

VICEVERSA

28

LJUBLJANA

FEBRUAR 2000

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

Za interno uporabo!

VICEVERSA

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 - 5764

Izdaja

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

Glavni urednik:

prim. dr. Jože FELC

Odgovorni urednik:

prof. dr. Miloš KOBAL, dr. med.

Uredniki:

doc. dr. Janez MLAKAR, doc. dr. Marga KOCMUR, dr. med., mag. dr. Maja RUS, dr. med., prof. dr. Martina TOMORI, dr. med.

Uredniški odbor:

mag. dr. Sabina BERTONCELJ-PUŠTIŠEK, dr. med., Darja BOBEN-BARDUTZKY, dr. med., prim. Jože DAROVEC, dr. med., Viktorija FRANGEŽ-ŽIGON, dr. med., Ana KOC, dr. med. David LAJLAR, dr. med., doc. dr. Tone PAČNIK, mag. Marko PIŠLJAR, dr. med., mag. Vanja REJEC, dr. med., Božidar ROBNIK, dr. med., prof. Ladi ŠKERBINEK, v.m.s., soc. delavka Mira VIRANT – JAKLIČ, Andrej ŽMITEK, dr. med.

Sponzor VICEVERSE 28:

Eli Lilly (Suisse) S.A.

Podružnica v Ljubljani

Dunajska c.156

1113 Ljubljana

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

VSEBINA

D. Resman	
Predmenstrualna disforična motnja	3
B. Kobal	
Nevroendokrina kontrola reprodukcije	11
D. Terzič	
Območna nevropsihiatrična konferenca o zdravljenju depresij in shizofrenij. Salzburg 1999 (Prvi dan)	18
L. Markočič	
Območna nevropsihiatrična konferenca o zdravljenju depresij in shizofrenij. Salzburg 9.-10. oktober 1999 (Drugi dan)	26
M. Blinc-Pesek	
Popravek	32

PREDMENSTRUALNA DISFORIČNA MOTNJA

Dragica Resman*

UVOD

Več kot tri četrtine žensk občuti v predmenstrualnem obdobju telesne ali psihične spremembe. Tožijo zaradi depresivnosti, tesnobnosti, razdražljivosti, nespečnosti, pomanjkanja energije, nabreklih in bolečih prsi, občutka napihnjenosti, glavobola in številnih drugih simptomov. Skupek simptomov poimenujemo predmenstrualni sindrom. Kadar prevladujejo psihični simptomi, ki so dovolj resni, da prekinejo normalno socialno in poklicno delovanje ženske, govorimo o predmenstrualni disforični motnji.

ETIOLOGIJA

Etiologija zaenkrat ni znana. Obstajajo številne razlage za nastanek bolezni.

Biološki faktorji

1. Vedno več raziskav kaže, da je predmenstrualna disforična motnja tesno povezana s serotoninimskim sistemom. Pacientke imajo v predmenstrualnem obdobju znižane koncentracije serotonina v krvi in v trombocitih.
2. Videti je, da se koncentracija spolnih hormonov pri pacientkah ne razlikuje od koncentracije hormonov pri zdravih ženskah. Nekatere raziskave kažejo, da se ženske s predmenstrualno disforično motnjo drugače odzivajo na metabolite progesterona pregnanolone.
3. Druge študije poudarjajo pomembnost beta endorfinov.
4. Kot pomemben etiološki faktor omenjajo tudi spremembe cirkadianega ritma oziroma kronološke motnje.
5. Genetski vplivi niso dovolj raziskani. Nekatere študije kažejo, da je sočasno pojavljanje motnje bistveno pogostejše pri enojajčnih

* Dragica Resman, dr. med., Psihiatrična bolnišnica, 4275 Begunje na Gorenjskem.

dvojčicah kot pri dvojajčnih. Druge študije pa kažejo, da genetski faktorji bolj vplivajo na pojav telesnih simptomov kot pa psihičnih.

6. Drugi možni etiološki faktorji so motnje vitaminov, hormonov, elektrolitov, prostaglandinov, razne metabolne motnje in še številni drugi.

