov in pogojnih zvez.

Behavioristi na osnovi teorije učenja razlikujejo med refleksom in navado.

Refleks je samohotna, od volje neodvisna reakcija organizma na dražljaj. *Navada* pa je usmerjenost k določenemu vedenju.

Pri refleksu je zveza dražljaj-odgovor toga, pri navadi pa ne. Navada je vzorec na osnovi prejšnjih izkušenj, ki se oblikuje s podkrepitvami okolja. Navada se ojača, če ji sledi podkrepitveni dražljaj kot posledica tega vedenja.

Če že podkrepitveno vedenje neha dobivati nove podkrepitve ali pa dobi obratne podkrepitve, pride do frustracije (navada teži k ponavljanju). Če se tako dogajanje ponavlja, pride do dezorganizacije in regresije vedenja na nižjo stopnjo, ki je patološka reakcija.

Tu se psihologija učenja ujema s psihodinamično teorijo nevroz. Nevroze razlaga kot posledice pomanjkanja primernih oblik vedenja zaradi pomanjkljivih pozitivnih podkrepitev ali kot posledice neprimernih sistemov podkrepitev.

Psihoanalitična teorija vidi impulze, povezane z iskanjem ugodja (primarno na telesnem, senzoričnem območju erogenih con), kot derivate libidnega gona, tiste, ki terjajo akcijo za uveljavljanje individualnosti (in se vežejo pretežno na progasto mišičevje), pa kot derivate agresivnega gona. Oboji kot izraz id težnje zahtevajo zadovoljitev brez upoštevanja argumentov, zato trčijo ob kontrolne mehanizme tega, superega in zunanjega okolja. Ta naravni antagonizem terja, da se impulzi skozi razvoj postopoma socializirajo, agresivne in libidne težnje pa se med seboj nevtralizirajo.

Psihoanalitična razvojna psihologija razlikuje:

Impulz je primordialen nivo libida in agresivnosti na meji med telesnim in psihičnim, nagonskim in gonskim. Močno, hitro in kompulzivno se prebija v vedenje – sproža akcijo za takojšnjo zadovoljitev; sledi doživljanje ugodja po razbremenitvi napetosti. Vse to se odvija na nezavednem nivoju. Impulzi nas usmerjajo v določeni psihološki smeri objektov, ne pa k specifičnemu objektu.

Težnja je še vedno močna in nezavedna, toda časovno trajnejša libidna ali agresivna orientacija, ki zahteva hitro zadovoljitev. V primerjavi z impulzi je že bolj usmerjena na parcialni ali celotno objekt.

Želja je usmerjena na doseganje specifičnih ciljev z nekim osebnim pomenom; običajno je najnižša in dosega prizavestni ali celo zavestni nivo.

Potreba dosega logično in aktualno raven dogajanja in s tem zavestni nivo.

Motiv je rezultat interakcije subjekta in okolja, ki omogoča ali preprečuje njegovo uresničitev. Ima vsebino, čustveno barvo in motorično siljenje.

Na najnižjem nivoju govorimo o libidnih in agresivnih impulzih. Na nivoju težnje razlikujemo faze psihoseksualnega razvoja (oralne, analne, falične težnje) ali faze poljubnega neoanalitičnega modela (kaptativne, retentivne, agresivne težnje).

Potrebe in motivi predstavljajo še kompleksnejše psihične vsebine. V okviru humanistične paradigme obstajajo različne tipologije, najbolj znana je Maslowova.

Čustva ne predstavljajo dinamičnega jedra osebnosti; nalagajo se ob izkušnjah ugodja ali neugodja ob zadovoljevanju teženj.

Ovira, ki preprečuje zadovoljitev, je lahko tudi *notranja* (subjekt želi istočasno uresničiti nek cilj, hkrati si sam postavlja prepreke za njegovo uresničitev).

Posledica tega je *notranji konflikt* – v psihološkem smislu pomeni nasprotje v sebi. Je sočasno delovanje nasprotnih motivov, ki se vzajemno izključujejo. V konfliktu so lahko različne potrebe, ki istočasno težijo k zadovoljitvi, ali potrebe in moralne norme.

Na *frustracijsko situacijo* se različno odzivamo, odvisno tudi od naše ocene, ali bomo oviro lahko premagali.

