

VICEVERSA

51

LJUBLJANA

DECEMBER 2006

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

VICEVERSA

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 – 5764

Izdaja:

Razširjeni strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana
(predsednik doc.dr.Slavko Zihnerl, dr. med.)

Glavni urednik:

Prim. Jože Felc, dr. med.

Odgovorni urednik:

Prof. dr. Miloš F. Kobal, dr. med.

Uredniki:

As. mag. Urban Groleger, dr. med., mag. Brigita Novak, dr. med., as. dr. Maja Rus-Makovec, 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 Zihnerl, dr.med.

Sponzor 51. številke:

KRKA d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8000 Novo mesto

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

VSEBINA

D. Terzič, V. Rebolj

Učinkovitost in varnost mirtazepina (Mirzaten®) v zdravljenju velike depresivne epizode. 2

P. Pregelj

Motnje v delovanju ščitnice, depresija in demenca – Opis bolnice. 19

V. Rebolj

Mirtazepin: od mehanizma delovanja do klinične prakse 23

M. Ličina

Poprodne duševne motnje 39

Odmev trenutka

Šola analitične psihoterapije (*M.F. Kobal*). 51

UČINKOVITOST IN VARNOST MIRTAZAPINA (MIRZATEN®) V ZDRAVLJENJU VELIKE DEPRESIVNE EPIZODE

Dragan Terzić, Vojko Rebolj***

POVZETEK

Namen raziskave je bil ugotoviti varnost in učinkovitost mirtazapina v zdravljenju bolnikov z veliko depresivno epizodo, pozornost pa je bila namenjena tudi doseganju remisije depresije in učinkovitosti mirtazapina v zdravljenju anksioznosti in v izboljšanju spanja. Raziskava je bila prospektivna, multicentrična in odprta in je trajala osem tednov. Vanjo je bilo vključenih 113 bolnikov (starih od 23 do 88 let), ki so na dan dobivali od 15 do 45 mg mirtazapina. Za spremljanje učinkovitosti so bile uporabljene 17-stopenjska Hamiltonova lestvica za ocenjevanje depresije (HAM-D) in ocenjevalne lestvice celotnega kliničnega vtisa CGI (Clinical Global Impression). Za spremljanje vpliva na anksioznost in spanje sta upoštevana faktorja I (anksioznost) in VI (nespečnost) Hamiltonove lestvice. Povprečni dnevni odmerek mirtazapina ob koncu zdravljenja je bil 35,7 mg. Po sedmih dneh zdravljenja se je odziv pokazal pri 30,4 % bolnikov, ob koncu zdravljenja pa pri 97,1 %. Remisijo je na koncu zdravljenja doseglo 51,5 % bolnikov. Po prvem tednu zdravljenja z mirtazapinom sta se pri bolnikih statistično pomembno zmanjšali anksioznost in nespečnost. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje prekinjeno pri 2,9 % bolnikov. Z raziskavami smo potrdili varnost, izjemno učinkovitost in hiter začetek učinkovanja mirtazapina v zdravljenju depresije, posredno pa tudi njegov ugoden vpliv na spanje in hiter anksiolitični učinek.

UVOD

Triciklični antidepresivi (TCA) so bili po odkritju 1957. leta (1) standard v zdravljenju depresij. Kljub njihovi učinkovitosti pa so zaradi številnih pomanjkljivosti (neželeni učinki, toksičnost pri prevelikem odmerjanju) razvili selektivnejše zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI), ki so bistveno varnejši, bolniki jih bolje prenašajo, pa tudi njihova uporaba je enostavnejša. SSRI so zato hitro nadomestili TCA, ki so veljali za zdravila prvega izbora v zdravljenju depresij. V klinični praksi in raziskavah pa se je pokazalo, da je učinkovitost SSRI nekoliko slabša od učinkovitosti TCA, še posebej pri hudi obliki depresije. (2, 3) Ključnega pomena za slabšo učinkovitost je najverjetneje ožji biokemični spekter učinka SSRI, torej njihova selektivnost za serotonin. V prid temu govori tudi dejstvo, da je bil sertralin, ki poleg serotonina v manjši meri zavira tudi privzem dopamina, v zdravljenju hude oblike depresije učinkovitejši od drugih

*Prim. Dragan Terzić, dr. med., spec. psihiater, Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje, e-naslov: dragan.terzic@psih-klinika.si

** Vojko Rebolj, dr. med., Krka, d. d., Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, e-naslov: vojko.rebolj@krka.biz

SSRI (2). Cilj razvoja mirtazapina je bil zato doseči večjo biokemično širino in s tem učinkovitost, primerljivo s TCA, ter prenašanje, ki bo primerljivo s prenašanjem SSRI. Klinične raziskave so potrdile, da je učinkovitost mirtazapina vsaj primerljiva s TCA in večja od SSRI, ob tem pa mirtazapin ne povzroča pomembnejših antiholinergičnih in srčno-žilnih neželenih učinkov niti za SSRI tipičnih prebavnih neželenih učinkov in spolnih motenj. (4)

Zaradi omenjenih lastnosti je mirtazapin v zdravljenju depresij zelo pomemben. Bolniki ga prenašajo enako dobro kot SSRI, njegova učinkovitost pa je večja in učinek hitrejši, kar je še posebej ugodno za bolnike s hujšo obliko depresije. Ima drugačen profil neželenih učinkov, zato je primeren tudi ta bolnike, ki zdravljenja s SSRI niso prenašali. Ne povzroča spolnih motenj, zato je primeren za vse spolno aktivne bolnike, zaradi sekundarnih farmakodinamičnih lastnosti pa tudi za izrazito anksiozne ali nespeče bolnike. (4)

Namen te raziskave je bil potrditi učinkovitost in varnost mirtazapina v zdravljenju bolnikov z veliko depresivno epizodo po diagnostičnih merilih Diagnostičnega in statističnega priročnika Ameriškega psihiatričnega združenja, 4. izdaja (DSM IV), ter ugotoviti njegovo učinkovitost v zdravljenju anksioznosti in nespečnosti in v doseganju remisije depresije.

Mirtazapin je bil pod imenom Mirzaten v Sloveniji registriran 2003. leta. Opravljena je bila bioekvivalenčna raziskava, ki je pokazala, da je zdravilo Mirzaten bioekvivalentno zdravilu originatorja.

METODE

Raziskava je bila poregistracijska (IV. faza), prospektivna, multicentrična in odprta. Sodelovalo je 26 psihiatrov iz 17 ustanov oz. preiskovalnih centrov iz 13 različnih krajev po Sloveniji. Potekala je v skladu s helsinško deklaracijo in dobro klinično prakso, odobrila jo je državna etična komisija. Prijavljena je bila pri Agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke in pri evropski agenciji za zdravila.

Bolniki

V raziskavo so bili vključeni moški in ženske, stari od 18 do 65 let, z veliko depresivno epizodo, diagnosticirano po merilih DSMI IV.

Bolniki so bili zdravljeni ambulantno ali bolnišnično, doseči pa so morali vsaj 18 točk na 17-stopenjski HAM-D, kar ustreza merilom za vsaj zmerno hudo obliko depresije. Bolniki so se morali strinjati z vključitvijo v klinično raziskavo (pisna privolitev bolnika), bolnice v rodni dobi pa so morale uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

V raziskavo niso bili vključeni bolniki z depresivno epizodo, ki je trajala več kot 12 mesecev, bolniki, ki se niso odzvali na najmanj 6-tedensko zdravljenje depresivne epizode z najmanj dvema antidepresivoma v ustreznih odmerkih, bolniki s shizofrenijo ali s trenutnimi drugimi psihotičnimi motnjami ob prvem pregledu ali pa s tovrstnimi

motnjami v anamnezi. Prav tako niso bili vključeni bolniki z motnjo hranjenja, epilepsijo, bolniki, nagnjeni k zasvojenosti ali zlorabi alkohola in mamil, bolniki z znano preobčutljivostjo za mirtazapin, bolniki, ki so sočasno jemali katero od nedovoljenih zdravil, in tisti, ki iz kakršnegakoli razloga niso mogli samostojno odločati o sodelovanju v raziskavi ali izpolnjevati zahtev protokola.

Iz raziskave so bili izključeni bolniki, ki so se začeli zdraviti z zdravilom, ki bi lahko vplivalo na rezultate zdravljenja, ali z drugimi oblikami zdravljenja (elektrokonvulzivna terapija, psihoterapija). Izključeni so bili tudi bolniki, ki so v tednu dni zdravljenja izpustili dva ali več odmerkov mirtazapina, in tisti, pri katerih so se pojavili zelo hudi neželeni učinki. Bolniki so bili izključeni tudi v primeru neustrezne učinkovitosti zdravljenja, zaradi katere je bila potrebna sprememba zdravljenja, ki je bila v neskladju s protokolom. Bolniki so lahko kadar koli samovoljno prekinili sodelovanje v klinični raziskavi.

Zdravljenje

Prvi in drugi dan zdravljenja so bolniki prejeli po 15 mg mirtazapina na dan, od tretjega dneva naprej pa so jim dajali po 30 mg. Na začetku drugega tedna zdravljenja so preiskovalci glede na klinični odgovor in neželene učinke lahko povečali odmerek na 45 mg mirtazapina na dan, kar je bil tudi največji dovoljeni odmerek v raziskavi. Možno je bilo tudi kasnejše prilagajanje odmerka (od 15 do 45 mg mirtazapina na dan), ki je bilo odvisno od učinkovitosti in neželenih učinkov.

Po začetnem obisku (ob vključitvi v raziskavo in na začetku zdravljenja) so bili kontrolni obiski po 7, 14, 28, 42 in 56 dneh zdravljenja.

V ustreznem intervalu (glede na farmakokinetiko posameznega zdravila) je bilo treba pred začetkom zdravljenja z mirtazapinom prekiniti zdravljenje s fluoksetinom, z benzodiazepini (razen s kratkotrajno delujočimi), z zaviralci MAO ali z drugimi psihotropnimi zdravili ter z elektrokonvulzivno terapijo (3 mesece pred začetkom) in s psihoterapevtsko obravnavo (vsaj 4 tedne pred začetkom).

Med klinično raziskavo ni bilo dovoljeno zdravljenje z drugimi psihotropnimi zdravili, tudi z antihistaminiki. Izjemoma je bila pri nespečnosti dovoljena uporaba zolpidema, največ 20 mg na dan, pri anksioznosti pa srednjedolgo delujočega benzodiazepina alprazolama, največ do 1,5 mg na dan, vendar ne več kot 3-krat na teden in ne na dan kontrolnega obiska.

Preiskovalci so na začetnem in zadnjem obisku opravili meritve krvnega tlaka, pulza, telesne višine in mase.

Spremljanje učinkovitosti

Preiskovalci so psihično stanje bolnika ocenjevali s standardnima ocenjevalnima lestvicama HAM-D in CGI; slednja ocenjuje celotni klinični vtis o jakosti depresije (CGI-severity) in spremembi bolnikovega stanja (CGI-improvement).

Odgovor na zdravljenje je bil definiran kot vsaj 50-odstotno izboljšanje glede na začetek

zdravljenja po lestvici HAM-D ali pa kot rezultat 1 (izrazito izboljšanje) ali 2 (srednje izboljšanje) po lestvici CGI-i.

Remisija depresije je bila definirana kot rezultat, manjši ali enak 7 po lestvici HAM-D. Učinkovitost mirtazapina proti nespečnosti je bila ocenjena na podlagi faktorja VI lestvice HAM-D, tj. vsota postavk 4 (zgodnja nespečnost), 5 (srednja nespečnost) in 6 (pozna nespečnost). Učinkovitost mirtazapina pri anksioznosti je bila ocenjena na podlagi faktorja I lestvice HAM-D, tj. vsota postavk 10 (psihična anksioznost), 11 (somatska anksioznost), 12 (gastrointestinalni simptomi), 13 (splošni somatski simptomi), 15 (hipohondrija) in 17 (uvid). Omenjena faktorja sta bila tudi v preteklih raziskavah pogosto uporabljena kot merili za zmanjšanje nespečnosti oz. izboljšanje spanja ter zmanjšanje anksioznosti (5, 6).

Po koncu klinične raziskave so preiskovalci in bolniki podali še splošno subjektivno končno oceno zdravljenja, ki so jo ovrednotili kot odlično, dobro ali nezadovoljivo. Poleg tega so preiskovalci ob koncu zdravljenja na podlagi lastne presoje ocenili bolnikovo stanje (kot »ni bolan«, »je mejno bolan«, »je blago bolan«, »je zmerno bolan« ali »je hudo bolan«).

Spremljanje varnosti in prenašanja

Spremljanje neželenih učinkov je potekalo na osnovi samoiniciativnega poročanja bolnikov, ki ga je preiskovalec lahko spodbudil s posrednim vprašanjem, npr. »Ali se na kakršen koli način počutite drugače kot na začetku zdravljenja?« Preiskovalci bolnikov niso neposredno spraševali o posameznih neželenih učinkih.

Preiskovalci so ocenjevali jakost neželenega učinka (blag, zmeren ali hud), njegovo trajanje (enkratno, občasno, stalno) in možno vzročno povezanost zdravljenja z mirtazapinom ter ukrepe, vezane na pojav neželenega učinka.

Statistična analiza

V statistični analizi raziskave sta bili uporabljeni dve metodi: predznačeni test, ki je podoben Wilcoxonovemu testu predznačenih rangov (le-ta je neparametrični analog parnemu t-testu), vendar upošteva samo smer (predznak) posameznih razlik, ne pa njihove velikosti, in parni t-test.

Za računski del statistične analize je bil uporabljen program Microsoft Excel 2003.

REZULTATI

Bolniki

V raziskavo je bilo vključenih 113 bolnikov. Dva bolnika sta bila iz statistične analize izključena zaradi kršenja protokola, pri devetih pa so raziskavo prekinili zaradi nesodelovanja ali drugih vzrokov (z izjemo prekinitve zaradi neželenih učinkov). Tako sta bila v analizo varnosti zdravljenja vključena 102 bolnika. Pri 30 bolnikih so bili

kontrolni pregledi opravljani v nepravilnih časovnih razmikih, pri treh pa je bila zaradi neželenih učinkov in neučinkovitosti raziskava predčasno prekinjena. Zato je bilo v analizo po protokolu o učinkovitosti mirtazapina vključenih 69 bolnikov.

V dodatno analizo smo vključili tudi vse bolnike, pri katerih so bili kontrolni pregledi opravljani v (po protokolu) ustreznem časovnem intervalu glede na začetek zdravljenja. Tako sta bila v analizo prvega kontrolnega obiska po sedmih dneh zdravljenja vključena 102 bolnika, v analizo zadnjega kontrolnega obiska po 56 dneh zdravljenja pa je bilo vključenih 98 bolnikov.

Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 47 let (± 12 let). Večina (70 %) je bilo žensk. Pri 40 % bolnikov je šlo za prvi pojav depresije, 23 % bolnikov je imelo pred trenutno epizodo depresije že eno epizodo, 10 % bolnikov dve epizodi, 27 % pa tri depresivne epizode ali več.

Ob vključitvi v raziskavo je trenutna depresivna epizoda pri 16 % bolnikov trajala dva do tri tedne, pri 29 % tri do štiri tedne, pri 16 % en do dva meseca in pri 39 % bolnikov celo več kot tri mesece.

Pred vključitvijo se je skoraj polovica bolnikov (48 %) že zdravila z drugim antidepresivom, najpogosteje s fluoksetinom (14,5 %), citalopramom (10,1 %) in paroksetinom (8,7 %). Bolniki so se zaradi trenutne epizode depresije pred vključitvijo v raziskavo zdravili tudi z escitalopramom, moklobemidom, venlafaksinom, sertralinom in drugimi antidepresivi ter z anksiolitiki in antipsihotiki. Najpogostejši vzrok zamenjave zadnjega antidepresiva z mirtazapinom je bila neučinkovitost, med drugimi vzroki pa so bili tudi prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov in nezadostno, le delno izboljšanje depresije.

Odmerki mirtazapina

Preiskovalci so po enem tednu fiksnega odmerjanja po protokolu lahko prilagajali odmerke, in sicer med 15 mg in 45 mg na dan glede na bolnikov odziv na zdravljenje in neželene učinke. Ob koncu zdravljenja je bil povprečni odmerek mirtazapina 35,7 mg na dan. 41 % bolnikov se je ob koncu raziskave zdravilo z dnevним odmerkom 45 mg, 56 % bolnikov s 30 mg in 3 % bolnikov s 15 mg mirtazapina na dan.

Sočasno zdravljenje

Med raziskavo je 49 % bolnikov jemalo druga zdravila, najpogosteje alprazolam (24,6 %) in zolpidem (14,5 %), posamezni bolniki pa so jemali analgetike, antihipertenzive, antirevmatike in druga zdravila. Po začetku zdravljenja z mirtazapinom so alprazolam ukinili pri 35 % bolnikov (izmed tistih, ki so se ob začetku zdravili z alprazolamom), pri 11 % pa so odmerek alprazolama zmanjšali. Podobno so ukinili zdravljenje z zolpidemom pri 40 % bolnikov (4 od 10).

Laboratorijski testi in druge preiskave

Povprečne vrednosti diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter pulza se pred raziskavo in ob njenem zaključku niso statistično ali klinično pomembno razlikovale.

Povprečna telesna masa se je med raziskavo povečala za 2,8 kg ($p < 0,001$). Indeks telesne mase (ITM) se je povečal za 1 (s 25,7 na 26,7; $p < 0,001$).

Učinkovitost

Pri bolnikih, vključenih v analizo po protokolu, je bil povprečni rezultat lestvice HAM-D ob vključitvi 27,6, kar pomeni, da je šlo v povprečju za zelo hudo obliko depresije. Že po enem tednu zdravljenja se je povprečni rezultat zmanjšal za 5,3 točke (za 19,2 %), na 22,3, kar je statistično pomembna razlika ($p < 0,001$). Do konca zdravljenja se je povprečni rezultat zmanjšal na 8 točk oz. za 71 % ($p < 0,001$ v primerjavi s pregledom ob vključitvi) (diagram 1).

Dodatna analiza širše skupine bolnikov ($N = 102$) je rezultate potrdila. Povprečno število točk po HAM-D je bilo na začetku raziskave 26,7, po prvem pregledu 21,5 (zmanjšanje za 16,8 %) in po zadnjem pregledu 7,5 (zmanjšanje za 71,9 %).

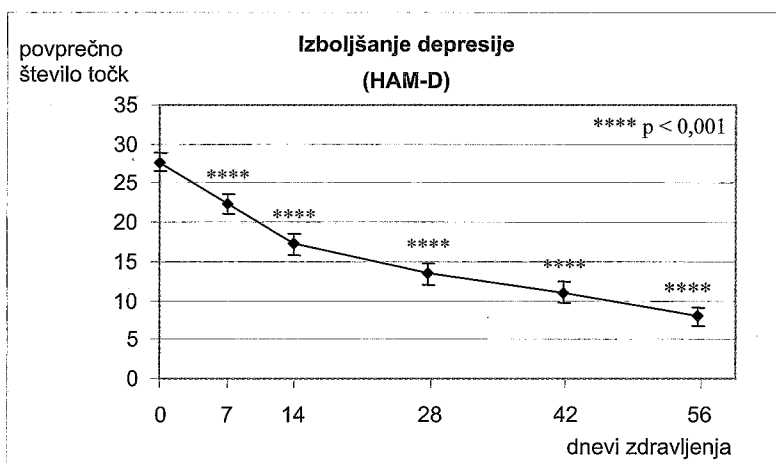


Diagram 1: Izboljšanje depresije po HAM-D. Bolniki po protokolu, $N = 69$.

Ob vključitvi v raziskavo je bilo 57 % bolnikov po lestvici CGI-s ocenjenih kot »hudo bolan« ali »zelo hudo bolan«. Na koncu je bilo tako ocenjenih bolnikov le še 1 %, 65 % bolnikov pa je bilo ocenjenih kot »ni bolan« ali »mejno bolan« (diagram 2). Povprečni rezultat po CGI-s je bil ob vključitvi 5,6, do konca raziskave pa se je zmanjšal na 2,1 ($p < 0,001$).