Psihosocialni faktorji

Predmenstrualna disforična motnja se pojavlja pri ženskah vsega sveta. Psihološki in socialni faktorji vplivajo na izraženost in doživljanje simptomov. Stresne situacije in konfliktni odnosi intenzivirajo predmenstrualno disforično motnjo.

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca predmenstrualne disforične motnje je približno 3%. Bolezen se lahko pojavi kadarkoli v rodnem obdobju ženske. Pogosteje obolevajo tiste, ki so prebolele poporodno depresijo in tiste, ki po hormonskih kontraceptivih postanejo tesnobne ali depresivne.

DIAGNOSTIČNI KRITERIJI PREDMENSTRUALNE DISFORIČNE MOTNJE PO DSM-IV

A. Diagnozo predmenstrualne disforične motnje lahko postavimo, če so se simptomi pojavljali v lutealni fazi večine menstruacijskih ciklusov v zadnjem letu in so izginili v prvih dneh menstruacije. Prisotnih mora biti vsaj pet od enajstih naštetih simptomov, od tega vsaj eden izmed prvih štirih:

1. izrazita žalost, obup ali samopodcenjevanje
2. izrazita psihična napetost in tesnoba
3. izrazita čustvena labilnost z jokavostjo
4. povečana razdražljivost, jezavost in konfliktnost v odnosih z ljudmi
5. zmanjšan interes za običajne aktivnosti, ki ga lahko spremlja socialni umik
6. motnje koncentracije
7. povečana utrujenost ali občutek pomanjkanja energije

8. izrazite spremembe apetita, pogosto je povečana želja po določeni hrani
 9. pretirana potreba po spanju ali nespečnost
 10. občutek poraza ali izguba nadzora
 11. telesni simptomi, kot so napete in občutljive prsi, glavobol, občutek napihjenosti, bolečine v sklepih in mišicah ali porast telesne teže.
- B. Motnja vidno vpliva na delo, šolanje, družabne aktivnosti in medosebne odnose (na primer izogibanje socialnim stikom, zmanjšana učinkovitost pri delu).
- C. Predmenstrualna disforična motnja ni poslabšanje kake druge motnje, na primer hude depresije, panične motnje, distimije ali osebnostne motnje. Lahko pa se nacepi na katerokoli psihiatrično motnjo.
- D. Kriterije A, B in C je potrebno potrditi s prospektivnimi dnevnimi ocenami v vsaj dveh naslednjih menstrualnih ciklih.

Poudarjajo, da je pomembno beležiti intenziteto simptomov sproti, ne po spominu.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Za potrditev diagnoze predmenstrualne disforične motnje je potrebno torej spremljati intenzivnost morebitne simptomatike v obdobju dveh menstruacijskih ciklusov. Pogosto pa z dvomesečnim ocenjevanjem simptomov diagnoza motnje ni potrjena.

Če je simptomov manj kot pet ali pa so preblagi, govorimo o predmenstrualnem sindromu.

Pogosto se izkaže, da gre v resnici za kako drugo psihiatrično motnjo, saj se številne bolezni, kot so depresija, nevrotske in somatoformne motnje, bulimija, bolezni odvisnosti in osebnostne motnje, pogosto poslabšajo v predmenstrualnem obdobju. V tem primeru beleženje intenzivnosti simptomov pokaže, da se simptomi po menstruaciji ublažijo, vendar ne izginejo.

Kadar se poleg simptomov neke obstoječe psihiatrične motnje v

predmenstrualnem obdobju pojavijo še simptomi, značilni za predmenstrualno disforično motnjo in ponovno izginejo ob začetku menstruacije, govorimo o komorbidnosti.

V diferencialni diagnozi moramo misliti tudi na številne organske bolezni, kot so epilepsija, anemija, endokrine bolezni, sistemski lupus in različne infekcije, saj se pri teh boleznih v predmenstrualnem obdobju lahko poveča utrujenost in disforičnost.

POTEK BOLEZNI

Potek bolezni je kroničen. Predmenstrualni simptomi se pogosto pokažejo kmalu po menarhi. Mnogo žensk navaja, da se težave z leti stopnjujejo in dosežejo vrh med 30. in 39. letom starosti. Po menopavzi bolezen običajno izgine. Tudi med nosečnostjo simptomov ni, se pa ponovno pojavijo po porodu, ko se vzpostavi redni menstrualni ciklus. Neredko se predmenstrualna disforična motnja po porodu poslabša.

