

# OBMOČNA NEVROPSIHIATRIČNA KONFERENCA O ZDRAVLJENJU DEPRESIJ IN SHIZOFRENIJ – SALZBURG 1999

Prim. Dragan Terzič, dr. med.

## 1. dan

UVOD – V Salzburgu je od 9. – 10. 10. 1999 potekala območna in nevropsihiatrična konferenca o zdravljenju depresij in shizofrenij ter sorodnih motenj pod pokroviteljstvom znane farmacevtske tovarne E. Lilly. Na omenjenem srečanju so sodelovali številni vrhunski strokovnjaki, ki se ukvarjajo s zdravljenjem afektivnih in psihotičnih motenj. Srečanje je potekalo v dveh delih. Prvega dne se je odvijal prvi del pod naslovom Prozac in je bil namenjen zdravljenju depresivnih motenj in sorodnih stanj. Naslednji dan je bil kot drugi del namenjen zdravljenju shizofrenij in drugih psihotičnih motenj. Potekal je pod naslovom Zyprexa. Poudarek strokovnega dela srečanja je bil na zdravljenju omenjenih motenj z novjšimi zdravili in primerjava njihove učinkovitosti s starejšimi, heterocikličnimi antidepressivi – HCA in antipsihotiki – AP. Namenoma uporabljam izraz antipsihotik, ker natančneje opredeljuje način učinkovanja zdravila in v tujini izpodriva izraz nevroleptik.

Osnovna misel konference je bila, da so nova zdravila po učinkovitosti primerljiva s klasičnimi zdravili in velikokrat celo bolj učinkovita. Istočasno so varnejša in jih bolniki bolje sprejemajo. Za nekatere oblike psihičnih motenj ali bolezni so ta zdravila edina dovolj učinkovita. Zato bi jih morali predpisovati pri afektivnih in psihotičnih motnjah kot terapijo prvega izbora. Še vedno je namreč vprašljivo, ali gre za motnje, za bolezni ali za oboje hkrati.

V pričujočem prispevku bom predstavil prvi del konference, na katerem so obravnavali depresije in sorodne motnje ter njihovo zdravljenje.

Kolegica bo v svojem prispevku predstavila teme drugega dneva srečanja o antipsihotični terapiji.

## **POVZETKI SREČANJA O DEPRESIJAH IN SORODNIH MOTNJAH IN NJIHOVEM ZDRAVLJENJU.**

Kot prvi je imel predavanje JA. Wood iz Belgije s temo o akutnem antidepresivnem / AD / zdravljenju. Osnovna misel njegovega prispevka je bila, da so fluoksetin / Prozac / in ostali selektivni serotonergični »reuptake« inhibitorji / SSRI / enakovredni heterocikličnim / HCA / AD in inhibitorjem monoaminooksidaze / IMAO / v zdravljenju vseh oblik depresij. Omenjeno stališče številni psihiatri še vedno jemljejo s precejšnjimi zadržki. SSRI so učinkoviti tudi v zdravljenju agitiranih oblik depresivnih motenj. Posebej so učinkoviti v zdravljenju depresivnih bolnikov s poudarjeno anksioznostjo.

Prvi znaki izboljšanja po uvedbi SSRI se kažejo že v prvem tednu zdravljenja, izrazitejše spremembe pa pozneje. Ko začnemo z akutnim zdravljenjem, se moramo odločiti za kratkoročno in dolgoročno strategijo in z ozirom na to izbrati ustrezní AD. Izbira tega je povezana s prenašanjem AD, profilom stranskih učinkov in klinično uporabnostjo, v katero sodijo učinkovitost, enostavnost odmerjanja, stroški in potreba po titraciji.

Glede na to, da SSRI ne povzročajo pomembnejših kardiovaskularnih zapletov in nimajo nevarnejših stranskih učinkov, so uporabni v zdravljenju depresivnih motenj v vseh starostnih obdobjih. Pomembno je, da ne vplivajo na kognitivne funkcije. Med stranskimi učinki, ki se pojavljajo v teku zdravljenja s fluoksetinom, so najbolj izraziti –navzea, nemir, motnje spanja, glavoboli, seksualne motnje itn. Ti stranski učinki so le prehodni in sčasom izginejo.