Znosni *pritisiki* (**Kobal**) delujejo na človeka tako, da mobilizira psihične in telesne rezerve.

Pred *nepremostljivimi zaprekami* (**Kobal**) pa se napetost nalaga kot voda pred jezom.

Musek in **Pečjak** razlikujeta med *konstruktivnim* in *nekonstruktivnim* spoprijemanjem z življenjskimi obremenitvami.

Konstruktivno ravnaajo ljudje z večjo *osebno čvrstostjo*: le-ti se lotevajo življenjskih nalog in ovir aktivno in angažirano ter jih jemljejo kot izziv (ne kot prepreko).

Pomembno je, kako se soočamo z obremenitvami, le-to pa je odvisno od tega, kako jih dojemamo: kot *izziv*, *grožnjo*, *škodo* ali *pretečo izgubo*.

Osebe, ki problem doživljajo kot *grožnjo* ali *izgubo*, se odzivajo bolj čustveno (čustva strahu, nemoči, jeze, zaskrbljenosti) in težijo bolj k sproščanju čustvene napetosti kot k reševanju problema. Nekonstruktivno soočanje z ovirami povzroči nove probleme.

Musek in Pečjak razlagata, da je naše vedenje pred ovirami in v konfliktnih situacijah nekako kompromisno: po eni strani skušamo izpolniti prvotni cilj, po drugi strani pa skušamo bežati pred oviro in odstraniti frustracijsko napetost; težava je v tem, da redko uspe oboje hkrati.

Npr. nekdo, ki se mu strašno mudi na vlak, se začne v vrsti pred blagajno prerivati in prerekati; če bi skušal razumno pojasniti svoj položaj, bi mu verjetno ustregli in bi ujel svoj vlak. Tako pa se utegne zgoditi, da ne bo dobil niti vozovnice, kaj šele pravočasno prišel na vlak.

Stresorji so pojavi, ki povzročajo hujše frustracije in konflikte. *Stres* je sklop odzivov našega organizma na delovanje stresorjev.

Poteka po ustaljenem vzorcu, ki ima naslednje faze:

1. faza alarma – v šoku pride do krajšega upada in dezorganizacije delovanja; sledi protišok, v katerem se organizem mobilizira za spoprijem s šokom;
2. faza odpora – prizadevanje organizma, da bi uspešno obvladal učinke stresorjev;
3. faza: vrnitev na običajno raven; če se to ne posreči, sledi stadij izčrpanosti; če predolgo traja, privede v bolezen (duševno ali psihosomatsko) in celo smrt.

Zmanjšana *frustracijska toleranca* (po **Milivojeviću**) pomeni zmanjšano sposobnost za racionalno reagiranje na problem.

Po Milivojeviću osebnosti z nizkim *frustracijskim pragom* reagirajo z disocialnim vedenjem, tj. vedenjem, ki ni v skladu z normativno urejenostjo družbe.

Delimo ga na:

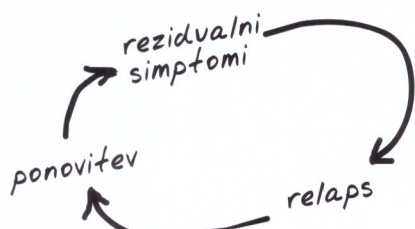
- a) *antisocialno* vedenje: to vedenje neposredno ogroža druge, ogroža in krši norme (značilno je za antisocialne osebnosti, kot so piromani, kleptomani, sadisti, ...)
- b) *asocialno* vedenje: to vedenje ni v skladu z normami družbe, vendar jih neposredno ne ogroža niti ne krši (značilno za nezadostno socializirane osebnosti; v take osebnosti se razvijejo razvajeni, zanemarjeni ali zlorabljeni otroci)

Pretirano socializirane osebnosti pa so naučene, da dušijo in tlačijo svoje želje ter se pri tem pretirano *samofrustrirajo*. To jih vodi k prehitremu pristajanju na resnične ali namišljene omejitve in zmanjšanju izražanja samih sebe.

(Odlomek je vzet iz seminarskega gradiva za interno uporabo v okviru III. stopnje študija analitične psihoterapije v šolskem letu 2006/2007. Mentor seminarske naloge je bil prof. dr. M. F. Kobal.)