Pacientke s predmenstrualno disforično motnjo pogosteje obolevajo za drugimi psihiatričnimi boleznimi, kot so depresija, anksiozne motnje in bolezni odvisnosti.

ZDRAVLJENJE

Najprej poskušamo z nemedikamentoznim zdravljenjem. Če to ni uspešno, nadaljujemo s serotoninskimi antidepresivi. Kadar to ne prinese željenih rezultatov, poskušamo še z drugimi zdravili, kot sta alprazolam in buspiron, nazadnje pa pridejo na vrsto še terapevtski postopki, ki zavrejo ovulacijo.

Nemedikamentozno zdravljenje

Placebo v 40% ublaži simptome. Verjetno igrajo pri tem pomembno vlogo endogeni opiodi.

Pogosto je učinkovita dieta. Predlagajo zmanjšanje vnosa soli, kofeina, nikotina. Namesto prečiščenega sladkorja svetujejo uporabo kompleksnih ogljikovih hidratov in seveda veliko sadja, zelenjave in polnozrnatih izdelkov. Bolj učinkovita od placeba je tudi terapija s kalcijem (1 g na dan),

magnezijem (360 mg na dan) in vitaminom B6 (50 do 100 mg na dan).

Predmenstrualne simptome lahko ublažimo tudi s fotostimulacijo in deprivacijo spanja v lutealni fazi.

Psihoterapevtska obravnava, na primer vedenjsko-kognitivna terapija, pomaga pacientkam obvladovati stres in kontrolirati svoje vedenje v predmenstrualnem obdobju.

Medikamentozno zdravljenje

1. Študije kažejo, da je najbolj učinkovito zdravljenje s selektivnimi inhibitorji ponovnega privzema serotonina. Učinki terapije se pokažejo že v nekaj dneh. Zato je možno intermitentno zdravljenje. To pomeni, da pacientke prejemajo zdravilo le v lutealni fazi (v obdobju med ovulacijo in menstruacijo). Pogosto zadoščajo nižji odmerki kot pri zdravljenju depresije. Po ukinitvi terapije se simptomi hitro spet pojavijo, ponavadi že v prvem menstruacijskem ciklusu. Zato je zdravljenje predmenstrualne disforične motnje dolgotrajno. Če se le da, se odločamo za intermitentno zdravljenje, ker je to za pacientko manj obremenjujoče, pa tudi cenejše je.

Največ študij o učinkovitosti serotoninskih antidepresivov pri zdravljenju predmenstrualne disforične motnje je bilo narejenih s fluoksetinom. Rezultati kažejo, da je terapija s fluoksetinom (Prozac 20 mg na dan) bistveno učinkovitejša kot terapija s tricikličnimi antidepresivi ali placebom. Predvsem se ublažijo vedenjski in psihični predmenstrualni simptomi, nekoliko manj pa telesni. Stranski učinki zdravila so običajno blagi in prehodni. Bolj moteči stranski učinki so se pojavili pri zdravljenju z višjimi odmerki (60 mg na dan). Klinični rezultati pa niso bili bistveno boljši kot pri terapiji z nižjimi odmerki. Učinkovito je tudi intermitentno zdravljenje (20 mg fluoksetina dnevno le v drugi polovici menstruacijskega ciklusa). Pacientke ne občutijo večjih težav ob ukinitvah in ponovnih uvedbah zdravila, saj zaradi dolge razpolovne dobe fluoksetina ne prihaja do hitrih sprememb koncentracije zdravila v krvi. Dosedanje izkušnje kažejo, da fluoksetin nima teratogenih učinkov.

V različnih študijah so pokazali, da so tudi drugi serotoninski

antidepresivi učinkoviti pri zdravljenju predmenstrualne disforične motnje.

Intermitentno ali kontinuirano zdravljenje s sertralinom (50 do 150 mg na dan) pri več kot polovici pacientk, vključenih v študijo, vsaj za 75% ublaži predmenstrualne simptome.