Pomembna je razpolovna doba SSRI. Najmanj ukinitvenih simptomov je opaznih po prekinitvi zdravljenja s fluoksetinom, ker ima ta razpolovno dobo, trajajočo vsaj 144 ur. Z ozirom na razpolovno dobo SSRI je njihovo doziranje relativno enostavno. Bolniki jih jemljejo le enkrat ali dvakrat dnevno. Upošteva se prej omenjeno se lahko fluoksetin v nadaljevalni in vzdrževalni fazi zdravljenja jemlje vsak drugi ali tretji dan. HCA so precej bolj problematični zaradi stranskih učinkov in nevarnosti pri predoziranju. Od zdravil iz te skupine so najbolj nevarni dotiepin, amitriptilin, imipramin in maprotilin. Predvsem so nevarni zaradi antiholinergičnih in kardiovaskularnih stranskih učinkov. Kar zadeva

stroške zdravljenja, je očitno, da je najcenejše tisto zdravljenje, pri katerem je dosežena psihična stabilnost z enim samim zdravilom.

I. Hindermarch je v predavanju o kognitivnih funkcijah in spanju v depresiji poudaril, da ima 70% depresivnih bolnikov reducirano motiliteto, upočasnjeno govorico in poslabšan spomin ter koncentracijo. Pri teh bolnikih se poslabšanje kognitivnih funkcij lahko ustrezno meri. Utrujenost je prisotna pri 73% depresivnih bolnikov in nespečnost pri 63%. Utrujenost onemogoča bolnika v jasnem in natančnem razmišljanju in ga naredi funkcionalno slepega, ker je nezmožen operirati s stroji, voditi finančne zadeve itn. Zaradi nevarnosti nesreč doma, v službi ali na cesti je z zdravili nujno potrebno izboljšati kognitivne funkcije in preprečiti njihovo poslabšanje. HCA so zelo učinkoviti AD, toda imajo precej izrazite antiholinergične stranske učinke, med katere sodi tudi poslabšanje spominskih funkcij, histaminergične stranske učinke s sedativnostjo in adrenergične učinke, ki povzročajo motnje v koordinaciji gibov in motnje ravnotežja. Zato je priporočljivo začeti zdravljenje depresivnih stanj z novejšimi AD, med katere sodijo SSRI. Ti ne povzročajo motenj kognitivnih funkcij. Šele pred kratkim so opisali bolnika s paroksetinom / eden od SSRI /, pri katerem je po nenadni prekinitvi prišlo do poslabšanja kognitivnih funkcij, vendar je poslabšanje trajalo le krajši čas. Manj podobnih težav povzročajo sertralin, citalopram in fluoksetin.

J. Zohar je v prispevku, ki je sledil, govoril o anksioznem spektru motenj. Poudaril je, da je AD terapija uspešna v zdravljenju teh težav. Predvsem so uspešni SSRI in sicer v obravnavi

- posttravmatske stresne motnje
- obsesivno kompulzivne motnje / OCD /
- paničnih motenj
- generalizirane anksiozne motnje
- depresivno - anksioznih stanj

Te motnje prizadenejo približno 15% populacije.

Posttravmatska stresna motnja je povzročena s hudo travmo, ki je sprožena z enim samim ali večjim številom dogodkov. Ti povzročijo izbruh simptomov in poslabšano funkcioniranje. Približno 6% populacije trpi zaradi omenjene težave. V zdravljenju so v uporabi HCA, IMAO,

SSRI, antikonvulzivi in benzodiazepini. Kot najbolj uspešni so se pokazali SSRI – fluoksetin, sertralin, citalopram. V primerjalni študiji s placebom je bil v obravnavi teh težav fluoksetin precej učinkovitejši kot placebo.

Obsesivno kompulzivna motnja je bila še pred leti ena od najbolj problematičnih motenj v psihiatriji in terapevtsko praktično nedostopna. Uspehi zdravljenja so bili slabi, tako da so bili bolniki s to motnjo brez prave možnosti, da bi zaživel normalno življenje. Z uvedbo AD v terapijo so se stvari povsem spremenile. Pri OCD so učinkoviti AD s pretežno serotonergičnim učinkovanjem. Od teh je bil nekoč uspešen klomipramin, danes pa so to SSRI. Od teh je dokazano učinkovit fluoksetin v dnevni dozi 40 – 80 mg. Učinkoviti so tudi drugi SSRI – sertralin, fluvoksamin, citalopram. Prevalenca OCD je višja, kot so mislili nekoč. Danes navajajo, da je ta približno 2%. Naslednja vprašanja pomagajo identificirati ljudi, ki trpijo za OCD:

- ali se pogosto umivate in čistite
- ali stalno preverjate stvari okrog sebe
- ali vam dnevne aktivnosti vzamejo veliko časa, da jih dokončate
- ali ste zaskrbljeni zaradi reda in simetrije
- ali vas stalno vznemirja misel, ki se jo ne morete osvoboditi?