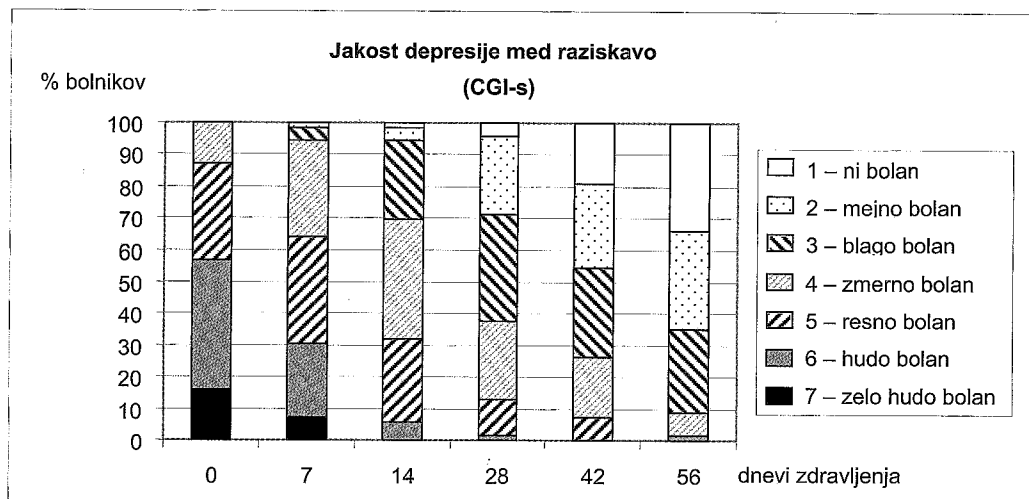


Diagram 2: Porazdelitev bolnikov glede na jakost depresije (po CGI-s). Bolniki po protokolu, N = 69.

Po enem tednu zdravljenja so preiskovalci po lestvici CGI-i počutje pri 29 % bolnikov ocenili kot »izrazito izboljšanje« ali »srednje izboljšanje«, ob koncu raziskave je bilo takih bolnikov že 90 % (diagram 3).

Podobni so tudi rezultati dodatne analize večjega vzorca bolnikov: povprečni rezultat CGI-s je bil ob vključitvi 5,4, ob koncu raziskave pa 2,1. Po enem tednu zdravljenja je bilo počutje pri 31 % bolnikov ocenjeno kot »izrazito izboljšanje« ali »srednje izboljšanje«, ob koncu je bilo takih 89 %.

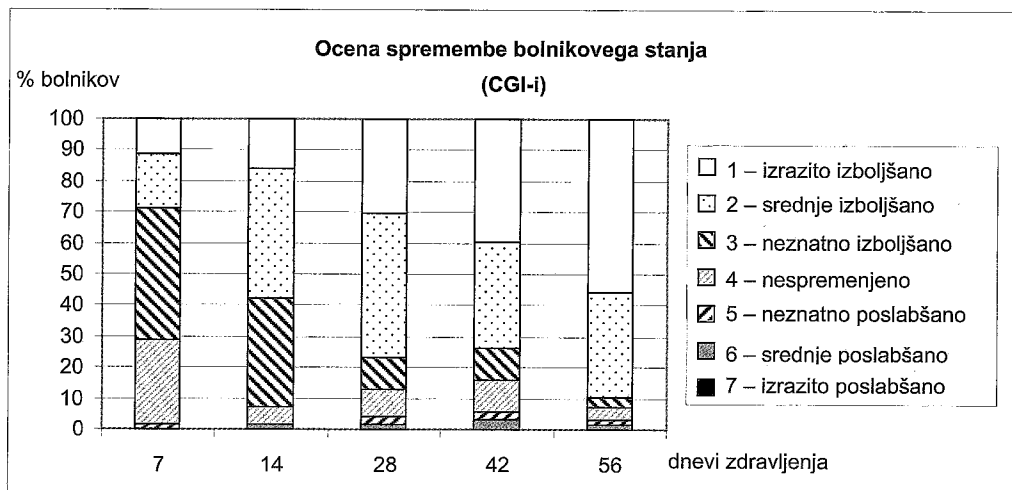


Diagram 3: Porazdelitev bolnikov glede na spremembo bolnikovega stanja (CGI-i). Bolniki po protokolu, N = 69.

Po sedmih dneh zdravljenja se je 30,4 % bolnikov odzvalo na zdravljenje glede na merila, določena v protokolu (vsaj 50-odstotno izboljšanje po HAM-D glede na začetek zdravljenja in/ali rezultat 1 ali 2 po CGI-i). Po dveh tednih je bilo takih bolnikov 58 %, ob koncu zdravljenja pa že 97,1 %. Remisijo depresije (HAM-D ≤ 7) je do konca zdravljenja dosegla več kot polovica (51,5 %) bolnikov (diagram 4).

Podobni so bili rezultati dodatne analize: po enem tednu zdravljenja se je nanj odzvalo 31,4 % bolnikov, ob koncu raziskave pa 96,9 %. Remisijo je ob koncu raziskave doseglo 57,1 % bolnikov.

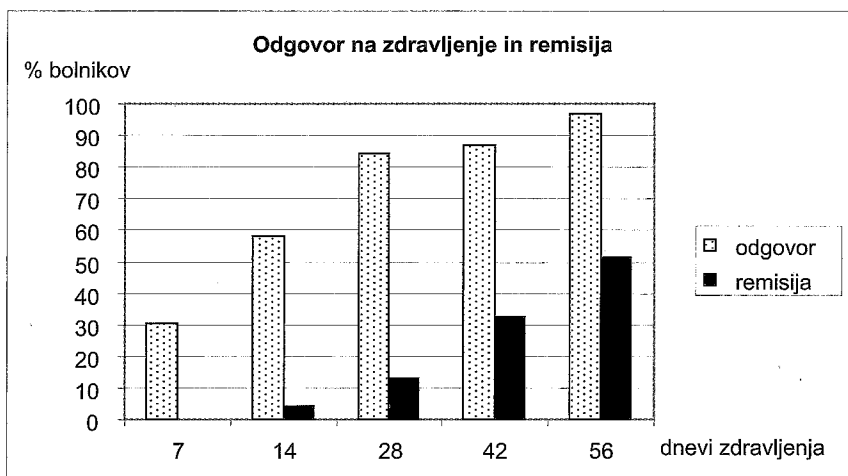


Diagram 4: Odstotek bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, in odstotek bolnikov z remisijo. Bolniki po protokolu, N = 69.

V analizi po protokolu je bil povprečni rezultat faktorja I lestvice HAM-D (anksioznost/somatizacija) ob vključitvi 9. Po enem tednu zdravljenja se je rezultat zmanjšal na 7,8, kar je statistično pomembna razlika ($p < 0,001$), do konca zdravljenja pa na 3,2 ($p < 0,001$ v primerjavi s pregledom ob vključitvi; diagram 5). Do največjega izboljšanja anksioznosti je prišlo v prvih dveh tednih zdravljenja z mirtazapinom. Faktor I lestvice HAM-D se je med celotno raziskavo zmanjšal za 64,4 %, od tega za polovico v prvih dveh tednih in za polovico v preostalih šestih tednih raziskave.

Dodatna analiza je rezultate potrdila: povprečni rezultat faktorja I lestvice HAM-D ob vključitvi je bil 8,8, pri prvem pregledu 7,4 in pri zadnjem 3,1.

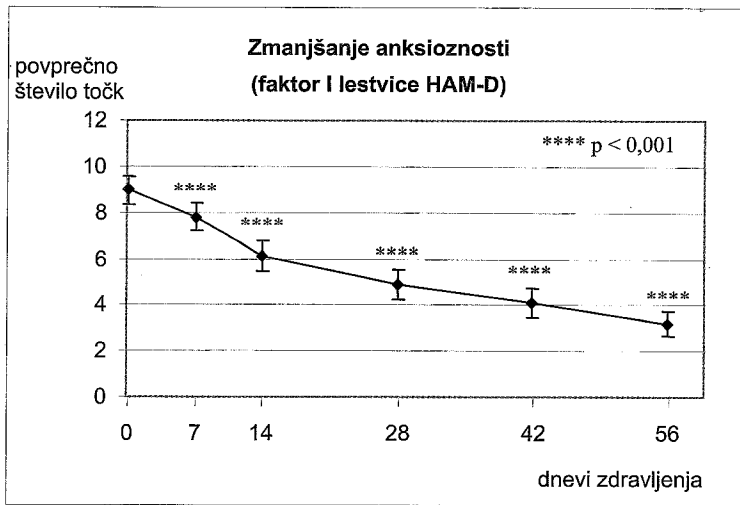


Diagram 5: Zmanjšanje anksioznosti (faktor I lestvice HAM-D – anksioznost/somatizacija). Bolniki po protokolu, N = 69.

Povprečno število točk faktorja I lestvice HAM-D (nespečnost) je bilo v analizi po protokolu pred zdravljenjem 3,6. Po enem tednu se je število točk zmanjšalo na 2,2 ($p < 0,001$), do konca raziskave pa na 0,6 točke ($p < 0,001$; diagram 6). Še izraziteje kot pri anksioznosti se je spanje najbolj izboljšalo v prvem in drugem tednu raziskave. Med začetkom in koncem raziskave se je število točk faktorja VI lestvice HAM-D zmanjšalo za 83,3 %. Že skoraj polovica izboljšanja (46,6 %) se je pokazala v prvem tednu zdravljenja, dodatnih 26,7 % v drugem in v zadnjih šestih tednih še preostalih 26,7 % (diagram 7).

Tudi dodatna analiza se po rezultatih ni bistveno razlikovala. Povprečno število točk faktorja VI lestvice HAM-D ob vključitvi je bilo 3,7, pri prvem pregledu 2,2 in pri zadnjem 0,6.

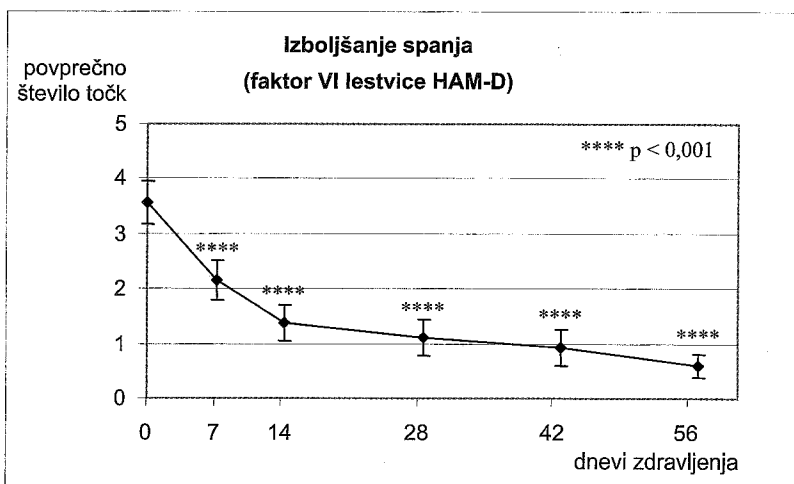


Diagram 6: Izboljšanje spanja (faktor VI lestvice HAM-D – nespečnost). Bolniki po protokolu, N = 69.

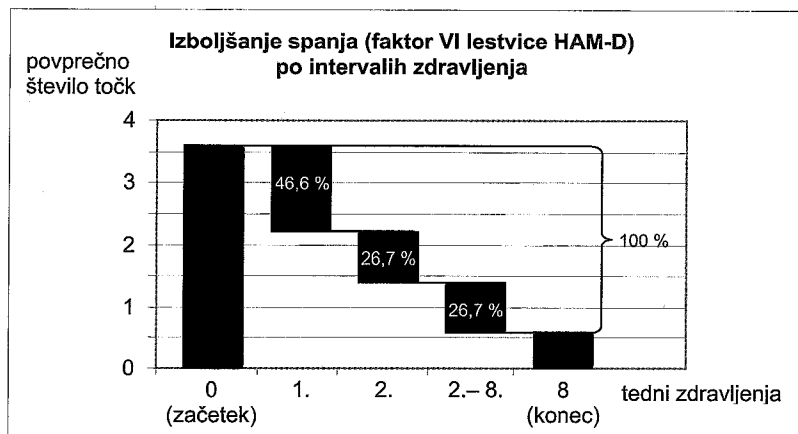


Diagram 7: Izboljšanje spanja (faktor VI lestvice HAM-D – nespečnost) po intervalih: v 1. tednu, v 2. tednu in v zadnjih 6 tednih zdravljenja. Skupno izboljšanje za 3,1 točke

Varnost

V analizo varnosti zdravljenja sta bila vključena 102 bolnika.

Pri treh bolnikih (2,9 %) so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov. Vzroki prekinitev so bili huda vrtoglavica in zaspanost pri enem bolniku (po sedmih dneh zdravljenja), huda omotica, tremor in inapetenca pri drugem bolniku (prav tako po sedmih dneh zdravljenja) in pri tretjem bolniku hude bolečine v nogah, ki so se pojavile po 49 dneh zdravljenja.

Kadar koli v času raziskave se je vsaj en neželeni učinek pojavil pri 40 bolnikih (39,2 %). Najpogosteje so se neželeni učinki pojavljali v prvem tednu zdravljenja (pri 23,5 % bolnikov), pri vsakem naslednjem pregledu je bil odstotek manjši. Pri zadnjem pregledu je imelo vsaj en neželeni učinek še 14,1 % bolnikov (diagram 8).

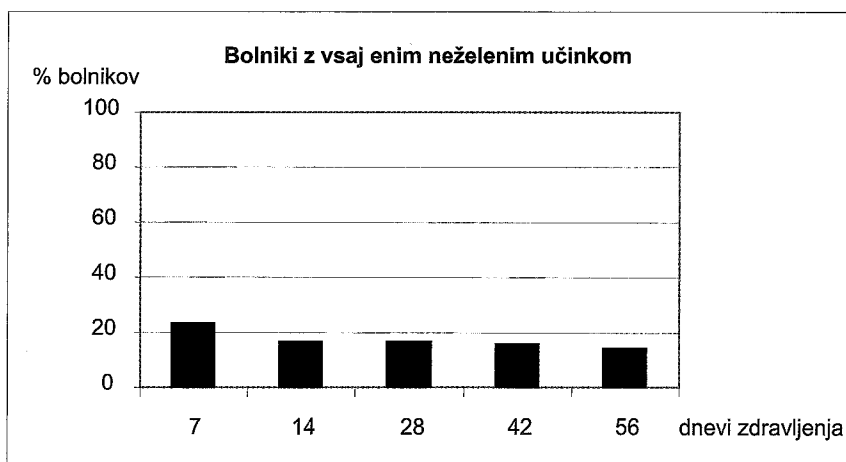


Diagram 8: Bolniki z vsaj enim neželenim učinkom. Vsi bolniki (N = 102).

Neželeni učinek	Bolniki, pri katerih se je pojavil neželeni učinek	
	število	%
povečana telesna teža	9	8,8
povečan apetit	7	6,9
omotičnost	7	6,9
zaspanost	6	5,9
vrtočlavinica	6	5,9
suha usta	4	3,9
glavobol	4	3,9
otekanje nog	4	3,9
potenje	4	3,9
zamegljen vid	3	2,9
bolečine v nogah	2	2
bruhanje	2	2
slabost	2	2
nespečnost	2	2
utrujenost	2	2
gastralgija, daljše spanje zjutraj, mravljinčenje v rokah, zaspanost čez dan, dvojni vid, epileptični napad, inapetenca, izpadanje las, izpuščaj po obrazu, jutranja utrujenost, kožne senzacije, motnje vida, palpitanje, pozabljivost, tesnoba, tremor	po 1	po 1

Tabela 1: Neželeni učinki v raziskavi. Vsi bolniki (N = 102).

Najpogostejši neželeni učinki so bili: povečana telesna teža (9 oz. 8,8 % bolnikov), omotičnost, povečan apetit (7 oz. 6,9 % bolnikov), zaspanost, suha usta, vrtočlavinica, glavobol, otekanje nog, potenje in zamegljen vid (po 3 do 6 bolnikov). Pri posameznih bolnikih so se pojavljali še bolečine v nogah, bruhanje, daljše spanje zjutraj, gastralgija, slabost, nespečnost, utrujenost, mravljinčenje v rokah, dnevna zaspanost, dvojni vid, epileptični napad, inapetenca, izpadanje las, izpuščaj po obrazu, jutranja utrujenost, kožne senzacije, motnje vida, palpitanje, pozabljivost, pretirano znojenje, sediranost, tesnoba in tremor (tabela 1).

Pri 74,8 % neželenih učinkov so preiskovalci ocenili povezavo z zdravljenjem kot »možno«, pri ostalih kot »verjetno« (22,9 %) ali »ni povezave« (2,3 %). 40,8 % neželenih učinkov je bilo ocenjenih kot »blag«, 49,2 % kot »zmeren« in 10 % kot »hud«. Pri 10 bolnikih so zaradi neželenih učinkov zmanjšali odmerek mirtazapina, pri 3 so zdravljenje prekinili, pri ostalih (87,2 %) pa so zdravljenje nadaljevali brez sprememb.

Splošna končna ocena zdravljenja

Ob koncu raziskave so preiskovalci pri 58 % bolnikov ocenili zdravljenje z mirtazapinom kot »odlično«, pri 40,6 % kot »dobro« in pri 1,4 % kot »nezadovoljivo«. Zdravljenje so ocenjevali tudi bolniki: 47,8 % jih je zdravljenje ocenilo kot »odlično«, prav toliko kot »dobro«, 4,3 % pa kot »nezadovoljivo«.

Preiskovalci so ob zaključku raziskave 34,8 % bolnikov ocenili kot »ni bolan«, 58 % kot »mejno bolan« ali »blago bolan«, 5,8 % kot »zmerno bolan« in 1,4 % kot »hudo bolan« (diagram 9).

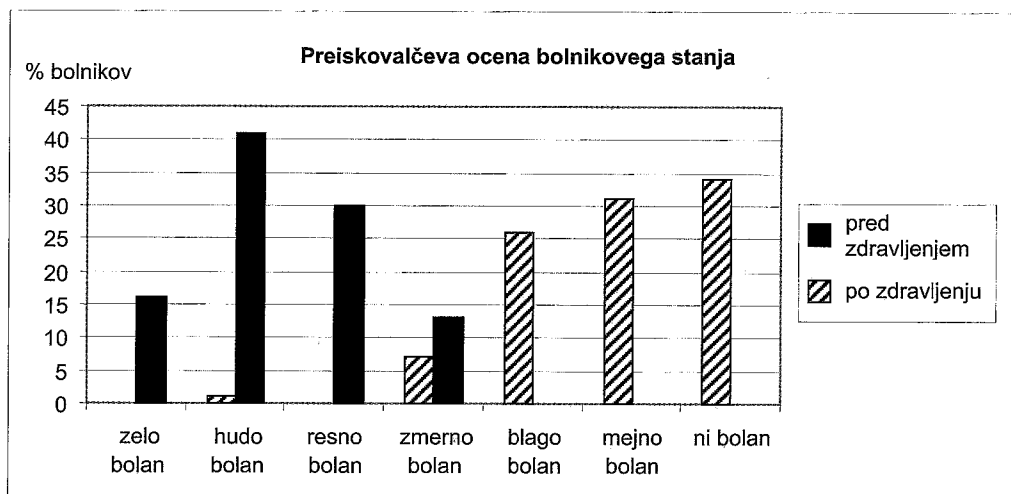


Diagram 9: Preiskovalčeva ocena bolnikovega stanja pred zdravljenjem in po njem.

RAZPRAVA

V tej raziskavi smo potrdili učinkovitost mirtazapina v zdravljenju depresije. Lahko domnevamo, da so imeli vključeni bolniki hujšo obliko depresije od povprečja populacije. Povprečno število točk na lestvici HAM-D ob vključitvi je bilo namreč 27,6; to je rezultat, ki je že ustrezal merilu za hudo depresijo v nekaterih raziskavah (HAM-D > 25) (7), skoraj pa je dosegel tudi že merilo za hudo depresijo, to je manj ali enako 28 po HAM-D (8). Poleg tega se je skoraj polovica bolnikov v času trenutne epizode depresije že neuspešno zdravila z drugim antidepresivom. Najpogostejši vzrok zamenjave tega antidepresiva z mirtazapinom je bila prav njegova neučinkovitost ali premajhna učinkovitost.