Intermitentno zdravljenje predmenstrualne disforične motnje s citalopramom (20 mg na dan 10 dni pred pričakovano menstruacijo) se je pokazalo celo za učinkovitejše kot neprekinjeno zdravljenje. Možno je, da nastopi pri neprekinjenem zdravljenju blaga toleranca na zdravilo.

Zdravljenje s klomipraminom je bistveno učinkovitejše kot zdravljenje z maprotilinom ali placebo.

2. Pri zdravljenju predmenstrualne disforične motnje sta učinkovita tudi buspiron in fenfluramin, ki prav tako vplivata na serotoninški sistem.

3. Tudi terapija z alprazolamom ublaži predmenstrualne simptome. Zdravilo dajemo le v lutealni fazi. Ker je zdravljenje običajno dolgotrajno, ne smemo pozabiti na nevarnost razvoja odvisnosti od tega zdravila.

4. Kadar pacientke v predmenstrualnem obdobju opažajo zastajanje vode, pomagajo diuretiki, na primer spironolakton.

5. Hudo mastodinijo ublaži bromokriptin.

6. Če do sedaj opisani načini zdravljenja niso uspešni, pride na vrsto hormonska terapija in indukcija anovulacije.

ZAKLJUČEK

Približno 3% žensk trpi zaradi predmenstrualne disforične motnje. Mnoge med njimi nikdar ne iščejo pomoči pri zdravniku. Na žalost tudi zdravniki pogosto bolezen spregledajo ali pa pacientkine tožbe ne jemljejo dovolj resno. Morda bi z boljšim informiranjem žensk in zdravnikov dosegli, da bi predmenstrualno disforično motnjo pogosteje prepoznali in jo ustrezno zdravili.

LITERATURA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition. Washington. American Psychiatric Association, 1994: 715-8.
- Angst J. Perimenstrual symptoms in the community: prevalence, stability, comorbidity. *European Neuropsychopharmacology* 1999; 9: Suppl 5: S 144.
- Critchlow DG, Bond AJ, Wingrove J. Characteristics and treatment of a group of women with premenstrual dysphoric disorder. *European Psychopharmacology* 1999; 9: Suppl 5: S 218.
- Endicott J, et al. Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *Journal of Women's Health and Gender-based Medicine* 1999; 8:663-679.
- Eriksson E. Why are serotonin reuptake inhibitors effective for treatment of premenstrual dysphoria? *European Psychopharmacology* 1999; 9: Suppl 5: S 146.
- O'Brien PMS. Somatic and psychic symptoms of PMD. *European Neuropsychopharmacology* 1999; 9: Suppl 5: S 145.
- Parry BL, Rausch JL. Premenstrual dysphoric disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry / IV*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1707-13.
- Romano S, et al. The role of fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Clinical Therapeutics* 1999; 21: 615-33.
- Steiner M, Romano SJ, Babock S, McCray S, Dillon JA. Efficacy of fluoxetine in improving mood symptoms, psychological symptoms, and social impairment in patients with PMDD. *European Neuropsychopharmacology* 1999; 9: Suppl 5: S 208.
- Steiner M, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1529-34.
- Steiner M. PMS versus PMDD: Diagnosis and classification. *European Neuropsychopharmacology* 1999; 9: Suppl 5: S 145.

- Sundström I, Bäckström T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23:73-88.
- Van Ree JM. The biology of placebo; implication of endogenous opioids. *Eur Neuropsychopharmacology* 1999; 9: Suppl 5: S 136.
- Yonkers KA, et al. Sertraline in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: *Psychopharmacology Bulletin* 1996; 32:41-6.

NEVROENDOKRINA KONTROLA REPRODUKCIJE

Borut Kobal*

Uvod

Glavni vir steroidnih hormonov predstavljajo spolne in nadledvični žlezi. Ker je pri ženski izločanje spolnih hormonov iz jajčnikov dinamičen in ciklični sistem, s fiziološkimi dnevnimi variacijami v serumski koncentraciji steroidnih hormonov, je medsebojni vpliv s CŽS, ki je obenem nadzorni organ v neuroendokrini regulaciji reproduktivnega sistema, še posebej kompleksen. Tako so znane spremembe razpoloženskih stanj, od depresije, iritabilnosti do anksioznosti, vezanih na posamezne faze menstrualnega ciklusa pa tudi ob uporabi oralnih hormonskih kontraceptivov, po porodu in v menopavzi.