Približno 40% bolnikov ne kaže ustreznega izboljšanja po terapiji in pride le do delnih sprememb. Za ustrezen učinek morajo bolniki jemati zdravila vsaj nekaj let.

Panične motnje so relativno pogoste in velikokrat onemogočajo bolnike v normalnem življenju. Pri teh motnjah so zelo učinkoviti AD in med njimi predvsem SSRI in drugi novejši AD, ki učinkujejo na serotonergični ali pretežno serotonergični nevrottransmitterski sistem. Zato se pri teh motnjah predpisujejo SSRI kot zdravilo prvega izbora.

V depresivni bolezni je anksioznost kot simptom vedno prisotna. Bolniki z depresivno motnjo in izrazitejšo anksioznostjo nagibajo k kroničnemu poteku bolezni in imajo slabšo prognozo. Kombinacijo teh dveh motenj učinkoviteje zdravimo z SSRI kot HCA. V primerjalni študiji teh motenj je ugotovljeno, da so SSRI med seboj v učinkovitosti enakovredni. /Niso ugotovili razlike v učinkovitosti fluoksetina, paroksetina in sertralina./

Pri zdravljenju anksioznosti s SSRI je treba doseči stabilno in učinkovito dozo, tudi v nadaljevalni in vzdrževalni terapiji. Ni dokazano, da so izrazito visoki odmerki SSRI učinkovitejši od običajnih odmerkov.

Še vedno neustrezno obdelano področje AD terapije je vsekakor dolžina oz. dolgotrajnost zdravljenja. Različni strokovnjaki predlagajo različno dolgo zdravljenje z AD. Velja da je depresija

- kronična in
- ponavljajoča se bolezen

To je osnovna značilnost te bolezni, ki vpliva tudi na dolžino zdravljenja. S. Montgomery je predaval o pomembnosti dolgotrajnega zdravljenja z AD. Kljub temu, da gre za resno bolezen, še vedno velja da so depresije pre pogosto neprepoznane in podcenjene. Zdravljenje depresij poteka v 3 fazah –

- akutna – traja 6 – 8 tednov ; v času te faze dosežemo umik simptomov.
- nadaljevalna – v teku te faze pride do konsolidacije ustreznega počutja in traja 4 – 6 mesecev.
- vzdrževalna – v teku te faze dosežemo preprečitev ponovitve bolezni.

Nadaljevalna terapija je obvezna, ne glede na to, ali se pojavi v 1. fazi depresije, ali gre za ponovitev bolezni. Ponovitve bolezni so pogostejše pri velikih depresijah in komorbidnosti. Čim učinkovitejši je določen AD, tem manjša je možnost ponovitve bolezni. V zdravljenju depresivnih motenj je psihoterapija manj učinkovita. Ko se odločamo za dolgotrajno zdravljenje depresivne bolezni, veljajo naslednja pravila:

- pri prvem izbruhu depresivne bolezni mora zdravljenje trajati 9 – 12 mesecev
- pri ponovitvi bolezni mora zdravljenje trajati nekaj let
- po tretji ponovitvi bolezni mora zdravljenje trajati praktično celo življenje

Ponavljajočo se depresijo opredelimo kot bolezen, ki se je pojavila vsaj dvakrat znotraj petih let ali trikrat v dosedanjem življenju.

Ko se odločamo o dolgotrajnem zdravljenju, moramo premisliti o strategiji zdravljenja glede na:

- varnost AD pri predoziranju
- dolgotrajno varnost zdravil
- dolgotrajno učinkovitost
- profil stranskih učinkov
- interakcijo zdravil
- bolnikovo toleranco

SSRI so zaradi enostavnosti v jemanju, zaradi njihove varnosti in relativno majhnega števila stranskih učinkov, pri zdravljenju s fluoksetinom tudi zaradi njegove dolge razpolovne dobe, zelo pomembni za dolgotrajno obravnavo depresivnih motenj.

V zadnjem prikazu, namenjenem depresijam in njihovem zdravljenju, je P. Haddad govoril o **ukinitvenem sindromu\*** kot oviri za dolgotrajno zdravljenje. Bistvo predavanja je bilo, da AD niso zdravila, ki povzročajo odvisnost. Odvisnost je sindrom, ki zahteva kar precej simptomov. Tudi umaknitvena reakcija ni ustrezen pojem, ker tudi ta zahteva precej simptomov. Ukinitvena reakcija kot nov fenomen se pojavlja pri uporabi praktično vseh AD – HCA, IMAO, SSRI, NARI itn. Tisto, kar je značilno za ukinitveni sindrom in ga loči od fenomena odvisnosti, je da se pojavi kmalu po ukinitvi terapije ali po znižanju odmerka in traja le krajši čas. S ponovno uvedbo AD izgine in se razlikuje od ponovitve depresivne bolezni.