Mirtazapin je pomembno zmanjšal depresivno simptomatiko. To zmanjšanje je bilo statistično pomembno na vseh kontrolnih pregledih raziskave. Izboljšanje depresije na vseh pregledih pa ni bilo le statistično, ampak tudi klinično pomembno. Razlika dveh točk na lestvici HAM-D je bila v preteklih raziskavah ocenjena kot klinično pomembna (9), v tej raziskavi pa je razlika med bolnikovim počutjem/bolezenskim stanjem na začetku zdravljenja z mirtazapinom in ob koncu raziskave znašala 19,6 točke (zmanjšanje za 71 %).

Klinični pomen izboljšanja depresije v tej raziskavi potrjujejo tudi drugi načini merjenja. V primerjavi z začetkom zdravljenja je bilo bolezensko stanje ob koncu raziskave kar pri 90 % bolnikov ocenjeno kot izrazito ali srednje izboljšano (po lestvici CGI-i). Tako je bilo ob koncu raziskave stanje pri več kot 65 % bolnikov po lestvici CGI-s ocenjeno kot »ni bolan« ali »mejno bolan«.

Običajno in pogosto uporabljeno merilo uspešnosti zdravljenja z antidepresivom je odgovor na zdravljenje, definiran z rezultatom, ki ga pokaže primerjava lestvic in ga dobimo s primerjavo rezultatov lestvic HAM-D in/ali CGI-i. V tej raziskavi je bil odstotek bolnikov, ki so se ugodno odzvali na zdravljenje z mirtazapinom, izredno visok, ob koncu raziskave je znašal kar 97,1 %. Pri sodobnem zdravljenju depresije pa le njeno izboljšanje ni več ustrezen cilj zdravljenja. Pomembna sta remisija oz. popolna odsotnost simptomov depresije in pa okrevanje. V naši raziskavi so bila za remisijo postavljena dokaj stroga merila – rezultat 7 ali manj po HAM-D. V nekaterih dosedanjih raziskavah je za remisijo zadoščal že rezultat, manjši od 8 po HAM-D (10). Povprečno končno število točk po HAM-D je bilo v tej raziskavi 8, več kot polovica bolnikov (51,5 %) pa je dosegla remisijo (po strožjih merilih) po osmih tednih zdravljenja.

Namen raziskave pa ni bil le ugotoviti, kakšna je splošna učinkovitost mirtazapina v zdravljenju depresije. Pri številnih bolnikih z depresijo se namreč depresivnim simptomom pridružijo tudi simptomi anksioznosti. Podatki kažejo, da je pri teh bolnikih nevarnost za samomor večja, poleg tega pa jih težje uspešno zdravimo. (11) Med raziskavo je mirtazapin izboljšal simptome anksioznosti za 64,4 % (merjeno kot faktor I lestvice HAM-D).

Druga in zelo pomembna težava bolnikov z depresijo je moteno spanje. Težave s spanjem ima do 90 % bolnikov z depresijo (12) in prav izboljšanje spanja pomembno prispeva k boljšemu sodelovanju bolnikov pri zdravljenju (13). Vendar nekateri antidepresivi na začetku zdravljenja težave s spanjem še dodatno poslabšajo. (14) Pri mirtazapinu tega zaradi blokade receptorja 5-HT₂ ne pričakujemo. Z dosedanjimi raziskavami so dokazali, da mirtazapin podaljša čas in kontinuiteto spanja ter ugodno vpliva na nekatere druge parametre spanja. (14) V tej raziskavi je bil vpliv mirtazapina na spanje merjen posredno, s pomočjo faktorja VI lestvice HAM-D. Rezultati so še prepričljivejši kot pri izboljšanju anksioznosti. Ob koncu raziskave je namreč mirtazapin zmanjšal povprečni rezultat faktorja VI lestvice HAM-D kar za 83,3 %. Rezultat je še toliko pomembnejši, ker motnje spanja niso bile eno izmed vključitvenih meril pri tej raziskavi, torej lahko domnevamo, da niso bile izrazitejše kot pri splošni populaciji depresivnih bolnikov.

Posredni dokaz o učinkovitem delovanju mirtazapina na anksioznost in njegovem ugodnem vplivu na spanje je tudi podatek, da se je število bolnikov, ki so pred mirtazapinom jemali anksiolitik in/ali uspavalo, med raziskavo zmanjšalo. 35 % bolnikov, ki so ob vključitvi jemali alprazolam, in 11 % bolnikov, ki so jemali zolpidem, je med raziskavo prenehalo jemati ta dodatna zdravila. Podobno so opažali v drugih raziskavah; npr. v raziskavi pri starejših bolnikih so opažali, da bolniki, zdravljeni z mirtazapinom, manj pogosto prejemajo dodatne anksiolitike ali hipnotike (15).

Pomembna prednost mirtazapina, ki so jo izpostavili v dosedanjih raziskavah, je hitrost delovanja. Mirtazapin je že po enem tednu izboljšal depresijo v večji meri kot placebo (14). To je v skladu z najnovjšimi ugotovitvami o učinkovanju antidepresivov (15). Naša raziskava sicer ni bila kontrolirana s placebom, prav tako ni bila primarno namenjena ocenjevanju hitrosti delovanja mirtazapina, kljub temu pa potrjuje nekatere ugotovitve prej omenjenih raziskav. Statistično pomembno izboljšanje depresije (merjeno s HAM-D) je bilo doseženo že po prvem tednu zdravljenja z mirtazapinom. Ponovno je treba poudariti klinični pomen sprememb. Število točk po HAM-D se je po enem tednu zmanjšalo za več kot 5, počutje kar 29 % bolnikov je bilo v tem času po CGI-i ocenjeno kot »izrazito izboljšanje« ali »srednje izboljšanje«. Podoben podatek nam da odstotek bolnikov, pri katerih se je učinek zdravljenja z mirtazapinom pokazal že po enem tednu. Takih je bilo po enem tednu že skoraj tretjina (30,4 %). Prav odgovor na zdravljenje je pogosto uporabljeno merilo za začetek delovanja antidepresiva. (16)

Ugotovljeno podpirata tudi analizi obeh faktorjev lestvice HAM-D, torej učinkovitost glede anksioznosti in izboljšanja spanja. Polovica izboljšanja anksioznosti se je pokazala v prvih dveh tednih raziskave. Pri izboljšanju spanja je bil hiter učinek še izrazitejši: skoraj polovica izboljšanja (46,6 %) se je pokazala že v prvem tednu zdravljenja, izboljšanje v prvih dveh tednih skupaj pa je znašalo 73,3 %. Tudi pretekle raziskave so dokazovale, da je izboljšanje spanja z mirtazapinom največje prav na začetku, v prvih dneh zdravljenja (17).

Povprečni odmerek mirtazapina v tej raziskavi (35,7 mg na dan) je podoben odmerkom v dosedanjih raziskavah z mirtazapinom. Čeprav raziskave dokazujejo, da je zdravljenje z mirtazapinom varno začeti že s 30-miligramskim odmerkom (to je odmerek, ki najpogosteje zadostuje tudi v nadaljevalnem zdravljenju) (18), smo se v tej raziskavi odločili za nekoliko počasnejše titriranje odmerka, saj tako zahteva uradno registrirano odmerjanje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Mirzaten. Kljub temu so bolniki že od tretjega dneva raziskave prejemali običajno učinkovit odmerek mirtazapina, to je 30 mg na dan.

Bolniki so mirtazapin dobro prenašali. Pojavili so se najpogostejši zanj značilni neželeni učinki (19, 20, 21). Vsaj en neželeni učinek se je pojavil pri 40 bolnikih (39,2 %), vendar so le trije bolniki (2,9 %) zaradi tega prekinili zdravljenje. Neželeni učinki so bili relativno blagi, saj je 87,2 % bolnikov, ki so imeli neželene učinke, zdravljenje lahko nadaljevalo brez prilagajanja odmerkov mirtazapina. Najpogosteje so se pojavljali povečanje telesne mase, povečan apetit in zaspanost, ki so ob zdravljenju z mirtazapinom pričakovani neželeni učinki. Povprečna telesna masa bolnikov se je v naši raziskavi povečala za 2,8 kg. Tudi v drugih raziskavah so v začetnem obdobju zdravljenja opazili povečanje telesne mase, ki je bilo večje kot pri placebo, vendar manjše kot pri TCA (22). V dolgotrajnejših raziskavah se je pokazalo, da je povečanje telesne mase večje kot pri placebo le v prvih 8 do 12 tednih zdravljenja, v nadaljevanju pa je primerljivo s povečanjem pri bolnikih, ki dobivajo placebo (23). Serotoninergični neželeni učinki, značilni za SSRI (skupaj z venlafaksinom), so se pri zdravljenju z mirtazapinom pojavljali le pri posameznih bolnikih, kar je glede na farmakološke značilnosti mirtazapina tudi pričakovano.

Kot pri številnih drugih antidepresivih je tudi za mirtazapin značilno, da se neželeni učinki pojavljajo predvsem na začetku zdravljenja, kasneje pa se njihova pogostost zmanjšuje. V tej raziskavi se je število bolnikov z vsaj enim neželenim učinkom zmanjšalo z 39,2 % pri prvem pregledu na 14,1 % na koncu raziskave.

V raziskavi smo želeli ugotoviti, kakšno je splošno zadovoljstvo bolnikov in tudi preiskovalcev pri zdravljenju z mirtazapinom. Ocenjevanje je bilo popolnoma subjektivno, tako na podlagi učinkovitosti kot tudi neželenih učinkov. Rezultati so potrdili splošno zadovoljstvo tako preiskovalcev kot bolnikov, ki so zdravljenje v veliki večini ocenili kot dobro ali odlično.

Najpomembnejša pomanjkljivost te raziskave je bila vsekakor odsotnost kontrole s placebom. S placebom kontrolirane raziskave pri tako hudi depresiji ne veljajo več za etične, saj je ugoden učinek zdravljenja nedvomno že dokazan. To pa ne zmanjšuje pomena rezultatov za vsakdanjo klinično prakso, saj so dokazane ugodne značilnosti mirtazapina res izrazite. Namen raziskave prav tako ni bil spremljati nekatere specifične učinke mirtazapina (npr. vpliv na spanje, hitrost nastopa učinka), kljub temu pa tudi o tovrstnih lastnostih lahko sklepamo posredno.

ZAKLJUČEK

Mirtazapin je antidepresiv prve vrste, ki je zaradi edinstvenega farmakološkega profila primeren za zdravljenje vseh vrst depresij, še posebej pa za zdravljenje izrazito anksioznih bolnikov in bolnikov z motnjami spanja. Odlično prenašanje ga postavlja pred druge antidepresive s t. i. dvojnim učinkovanjem.

Prospektivna odprta multicentrična raziskava z mirtazapinom je potrdila njegovo veliko učinkovitost v zdravljenju depresije, posredno pa tudi ugoden vpliv na spanje in anksiolitični učinek. V raziskavi, ki sicer ni bila pripravljena z namenom, da bi ugotavljali hitrost učinkovanja mirtazapina, se je pokazalo, da proti pričakovanju zdravilo že po enem tednu zdravljenja pomembno izboljša depresijo, anksioznost in spanje; pričakovati je bilo namreč nekoliko počasnejši začetek učinkovanja (24). Zelo majhen odstotek bolnikov, ki so raziskavo prekinili zaradi neželenih učinkov, pa govori o dobrem prenašanju mirtazapina. Zato tudi ni presenetljiva zelo ugodna splošna ocena zdravljenja z mirtazapinom, ki so jo podali tako preiskovalci kot tudi bolniki.

LITERATURA

1. Healy D. The origin of antidepressants. In: Freeman H ed. A century of psychiatry. London: Mosby-Wolf medical communication 1999; 169–72.
2. Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. J Psychopharmacol 1998; 12(Suppl B): S99–S111.
3. Kent JM. SNRIs, NaSSAs, and NARIs: new agents for the treatment of depression. Lancet 2000; 355: 911–18.

4. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(4): 631–41.
5. Roose SP, Nelson JC, Salzman C, Hollander SB in sod. Open-label study of mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients in the nursing home. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(8): 737–46.
6. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GR. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541–50.
7. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L in sod. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patient with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 425–31.
8. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1):45–50.
9. Thase ME. Methodology to measure onset of action. *J Clin Psychiatry* 2001; 61(15): 18–22.
10. Van Hensbeek I, Van Oers H, Schutte AJ. Early onset of action of mirtazapine versus other new-generation antidepressants for patients in remission. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(3): S186.
11. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(8): 35–40.
12. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(17): 28–31.
13. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep. A Qualitative Review of the Literature. *Drugs* 2005; 65(7): 927–47.
14. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(4): 25–35.
15. Mitchell AJ. Two week delay in onset of action of antidepressants: new evidence. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 105–6.
16. Rojo JE, Gilbert K, Cobo J, Rodriguez-Cano E, Vellejo J. Onset of antidepressant action: a pharmacological question? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 425–33.
17. Baker RA, Schutte AJ. Onset of antidepressant efficacy in depressed patients treated with mirtazapine fast dissolving tablets versus sertraline. Poster presented at American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17 - 22, 2003, San Francisco, USA.
18. Radhakishun FS in sod. Mirtazapine effects on patients' alertness and sleep as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 531–7.
19. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13.554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17(1): 121–6.
20. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(4): 37–45.

21. Fava M, Dunner DL, Greist JH in sod. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 123–7.
22. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland Clinic J Med* 2003; 70(7): 614–23.
23. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782–8.
24. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 306–12.

MOTNJE V DELOVANJU ŠČITNICE, DEPRESIJA IN DEMENCA OPIS BOLNICE

*Peter Pregelj**

POVZETEK

Huda motnja v delovanju ščitnice je lahko podobna skoraj katerikoli psihični motnji. Pri bolnikih s hipertirozo se demenca pojavlja redkeje in v blažji obliki kot pri bolnikih s hipotirozo, vendar se lahko pri starejših bolnikih s hipertirozo pojavi v povezavi z zmedenostjo, apatijo in depresivnim razpoloženjem. Opisana je 96-letna bolnica s ponavljajočo se golšo, ki je v zadnjih letih navajala ponavljajoče se depresivne epizode, kljub temu da je bila raven ščitničnih hormonov po operaciji golše v mejah normale. Ob tem so se pri bolnici zmanjšale spoznavne sposobnosti. Po uvedbi kombinacije antidementiva in antidepresiva se je depresivna simptomatika izboljšala, nekoliko pa so se izboljšale tudi spoznavne sposobnosti.

UVOD

Klinično najpomembnejši način uravnavanja delovanja ščitnice poteka prek hipotalamo-hipofizno-ščitnične osi. Bazofilne celice adenohipofize izločajo glikoprotein TSH, ki pospešuje rast ščitnice (hipertrofijo celic), metabolizem v žlezi, sintezo tiroglobulina ter vse stopnje v sintezi in izločanju ščitničnih hormonov. Motnje v delovanju omenjenega sistema privedejo do premajhnega ali pretiranega delovanja ščitnice. Hipotiroza je posledica katerekoli od različnih strukturnih ali funkcionalnih motenj, ki pripeljejo do nezadostne sinteze ščitničnih hormonov.

Nasprotno pa s pojmom hipertiroza označujemo sklop kliničnih, patofizioloških in biokemičnih ugotovitev, ki so posledica izpostavljenosti tkiv čezmernim količinam ščitničnih hormonov in sposobnosti tkiv, da na to odgovorijo. Hipertiroza je sindrom in ne bolezen, zato je pomembno, da v diagnostičnem postopku ne poskušamo samo potrditi tega stanja, ampak tudi ugotoviti vzrok in postaviti diagnozo bolezni. Zanimiva je tudi ugotovitev, da npr. pri bolnikih s hudo depresivno motnjo kognitivno-vedenjska terapija vpliva na raven ščitničnih hormonov (1).

Huda motnja v delovanju ščitnice je lahko podobna skoraj katerikoli psihični motnji. Bolniki s hipertirozidizmom, zlasti mlajši (2, 3), imajo pogosteje simptome, ki so značilni za shizofrenijo in shizoafektivne motnje (4). Demenca se pri bolnikih s hipertirozo pojavlja redkeje in v blažji obliki kot pri bolnikih s hipotirozo (2), vendar se lahko pri starejših bolnikih s hipertirozo pojavi v povezavi z zmedenostjo, apatijo in depresivnim razpoloženjem (2, 3). Martin s sodelavci je pri 60 starejših bolnikih s hipertirozo ugotovil

¹ Doc. dr. Peter Pregelj, dr. med., spec. psihiater, Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje, e-naslov: peter.pregelj@psih-klinika.si

vznemirjenost (pri 58 %), demenco (pri 33 %), zmedenost (pri 18 %) ter apatijo (pri 15 %) (3). Zdravljenje hipertiroze izboljša kognitivne in psihične motnje (5, 6). Znana je tudi povezava med motnjami v delovanju ščitnice in depresijo (7).

Hipotiroidizem in hipertiroidizem uvrščajo med reverzibilne vzroke sekundarne demence (7), vendar pa je metaanaliza raziskav primerov in kontrol bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo pokazala značilno povezavo med opisanimi primeri hipotiroidizma in Alzheimerjevo boleznijo (8), kar nakazuje morebitno vlogo ščitničnih hormonov v patogenezi demence. Demenca pri pridobljeni hipotirozi je relativno redka motnja. Skupina bolnikov s to motnjo predstavlja manj kot 1 % bolnikov z demenco, medtem ko bolniki z Alzheimerjevo boleznijo predstavljajo 50–60 % (7). Vendar pa je poleg možne reverzibilnosti zanimiva primerjava pojavljanja hipotiroidizma (tudi subkliničnega) in demence. Prevalenca starejših oseb z vrednostmi TSH nad 10 mU/l v splošni populaciji (brez izražene golše) kaže precejšnjo pogostost in variabilnost od 1 do 6 %, vrednosti TSH med 5 in 10 mU/l pa so ugotovili pri 14,4 % starejših oseb (9). V novejših raziskavah so ugotovili povečano raven TSH pri 8,2 % starejših oseb brez demence (10). Številni opisi bolnikov ter serije le-teh niso vključevali oseb brez demence, zato niso mogli odgovoriti na vprašanje, ali se demenca in hipotiroidizem pojavljata skupaj pogosteje, kot bi bilo pričakovati zgolj po naključju.

Raziskave primerov in kontrol, ki bi omogočale takšno primerjavo, so se večinoma osredotočile na demenco Alzheimerjevega tipa (11–15). Šele metaanaliza, ki je združila podatke iz več raziskav, je pokazala značilno dvakrat večje tveganje za demenco Alzheimerjevega tipa pri osebah z motnjo v delovanju ščitnice (8, 16). Novejša raziskava, ki temelji na raziskavi splošne populacije starejših oseb, potrjuje zgoraj navedene ugotovitve metaanaliz, saj ugotavljajo razmerje odvisnosti (odds ratio) 3,8 (1,6–9,1 s 95-odstotnim intervalom zaupanja) za povezavo med povečanim TSH v serumu preiskovancev in demenco (10).

OPIS BOLNICE

96-letna bolnica, s ponavljajočo se golšo od 28. leta starosti, je v zadnjih letih navajala ponavljajoče se depresivne epizode, kljub temu da je bila raven ščitničnih hormonov po operaciji golše v mejah normale. Jemala je različne antidepresive in njihove kombinacije. Po jemanju citaloprama (postopno do 20 mg zjutraj) in mianserina (postopno do 30 mg zvečer) pred dvema letoma je sprva dosegla evtimijo, vendar je poročala o morečih sanjah. Po ukinitvi mianserina o njih ni več poročala. Pozneje je v bolnišnici, kjer se je zdravila zaradi telesnih težav, dobivala tudi zolpidem (5 mg zvečer). Spoznavne sposobnosti so ostajale zmanjšane tudi po izboljšanju depresije. Bolnica je tako na kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti pred letom dni dosegla 19 točk, zato je bilo uvedeno zdravljenje z memantinom (postopno do 2-krat po 10 mg). Po treh mesecih je navajala optične halucinacije, do katerih pa je bila delno kritična. Ob zamenjavi memantina z rivastigminom (sprva 2-krat po 1,5 mg) in ukinitvi zolpidema so postale redkejše. Teden dni po ukinitvi citaloprama je bolnica zanikala optične halucinacije, poročala pa je o hudi nespečnosti in ponovno znižani čustveni legi. Ponovno smo

poskusili z mianserinom (postopno do 30 mg zvečer), vendar je bolnica takoj po uvedbi poročala o morečih sanjah, ki so izginile po ukinitvi mianserina in uvedbi klometiazola (200 mg zvečer). Njeno stanje je bilo nato nekaj mesecev stabilno, odmerke rivastigmina smo postopno povečevali do 12 mg na dan v dveh odmerkih. Nekaj mesecev zatem je poročala o stopnjevanju nespečnosti in ponovnem poglobljanju depresije. Navajala je tudi anksioznost. Na kratki različici geriatrične lestvice za oceno depresivnosti (GDS 15) je ob uvedbi mirtazapina dosegla 11 točk od 15, kar kaže izrazito depresijo. Sprva je teden dni jemala 15 mg mirtazapina zvečer, nato pa 30 mg. Mesec dni po uvedbi mirtazapina je poročala o ureditvi spanja in izboljšanju depresivne simptomatike. Na kratki različici geriatrične lestvice za oceno depresivnosti (GDS 15) je dosegla 6 točk, kar ustreza blagi depresiji. Nakazano je bilo tudi izboljšanje spoznavnih sposobnosti. Na kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti je bolnica dosegla 21 točk.