Neuroendokrini kontrola reprodukcije

Pomeni integracijo procesov, ki se odvijajo na različnih nivojih organizma. Anatomsko in funkcionalno sestavljajo hipotalamično-hipofizno-gonadno os trije deli, kot je prikazano v tabeli 1.

Tabela 1.: ANATOMSKA IN FUNKCIONALNA DELITEV DELOV REPRODUKTIVNEGA SISTEMA

CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Možganska skorja

Limbični sistem

KOMPLEKS CŽS - HIPOTALAMUS

Sistem neurotransmiterjev

HIPOTALAMUS

Generator in koordinator signalov

Sinteza in shranjevanje Gonadotropnih Releasing Hormonov

ADENOHIPOFIZA

Sinteza in shranjevanje LH in FSH

Pretvorba hipotalamičnih v gonadotropne signale

GONADE

Izločanje spolnih hormonov

Kontrola izločanja gonadotropinov

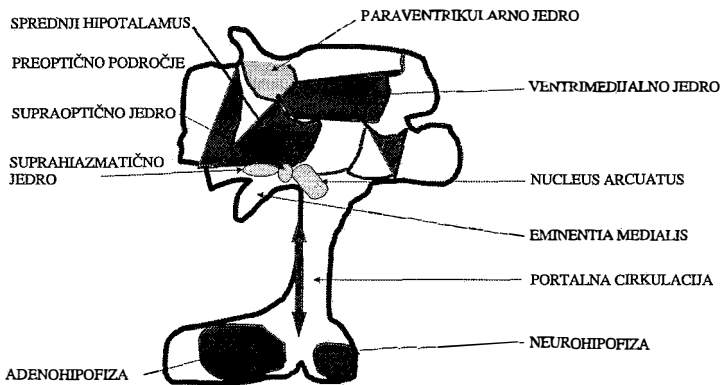
* Asist.dr.Borut Kobal, dr.med. Ginekološka klinika Ljubljana, Štajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Po tem konceptu imajo možgani vlogo vodilne endokrine žleze, ki integrira živčne in endokrine signale in obvladuje medseboj odvisne komponente : gonade-hipofiza-hipotalamus. V tem integracijskem sistemu imajo jajčniki, v svoji od gonadotropinov odvisni steroidogenezi, sekundarno vlogo, obenem pa iniciativno vlogo v cikličnem sproščanju gonadotropinov prek pošiljanja signalov možganom in hipofizi. Dejstvo je, da hipotalamično-hipofizna os izloča velike količine luteinizirajočega hormona (LH) in folikle-stimulirajočega hormona (FSH) po toničnem tipu sekrecije, ki je v svoji osnovi acikličen. Jajčnik s svojimi sekretornimi produkti (steroidni hormoni in inhibin) izvaja stimulatorno in inhibitorno delovanje na hipotalamično-hipofizno os in s tem pri ženskah edinstveno spreminja aciklični tip izločanja gonadotropinov v cikličnega.

Hipotalamus

V regulaciji reprodukcije sodelujejo številna jedra hipotalamusa (slika 1). Anatomsko pomembnejšo lokacijo nevrosekrecije Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) pa predstavlja ventromedialni hipotalamus (prvenstveno n.arquatus in sosednje periventrikularno jedro).

Slika 1.: Jedra hipotalamusa v kontroli reproduktivnega sistema



Ugotovljeno je, da je za ciklično izločanje GnRH pod vplivom estrogenov odgovorna skupina nevronov v suprahipofizamskem in preoptičnem področju, medtem ko so nevroni v n. arcuatus odgovorni za tonično izločanje GnRH. Največja količina GnRH se nahaja v medialni eminenciji (eminencija medialis), kjer se hormon nahaja v živčnih končičih, pripravljen za pulzatilno sproščanje v portalni obtok hipofize.