Od SSRI je nevarnost ukinitvene reakcije največja pri paroksetinu in najmanjša pri fluoksetinu. Ukinitvena reakcija, ki se pojavi po prenehanju jemanja SSRI, je ponavadi blaga in traja od 1 dneva do 3 tednov. Največkrat se kaže z glavoboli, utrujenostjo, motnjo spanja, vrtoglavicami, tresenjem, parestezijami, anksioznostjo in agitacijo. Najvišja incidenca ukinitvenega sindroma je pri amitriptilinu in sicer približno 80%. Pri imipraminu je ta incidenca 55%, klomipraminu 33% in paroksetinu 35%. Zato moramo ukinjati AD postopoma. Bolnike moramo obvezno seznaniti s tem pojavom. Če pa se ukinitvena reakcija vseeno pojavi, moramo pri bolniku obvezno ponovno uvesti AD terapijo in jo potem postopoma ukinjati. Pri tem mora psihiater opraviti preventivno in svetovalno vlogo. Preventivna vloga se kaže v izbiri

---

\* Ukinitveni sindrom ali ukinitveno reakcijo verjetno še nismo zasledili ali uporabljali v slovenskem strokovnem slovtvu. Naziv sam skupaj s kliničnimi značilnostmi ukinitve odnosno prekinitve je lahko izziv, da ga osvojimo ali pa iščemo (še) primernejšega.

ustreznega AD / nevarnost izbruha omenjene simptomatike je različna med posameznimi SSRI ter med SSRI in HCA /. Vedno moramo AD zdravila ukinjati počasi. Bolnike moramo seznanjati z možnostjo pojava teh simptomov in jih pri njih tudi pravočasno prepoznati. S tem se izognemo, da bi to simptomatiko ovrednotili kot ponovitev depresije.

Simptomatika ukinitvene reakcije je splošna, prehodna in blaga. Praviloma se je premalo zavedamo in jo pogosto vrednotimo kot ponovitev bolezni.

**ZAKLJUČEK** – osnovni poudarek konference je bil v tem, da so v zdravljenju depresij in sorodnih motenj najbolj učinkoviti AD. Ti se delijo v več različnih skupin. Učinkovitost klasičnih HCA AD že dolgo poznamo. Učinkoviti so v zdravljenju depresij, imajo pa, žal, številne, pogosto nevarne stranske učinke. V zadnjih letih se v zdravljenju depresij najpogosteje predpisujejo novejši AD, ki jih delimo v več skupin. Med temi prevladujejo AD iz skupine SSRI. To ne pomeni, da bodo HCA izrinjeni iz uporabe. V težjih oblikah depresij so še vedno najučinkovitejši. Novi AD in med njimi SSRI se razlikujejo od starejših po tem, da so precej varnejši in je njihovo odmerjanje enostavnejše.

Osnovni zaključki na konferenci so bili naslednji:

- novejši AD in med njimi SSRI so enako učinkoviti v zdravljenju depresij kot starejši. Učinkoviti so tudi v zdravljenju težjih oblik depresij in agitiranih oblik bolezni.
- depresije spremljajo kognitivne motnje, med katerimi so zlasti problematične spominske motnje. Zato moramo na začetku zdravljenja izbrati AD, ki najmanj vplivajo na kognitivne funkcije. Med temi zdravili so novejši selektivni AD in med njimi danes najpogosteje uporabljeni SSRI. Motnje kognitivne funkcije naredijo bolnika funkcionalno slepega.
- AD so zdravila, ki so najučinkovitejša v zdravljenju paničnih motenj, OCD, posttravmatske stresne motnje, generalizirane anksiozne motnje in fobičnih motenj.
- depresije so kronične motnje in jih je potrebno zdraviti dolgo časa /vsaj eno leto po prvem izbruhu bolezni in več let ali celo doživetlensko, če pride do ponovitve bolezni/
- AD ne povzročajo odvisnosti! Po njihovi ukinitvi lahko pride do

tkim. ukinitvene reakcije, ki jo ne smemo opredeliti kot ponovitev depresivne bolezni.

- v primeru neučinkovitosti enega SSRI tega lahko nadomestimo z drugim in ni nujno potrebno nadaljevati zdravljenje z AD iz druge skupine.

**Podatke o razlikah med SSRI lahko najdemo v:**

1. Donoghue JM. Prescribing patterns of selective serotonin reuptake inhibitors in primary care : a naturalistic follow up study. *Journal of serotonin research* 1996 ; 4 : 267 – 70.
2. Edwards GJ, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999 ; 57 : 507 – 533.