

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

*Peter Kapš\*, Blanka Kores Plesničar\*\**

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

## **ZDRAVLJENJE MOTENJ RAZPOLOŽENJA - REŠITVE ZA KOMPLEKSNA VPRAŠANJA**

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

---

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **NAJNOVEJŠA SPOZNANJA V ZDRAVLJENJU SHIZOFRENIJE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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