RAZPRAVLJANJE

Pri opisani bolnici gre za prepletanje motenj v delovanju ščitnice, ki je bila ustrezno pozdravljena, in zmanjšanje spoznavnih sposobnosti v sklopu demence in razvoja depresivne simptomatike. Potek motenj so občasno zapletale optične halucinacije, ki so bile morda povezane s predpisano psihofarmakoterapijo, saj so po spremembi farmakoterapije izginile. Poleg tega je v klinični sliki izstopala nespečnost. Po uvedbi kombinacije antidementiva in antidepresiva se je depresivna simptomatika pri bolnici izboljšala, nakazovalo pa se je tudi izboljšanje spoznavnih sposobnosti. Tudi v obdobju enega leta so spoznavne sposobnosti ostale na enaki ravni (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti je pokazal 19 točk, leto dni pozneje pa 21).

LITERATURA

1. Joffe R, Segal Z, Singer W. Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy for major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153: 411–13.
2. Leigh H, Kramer SI. The psychiatric manifestations of endocrine disease. *Adv Intern Med*. 1984; 29: 413–45.
3. Martin FI, Deam DR. Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. 1996; 164: 200–3.
4. Brownlie BE, Rae AM, Walshe JW, Wells JE. Psychoses associated with thyrotoxico. 2000;142: 438–44.
5. MacCrimmon DJ, Wallace JE, Goldberg WM, Streiner DL. Emotional disturbance and cognitive deficits in hyperthyroidism. 1979; 41: 331–40.
6. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, Arruda JE, Prohaska ML, Prange AJ. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. 1996; 8: 181–5.
7. Kaplan. H.I. , Sadock BJ. 1997. Dementia. Synopsis of psychiatry. eighth edition ed., Kaplan. H.I. , and B. J. Sadock, 328–45. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

8. Breteler MM, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, . 1991. Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re- analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. 20 Suppl 2: S36–S42.
9. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. 1979; 242: 247–50.
10. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. 1996; 40: 714–25.
11. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, Bracco L, Lippi A, Gandolfo C, Bino G, . 1986. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case- control study of an Italian population. 36: 922–31.
12. Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. 1984; 15: 335–41.
13. Chandra V, Philipose V, Bell PA, Lazaroff A, Schoenberg BS. Case-control study of late onset »probable Alzheimer's disease«. 1987; 37: 1295–300.
14. Kokmen E. The EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies of Alzheimer's disease: implications for clinical research and practice. 1991; 20 Suppl 2: S65–S67.
15. Yoshimasu F, Kokmen E, Hay ID, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. The association between Alzheimer's disease and thyroid disease in Rochester, Minnesota. 1991; 41: 1745–1747.
16. Katzman R. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease. Clinical Neuroscience 1993; 1: 165–170.

MIRTAZAPIN: OD MEHANIZMA DELOVANJA DO KLINIČNE PRAKSE

*Vojko Rebolj**

POVZETEK

Mirtazapin je novejši antidepresiv z edinstvenim mehanizmom delovanja, zaradi katerega je njegov klinični profil drugačen od profila večine drugih antidepresivov. Dvojnemu delovanju mirtazapina pripisujejo hitrejši začetek delovanja, večjo učinkovitost pri zdravljenju hudih depresij in doseganju remisije ter večjo učinkovitost proti telesnim simptomom depresije. Zaradi selektivnega serotoninskega delovanja mirtazapin ne povzroča neželenih učinkov, ki so tipični za serotoninske antidepresive; s tem sta povezana tudi ugoden in hiter učinek mirtazapina na spanje ter izrazit anksiolitični učinek. Neposredno so z mehanizmom delovanja povezani tudi neželeni učinki mirtazapina: povečanje apetita in telesne teže ter sedacija v začetku zdravljenja. Tudi ti neželeni učinki dajejo mirtazapinu posebno mesto v klinični praksi, saj jih pri nekaterih bolnikih lahko koristno izkoristimo.

MEHANIZEM DELOVANJA MIRTAZAPINA

Mirtazapin je α_2 -antagonist s centralnim delovanjem, ki poveča noradrenergični in serotoninergični prenos. Mirtazapin torej ne zavira ponovnega privzema monoaminskih nevrottransmitterjev kot večina drugih antidepresivov (SSRI, venlafaksin, duloksetin, večina TCA), ampak povečuje sproščanje nevrottransmitterjev v sinaptično špranjo.

Kako torej deluje mirtazapin? Noradrenalin prek presinaptičnih α_2 -avtoceptorjev zavira svoje lastno sproščanje, poleg tega pa zavira tudi sproščanje serotonina prek presinaptičnih heteroreceptorjev α_2 na serotoninergičnih nevronih (slika 1). Mirtazapin kot α_2 -antagonist blokira adrenergične avtoceptorje in s tem preprečuje zaviranje sproščanja noradrenalina, torej dezinhibira noradrenergične nevrone. Z blokado α_2 heteroreceptorjev na serotoninergičnih nevronih pa na enak način preprečuje zaviranje sproščanja serotonina. Posledica je povečano sproščanje tako serotonina kot noradrenalina (slika 2).

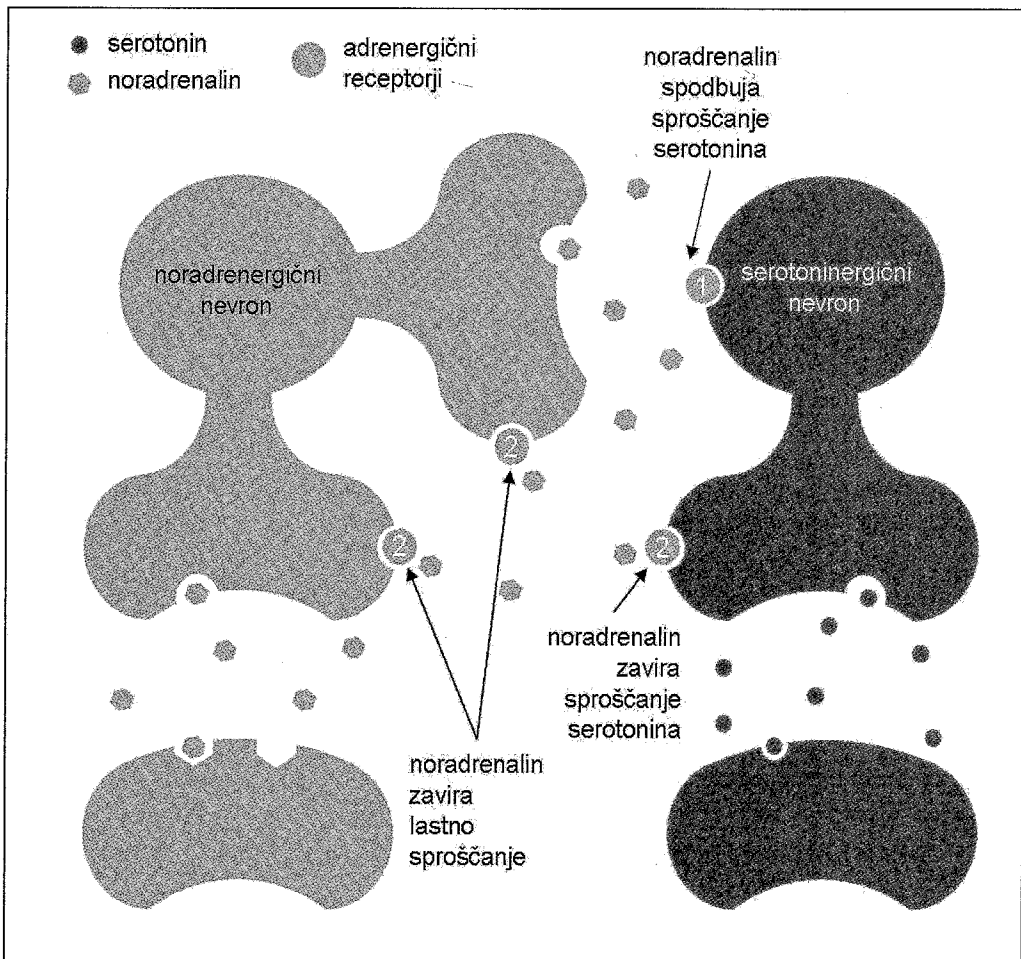
To pa ni edini mehanizem povečevanja serotoninergičnega prenosa. Noradrenergični nevroni namreč prek α_1 postsinaptičnih receptorjev aktivirajo serotoninergične nevrone (slika 1). Mirtazapin z dezinhibicijo noradrenergičnih nevronov poveča stimulacijo α_1 receptorjev in tako posredno še dodatno povečuje aktivnost serotoninergičnih nevronov (slika 2).

Mirtazapin je tako antidepresiv z dvojnim delovanjem, saj povečuje sproščanje tako serotonina kot tudi noradrenalina. Vendar pa je tudi vpliv mirtazapina na serotoninski

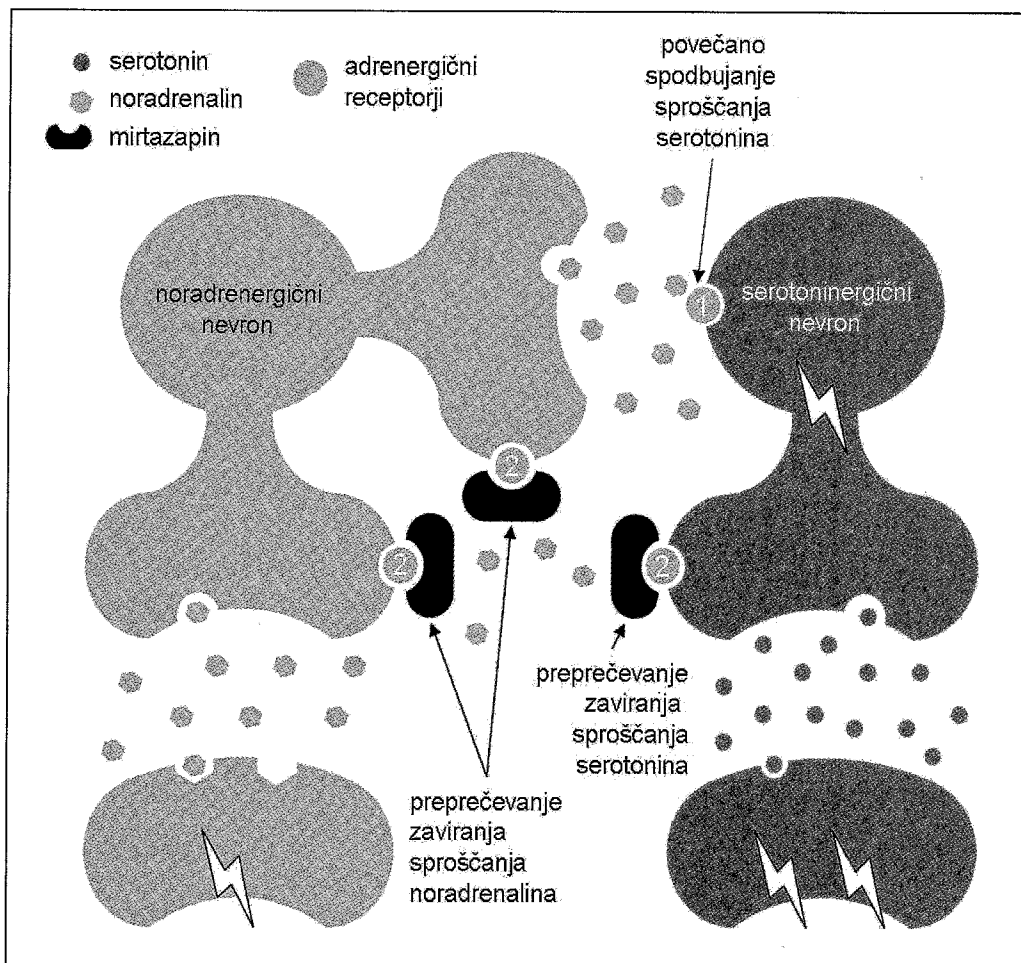
* Vojko Rebolj, dr. med., Krka, d. d., Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana. E-naslov: vojko.rebolj@krka.biz.

sistem dvojen in sinergističen. Edinstven, toda nekoliko zapletenejši mehanizem delovanja mirtazapina si najlaže zapomnimo kot »1, 2, 3«: en receptor (α_2), dva neurotransmitterja (serotonin in noradrenalin) in tri »mesta delovanja« (dve na serotoninergičnem nevronu, eno na noradrenergičnem nevronu).

Slika 1: Poenostavljeni shematski prikaz povezave serotoninergičnega in noradrenergičnega sistema.



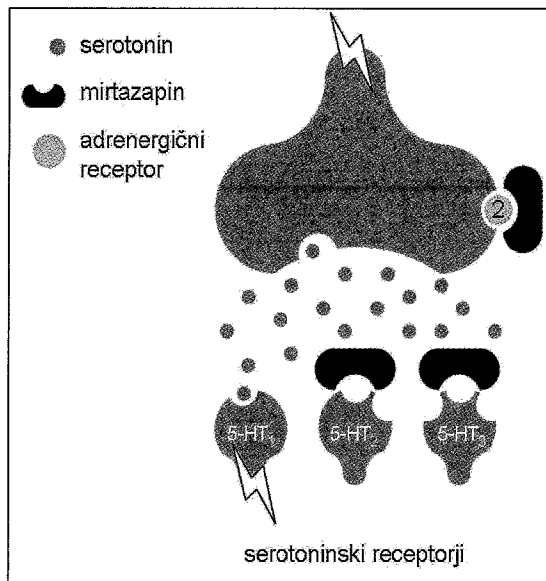
Slika 2: Poenostavljeni shematski prikaz delovanja mirtazapina



Mirtazapin pa ni le α_2 -antagonist, ampak ima afiniteto tudi do drugih receptorjev. Deluje namreč kot antagonist serotonergičnih (5-HT) receptorjev 2 in 3 ter histaminskih receptorjev H1. Zaradi te afinitete je klinični profil mirtazapina drugačen, kot bi ga pričakovali od antidepresiva, ki deluje na serotonin.

Zaradi blokade receptorjev 5-HT₂ in 5-HT₃ povečan serotoninski prenos poteka le prek prostih receptorjev, tj. receptorjev 5-HT₁ (slika 3). Tako sta ohranjena antidepresivni in anksiolitični učinek, ne pojavljajo pa se nekateri tipični serotoninski neželeni učinki. Blokada 5-HT₂ preprečuje spolne motnje, blokada 5-HT₃ pa preprečuje slabost in druge prebavne težave. Zaradi blokade 5-HT₂ pa mirtazapin tudi specifično izboljšuje spanje in deluje dodatno anksiolitično. Blokada receptorjev 5-HT₂ in blokada H₁-receptorjev pa povzročata najbolj tipične neželene učinke mirtazapina: povečanje apetita in telesne teže ter sedacijo na začetku zdravljenja. (1)

Slika 3: Poenostavljeni shematski prikaz selektivnega serotoninskega delovanja mirtazapina



V delovanju mirtazapina sta pomembni obe enantiomeri

V zadnjem času se veliko govori o pomenu enantiomer v delovanju antidepresivov in tudi nekaterih drugih zdravil. Očitna je tendenca k razvoju zdravil z eno samo enantiomero (npr. escitalopram). Zato je še toliko bolj zanimivo, da sta za učinke mirtazapina pomembni obe enantiomeri. Obe prispevata k njegovemu antidepresivnemu delovanju, enantiomera L(+) z blokado receptorjev α_2 in 5-HT₂ in enantiomera D(-) z blokado receptorjev 5-HT₃.

FARMAKOKINETIKA IN METABOLIZEM MIRTAZAPINA

Mirtazapin se po peroralnem jemanju hitro in dobro absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže približno v dveh urah. Na serumske beljakovine se ga veže približno 85 %. Srednja razpolovna doba izločanja traja 20 do 40 ur, kar omogoča jemanje zdravila enkrat na dan. Stacionarno stanje dosežemo po 3 do 4 dneh, nato ni nadaljnje akumulacije zdravila. Farmakokinetika mirtazapina je pri zdravljenju s priporočenimi odmerki linearna. Mirtazapin se obsežno presnavlja, aktivnost presnovkov pa ni klinično pomembna. Mirtazapin in njegovi presnovki se izločajo s sečem (85 %) in z blatom; v štirih dneh se izloči skoraj ves mirtazapin. Izločanje mirtazapina je lahko upočasnjeno pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro. (2)

Odmerjanje mirtazapina

Priporočen začetni odmerek mirtazapina je 15 mg na dan, po nekaj dneh pa odmerek

povečamo na 30 mg na dan. Raziskava z mirtazapinom pa je pokazala, da neželeni učinki niso pogostejši ali izrazitejši, če bolnike že od začetka zdravimo s 30 mg na dan. Dodatno so pri bolnikih, zdravljenih z večjim odmerkom, že od začetka opazili izrazitejše izboljšanje spanja. (3) Odmerek po 30 mg na dan pri večini bolnikov zadostuje tudi za nadaljevanje zdravljenja, po potrebi pa ga lahko povečamo do 45 mg na dan, kar je tudi največji priporočeni odmerek. V kliničnih raziskavah pa so varno uporabili tudi 60 mg mirtazapina (4, 5, 6, 7) ali celo 90 mg dnevno (8).