Prekinite začarani krog depresije

VENLAFAKSIN
EFFECTIN® ER



EFFECTIN ER

- močan zaviralec ponovnega privzema **serotonina** in **noradrenalina** ter šibak zaviralec ponovnega privzema **dopamina**¹
- indiciran za zdravljenje¹:
 - depresije in preprečevanje relapsa / ponovitev
 - socialne anksiozne motnje
 - generalizirane anksiozne motnje



RAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

EFFECTIN ER 75 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

EFFECTIN ER 150 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

stav: 1 kapsula vsebuje 75 mg oziroma 150 mg venlafaksina in obliki venlafaksinjevega klorida. **Terapevtske indikacije:** depresije vseh vrst, vključno z depresivnimi motnjami z anksiozno, posebni primeri anksioznosti vključno z dolgotrajnim vpljenjem, socialna anksiozna motnja in generalizirana anksiozna motnja, preprečevanje ponovitve depresivne epizode ali za preprečevanje pojava depresivnih epizod. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Odrasli priporočeni odmerek za vpljenje depresije je 75 mg enkrat na dan. Če je po dveh tednih potrebno nadaljnje klinično izboljšanje, lahko odmerek povečate na 150 mg enkrat na dan. Po potrebi lahko odmerek dodatno povečate na 225 mg na dan pri zmerno depresivnih bolnikih ali na 375 mg na dan pri hudo depresivnih bolnikih. Odmerek lahko postopajete v korakih do 75 mg na dan, s časovnimi razmiki približno dva tedna ali več, vendar ne manj kot 4 dni. Antibiotični učinek 75 mg odmerka so opazili po 2 njih zvenjenju. Običajno je odmerek za preprečevanje ponovitve ali preprečevanje nove epizode podoben odmerku, ki ga uporabljamo v začetku zdravljenja. Običajni priporočeni odmerek za zdravljenje posebnih primerov anksioznosti, vključno s socialno anksiozno motnjo, je 75 mg enkrat na dan. Če je po dveh tednih potrebno nadaljnje klinično izboljšanje, lahko odmerek povečate na 150 mg enkrat na dan. Po potrebi lahko odmerek dodatno povečate na 225 mg na dan. Odmerke vedno s časovnimi razmiki približno dva tedna ali več, vendar ne manj kot 4 dni. Anksiolitični učinek 75 mg odmerka so opazili po enem tednu zdravljenja. Priporočamo jemanje s hrano. Bolnik naj vsako kapsulo pogoltno celo s tekočino. Za 50 Bolnikom dajte odmerek šele po končani dializi. **Pri bolnikih z blago jetrno okvaro** morate celotni dnevni odmerek venlafaksina zmanjšati za 50 %. Pri nekaterih bolnikih je lahko potrebno več kot 50 % zmanjšanje odmerka. **Pri starejših bolnikih** potrebna prilagoditev običajnega odmerka le zaradi njihove starosti. Pri individualnem prilagajanju odmerka je v primeru povičevanja odmerkov potrebna dodatna previdnost. **Pri vzdrževanju, nadaljevanju ali podaljšanjem zdravljenju** morate zmanjšati odmerek ocenjevati koristnost dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Effectin ER pri posameznem bolniku. Na splošno velja, da je za zdravljenje akutnih epizod velike depresije potrebnih nekaj mesecev ali celo daljša stalna farmakoterapija. Učinkovitost zdravila Effectin je bila potrjena pri dolgotrajnem zdravljenju (do 12 mesecev pri depresiji in do 6 mesecev v posebnih primerih anksioznosti, vključno s socialno anksiozno motnjo). **Prekinitev zdravljenja z zdravilom Effectin ER:** je bolnik prejel Effectin ER v odmerkih, večjih od 75 mg na dan več kot en teden in je nato z jemanjem prenehal, je priporočljivo postopno zmanjševati odmerek, da zmanjšate tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov. Pri bolnikih, ki so jemali Effectin ER v odmerkih, večjih od 75 mg na dan 6 ali več tednov, morate odmerek zmanjševati postopoma, najmanj 2 tedna. **Uporaba pri otrocih:** Učinkovitost in varnost v starosti skupini pod 18 let se nista bili ugotovljeni, in se uporaba njih ne priporoča. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na Effectin ER; sočasna uporaba z zaviralci monoaminooksidaze (MAO); Zdravljenje z venlafaksinom prekinite vsaj 7 dni pred pričetkom zdravljenja s katerim od MAO. **POSEBNA OZIRANJA IN PREVIDNIŠKI UKREPI:** Pri bolnikih, ki so pred kratkim imeli srčni infarkt ali nestabilno bolezen srca je potrebna previdnost, ker pri njih uporaba venlafaksina niso uveljavljeni. Priporočamo merjenje krvnega tlaka, ker je pri nekaterih bolnikih prilo do odmerka odvisnega zvišanja le-tega. Pri velikih odmerkih lahko pride do zvišanja srčne frekvence, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki jih lahko zvišanje srčne frekvence vodi do poslabšanja obstoječega stanja. Lahko se tudi manifestira. Priporočamo natančno spremljanje bolnikov s zvišanimi intrakranialnimi tlakom ali tistih z nevarnostjo pojava glavkoma zaprtim zaklopi. Pri majhnem delu bolnikov z motnjami razpoloženja, ki so prejemale antidepressive, vključno z zdravilom Effectin ER, lahko pride do pojavnih manjvplivnih/hipomanij. Potrebna je previdnost pri zdravljenju bolnikov z manjvplivno in anamnez, ki vsebuje depresivnih bolnikov s povečano občutljivostjo na zdravilo Effectin ER. Pri bolnikih, ki so jemali venlafaksin, ni bilo nobenih znakov odvisnega nanašanja, razvoja tolerance ali večanja odmerkov s časom. Kljub temu priporočamo, da zdravnik oceni bolnike glede predhodne zlorabe zdravil in pri takšnih bolnikih med zdravljenjem pozorno spremlja znake napache uporabe ali zlorabe zdravila. Rečna je previdnost tudi pri predpisovanju venlafaksina bolnikom, nagnjenim h krvavitvam iz kože in sluznic. Pri majhnem delu bolnikov, ki prejemale antidepressive, vključno z venlafaksinom, in imajo znane odmerke ali uknjeno zdravljenje, lahko stopi agresivnost, zato je potrebno pri bolnikih z znano ali sumljivo agresivnostjo biti pozorni. Sočasne uporabe venlafaksina in sredstev za hušanje ne priporočamo, ker varnost in učinkovitost tu še niso ugotovili. Venlafaksin ni indiciran za hušanje. **DESEBNO DELUVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE BLIBE INTERAKCIJE:** Sočasna uporaba je kontraindicirana. Uporaba Effectina ER je kontraindicirana se najmanj 14 dni po uknitvi zdravljenja z zaviralci MAO. Po vpljenju z zdravilom Effectin ER pa mora preteči najmanj 7 dni, da lahko uvedete (reverzibilni) zaviralec MAO. Če, ki je potreben od prekinitve jemanja reverzibilnega zaviralca MAO, mokožemati, do začetka zdravljenja z zdravilom Effectin ER, je lahko 14 dni, vendar morate vedno tveganje za pojav resnih neželenih učinkov zagotoviti zadoščen čas izpiranja. Pri dolgotrajni uporabi zdravila je treba upoštevati farmakološke lastnosti mokožemati in oceno stanja posameznega nika. **Zdravila, ki delujejo na OZS:** Zaradi možnosti za nastanek serotoninskega sindroma priporočamo previdnost pri sočasni uporabi venlafaksina z drugimi zdravili. Ni lahko vplivajo na serotonergni