KLINIČNI PROFIL MIRTAZAPINA

Klinična učinkovitost mirtazapina v zdravljenju depresije je bila dokazana v številnih raziskavah, tako v primerjavi s placebom kot z drugimi antidepresivi. (2)

Potrjena je bila tudi učinkovitost v dolgotrajnem zdravljenju depresije. Bolnike, ki so odgovorili na 6-tedensko zdravljenje, so spremljali še nadaljnjih 20 tednov zdravljenja z mirtazapinom. Pomembno manj bolnikov, zdravljenih z mirtazapinom, je doživelo relaps depresije v primerjavi s placebom. (9) Učinkovitost mirtazapina v preprečevanju ponovitev depresije so dokazali tudi v drugi raziskavi. Bolnike, ki so remisijo dosegli v osmih do 12 tednih zdravljenja z mirtazapinom, so zdravili in spremljali še 40 tednov. Zdravljenje z mirtazapinom je pogostost relapsa depresije več kot prepolovilo (43,8 % pri placebo, 19,7 % pri mirtazapinu). (10)

Hitrost delovanja mirtazapina

Meta analiza raziskav, s katerimi so primerjali zdravljenje z mirtazapinom in s placebom, je pokazala, da mirtazapin učinkoviteje od placeba izboljša depresijo že v prvem tednu zdravljenja. (11) Številne dvojno slepe raziskave so pokazale hitrejši nastop učinka mirtazapina tudi v primerjavi z drugimi antidepresivi, predvsem iz razreda SSRI: paroksetinom (12), citalopramom (13), fluoksetinom (14) in sertralinom (15). To so potrdile tudi meta analize v zadnjih letih, ki so pokazale pomembno prednost mirtazapina. (16, 17, 18) Čeprav ni kriterijev za zgodnejši začetek delovanja antidepresiva, ki bi bili splošno sprejeti, je zanimivo, da prav v nobeni meta analizi mirtazapin ni imel počasnejšega začetka delovanja kot SSRI. Razlag za hitrejši začetek delovanja mirtazapina je več. Možno bi bilo, da so za hitrejši začetek delovanja odgovorni le specifični učinki mirtazapina na izboljšanje spanja in apetita. Toda, tudi analize, ki so izključile vpliv teh dveh dejavnikov, so potrdile hitrejše delovanje. Hitrejši nastop učinka mirtazapina je tako verjetno povezan z njegovim dvojnim in sinergističnim delovanjem. (19)

Učinkovitost mirtazapina proti bolečim telesnim simptomom in doseganje remisije

Sedanji diagnostični kriteriji za depresijo poudarjajo predvsem psihične simptome in le nekatere telesne. Predvsem v splošni praksi pa večina bolnikov bolj poudarja različne telesne simptome, psihičnih pa pogosto niti ne navaja. (20) V obsežni raziskavi Svetovne zdravstvene organizacije je kar 69 % depresivnih bolnikov navajalo kot razlog za obisk zdravnika *izključno* telesne simptome. (21) Najpogostejši telesni simptomi depresije so

povezani z bolečino (npr. v križu, mišicah, trebuhu, prsnem košu ...), to so t. i. boleči telesni simptomi (painful physical symptoms). (22)

Telesni simptomi so pri depresiji izredno pomembni. Dokazali so, da boleči telesni simptomi podaljšujejo trajanje depresije in so lahko celo povezani s pogostejšimi samomorilnimi mislimi. (23) Telesni simptomi po eni strani prikrivajo depresijo in vodijo v številne nepotrebne preiskave, po drugi strani pa tudi otežujejo zdravljenje. Odprava bolečih telesnih simptomov namreč pogosto ni med cilji zdravljenja, saj so ti simptomi velikokrat napačno pripisani telesnim boleznim in ne depresiji. Le izboljšanje psihičnih simptomov depresije pusti bolniku residualne telesne simptome, ti pa povečajo tveganje za relaps ali kronični potek depresije. (20, 24) Vsakršno izboljšanje, ki ni popolna remisija, bi zato morali ocenjevati kot neuspeh zdravljenja. (24) Telesnim simptomom depresije je zato treba pri zdravljenju posvetiti prav tako pozornost kot psihičnim simptomom. V želji, da bi dosegli remisijo depresije, je treba psihične in boleče telesne simptome zdraviti skupaj.

Povezava med različnimi bolečimi telesnimi simptomi in depresijo pa ni le klinična, ampak tudi biokemična. Depresija in bolečina si delita skupne nevrokemične poti, saj sta pri obeh vpletena prenašalca noradrenalin in serotonin. Antidepresivi, ki vplivajo tako na serotonin kot na noradrenalin, imajo teoretično najboljšo možnost, da v okviru depresije vplivajo na izboljšanje bolečih telesnih simptomov. Dokazov za to je dovolj že v kliničnih raziskavah. Dokazano je, da je jakost bolečin pred začetkom zdravljenja depresije močan napovedni dejavnik neuspeha zdravljenja z nekaterimi SSRI-antidepresivi. (22) TCA in zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) so v zdravljenju teh simptomov učinkovitejši od SSRI, vendar zaradi številnih neželenih učinkov niso primerni za široko uporabo. (25) Bistveno varnejši od TCA so novejši antidepresivi z dvojnimi delovanjem (mirtazapin, venlafaksin, duloksetin), ki prav tako učinkoviteje od SSRI izboljšujejo boleče telesne simptome depresije in več bolnikov pozdravijo do remisije. (24, 25) Mirtazapin je dokazal večjo učinkovitost pri doseganju remisije v primerjavi z SSRI (26, 27), ter primerljivo z venlafaksinom (28). Posredno pa o učinkovitosti mirtazapina proti bolečinskemu simptomom govorijo tudi raziskave, v katerih so spremljali zdravljenje drugih boleznih. Pri bolnikih s kronični bolečini pridruženo depresijo mirtazapin ni le izboljšal depresije, ampak je tudi zmanjšal bolečino. (29) Tudi pri bolnikih z rakom in blago depresijo je mirtazapin poleg depresije izboljšal številne simptome, tudi simptome bolečine. (30) Mirtazapin je izboljšal simptome fibromialgije (31), kot učinkovit pa se je izkazal tudi v preprečevanju kroničnega tenzijskega glavobola (32). Dokazano je, da mirtazapin bolnike v remisiji tudi vzdržuje, saj je zmanjšal v 40-tedenski raziskavi tveganje za relaps več kot za polovico, v primerjavi s placebom. (10)

Vpliv mirtazapina na spanje

Številni antidepresivi vplivajo na arhitekturo spanja. Tako pri depresivnih bolnikih kot tudi pri zdravih prostovoljcih večina antidepresivov skrajša celotni čas REM-faze spanja in podaljša čas do nastopa REM-faze spanja. Največji vpliv na REM-fazo spanja imajo antidepresivi, ki zavirajo privzem serotonina ali zavirajo njegov metabolizem. Negativen učinek na spanje je najverjetneje povezan s stimulacijo 5-HT₂ receptorjev.

Ti učinki na spanje so izraziti predvsem na začetku zdravljenja z antidepresivi. Po 3 do 4 tednih zdravljenja se izboljšajo tako objektivna merila za spanje kot tudi subjektivni občutek bolnikov. (33)

Nekateri bolniki pa potrebujejo hitrejšo izboljšanje spanja. To so predvsem tisti, ki jim slabo spanje povzroča izrazite težave; pa tudi pri drugih lahko hitro izboljšanje spanja olajša sodelovanje v zdravljenju. Mirtazapin blokira 5-HT₂ receptorje (prav tako nefazodon, ki v Sloveniji ni registriran). Zato mirtazapin pričakovano nima negativnih učinkov na REM-fazo spanja ter izboljša kontinuiteto spanja v akutnem in kroničnem zdravljenju. (33, tabeli 1 in 2) Mirtazapin skrajša čas uspavanja ter poveča učinkovitost spanja; ti učinki so primerljivi z učinki hipnotikov, kot sta zaleplon in zolpidem. (34) Učinke mirtazapina na spanje potrjujejo tudi subjektivne ocene spanja bolnikov v raziskavah: bolniki so po mirtazapinu lažje in hitreje zaspali, lahko so spali dalj časa in se ponoči tudi manj prebujali. (35, 36)

Tabela 1: Akutni učinki (1 do 2 noči) antidepresivov na spanje depresivnih bolnikov ali zdravih prostovoljcev (prilagojeno po 33).

antidepresiv	skrajša celotni čas REM-faze spanja	podaljša čas do nastopa REM-faze spanja	vpliv na kontinuiteto spanja
mirtazapin	–	–	↑
SSRI (fluoksetin)*	+ / –	+ / –	↓
SSRI (paroksetin, citalopram, sertralin, fluvoksamin)	++	++	↓
venlafaksin*	++	++	↓
TCA (imipramin, klomipramin)	+++	+++	↓
TCA (amitriptilin, dosulepin)	+	++	–
moklobemid	– / +	+	–
mianserin	+	+	↑

* Pri zdravih prostovoljcih. Podatkov za depresivne bolnike ni.

Tabela 2: Kronični učinki (> 21 noči) antidepresivov na spanje depresivnih bolnikov ali zdravih prostovoljcev (prilagojeno po 33).

antidepresiv	skrajša celotni čas REM faze spanja	podaljša čas do nastopa REM spanja	vpliv na kontinuiteto spanja
mirtazapin	-	+ / -	↑
SSRI (fluoksetin)	+	+	↓
SSRI (paroksetin, citalopram, sertralini, fluvoksamin)	++	++	-
venlafaksin	ni podatkov	ni podatkov	ni podatkov
TCA (imipramin, klomipramin)	+	++	-
TCA (amitriptilin, dosulepin)	+	++	↑
moklobemid	-	+	-
mianserin	+	+	↑

vpliv na spanje	pozitiven	negativen	nevtralen
-----------------	-----------	-----------	-----------

Mirtazapin kot dodatek drugim antidepresivom

Vzrokov za kombiniranje antidepresivov je več. V nedavni raziskavi v Španiji so psihiatri kot vzrok kombiniranja najpogosteje navajali povečanje učinkovitosti prvega antidepresiva, hitrejši učinek kombinacije ali pa zmanjševanje neželenih učinkov. Skoraj 60 % vprašanih psihiatrov kombinacijo dveh antidepresivov uporablja kot naslednjo možnost zdravljenja po neuspešnem zdravljenju s prvim antidepresivom. (37)

Pri kombiniranju antidepresivov je treba misliti na mehanizme delovanja izbranih zdravil. Smiselne so kombinacije tistih antidepresivov, katerih mehanizmi delovanja so različni, a se dopolnjujejo. (1) S kombinacijo dveh antidepresivov tako lahko npr. dobimo kombinacijo treh ali več mehanizmov antidepresivnega delovanja. Z dobro kombinacijo antidepresivov lahko dosežemo ne le sinergistični učinek, ampak dodatno tudi boljše prenašanje, če se neželeni učinki obeh kombiniranih zdravil med seboj izključujejo. Zaradi edinstvenega mehanizma delovanja je mirtazapin zelo primeren za kombiniranje z drugimi antidepresivi. V omenjeni španski raziskavi je bila kombinacija SSRI in mirtazapina tista, ki jo psihiatri najpogosteje uporabljajo. (37)

Kombinacija SSRI antidepresiva z mirtazapinom povečuje serotoninske aktivnosti prek treh različnih mehanizmov ter noradrenalinško aktivnost prek enega. Poleg tega se zaradi delovanja mirtazapina na serotoninske receptorje izognemo tudi nekaterim neželenim učinkom SSRI. Podobne učinke dobimo s kombinacijo mirtazapina ter venlafaksina v nizkih odmerkih. Pri kombinaciji mirtazapina in venlafaksina v višjih odmerkih pa

omenjenim mehanizmom dodamo še zaviranje privzema noradrenalina (pri odmerkih venlafaksina 150 mg na dan ali več) in celo še zaviranje privzema dopamina (pri odmerkih venlafaksina 300 mg na dan ali več). Prednosti, ki jih prinašajo take kombinacije, pa so predvsem teoretične, saj je kliničnih raziskav o varnosti in učinkovitosti kombiniranja antidepresivov malo.

Učinkovitost mirtazapina v zdravljenju anksioznih motenj

Trenutno je zdravljenje depresija edina registrirana indikacija mirtazapina v Sloveniji. Kljub temu pa obstaja precej raziskav, ki nakazujejo njegovo učinkovitost in varnost tudi pri drugih boleznih. Največ je raziskav z mirtazapinom v anksioznih motnjah.

Odprta raziskava pri bolnikih z obsesivno-kompulzivno motnjo je pokazala učinkovitost mirtazapina primerljivo s SSRI. Povprečno zmanjšanje rezultata po lestvici YBOCS (8,0 točk) po 12 tednih zdravljenja je primerljivo z rezultati v podobnih raziskavah s fluoksetinom, klomipraminom, in venlafaksinom. (38) Mirtazapin je pospešil izboljšanje obsesivno-kompulzivne motnje pri bolnikih, pri katerih so mirtazapin dodali citalopramu. (39)

V drugi 12-tedenski odprti raziskavi z mirtazapinom v zdravljenju generalizirane anksiozne motnje je 79,5 % bolnikov odgovorilo na zdravljenje, pri 41 % pa je bila dosežena remisija. V času raziskave nobeden izmed bolnikov ni potreboval dodatnega zdravljenja z benzodiazepini, kar avtorji pripisujejo farmakološkemu profilu mirtazapina. (40)

Tudi v zdravljenju drugih anksioznih motenj se je mirtazapin izkazal kot učinkovit. V primerjavi s placebom je bil mirtazapin učinkovitejši v zdravljenju post-travmatske stresne motnje (41), kar je potrdila tudi primerjalna raziskava s sertralinom (42). Primerjali so mirtazapin s fluoksetinom v dvojno slepi raziskavi zdravljenja panične motnje in ugotovili primerljivo učinkovitost obeh antidepresivov (43); izboljšanje panične motnje z mirtazapinom so opazali tudi v drugih, odprtih raziskavah (44, 45, 46). Obstajajo pa tudi predhodni pozitivni rezultati zdravljenja socialne anksiozne motnje z mirtazapinom. (47)

Uporaba mirtazapina v nevrologiji

Raziskovali so uporabo mirtazapina pri 70 bolnikih po možganski kapi. Že prvi dan po kapi so bolniki randomizirano dobili mirtazapin ali pa so ostali brez antidepresivnega zdravila. Bolniki, ki so bili brez antidepresiva, pa se je pri njih razvila depresija, so bili zdravljeni prav tako z mirtazapinom. Pri 40 % bolnikov brez antidepresiva se je razvila depresija v primerjavi z le 5,7 % bolnikov na mirtazapinu. Preračunano lahko mirtazapin prepreči 34 primerov depresije na 100 bolnikov po možganski kapi, kar govori o pomembni preventivni učinkovitosti mirtazapina. Med 16 bolniki, ki so mirtazapin prejeli šele po začetku depresije, pa je prav pri vseh prišlo do izboljšanja. Kar 15 (94 %) pa jih je doseglo remisijo depresije. (48)

Uspešno uporabo mirtazapina pri Alzheimerjevi demenci so opisali v seriji bolnikov. Bolniki so poleg demence imeli simptome depresije, anksioznosti, izgubo teže in težave s spanjem. Čeprav niso opazali izboljšanja kognicije, so se popolnoma izboljšali apetit,

spanje bolnikov in anksioznost, prav tako pa so se pomembno izboljšali depresivni simptomi kot so anhedonija, žalost in pomanjkanje energije. Izboljšanje spanja in apetita so opazili že po dveh tednih zdravljenja z mirtazapinom, izboljšanje depresije in anksioznosti pa po dveh mesecih zdravljenja. Tudi prenašanje mirtazapina je bilo dobro – pri nobenem izmed bolnikov niso opazili neželenih učinkov. (49) Kljub temu, da ni randomiziranih kontroliranih raziskav, obstaja možnost učinkovite in varne uporabe mirtazapina pri tovrstnih bolnikih.

PRENAŠANJE IN VARNOST MIRTAZAPINA

Prenašanje

Najpogostejša neželena učinka mirtazapina sta povečanje apetita in telesne teže ter sedacija v začetku zdravljenja. Oba neželena učinka sta pričakovana in sta posledica mehanizma delovanja, predvsem zaviranja serotoninskih receptorjev (5-HT₂) ter histaminskih H₁ receptorjev. Verjetnost povečanja telesne teže je pri mirtazapinu večja kot pri placebo, vendar manjša kot pri TCA kot je npr. amitriptilin. (50) Za razliko od nekaterih antipsihotikov, mirtazapin sicer lahko poveča telesno težo, vendar ne vpliva na nivo glukoze. (51) Povečanje apetita in telesne teže se pri mirtazapinu pojavlja predvsem v začetku zdravljenja. V raziskavi se je v prvih 8 – 12 tednih odprtega zdravljenja z mirtazapinom povprečna telesna teža povečala za 2,5 kg. V 40 tednih nadaljevalnega zdravljenja pa se je telesna teža povečala za 1,4 kg. Če telesna teža ne predstavlja problema v začetku zdravljenja, je zelo majhna verjetnost, da bo povečanje telesne teže problem kasneje v zdravljenju. (52)

Tudi zaspanost podnevi oz. sedacija se pri mirtazapinu pojavlja predvsem v prvem tednu zdravljenja, po nekaj dnevih pa sedativni učinek izzveni. (35) To je potrdila tudi primerjalna raziskava mirtazapina s placebo in escitalopramom. V njej so preučevali vpliv na psihomotorične sposobnosti zdravih prostovoljcev v 15 dneh jemanja zdravil in placebo. Le pri prvem testu po dveh dneh jemanja je mirtazapin v povprečju zmanjšal psihomotorične sposobnosti preiskovancev bolj kot escitalopram ali placebo. Pri naslednjem testu po devetih dneh pa med zdravili in placebo ni bilo več nikakršnih razlik. (53)

Vsi trije neželeni učinki mirtazapina (povečanje apetita, telesne teže in sedacija) pa pri številnih bolnikih niso tudi dejansko neželeni. Lahko jih namreč s pridom izkoristimo pri bolnikih, ki imajo izrazito zmanjšan apetit in telesno težo, zaradi depresije ali pa zaradi drugih bolezni in stanj, kot je npr. demenca. Tudi sedacija je v začetku zdravljenja pri izrazito nemirnih bolnikih pogosto zaželen učinek.

Zaradi specifičnih farmakoloških učinkov (blokada receptorjev 5-HT₂ in 3) za mirtazapin niso značilni serotoninski neželeni učinki, npr. gastrointestinalne težave in spolne motnje, ki so pogosti pri SSRI, venlafaksinu in duloksetinu ter tudi pri TCA. (54) V raziskavi, kjer so primerjali mirtazapin s paroksetinom, mirtazapin ni imel pomembnih učinkov na spolne funkcije, medtem ko je paroksetin pomembno upočasnil ejakulacijo in doseganje orgazma pri moških. (55) Mirtazapin tako priporočajo kot zdravilo prve

izbire pri bolnikih, ki zaradi neželenih učinkov na spolne funkcije, ne prenašajo katerega izmed omenjenih antidepressivov. (56, 57, 58) Kot je bilo že omenjeno, mirtazapin lahko celo prepreči ali odpravi spolne motnje, ki so se pojavile kot neželeni učinek SSRI antidepressivov. (59)

Mirtazapin nima pomembnih učinkov na krvni tlak ali ostale parametre srčno-žilnega sistema. (60)

Varnost

V navodilih za uporabo mirtazapina je med opozorili omenjena možnost pojava depresije kostnega mozga. V prvih, predmarketinških raziskavah z mirtazapinom se je namreč pri dveh izmed 2.796 bolnikov (eden od njiju je imel Sjögrenov sindrom) razvila agranulocitoza in pri enem nevtropenija. Do leta 1999 se je z mirtazapinom zdravilo že več kot štiri milijone bolnikov, o hematoloških neželenih učinkih pa so poročali le v posameznih primerih (3,1 primera agranulocitoze na milijon bolnikov). (61) Do leta 2002 so poročali o 18 primerih agranulocitoze in štirih primerih agranulocitozi podobnih motenj, kar preračunano ustreza 1,61 primerom na 10 milijonov bolnikov, zdravljenih tri mesece. Med temi 22 bolniki jih je 20 imelo znane dejavnike tveganja za agranulocitozo. Trije od njih so umrli. (62) V veliki farmakovigilančni raziskavi v Veliki Britaniji, ki je vključila več kot 13.500 z mirtazapinom zdravljenih bolnikov, so poročali le o dveh primerih depresije kostnega mozga. In tudi v teh primerih povezanost z mirtazapinom ni bila dokazana. (63) V drugi veliki pomarketinški raziskavi, ki je zajela več kot 200.000 bolnikov v evropskih državah, niso zabeležili nobenega primera simptomatske nevtropenije. (64) Tveganje za hematološke neželene učinke je torej primerljivo z drugimi antidepressivi (65), spremljanje krvne slike pa pri jemanju mirtazapina ni potrebno.

Varnost pri prevelikem odmerjanju je še posebej pomembna pri ambulantnem zdravljenju depresije. Izkušnje so dobre, saj preveliki odmerki mirtazapina nimajo pomembnih učinkov na srčno-žilni sistem in prav tako ne delujejo prokonvulzivno, za razliko od npr. citaloprama. (66) Odmerki mirtazapina, 10- do 30-krat večji od največjega priporočenega, niso povzročili nikakršnih resnih zapletov pri šestih bolnikih, prav tako odmerki, 30- do 50-krat večji od največjega priporočenega (pri dveh bolnikih). Bolnica je zaužila 1,68 grama mirtazapina in popolnoma okrevala po 14 urah, poročali pa so tudi o bolniku, ki je zaužil 1,8 grama mirtazapina skupaj z alkoholom in prav tako popolnoma okreval. (67) Na splošno je varnost mirtazapina pri prevelikem odmerjanju primerljiva z varnostjo SSRI. (68)

Interakcije

Mirtazapin ne vpliva na encime citokroma P₄₅₀ v jetrih, ki je najpogosteje odgovoren za interakcije med zdravili. Zato ima minimalen potencial za vpliv na farmakokinetiko drugih zdravil. V raziskavah so dokazali, da mirtazapin ne vpliva na plazemske koncentracije diazepam, risperidona, olanzapina, klozapina, litija, paroksetina in karbamazepina. Vendar pa nekatera zdravila lahko vplivajo na metabolizem mirtazapina: npr. paroksetin,

fluoksetin ali karbamazepin, kar je povezano z vplivom teh zdravil na encime citokroma P₄₅₀. (2) Zaradi farmakodinamske interakcije pa ni priporočljiva uporaba mirtazapina z zaviralci MAO, kar velja tudi za večino drugih antidepresivov.

ZAKLJUČEK: MESTO MIRTAZAPINA V ZDRAVLJENJU DEPRESIJE

Predpisovanje mirtazapina je v Sloveniji trenutno omejeno le na specialiste. Kljub temu pa je mirtazapin za širok krog bolnikov primeren kot antidepresiv prve izbire. Edinstven klinični profil mirtazapina je dobro pojasnjen tudi z mehanizmom delovanja, zato so njegovi učinki pričakovani. Mirtazapin ima vse prednosti antidepresiva z dvojnimi delovanjem, ob tem pa nima pomanjkljivosti, kot je vpliv na srčno-žilni sistem (npr. zvišanje krvnega tlaka) in ne povzroča tipičnih serotoninskih neželenih učinkov. Zato je primeren za bolnike, ki potrebujejo močan antidepresiv, ob tem pa tudi varnost za srčno-žilni sistem, ali pa za tiste, ki serotoninskih neželenih učinkov ne prenašajo. Specifični pozitivni učinek mirtazapina na spanje omogoča depresivnim bolnikom hitro izboljšanje enega izmed najbolj motečih simptomov depresije, močan anksiolitični učinek pa postavlja mirtazapin med najbolj primerna antidepresivna zdravila pri izraziti anksioznosti. Tudi neželeni učinki mirtazapina lahko koristijo bolnikom. Npr. starejšim ali dementnim bolnikom s slabim apetitom oz. zmanjšano telesno težo, ali pa izrazito nemirnim bolnikom lahko mirtazapin poleg izboljšanja depresije tudi dodatno koristi. Raziskave pa nakazujejo, da sega spekter učinkovitosti mirtazapina tudi prek meja depresije: kljub temu, da je depresija trenutno edina uradna indikacija mirtazapina v Sloveniji, lahko mirtazapin varno in učinkovito zdravi tudi nekatere anksiozne motnje. V prihodnosti lahko torej pričakujemo še širšo uporabo mirtazapina.

LITERATURA

1. Stahl SM. Newer antidepressants and mood stabilizers. In: Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Cambridge: University press, 2000; 245–95.
2. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Exp Opin Pharmacother* 2005; 6(4): 631–41.
3. Radhakishun FS et al. Mirtazapine effects on patients' alertness and sleep as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 531–7.
4. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Ibáñez A, Díaz M in sod. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20(6): 435–40.
5. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(6): 306–12.

6. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(6): 329–37.
7. Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Korsgaard S. Mirtazapine Versus Venlafaxine in Hospitalized Severely Depressed Patients With Melancholic Features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 425–31.
8. Bailer U, Praschak-Rieder N, Pezawas L, Kasper S. Mirtazapine in inpatient treatment of depressed patients. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110(18): 646–50.
9. Montgomery SA, Reimtz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13(2): 63–73.
10. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782–8.
11. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(4): 337–45.
12. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Rapid onset of therapeutic action in major depression: a comparative trial of mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2000; 69: 656–63.
13. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H in sod. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 329–37.
14. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 306–12.
15. Vester-Blokland E, Van Oers H. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus sertraline: response and remission in a prospective onset-of-action trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002; 12(Suppl 3): S186.
16. Quitkin F. Onset of action with mirtazapine appears to be more rapid than SSRIs. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 245.
17. Schutte AJ, Van Oers H. Survival analysis (Kaplan–Meier: Stassen) and pattern analysis to assess the onset of action in mirtazapine versus other new antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(Suppl 3): S187.
18. Van Hensbeek I, Van Oers H, Schutte AJ. Early onset of action of mirtazapine versus other new-generation antidepressants for patients in remission. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(Suppl 3): S187.
19. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 57–66.
20. Trivedi MH. The Link Between Depression and Physical Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(suppl 1):12–16.
21. Simon GE, Von Korff M, Piccinelli M, in sod. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341: 658–9.

22. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ in sod. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004; 66: 17–22.
23. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 39–47.
24. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry* 2004; 49(Suppl 1):10S–6S.
25. Jain R. Single-action versus dual-action antidepressants. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(suppl 1): 7–11.
26. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, in sod. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541–50.
27. Thase ME, Kremer C, Rodrigues H. Mirtazapine vs. sertraline after SSRI non-response. Results of a double-blind switch study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(suppl 3): S342.
28. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, in sod. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features . *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 425–31.
29. Freyhagen R, Muth-Selbach U, Lipfert P in sod. The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(2): 257–64.
30. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K in sod. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 442–7.
31. Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK. Effects of antidepressant mirtazapine on fibromyalgia symptoms. *Rocz Akad Med Bialmyst* 2004; 49:265–9.
32. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62:1706–11.
33. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65(7): 927–47.
34. Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, Gary EM in sod. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(10): 1224–9.
35. Radhakishun FS, van den Bos J, van der Heijden BCJM, Roes KCB, O'Hanlon JF. Mirtazapine Effects on Alertness and Sleep in Patients as Recorded by Interactive Telecommunication During Treatment With Different Dosing Regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(5):531–7.
36. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R in sod. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 2002; 46 (4): 197–201.
37. Agüera L. Physiopathology mechanisms and results of a Spanish Survey- *Eur Psychiatry* 2006; 1(Suppl 1): S51.
38. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH in sod. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 515–20.
39. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation

- of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(10): 1394–9.
40. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, Carano A in sod. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. *J Psychopharmacol* 2005; 19(5): 483–7.
 41. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD in sod. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003; 15: 188–191.
 42. Chung MY, Min KH, Jun YJ, Kim SS in sod. Efficacy and tolerability of mirtazapine and sertraline in Korean veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized open label trial. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 489–94.
 43. Ribeiro L, Busnello J V, Kauer-Sant’Anna M, in sod. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1303–7.
 44. Sarchiapone M, Amore M, De Risio S, Carli V in sod. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 35–8.
 45. Boshuisen ML, Slaap BR, Vester-Blokland ED, den Boer JA. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open label pilot study with a single-blind placebo run-in period. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(6): 363–8.
 46. Carli V, Sarchiapone M, Camardese G, Romano L in sod. Mirtazapine in the Treatment of Panic Disorder *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 661-2.
 47. Van Veen JF, Van Vliet IM, Westenberg HG. Mirtazapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 315–7.
 48. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(12): 1619–23.
 49. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1024–7.
 50. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland Clin J Med* 2003; 70(7): 614–23.
 51. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Reuchenzauner M, Lechner.Schoner T in sod. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:421–4.
 52. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782–8.
 53. Wingen M, Andersen HF, Bothmer J, Langer S in sod. Driving performance, psychomotor performance and cognitive function in healthy subjects: a comparison of escitalopram versus mirtazapine and placebo. Presented at the 17th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden, October 9 - 13, 2004.
 54. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIs, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14:175–82.
 55. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(5): 467–70.

56. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Exp Opin Pharmacother* 2005; 6(4): 631–41.
57. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Ibáñez A in sod. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 435–40.
58. Hansen S. Antidepressant choices in primary care: which to use first? *Wisconsin Med J* 2004; 103(6): 93–8.
59. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med* 2005; 73(4): 351–61.
60. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl 4): 37–45.
61. Hartmann P. Mirtazapine: A newer antidepressant. *Am Fam Physician* 1999; 1: 1–4.
62. Anon. <http://hcp.remeron.com/hcp/safetyandtolerability/safety/laboratoryvariables/index.asp?svarqvp2=0> (28.9.2006)
63. Biswas PN Wilton LV, Shakir SAW . The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17(1): 121–6.
64. Kasper S in sod. A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Safety* 1997; 17: 251–64.
65. Oyesanmi O, Kunkel EJS, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics* 1999; 40:414–21.
66. Kelly CA, Dhaun N, Laing WJ in sod. Comparative Toxicity of Citalopram and the Newer Antidepressants After Overdose. *J Toxicology* 2004; 42(1): 67–71.
67. Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado 2006.
68. Buckley NA, Faunce TA. 'Atypical' antidepressants in overdose. Clinical considerations with respect to safety. *Drug Safety* 2003; 26(8) 539–51.

POPORODNE DUŠEVNE MOTNJE

Milan Ličina¹

POVZETEK

V prispevku podajam pregled problematike poporodnih duševnih motenj s poudarkom na poporodnih depresijah. Po MKB 10 poporodne motnje niso posebej klasificirane, ampak so glede na značilnosti uvrščene med ostale motnje, ne glede na generativne dogodke. Pri specifični obravnavi poporodnih motenj pa je koristno imeti posebne klasifikacije, ki jih avtor povzema po različnih virih. Prikaže tudi kompleksnost vprašanja incidence, ki je glede na stopnjo motnje lahko zelo različna; visoka pri blago izraženih motnjah in zelo nizka pri hudih oblikah poporodnih psihoz ali depresij. Osrednje vprašanje so dejavniki, ki vplivajo na nastanek poporodnih motenj. Poleg genetskih, ginekoloških in perinatalnih dejavnikov so še posebej obdelani osebnostni in socialni dejavniki, ki imajo prav pri poporodnih motnjah pogosto pomembno vlogo. Avtor, ki že desetletja spremlja to problematiko, obogati prikaz z rezultati lastnih raziskav in s svojimi kliničnimi izkušnjami. Še posebno prihajajo te izkušnje do izraza v praktičnih napotkih za odkrivanje motenj in izbiro ustreznega zdravila za njihovo zdravljenje.

1 POPORODNE DUŠEVNE MOTNJE

Porod je eden izmed pomembnejših dogodkov v življenju ženske. Po De Barreyju (1) je to »preizkusni kamen njenega duševnega in telesnega zdravja«. Srečanje s porodnico, ki je po porodu duševno zbolela, zbuja pri zdravstvenem delavcu poseben odnos in skrb. Pogosto je mati po porodu telesno prizadeta in potrebuje počitek in poporodno nego. Težko skrbi za novorojenčka, starega nekaj dni ali nekaj tednov. Ogrožena je zaradi hudih psihopatoloških doživetij. (2)

1.1 Zgodovina spoznavanja poporodnih duševnih motenj

Hipokrat je v 4. stoletju pr. n. š. opisal žensko, ki je po rojstvu dvojčkov postala nemirna, pozneje delirantna, 17. dan po porodu pa je umrla.

Antični zdravniki tem motnjam niso pripisovali mističnega pomena, ampak so imeli zanje biološke razlage, češ da so čišča in mleko zašli v materino glavo. Mnenje antičnih zdravnikov je več stoletij veljalo za »resnico brez ugovora«.

Aristotel je menil, da mora nosečnica skrbeti za svoje telo. Ne sme biti zaskrbljena, saj bo bodoči otrok veliko prevzel od noseče matere, kot bilka iz zemlje, v kateri ima korenine. (2)

¹ Doc. dr. Milan Ličina, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje.

V 19. stoletju so bili pri proučevanju poporodnih duševnih motenj vodilni francoski psihiatri. Esquirol je 1845. leta prvi sistematično opisal poporodne duševne motnje. Marce je 1858. opisal poporodno manijo in melanholijo stanja konfuznosti po porodu ter duševne motnje v obdobju laktacije. Kot posebno enoto je opisal poporodno duševno bolezen. Magnan (1877) in Toulouse (1893) sta ugotavljala pomen dednih dejavnikov pri poporodnih duševnih motnjah (1, 2, 3).

Pozneje je primat v proučevanju poporodnih duševnih motenj prevzela nemška psihiatrija. E. Kraepelin je leta 1921 sistematično opisal poporodne in laktacijske psihoze. Proučeval je pogostost in etiološke dejavnike ter vplive stresnih dejavnikov po porodu. Grauder (1932) je poporodne duševne motnje povezoval z endokrinološkimi spremembami pri materi. Conrad (4) jih je uvrščal med simptomatske duševne motnje. Navedel je številne primere, ko se je poporodna duševna motnja pojavila po somatskih zapletih. Romer (1936) je menil, da gre pri poporodnih duševnih motnjah pogosto »za provokacijo endogene predispozicije«.

V zadnjem desetletju je naraslo število strokovnih publikacij s tega področja (5, 6).

1.2 Klasifikacija in diagnostična opredelitev poporodnih duševnih motenj

Poporodne duševne motnje so dolgo obravnavali kot posebne nozološke enote. Opisovali so »poporodno duševno bolezen« in »laktacijsko duševno bolezen«. Strokovno zanimanje je bilo usmerjeno predvsem k psihotičnim motnjam po porodu.

Poporodne psihoze kot posebna nozološka enota so bile iz 9. izdaje Mednarodne klasifikacije bolezni (SZO 1978) umaknjene predvsem zaradi prepričanja, da se psihoze, ki nastajajo po otrokovem rojstvu, ne morejo razlikovati od psihoz, ki nastajajo v drugih življenjskih obdobjih (7, 8).

Številni avtorji so opozarjali na praznino, ki je nastopila po izločitvi poporodnih psihoz iz 9. mednarodne klasifikacije bolezni. Navajali so specifične vzroke in mehanizme nastanka poporodnih duševnih motenj ter specifično preventivo in obravnavo (5, 9).

Bronchington in sod. so predlagali naslednjo razdelitev poporodnih duševnih motenj:

- puerperalna psihoza/manija, shizofrenija ali shizoafektivna psihoza, ki se začne takoj po rojstvu otroka;
- prenatalna depresija oz. depresija, ki se začne v nosečnosti;
- postnatalna depresija oz. depresija, ki se začne po porodu.

V 10. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni (10) preberemo:

F 53 Duševne in vedenjske motnje, povezane s poporodnim obdobjem (puerperijem), ki niso uvrščene drugje.

F 53.0 Blage duševne in vedenjske motnje, povezane s puerperijem, ki niso uvrščene drugje.

Depresija: postnatalna brez dodatne opredelitve (BDO), postpartalna BDO.

F 53.1 Hujše duševne in vedenjske motnje, povezane s puerperijem, ki niso uvrščene drugje.

Poporodna psihoza BDO.

F 53.8 Druge duševne in vedenjske motnje, povezane s puerperijem, ki niso uvrščene drugje.

F 53.9 Poporodna duševna motnja, neopredeljena.

1.3 Pogostost pojavljanja poporodnih duševnih motenj

Pri poporodnih duševnih motnjah (PP) se pojavljajo razlike pri navedbah o pogostosti teh motenj v povezavi z razlikami v pojmovanju. Še najbolj se ujemajo podatki o pogostosti poporodnih in laktacijskih psihoz glede na:

- število porodov in
- število sprejemov žensk s poporodnimi psihozami v psihiatrične ustanove (8, 11).

Ugotovljeno je, da se poporodna psihoza pojavi pri eni od 1000 porodnic, in to ne glede na kulturološke ali demografske razlike. Med bolnicami, sprejetimi v psihiatrične ustanove, je 2 do 5 % bolnic s poporodnimi psihozami.

Kraepelin (cit. po Jaspersu) (4, 7) navaja leta 1919 med vsemi sprejetimi bolnicami 11,7 % žensk s poporodnimi psihozami (6,9 % bolnic s poporodno in 4,8 % bolnic z laktacijsko psihozo), Vitorović (12) pa navaja letno med vsemi sprejetimi bolnicami v Psihiatrično kliniko Ljubljana, od 2 do 3 % bolnic s poporodno psihozo.

Znani so podatki za Psihiatrično kliniko Ljubljana Polje (13): leta 1950 je bilo med sprejetimi bolnicami 1,8 % bolnic s poporodnimi psihozami (oz. 2,6 % med bolnicami v generativnem obdobju), leta 1970 1,2 % med vsemi bolnicami (oz. 1,9 % med bolnicami v generativnem obdobju) in leta 1990 0,6 % med vsemi bolnicami (oz. 1,1 % med bolnicami v generativnem obdobju).

Pomanjkljivo je, da nimamo podatkov za ves slovenski prostor. Znižanje odstotka sprejetih bolnic s PP si razlagamo z izboljšanjem zunajbolnišnične oskrbe na tem področju.

Na podatek, da se je število rojstev v Republiki Sloveniji v zadnjih 25 letih praktično prepolovilo, verjetno vplivajo številni dejavniki.

1.3.1 Pogostost pojavljanja poporodne depresivnosti

V številnih raziskavah s tega področja so ugotavljali, da se depresivnost v poporodnem obdobju pojavi pri 3 do 33 % porodnic. Tako veliko razlike so posledica različnih metodoloških in diagnostičnih pristopov.

Ličina in sod. (1987) (14) so ugotovili blažjo obliko depresivnosti pri 21 % porodnic, srednjo obliko pri 9 % in hujšo obliko pri 2,5 % porodnic. Uporabili so Beckovo samoocenjevalno lestvico depresivnosti (BDI). Raziskava je potekala na Ginekološki kliniki Ljubljana.

P. Koprivnik in A. Plemenitaš (2005) (15) sta depresivnost v poporodnem obdobju ugotovila pri 21,3 % porodnic, pri 10,1 % porodnic celo hujšo obliko depresivnosti. Uporabila sta Edinburški vprašalnik za poporodno depresivnost (EPDS), ki ga na tem

področju najpogosteje uporabljajo. Raziskava je prav tako potekala na Ginekološki kliniki Ljubljana.

1.4 Biološki dejavniki, ki vplivajo na nastanek poporodnih duševnih motenj

Starost matere ob rojstvu otroka ima poleg biološkega tudi psihološki in socialni pomen. Omenjajo dve rizični skupini: mlade adolescentne matere in prvesnice, starejše od 35 let. Poudarjajo predvsem pomen biološke starosti matere ob otrokovem rojstvu.

Zdravstveno stanje bodoče matere med nosečnostjo. Visoko stopnjo anksioznosti med nosečnostjo povezujejo z nosečnostnim bruhanjem, gestozami EPH, spontanimi splavi, prematurnostjo, podaljšanimi porodi in poporodnimi zapleti v predhodni nosečnosti (17). Mnenja o povezavah med ginekološkimi zapleti med nosečnostjo in poznejšimi duševnimi motnjami po porodu se razlikujejo. Nekateri avtorji nanje opozarjajo, drugi pa ne. Veliko raziskav je povezanih s prezgodnjim porodom pred 37. tednom nosečnosti (18). Ugotavljajo povezave med pogostejšo poporodno depresivnostjo in carskim rezom, porodom z ginekološkimi pripomočki, predvsem pa opozarjajo na povezavo med poporodno depresivnostjo in ogroženostjo ali prizadetostjo otroka.

Prvorodne in mnogorodne matere in nastanek poporodnih duševnih motenj (3, 5, 9). Večina avtorjev ugotavlja, da se pri 60 do 75 % porodnic poporodne duševne motnje pojavljajo ob prvem porodu.

Družinska obremenitev z duševnimi motnjami. Poporodne duševne motnje, predvsem poporodne psihoze, so pogostejše pri ženskah, ki so družinsko obremenjene, predvsem z afektivno ali shizofrensko psihozo. Možnost pojava poporodne psihoze pri njih ocenjujejo na 20 do 25 % (9, 13).

Premorbidne duševne motnje (19). Posebno pozornost potrebujejo ženske, ki so v življenju že imele resne duševne motnje (predvsem psihoze), saj obstaja možnost ponovitve psihoze po porodu. Obstajajo jasne povezave med duševnimi motnjami med nosečnostjo (predvsem depresivnost) in duševnimi motnjami po porodu. Omenjajo t. i. nosečnostne disforije.

Povezave med poporodnimi duševnimi motnjami in duševnimi motnjami v poznejšem življenju ženske. Manična stanja po porodu so pogosto uvod v poznejše afektivne psihoze. 50 % »velikih depresij« se začne v obdobju po porodu, kot poporodne psihoze. Poporodne in laktacijske psihoze se pojavljajo v 10 do 15 % pri naslednjem porodu. Avtorji (20) poudarjajo prehod poporodnih in laktacijskih psihoz v afektivne psihoze. V ljubljanski psihiatrični kliniki ugotavljamo velik odstotek prehoda (25–33 %) v shizofrenije oz. shizoafektivne psihoze (6, 9, 11).