sistem. **Indinavir:** Farmakokinetična študija indinavira je pokazala zmanjšanje vrednosti AUC in zmanjšanje vrednosti C₂₄ za indinavir. Indinavir ni vplival na farmakokinetiko venlafaksina in D,meta-venlafaksina. **Varfarin:** Lahko pride do okrepitve antiokagulantnih učinkov, zezapan. Venlafaksin ni med nobenega vpliva na farmakokinetični in farmakodinamični profil diazepam in njegovega presnovekama v teh raziskavah. Uporaba zdravila Effectin ni vplivala na psihomotorične in psihometrične učinke gepana. **Haloperidol:** Pri jemanju v pogosti ravnanjske je venlafaksin zmanjšal celotni občutek peroralnih odmerkov haloperidola in povečal povečanje vrednosti AUC za haloperidol. C₂₄ za haloperidol se je povečala, medtem ko je bila polovna doba eliminacije le-tega nespremenjena. **Inipranin:** Prilagajanje odmerka ni potrebno. **Cimetidin:** Prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih ali pri tistih z jetrno okvaro je lahko medsebojno delovanje potencialno bolj ženo, zato je pri njih potrebno klinično spremljanje. **Etanol:** Bolniki naj se izogibajo uživanju alkohola med jemanjem venlafaksina. **Risperidon:** Venlafaksin je povečal vrednosti AUC za risperidon, ni pa bistveno spremenil farmakokinetičnega lila skupne aktivne snovi (risperidon plus 9-hidroksirisperidon). **Litij:** Ni bistvenih farmakokinetičnih interakcij. **Zdravila, ki zavirajo izencin CYP2D6:** Ker poglavitne poti eliminacije venlafaksina potekajo prek CYP2D6 in CYP3A4, ne poročamo sočasne uporabe zaviralcev obbeh teh močnih izencimov, čeprav interakcij med sočasno uporabo zaviralcev obbeh presnovnih poti (prek CYP2D6 in prek CYP3A4) in venlafaksina niso raziskovali. **Vpliv na sposobnost vožnje in ravnanja s stroji:** Bolnike morate opozoriti glede upravljanja nevarnih strojev, vključno z avtomobili, dokler ne bodo dovolj prepričani, da zdravilo pri njih nima negativnih učinkov. **NEZELENI UČINKI:** Pojavljanje mnogih pogostih neželenih učinkov odvisno od odmerka zdravila. Jakost in pogostost neželenih učinkov se med zdravljenjem na splošno zmanjšujeta s časom. **Pogoste neželenne reakcije so (> 1%):** astenija oz. utrujenost, hipertenzija, vazodilatacija, zmanjšanje apetita, rvisje, bruhanje, povečanje vrednosti holesterola v serumu, hušanje, nenormalne sanje, zmanjšani libido, omotičnost, suha usta, povečan mišični tonus, nespečnost, zčnost, parestezije, sedacija, tremor, zehanje, potenje, motnje akomodacije, izsaja, motnje vida, motnje ekscitacije, anorgazmija, motnje erekcije, motnje uriniranja. **Manj pogoste neželenne reakcije so (> 0,1% in < 1%):** fotosenzitivne reakcije, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, omedlevica, tahikardija, bruksizem, imena, krampivi s krampji, nenormalni izvidi preskave delovanja jeter, hiponatremija, povečanje telesne mase, apatija, halucinacije, miokardni infarkt, bruščanje, atopeja, motnje okužanja, tinitus, motnje orgazma (ženske), zastajanje s **Vrsta ovezitve in vsebine:** Skupaj po 28 kapsul. **Režim izdelave:** **Pharma** **Imetnik dovoljenja za promet:** Wyeth Lederle Pharma GmbH, Storzchengasse 1, A-1150 Dunaj, Avstrija. **Odgovoren za trženje v Sloveniji:** PharmaSwiss d.o.o., Dolensjka cesta 2c, Ljubljana, tel: 01 2364 700; faks: 01 236 4 705; EFE-141005. **Prod predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!**