2 POPORODNI DEPRESIVNI SINDROM

Med poporodnimi duševnimi motnjami zavzemajo pomembno mesto poporodne depresije.

Welburn (20) opisuje depresivno mater po porodu. Preveva jo občutje, da ne more

sama poskrbeti za otroka. Čuti se nesposobna in kriva. Muči jo slaba vest, da nima dovolj rada svojega otroka. Lahko je izredno razdražljiva ali bolezensko zaskrbljena za otrokovo življenje in zdravje. Nevarnost samomora in razširjenega samomora je velika. Ni pa seveda res, da depresivna mati ne ljubi svojega otroka. Res je le, da nesrečna mati trenutno ne zmore prenašati svojega otroka in mu streči v njegovih potrebah. To trpeče bitje ima predvsem pravico do pomoči.

2.1 Klasifikacija poporodnih depresivnih stanj

2.1.1 Poporodna otožnost

Osofsky in Osofsky (21) navajata naslednja diagnostična merila za ugotavljanje poporodne otožnosti:

- začne se običajno v prvih 48 urah po porodu;
- stanje se običajno izboljša v 72 urah po začetku;
- resni simptomi so povezani s predhodnimi psihološkimi obremenitvami;
- povezana je z zmanjšano koncentracijo hormonov po porodu;
- porodnica pogosto joče, je čustveno labilna in izčrpana;
- dvomi o svojih zmožnostih, da bi opravljala vlogo matere;
- njeni čustveni odzivi niso usklajeni z objektivno situacijo.

V nosečnosti se izrazito zvišajo ravni horionskih gonadotropinov, progesterona, estrogena, kortizata androgenov, 17-ketosteroidov. Zviša se tudi raven tiroidnih hormonov. Koncentracija večine teh hormonov se v prvih treh dneh po porodu nenadoma zmanjša. Hkrati nastopijo motnje v ravnovesju elektrolitov in telesnih tekočin. Ko se vzpostavi hormonsko ravnovesje, postopoma izginejo tudi simptomi poporodne otožnosti. Avtorji navajajo, da doživi poporodno depresijo okrog 60 % žensk. Poporodna otožnost se lahko poglablja in pojavijo se simptomi poporodne depresije. Porodnica potrebuje pogovor, razlago simptomov, podporo in usmerjanje. Zdravil ne potrebuje.

2.1.2 Poporodna nevrotična depresija

Pitt (22) opisuje pri porodnicah s poporodno nevrotično depresijo brezvoljnost in potrnost, ki se slabšata proti večeru, preobčutljivost, izgubo apetita, motnje spanja, zmanjšanje spolnih želja. Izražena je pretirana skrb za otroka, ki ni v skladu z otrokovim zdravstvenim stanjem. Dvomijo vase, da so dobre matere.

Osofsky in Osofsky (21) navajata naslednja diagnostična merila za ugotavljanje poporodne nevrotične depresije:

- depresivni simptomi so povezani z materino utrujenostjo;
- simptomi postajajo bolj resni proti večeru;
- porodnica je razdražljiva, ima slab apetit, motnje spanja;
- zmanjša se njena potreba po spolnosti;

- resnost simptomov se spreminja iz dneva v dan;
- porodnica je pretirano zaskrbljena za otrokovo zdravje;
- stanje običajno nastaja dlje kot 72 ur po porodu.

Poporodno nevrotično depresijo imenujejo tudi mala poporodna depresija. Priporočajo predvsem psihoterapevtsko podporno vodenje, izobraževanje matere za materinstvo, izjemoma zdravljenje z anksiolitiki in antidepresivi.

2.1.3 Poporodna velika depresivna epizoda

Diagnostična merila (9, 21, 23) za ugotavljanje poporodne velike depresivne epizode:

- simptomi trajajo dlje kot pri poporodni nevrotični depresiji;
- izraženi so znaki depresivne psihoze;
- porodnica je depresivna in samoobtoževalno blodnjava;
- izraženi so znaki strahu in vznemirjenosti ter motnje motorične aktivnosti;
- porodnica se boji, da bi škodovala svojemu otroku;
- porodnica grozi s samomorom ali ga celo stori;
- relativno malo porodnic ima paranoide misli;
- poporodno veliko depresivno epizodo težko razlikujemo od drugih psihotičnih čustvenih motenj.

Obravnava poporodne velike depresivne epizode zahteva veliko pozornost, pravilno vrednotenje simptomov, ki se pojavljajo pri bolnici, in pravočasno ukrepanje. Zavedati se moramo, da relativno blagi simptomi vodijo v hude čustvene motnje. Nekatere bolnice je treba hospitalizirati, da jih tako zaščitimo. Poskrbeti je treba za bolničnega otroka. Pomembno je zdravljenje z antidepresivi, pri hujših oblikah je potrebna elektrokonvulzivna terapija.

2.2 Predispozicijski dejavniki, ki vplivajo na nastanek poporodnih depresij (23)

Individualne osebnostne značilnosti: privesnica, nepravilnosti v generativni dobi, dolgo obdobje neplodnosti, predepizoda poporodnih depresij.

Genetski dejavniki: prisotnost (predvsem) afektivne motnje pri bolnici ali v njeni družini.

Zakonski ali družinski dejavniki: nezaželena nosečnost, bolničino občutje, da je mož (partner) ne mara, zakonske težave, izolacija, samski stan.

Podporni dejavniki: pomanjkanje čustvene podpore moža (partnerja), sorodnikov, družbe, ekonomska pomoč.

Ginekološki in perinálni zapleti: porod s carskim rezom, porod z velikim tveganjem za nedonošenost.

2.2.1 Pomen osebnostnih dejavnikov pri poporodnih depresijah (23, 24, 2)

Poleg pomembnega odnosa do lastne matere imajo psihodinamični pomen nezavedno odklanjanje otroka, nesprejemanje ženske vloge, nerazrešeni Ojdipov kompleks, čustvena nezrelost in nesamostojnost. Po rojstvu otroka se življenje ženske spremeni. Menijo, da gre za nekakšno dozorevanje, življenjsko opredelitev, prevzemanje novih funkcij. Poudarjajo, da so za žensko zelo pomembni dobri partnerski odnosi in občutje varnosti.

Med dejavniki »dovzetnosti« za nastanek poporodne depresije navajajo (26):

- pomanjkanje zaupanja do partnerja – otrokovega očeta,
- nosečnost pri 14. letu starosti,
- smrt bolničine matere pred njenim 11. letom,
- odsotnost »toplega« doma v otroštvu,
- nizko samospoštovanje pri ženski.

Razvili so specifično psihološko razlago nastanka poporodnih depresij. Prilagodili so teorijo »depresivnega atributivnega stila« po Abramsonu (27).

2.2.2 Pomen socialnih dejavnikov pri nastanku poporodnih depresij

Paykel in sod. (28) so pri 80 % žensk, pri katerih se je razvila poporodna depresija, odkrili stresne dogodke ali neugodne razmere, kot so: zakonska nesloga, samskost, neugodno ekonomsko stanje, izguba pomembne osebe, vsiljena poroka, predhodno obdobje neplodnosti.

Kaj so ugotovili?

- Dobri partnerski odnosi so med nosečnostjo in po porodu zelo pomembni.
- Poporodna depresija je pogostejša pri neporočenih, ločenih in samskih ženskah. Povezujejo jo s pomanjkanjem socialne podpore.
- Matere z nižjo izobrazbo pogosteje zbole vajo za poporodno depresijo kot matere z višjo izobrazbo.
- Postavili so hipotezo o neposrednem zaščitnem vplivu zaposlitve. Brezposelne ženske so brez evidentnega socialnega vpliva in socialne podpore. Po drugi strani pa imajo tudi delovne preobremenitve mater z majhnimi otroki negativne učinke.

Bronchington in sod. (5) so pri 15 % žensk z depresijo med nosečnostjo in po porodu odkrili provokativne dejavnike. Med neugodnimi življenjskimi dogodki navajajo perinatalno smrt otroka, nesoglasja, telesne bolezni, finančne težave, revščino. »Depresivno dekompenzacijo« lahko sprožijo tudi neopazni obremenjujoči življenjski dogodki, če gre za kumulativne učinke ali okoliščine, ki delujejo v tem smislu.

2.3 Identifikacija poporodnih depresij (23)

Na voljo so različne ocenjevalne lestvice, ki jih lahko uporabljamo tako v zadnjem

tromesečju nosečnosti za ugotavljanje depresivnih stanj med nosečnostjo kot tudi za spremljanje nosečnice in nudenje psihoprofilaktične pomoči.

Ugotovljeno je naslednje (14):

- blaga depresivna stanja, ki se pojavijo v nosečnosti, po porodu izginejo (strah pred porodom, strah, da bi bil otrok prizadet),
- globlja depresivna stanja pa se po porodu še poglobijo.

V Sloveniji imamo sedaj EPDS (15), ki je najbolj priznan in najpogosteje uporabljen vprašalnik za ugotavljanje poporodne depresivnosti. Ta vprašalnik bi morala porodnica izpolniti ob prvem ginekološkem pregledu v šestem tednu po porodu. Porodnice, ki bi na EPDS dosegle več kot 10 točk, bi se morale pogovoriti s psihiatrom ali psihologom, izobraženim za to področje.

2.4 Vplivi poporodne depresije na otroka

Obstajajo dokazi o vplivu matrine poporodne depresije na otroka in njegov razvoj. Depresivne matere delujejo čustveno zaviralno, zavirajo otrokovo osamosvojitve ter procesa zgodnje socializacije in formiranja osebnosti (25). Nastajajo tudi težave v odnosih s partnerjem, predvsem če ni razumevaajoč oz. seznanjen s problematiko poporodnih depresij.

75 % poporodnih velikih depresivnih epizod se izboljša v prvem letu po porodu.

3 PSIHOTROPNA ZDRAVILA IN NOSEČNOST

3.1 Zdravljenje s psihotropnimi zdravili med nosečnostjo (30)

Znano je, da vsa psihotropna zdravila dobro prehajajo skozi placento in lahko plodu povzročijo škodo.

S temi težavami se srečujemo:

- če pride med nosečnostjo do duševnih motenj, ki zahtevajo zdravljenje z zdravili;
- če moramo med nosečnostjo nadaljevati zdravljenje z zdravili, ki jih je ženska zaradi duševnih motenj jemala že pred nosečnostjo.

Ženska naj bi bila v obdobju organogeneze brez psihotropnih zdravil. Če pa je tudi v tem obdobju prisotna duševna motnja, ki zahteva zdravljenje z zdravili, se odločamo za »varnejša« zdravila v manjših odmerkih in po možnosti za krajše obdobje zdravljenja. Odsvetujejo kombinacije več psihotropnih zdravil.

Pri **antipsihotikih** imamo največ izkušenj s klorpromazinom in trifluoroperazinom. Priporočajo nizkopotentne antipsihotike, vendar moramo biti pozorni na znižanje krvnega tlaka in na antiholinergične pojave. Od visokopotentnih antipsihotikov je veliko izkušenj s haloperidolom. Pogostih malformacij pri plodu niso ugotavljali. Večjih izkušenj z atipičnimi antipsihotiki ni. Če je možno, med nosečnostjo odsvetujejo uporabo antipsihotikov v depojski obliki.

Med nosečnostjo odsvetujejo zdravljenje z **antikolinergiki in antiparkinsoniki**, ker lahko škodujejo plodu oziroma povzročajo odtegnitvene simptome pri novorojenčku. °

Raziskave niso pokazale škodljivih učinkov na plod pri terapiji z **antidepresivi**. Priporočajo fluoksamin, fluoksetin, sertalin in paroksetin. Tudi pri tricikličnih antidepresivih (TCA) ni dokazov o terotogenosti. Odsvetujejo uporabo ireverzibilnih zaviralcev MAO ter mirtazapin in reboksetin.

Priporočajo previdnost pri uporabi **anksiolitikov in uspaval**. Benzodiazepine povezujejo z razcepom ustnice in mehkega neba pri novorojenčku. Opisani so odtegnitveni simptomi in drugi zapleti pri novorojenčku (mišična hipotonija, motnje dihanja, oslABLjeno sesanje idr.).

Stabilizatorji razpoloženja, kot so litijev karbonat, karbamazepin in valproat, so po ugotovitvah teratogeni in jih v prvem tromesečju nosečnosti odsvetujejo. Z uporabo litija med nosečnostjo povezujejo tveganje za nastanek srčne napake pri novorojenčku. Karbamazepin med nosečnostjo povezujejo z nastankom spine bifide pri otroku.

Pri nosečnicah, ki so odvisne od heroina, priporočajo zdravljenje z **metadonom**. Opozarjajo na dihalne stiske otrok, katerih matere so jemale metadon, ter abstinenčne pojave pri novorojenčkih.

3.2 Zdravljenje s psihotropnimi zdravili po porodu (31)

Znano je, da se psihotropna zdravila izločajo v mleku, vsaj v koncentraciji, ki ustreza približno 1 % materine plazemske koncentracije. Ne uporabljamo zdravil, ki povzročajo močno sedacijo, ali zdravil z dolgim razpolovnim časom.

Med antidepresivi imajo prednost TCA razen doksepina.

Med antipsihotiki uporabljamo haloperidol, klorpromazin, trifluperazin.

Litija, zaviralcev MAO in klopazina ne uporabljamo.

Pri dojenčku moramo preiskati jetrno in ledvično delovanje ter izključiti srčna ali nevrološka obolenja, preden se odločimo za uvedbo zdravila doječi materi oz. če je mati jemala zdravila med nosečnostjo.

Posebno pozornost je treba posvetiti prezgodaj rojenim otrokom. Ker je sistem presnove zdravil pri njih nezrel, lahko zaradi kopičenja zdravil ali njihovih presnovkov nastajajo zapleti.

Nujno je treba spremljati otroke mater, ki dojijo in jemljejo psihotropne snovi. Po zdravljenju namreč lahko pri teh otrocih nastopijo neželeni učinki, predvsem sedacija ali vznemirjenost.

Bolnicam predpisujemo zdravila, ki se jih jemlje v enkratnem dnevnom odmerku, in sicer neposredno po dojenju ali pred obdobjem dojenčkovega najdaljšega spanja.

Priporočajo najmanjše še učinkovite odmerke zdravil. Kombinacijo več psihotropnih zdravil doječim materam odsvetujejo.

Upoštevali so posamezne raziskave z majhnim številom doječih mater, ki so dobivale psihotropna zdravila.

Številni avtorji opozarjajo na še neznane učinke psihotropnih zdravil na dojenčkove možgane.

Največ raziskav je bilo narejenih s »starejšimi« zdravili – klasičnimi antipsihotiki in TCA. Kot avtor članka spadam v veliko skupino zdravnikov s »konservativnim« pristopom, ki menijo, da je za otroka in mater (predvsem, če gre za poporodno psihozo) boljše, da otroka hrani po steklenički. Tako ustavimo laktacijo in pridobimo možnost za ustrezno psihofarmakološko terapijo matere. Razumljivo je, da gre pri tem za velike etične in človeške težave. Odnos med otrokom in doječo materjo je nekaj najbolj intimnega in zdravstveni delavec v to težko posega. Toda, če gre za mater, ki je po porodu postala psihotična, resno suicidalna ali pri njej celo obstaja nevarnost razširjenega samomora, se je treba pravilno in hitro odločiti.

V Sloveniji bi potrebovali smernice o psihofarmakološki terapiji med nosečnostjo in po porodu. Skupaj bi jih morali pripraviti ginekologi in psihiatri.

Ne smemo pozabiti na blagodejni vpliv psihoterapije med nosečnostjo in po porodu, največkrat je ustrezna suportivna ali kognitivna vedenjska terapija.

Če mati po porodu zboli za psihozo in jo je treba hospitalizirati, se odpre več dilem. Mati je običajno hospitalizirana v psihiatrični ustanovi, otrok pa ostane v porodnišnici ali ga vzamejo domači. Znani so negativni učinki te ločitve na otrokov psiho-fizični razvoj, pa tudi mati je oropana lepega (najlepšega) življenjskega obdobja po rojstvu otroka. Prof. Jan Bronchington, na primer, je imel na svoji psihiatrični kliniki v Angliji oddelek z desetimi posteljami. Na ta oddelek so zdravljene matere sprejeli skupaj z njihovimi dojenčki. Delo na tem oddelku je bilo seveda zelo strokovno in visoko specializirano. Medicinsko osebje se je dodatno izobraževalo. Če bi kdaj v Sloveniji razmišljali o takem oddelku, če bi torej želeli prevzeti izkušnje prof. Bronchingtona. Menim, da bi ga bilo treba ustanoviti na Ginekološki kliniki Ljubljana.

Tam že obstaja potreben strokovni tim, k sodelovanju pa bi bilo treba povabiti tudi psihiatre in klinične psihologe.

4 ZAKLJUČEK

Poporodne duševne motnje spadajo v interdisciplinarno področje med ginekološko in psihiatrično stroko.

Obstajajo jasne povezave med duševnimi motnjami med nosečnostjo in v poporodnem obdobju. Najbolj raziskane so poporodne psihoze, predvsem zaradi simptomatike ter nevarnosti za mater in otroka (možnost samomora ali celo razširjenega samomora).

V Psihiatrični kliniki Ljubljana smo spremljali bolnice s poporodnimi psihozami, ki so se na kliniki zdravile v zadnjih 60 letih; razumljivo, da prvih 30 let retrospektivno (po popisih bolezni), pozneje pa tudi aktivno med delom na kliniki.

Postavili smo hipotezo o spremembi klinične slike pri poporodnih psihozah. Svoja mnenja smo strnili v nekaj točk (29):

- Poporodne psihoze so imele pred II. svetovno vojno in kmalu po njej klinično sliko organsko pogojenih ali simptomatskih psihoz (stanje zmedenosti, delirantna stanja, amencialna stanja, stanja v okviru t. i. cikloidnih psihoz, stanja konfuznosti).

- Pred prihodom zdravil (antipsihotikov, antidepresivov) so bile bolnice s poporodnimi psihozami deležne biološkega zdravljenja (kardiazolsko, inzulinsko komatozno, elektrokonvulzivno zdravljenje /EKT/). Remisije po zdravljenju so bile dolge tudi 20 do 30 let. EKT se je pri najhujših oblikah poporodnih psihoz uporabljala v Psihiatrični kliniki Ljubljana do leta 1992.
- Poporodne psihoze so pozneje postale vedno bolj podobne funkcionalnim (endogenim) psihozam. Terapija je bila medikamentozna. Remisije so bile krajše. Pri tem je ostalo več odprtih vprašanj. Žal hipoteze o spremembi klinične slike pri poporodnih psihozah nismo mogli potrditi ali zanjo najti osnove v medicinski literaturi s tega področja.

Še vedno menimo, da je potrebno delo na tem področju v Sloveniji organizirati bolj in bolj sistematično.

- Nosečnice in porodnice z duševnimi motnjami bil treba obravnavati ambulantno v ginekoloških ustanovah (t. i. »liaison« psihiatrija)
- Nujno je intenzivno in dobro sodelovanje med ginekologom, psihiatrom in psihologom.
- Zelo pomembno je delo družinskega zdravnika, patronažne medicinske službe in otroškega zdravnika – pediatra.
- Le dobro in usklajeno delo zagotavlja celostno obravnavo oseb s poporodnimi duševnimi motnjami, deluje preventivno in preprečuje tragična dejanja.

5 LITERATURA

1. Jovanovič T, Jakulič S. Terapija postpartalnih psihoz. *Medicinska revija* 1971; 19-25.
2. Ličina M. Pomen osebnostnih in socialnih dejavnikov pri poporodnem depresivnem sindromu«. Doktorska disertacija Univerze v Ljubljani, Medicinska fakulteta 1991.
3. Katona LE. Puerperal mental illness: comparisons with puerperal controls. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 447–52.
4. Conrad K. Die syptomatischen psychosen (die wochen bett psychosen). V: *Psychiatrie der Gegenwart*. Band II, Teil II: Berlin, Heidel Berg, New York: Springer Verlag, 1972: 38–9.
5. Bronchington JF, Martin C, Brown GW, Goldberg D, Margison F. Stress and Puerperal Psychosis *Br J Psychiatry* 1990; 157: 331–4.
6. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychosis, *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662–73.
7. Huber G. Die wochen bett psychosen psychosen bei endocrinen störungen, generation psychosen. V: *Psychiatrie der. Gegenwart*. Band II, Teil II Berlin Heidelberg, New York: Springer Verlag: 1972: 115–6.
8. Meltzer ES, Kumar R. Puerperal mental illness, clinical features and classification: a study of 142 mother and baby admissions. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 647–54.
9. Bronchingtin JF, Schofield EM, Donnelly P, Hyde C. A clinical study of postpartum psychosis. V: Sandler M ed. *Mental Illuess in pregnancy and the puerperium*. Oxford:

Oxford University Press. 1978: 59–60.