ABILIFY[®]

Svež začetek.

Obetavna prihodnost.



KRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Terapevtske indikacije Zdravljenje shizofrenije. **Odmerjanje in način uporabe** Priporočeni začetni odmerek zdravila ABILIFY je 10 ali 15 mg, vzdrževalni odmerek pa 15 mg, uporabljen enkrat na dan, ne glede na obroke. ABILIFY je učinkovit v odmernem območju od 10 do 30 mg/dan. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg. **Otroci in mladostniki:** ABILIFY ni raziskan pri mlajših od 18 let. **Bolniki z okvaro jeter:** Pri bolnikih z blago do zmerna okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila. Pri teh bolnikih meriti odmerjanje previdno. Največji dnevni odmerek 30 mg je treba pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabljati previdno. **Bolniki z okvaro ledvic:** Odmerka ni treba prilagajati. **Starosti:** Učinkovitost zdravila ABILIFY ni ugotovljena pri zdravljenju shizofrenije pri bolnikih, starih 65 let ali starejših. Če klinični podatki zahtevajo, je treba zaradi večje občutljivosti te skupine razmisliti o manjšem začetnem odmerku. **Spol:** Pri bolnikih v premenopauzi z bolniki odmerka ni treba prilagajati. **Kazanje:** Odmerka ni treba prilagajati. **Med sočasno uporabo močnih zaviralcev CYP3A4 ali CYP2D6 in aripiprazola je treba odmerek aripiprazola zmanjšati. Če se zaviralec CYP3A4 ali CYP2D6 iz kombinacije opusti, je treba odmerek aripiprazola nato zvečati. Med sočasno uporabo močnih induktorjev CYP3A4 in aripiprazola je treba odmerek aripiprazola zvečati. Če se induktor CYP3A4 iz kombinacije opusti, je treba odmerek aripiprazola nato zmanjšati na priporočeni odmerek. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za aripiprazol ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves to čas natančno spremljati. S psihozami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja. V nekaterih primerih se o njegovem pojavu poročali zunanji posamezniki ali zdravilni strokovnjaki. Med antipsihotičnim zdravljenjem, tudi pri zdravljenju z aripiprazolom, med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem skrbno nadzirati. **Sitotoksične bolezni:** Aripiprazol je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta ali izjemno bolečino srca, srčnim popuščanjem ali prevodnimi motnjami, cerebrovaskularno boleznijo ali stanji, ki ustvarjajo nagajnost in potencialni (dehidracija, hipovolemija, zdravljenje z antihipertenzivi) ali hipertenziji, vključno s pospešeno in maligno hipertenzijo. **Prevalenca motenj:** Incidenca podaljšanja intervala QT je bila v kliničnih preskušanjih aripiprazola primerljiva kot pri placebo. Tako kot druge antipsihotike morate tudi aripiprazol uporabljati previdno pri bolnikih z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, Zopazela diskinezije. Če se pri bolniku, ki dobi ABILIFY, pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju ali prekinitvi zdravljenja. Takšni simptomi se lahko stopoma poslabšajo ali se celo pojavijo po prekinitvi zdravljenja. **Maligni neuroleptični sindrom (MNS):** V kliničnih preskušanjih se med zdravljenjem z aripiprazolom opislali močni primeri MNS. Klinični znaki MNS so hiperrefleksija, mišična rigidnost, spremenjena duševno stanje in znaki avtonomne nestabilnosti (neredni srčni utrip ali drugi tlak, tahikardija, znojenje in motnje srčnega ritma). Med dodatnimi znaki so lahko zvišana kreatin-fosfokinaza, mioglobulinurija (mioglobinurija) in akutna odpoved ledvic. Če se bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS ali ima nepopolnoma zvišane telesne temperature brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba ukiniti vsa antipsihotična zdravila, z zdravilo ABILIFY vred. **Konvulzije:** Aripiprazol je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali imajo bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi. **Starosti bolnikov s psihotični demenco:** ABILIFY ni odobren za zdravljenje psihotične demence. **Hiperpigmentacija in diabetes mellitus:** Bolnike, ki dobivajo katerikoli antipsihotik, vključno z zdravilom ABILIFY, je treba opozoriti na povečanje telesne mase pogosto, in sicer zaradi komorbidnih stanj, uporabe antipsihotikov, za katere je znano, da vzročijo povečanje mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. V kliničnih preskušanjih niso ugotovili, da bi aripiprazol povzročil klinično pomembno povečanje telesne mase. **Disfagija:** Z uporabo antipsihotičnih zdravil, tudi ABILIFY-a, so bile povezane motnje motilite požiralnika in aspiracije pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico morate aripiprazol in druga antipsihotična zdravila uporabljati previdno. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Aripiprazol deluje antipsihotično na adrenergične receptore ..., zato lahko stopnjuje učinek nekaterih hipertenzivnih zdravil. Glede na primarne učinke aripiprazola na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi aripiprazola v kombinaciji z alkoholom ali zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželene učinke, npr. sedacije. Pri sočasni uporabi aripiprazola z zdravili, ki podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov, je potrebna previdnost. **Možnost vpliva drugih zdravil na ABILIFY:** Aripiprazol se presnavlja po več poteh, ki vključujejo encime CYP2D6 in CYP3A4. Pri sočasni uporabi s kinidom (močan zaviralec CYP2D6) ali ketokonazolom (močan zaviralec CYP3A4) je treba odmerek ABILIFY-a zmanjšati na približno polovico. **Prilagoditvi je mogoče, da imajo drugi močni zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin in paroksetin, in drugi močni zaviralci CYP3A4 (npr. itraconazol ter zaviralci proenzimov HIV, podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno prilagoditi. Po koncu uporabe zaviralca CYP2D6 ali CYP3A4 je treba odmerjanje zdravila ABILIFY zvečati na raven, kakršna je bila pred uvedbo sočasne terapije. Med sočasno uporabo s šibkimi zaviralci CYP3A4 (npr. diltiazemom ali escitalopromom) ali CYP2D6 je mogoče pričakovati zmerno zvišanje koncentracije aripiprazola. Med sočasno uporabo s karbamazepinom (močan induktor CYP3A4) je treba odmerek ABILIFY-a podvojiti. **Prilagoditvi je mogoče, da imajo drugi močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, etofenazin, nevirapin in šentjanževka) podobne učinke, zato je treba odmerjanje podobno zvečati. Po prenehanju uporabe močnih induktorjev CYP3A4 je treba odmerjanje zdravila ABILIFY zmanjšati na priporočeni odmerek. **Neželeni učinki** Pogosti (>1/100, <1/10): nemir, nespečnost, akatizija, tremor, amotična spanost/sedacija, glavobol, zamegljen vid, dispneja, bruhanje, navzeja, zaprtje, astenija/utrujenost. **Občasni (>1/1.000, <1/100):** tahikardija, ortostatska hipotenzija. **Druge ugotovitve:** Ekstrapiramidni simptomi. Med neželenimi učinki, za katere je znano, da so povezani s psihotično terapijo in so opisani tudi med zdravljenjem z aripiprazolom, so zapoznela diskinezija, cerebrovaskularni neželeni učinki in večja umrljivost pri starejših bolnikih z demenco. **Pomembnejša izkušnja:** Zelo redko (< 1/10.000) so bili opisani: levkopnevmija, nevropatija, trombotična angiopatska reakcija (npr. analitična reakcija, angioedem, vključno z otekllostjo jezika, edem obraza, srbesje ali urtikarija), hiperpigmentacija, diabetes mellitus, diabetična ketoacidoza, diabetična hiperglikemija, povečanje telesne mase, hupanje, anoreksija, hiponatremija, oghitrnost, živčnost, kizoznost, motnja govora, MNS, konvulzije grand mal, podaljšanje intervala QT, ventrikularna ohtimija, nenadna nepopolnoma smrt, zastoj srca, torsades de pointes, bradikardija, sinkopa, hipertenzija, tromboembolični dogodki, ortostatski hipotenzija, ortostatski spazem, laigrogopazem, aspiracijska pljučnica, močnejša znojenja, pankreatitis, disfgija, bolečine v trebuhu, bolečine v želodcu, zlatenica, hepatitis, zvišanje alamin-amiotransferaze (ALT), zvišanje aspartat-amiotransferaze (AST), zvišanje gama-glutamiltansferaze (GGT), osip, fotosenzibilna reakcija, alopecija, hiperhidroza, togost, mialgija, stomatoliza, inkontinenca urina, zastoj urina, pripični znoj, bolečine v psiki, motnje uravnavanja telesne temperature, zvišanje kreatin-fosfokinaze, zvišanje ali nihanje glukoze v krvi, zvišanje glikiliranih hemoglobina. Poročali so tudi o primerih poskusov samomora, niti na samomir in izvrženih monarh. Vrsta ovajevine in vsebina: Skafle po 28 tablet. Režim izdaje: Kp. Imetnik dovoljenja za promet: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Hammersmith, London, Velika Britanija ABL-0607 Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!******

ABILIFY 10 mg tablete ABILIFY 15 mg tablete aripiprazol

ABL0907-05 september 2007