10. Mednarodna klasifikacija bolezni MKB 10. IVZ Ljubljana: 357.
11. Gitlin MJ, Pasuan M.: Psychiatric syndroms linked to reproductive function in women: a review of current knowledge. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1413–22.
12. Vitorović M. Psihične motnje v zvezi z generativnimi procesi. Puerperij. Laktacija. V: Milčinski L. ed. Psihijatrija. Ljubljana, Državna založba Slovenije, 1986; 243–6.
13. Ličina M, Mlakar J. Poporodne in laktacijske psihoze obravnavane v UPK Ljubljana-Polje v času od 1945-1955 in 1965-1975: Zdravstveni vestnik 1984; 6: 309–12.
14. Ličina M., Jensterle J, Mlakar J, Čuk M., Cerar V. Incidenca poporodne depresivnosti v povezavi z psihosocialnimi dejavniki. Zdravstveni vestnik 1987; 56: 369–72.
15. Koprivnik P, Plemenitaš A. Pojavnost depresij v poporodnem slovenskem vzorcu: Medicinski razgledi 2005; 44: 139–45.
16. Welles-Nystrom BL, De Chatead P. Maternal age and transition to motherhood: prenatal in postnatal assessmentss. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 719–25.
17. Pajntar M. Psihosomsatske komplikacije nosečnosti in poroda. Zdravstveni vestnik 1982: 51: 187–90.
18. Velikonja V. Vpliv dejavnikov okolja na psihični razvoj prezgodaj rojenih otrok v prvem letu življenja. Magistrska naloga. Ljubljana. Filozofska fakulteta, Oddelek za Psihologijo, 1990.
19. Watson JP, Elliott SA, Rugg AJ, Brongh DJ.: Psychiatric disorders in pregnancy and the first postnatal year. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 453–62.
20. Welburn V. Postnatal depression. Glasgow. Paperbacks. 1980.
21. Osofsky HJ, Osofsky JD. Postpartum depression. *Psychiatry: Clinical Update*. The UpJohn Company 1984: 1-8.
22. Pitt B.: Depression and childbirth. V: Paykel ES (eds) *Handbook of affective disorders*. New York: Guilford; 1982: 467–74.
23. Vanderbergh RL. Postartum depression: *Clin Obst Gynecol* 1980; 23: 1105–11.
24. Harris B, Hucle PH, Thonas R in sod.. The use of rating scales to identify post natal depression. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 813–17.
25. Volkmer FR. Social communicative development in the first years of life. Washington, DC: Scientific Meeting of the National Center for Clinical Infant Programs, May 1983.
26. Harvey D. Maternal mental illness – the effect on the baby. V: Sandler M ed. *Mental illness and pregnancy and the puerpreium*. New York: Oxford University Press 1978; 112–19.
27. Abramson LY in sod. Learned helplessness in human: critique and reformulation. *J Abn Psychiatry* 1978; 87: 49–74.
28. Paykel ES, Emms EM, Fletcher J in sod. Life events and social support in puerperal depression. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 339–46.
29. Ličina M, Mlakar J, Petek J. Spreminjanje klinične slike pri poporodnih in laktacijskih psihozah V: Zbornik radova 7. Kongresa Psihijatarja Jugoslavija, Budva, 1984: 293–6.
30. Tavčar R. Psihotropna zdravila in nosečnost. Na stičiščih. Psihijatrija in ginekologija. Psihijatrična bolnica Begunje. Zbornik 1999: 156–69.
31. Dernovšek MZ. Vplivi psihotropnih zdravil na menstrualni ciklus in dojenje. Na stičiščih. Psihijatrija in ginekologija. Psihijatrična bolnica Begunje. Zbornik 1999: 142–55.

ŠOLA ANALITIČNE PSIHOTERAPIJE

Združenje psihoterapevtov Slovenije (ZPS), ki nadaljuje delo Psihoterapevtske sekcije SZD, si prizadeva – z veliko napora in malo uspeha – da bi v celotni državi uveljavilo psihoterapijo kot znanstveni način zdravljenja številnih duševnih motenj. Zato je Ministrstvu za zdravje predlagalo uveljavitev poklica psihoterapevtka/ psihoterapevt po zaključku ustrezne specializacije za ta poklic in predložilo njen program. Ministrstvu smo izročili tudi osnutek zakona o psihoterapiji, ki je sedaj v dokaj kritični razpravi, zaradi različnih interesov ter nasprotovanj.

Vsa ta burja naj bi Združenja ne vznemirjala. Združenje ima že desetletje svoj Pravilnik o podeljevanju nazivov v psihoterapevtski dejavnosti. Ta je dodobra usklajen z ustrezno strokovno skupino pri Evropski federaciji psiholoških združenj (EFPA). Združenje se je po svojem zdravniškem delu povežalo s psihoterapevtsko sekcijo Evropske psihiatrične zveze (odgovoren prof. Fritz Hochagen iz Lübecka), ki se zavzema za enake ali zelo podobne kriterije pridobivanja naziva psihoterapevtka/ psihoterapevt, kot omenjena evropska federacija in po njej tudi mi.

Če se v slovenskem prostoru pojavljajo drugačna stališča in iščejo posebne rešive, recimo tudi s posebno »fakulteto za psihoterapijo«, če bi se okrog tega lahko zanetil (nepotreben) prepir, se mora Združenje umakniti v svojo trdnjavo z jasnimi zahtevami izobraževanja in usposabljanja za doseg naziva. V tem pogledu v Združenju ni nikakršnega popuščanja.

To stališče je jasno izrazil tudi prof. P. Praper v sestavku »K položaju psihoterapije v Sloveniji«, ki smo ga objavili tudi v 50. številki VICEVERSE:

»zato se v večini držav odločajo za model usmerjene specializacije in naziv urejajo tako, da se najprej navede poklic (psihiater, psiholog, sociolog, socialni delavec...) in potem psihoterapevt, ki ga na osnovi zakona običajno potrdi Ministrstvo za zdravje. Tisti, ki ne izpolnjujejo standardov in normativov za naziv psihoterapevt, se lahko predstavljajo le tako, da navedejo naziv certifikata, ki ga prejmejo v neki šoli (na primer družinski terapevt, skupinski analitik...). V takšnih primerih ima formalno vrednost le naziv v diplomi, za katero stoji država.«

Združenje je v poglobljenih razpravah že pred časom potrdilo nekatere relevantne psihoterapevtske šole. Vemo, da jih obstaja še cela množica in agresivno nastopa na slovenskem tržišču. Zavzemam se za prevetritev dosedaj izoblikovanih stališč Združenja do še do nekaterih šol, ki so pokazale svojo vitalnost in pripadnost znanstvenim izsledkom (»evidence based«).

To pa vendarle vodi k osnovnemu smislu Združenja in njegovega obstoja. Zavzema se za znanstvenost in strokovnost posameznih šol. Kaj pa ostaja tistemu delu njegove dejavnosti, ki izhaja iz korenin dinamične misli? Med nami nas je mnogo, če ne večina, ki smo pridobili usposobljenost v posameznem teoretičnem sklopu, od psihoanalize, razvojne analitične psihoterapije, kratke dinamične psihoterapije, s poudarjenim holističnim pogledom na zdravje in bolezen, skupinske analize...

Združenje je že doslej organiziralo izobraževanje in usposabljanje v treh stopnjah, ali stebrih, kot pravijo nekateri. Prvi steber osvajajo tisti, ki so dosegli fakultetno izobrazbo, nimajo pa zdravniške ali psihološke predizobrazbe. Z uvodnim tečajem naj bi se omenjeni izobrazbi vendarle približali.

Poseben poudarek je na drugi stopnji: podiplomskem izobraževanju pod okriljem medicinske fakultete v Ljubljani. Vendar je dejansko število tistih, ki v celoti zaključijo to izobraževanje, s predstavitvijo terapije in zaključnim izpitom, sorazmerno majhno. A nekaj jih je vendarle. Na razpolago jim je bilo nadaljevanje v relevantnih šolah, zlasti pa v šoli skupinske analize.

Zelo dobro je, če si svoje znanje dopolnjuješ v skupini, življenska resničnost pa bo mnogokrat zahtevalo terapijo v diadi.

Kljub odprtosti za izobraževanje v različnih okoljih in prilikah pa ostaja kar precejšnje število tistih, ki nimajo možnosti izpolniti vseh zahtev Pravilnika v njegovi tretji stopnji. Stopnja predvideva delo s pacientom ali pacienti pod supervizijo. Tu se naj izoblikuje individualni terapevtski stil vsakega od prihodnjih specialistov.

Toda Pravilnik hkrati zahteva 200 ur teoretičnega izobraževanja. Posamezni kandidati, ki so prišli v izobraževanju in usposabljanju že zelo daleč, so nemočno strmeli v to oviro.

Takrat se je Združenje zavedlo svojih analitičnih korenin in se v znatnem delu identificiralo z njimi. Torej je treba edukantom v psihoterapiji omogočiti izobraževanje te vrste na organiziran in strokovno neoporečen način.

Po začetni tesnobi smo v okviru Združenja v marcu 2006 odprli ŠOLO ANALITIČNE PSIHOTERAPIJE za pridobitev 200 ur teoretičnega znanja.

Začeli smo najprej z osmimi, nato s šestimi edukanti, ki so predhodno opravili uvodni pogovor pri starejših psihoterapevth v okviru strokovnega sveta ZPS.

V programu Šole smo zbrali osnovno analitično znanje, ki ga posamezen predavatelj (Praper, Lunaček, Matjanova, Rojšek, Moškričeva, Žunterjeva, Kobal) predstavil ali dopolnjeval iz najboljših spoznanj lastega izobraževanja ter prakse. Predvidevali smo, da naj bo predavanje za 70 pedagoških ur. Število ur za predavanja smo v dosedanjem delu že presegli.

Največ pričakujemo od seminarjev. Teh bo, glede na število edukantov, kar 18, po 3 seminarske teme na posameznika. Dve nalogi: Sanje v analitični psihoterapiji ter Obrambe in odpori, sta bili že predstavljeni, hkrati s poglobljenim pogovorom vseh edukantov. Izkazalo se je in tako naj bo tudi vnaprej, da bodo zlasti seminarji tisti popolnejši način teoretičnega izobraževanja, ki ga v specializaciji iz analitične psihoterapije še posebej potrebujemo.

V izobraževanju in informiranju, katerima je bila doslej namenjena VICEVERSA (kakšno številko v tem sklopu še predvidevamo), pa tudi v morebitnih prihodnjih načinih publicistike, bomo bralce seznanili z nekaterimi temami, ki nastajajo v ŠOLI ANALITIČNE PSIHOTERAPIJE. Te imajo širšo strokovno ter bazično vrednost v umeščanju psihoterapije med »na izsledkih temelječa spoznanja« v psihiatriji ter spremljajočih dejavnostih.

Prof. dr. Miloš F. Kobal
Predsednik ZPS in vodja študija



tablete po 30 mg in 45 mg

mirzaten[®]
mirtazapin

- Edinstven mehanizem delovanja
- Prava mera selektivnosti

počutje v barvah

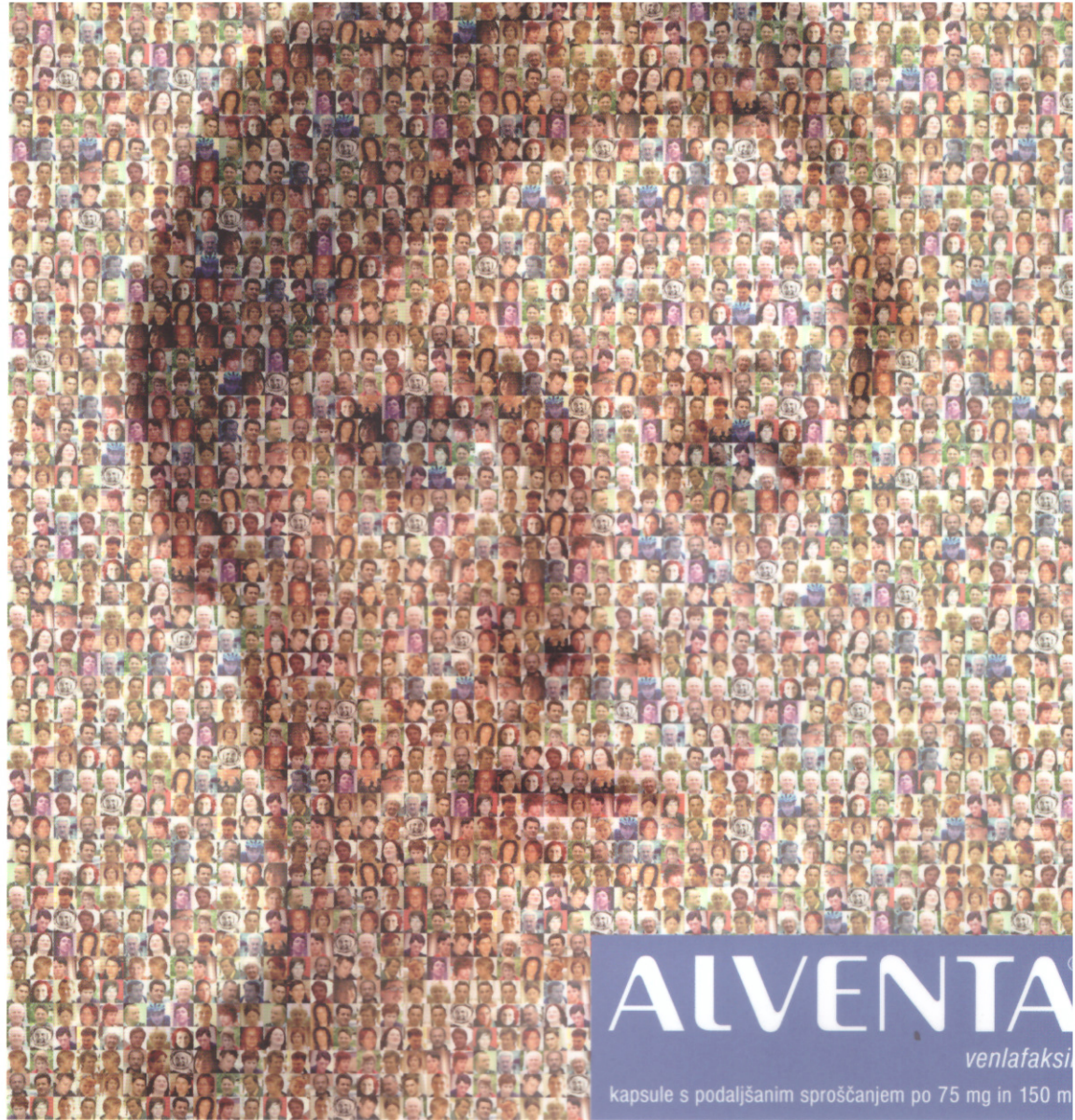
Indikacije: Huda depresivna epizoda. **Odmerjanje:** Zdravljenje začnemo s 15 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 45 mg. Najbolje je, da bolnik zdravilo jemlje zvečer pred spanjem. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilo. **Previdnostni ukrepi:** Uporabe mirtazapina pri otrocih ne priporočamo. Očistek mirtazapina se pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro lahko zmanjša. Kot pri vseh antidepresivih se tudi med jemanjem mirtazapina lahko pojavi depresija kostnega mozga. Previdno odmerjanje in reden nadzor sta potrebna pri bolnikih z epilepsijo in organskim sindromom, nizkim krvnim tlakom, boleznimi srca. **Interakcije:** Bolnikom svetujemo, naj se med zdravljenjem izogibajo pitju alkohola. Tablete Mirzaten ne smemo dajati skupaj z zaviralci MAO ali dva tedna po zdravljenju z njimi. Pri predpisovanju benzodiazepinov skupaj z Mirzatenom

je potrebna previdnost. **Posebno opozorilo:** Mirtazapin lahko škodljivo vpliva na koncentracijo in pozornost bolnika. Bolniki, ki se zdravijo z antidepresivi, se morajo izogibati nevarnim delom, ki zahtevajo pozornost in dobro koncentracijo, na primer vožnji z motornimi vozili ali upravljanju strojev. **Neželeni učinki:** Najbolj pogosti neželeni učinki pri zdravljenju z Mirzatenom so povečanje apetita in pridobivanje telesne teže ter omotičnost (sedacija), ki se navadno pojavi v prvih tednih zdravljenja. **Oprema:** 30 filmsko obloženih tablet po 30 mg ali 45 mg mirtazapina. **Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila:** September 2006.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, www.krka.si

 KRKA



ALVENTA
venlafaksin

kapsule s podaljšanim sproščanjem po 75 mg in 150 mg

ZA VSE OBRAZE DEPRESIJE IN ANKSIOZNOSTI

Indikacije Zdravljenje vseh vrst depresije in depresivnih motenj z anksioznostjo. Preprečevanje pojava ali ponovitve depresivne epizode. Zdravljenje posebnih primerov anksioznosti, vključno z dolgotrajnim zdravljenjem. Zdravljenje socialne anksiozne motnje. Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje. **Odmerjanje** Začetni odmerek je 75 mg enkrat na dan (1 kapsula). Če zdravljenje ni učinkovito, lahko dnevni odmerek v presledkih, ki ne smejo biti krajši od 4 dni, postopoma povečujemo po 75 mg do največjega dnevnega odmerka. Največji dnevni odmerek za zmerno depresivne bolnike in bolnike z anksiozno motnjo je 225 mg na dan, za zelo depresivne bolnike pa 375 mg na dan. Če želimo zdravljenje z venlafaksinom prekiniti, odmerek zmanjšujemo postopoma. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za venlafaksin ali za druge sestavine zdravila, sočasno zdravljenje z zaviralci MAO. **Previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerki, večjimi od 200 mg na dan, priporočamo merjenje krvnega tlaka. Pri zdravljenju bolnikov z manjšo v anamnezi priporočamo previdno uporabo venlafaksina. Pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi venlafaksin uvajamo previdno. **Posebno opozorilo** Venlafaksin ne vpliva na psihomotorične in kognitivne sposobnosti pri zdravih prostovoljcih. Kljub temu bolnikom svetujemo, naj ne vozijo ali upravljajo

strojev, dokler ne preverimo vpliva zdravila na njihove psihomotorične sposobnosti. **Medse delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Priporočamo previdnost pri sočasnem jem venlafaksina in drugih zdravil, ki vplivajo na serotoninergični neurotransmitorni sistem. Priporoč previdnost ob sočasnem jemanju venlafaksina in zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje. jemanjem Alvente odsvetujemo pitje alkohola. **Nosečnost in dojenje** Venlafaksina ne dajemo nosi ženskam ali doječim materam, razen če morebitne koristi za mater odtehtajo morebitno tveganje za plod. **Neželni učinki** Najpogostejše se pojavljajo hujšanje, nenormalne sanje, omotičnost, povišan mišični tonus, nespečnost, živčnost, parestezije, sedacija, tremor, midriaza, motnje vida, motnje uriniranja, hipertenzija, vazodilatacija, povečane vrednosti holesterola v serumu, zehanje, suha usta, zmanjšanje apetita, zaprtje, siljenje na bruhanje, bruhanje, potenje, zmanjšan libido, motnje ejakulacije, anorgazmija, motnje erekcije, utrujenost. **Oprema** 28 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem po 75 mg ali 150 mg venlafaksina. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Dodatek** priprave besedila December 2006. **Imetnik dovoljenja za promet** Salus, Ljubljana, d. d., Mašera Spasičeva 10, Ljubljana, Slovenija.

Podrobnejše informacije so na voljo pri:

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8601 Novo mesto, www.krka.si

 KRKA