Peptidergični nevroni hipotalamusa imajo lastnosti živčne in žlezne celice. Odgovarjajo tako na humoralne dražljaje (steroidi, metaboliti) kot na neurotransmiterje znotraj CZS. Nevroni, ki izločajo GnRH, dobivajo tri vrste humoralnih signalov:

- od perifernih ciljnih žlez (dolga povratna zveza)
- od hipofize (kratka povratna zveza)
- od samega GnRH (ultrakratka povratna zveza)

Gonadotropni releasing hormon (GnRH)

GnRH je dekaeptid, ki je aktiven v nanogramskih dozah. Njegovo delovanje je izključno v stimulaciji izločanja gonadotropinov iz hipofize. Transport hormona (poleg sproščanja iz aksonov in prek kapilarnega sistema v portalno cirkulacijo) se opravlja tudi s pomočjo endodimskih celic (tanocitov), ki se morfološko spreminjajo v odvisnosti od steroidov. Sproščanje GnRH je pulzatilno in omogoča bazalno sekrecijo gonadotropinov, predvsem LH. Sekrecija gonadotropinov je odvisna od frekvence sproščanja GnRH, sam odgovor gonadotropnih celic v hipofizi na GnRH pa je odvisen od predhodne izpostavljenosti spolnim hormonom, po mehanizmu povratne zveze (slika 2).

Slika 2.:Mehanizem dolge in kratke negativne povratne zveze

**DOLGA NEGATIVNA POVRATNA ZVEZA
SUPRESIJA IZLOČANJA GONADOTROPINOV S STRANI
SPOLNIH STEROIDOV (ESTROGENI, PROGESTERON)
KORELACIJA Z NIVOJEM ESTRADIOLA**

**NIZKE VREDNOSTI ESTRADIOLA ZAVIRAJO IZLOČANJE
LH**

**VISOKE VREDNOSTI PROGESTERONA POTENCIRAJO
NEGATIVNI EFEKT ESTRADIOLA**

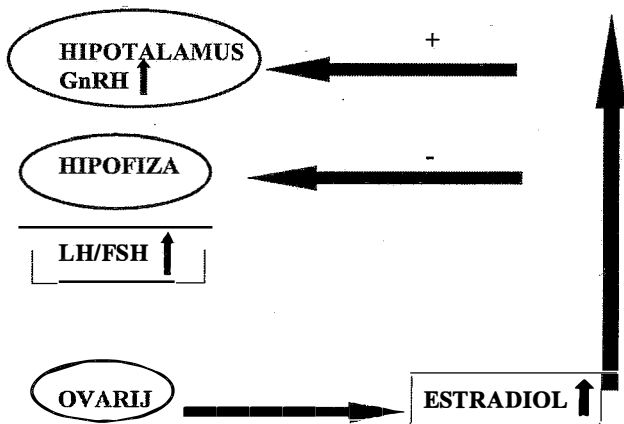
INHIBIN - SELEKTIVNO ZNIŽUJE FSH

**KRATKA NEGATIVNA POVRATNA ZVEZA
RAZGRADNJA GnRH S STRANI GONADOTROPINOV
LH AKTIVIRA PEPTIDAZE V HIPOTALAMUSU**

DOKAZAN JE POVRATNI TOK KRVI IZ HIPOFIZE V HIPOTALAMUS

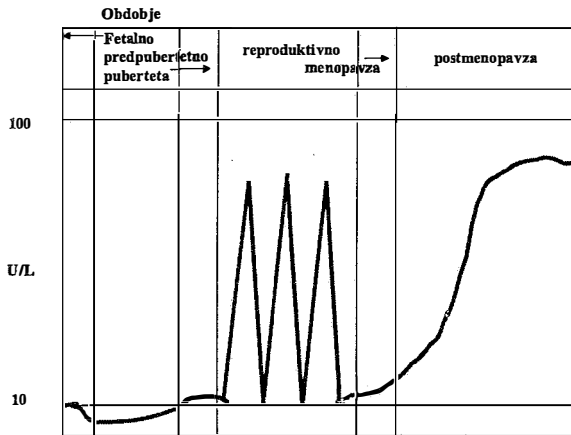
Spolni hormoni prek nevrottransmitterjev modulirajo pulzatilno sekrecijo GnRH, ovulatorni skok gonadotropinov v sredini ciklusa ženske pa je posledica pozitivnega povratnega efekta estradiola na ciklični center v hipotalamusu (slika 3)

Slika 3.: Preovulatorni porast GnRH; pozitivna povratna zveza

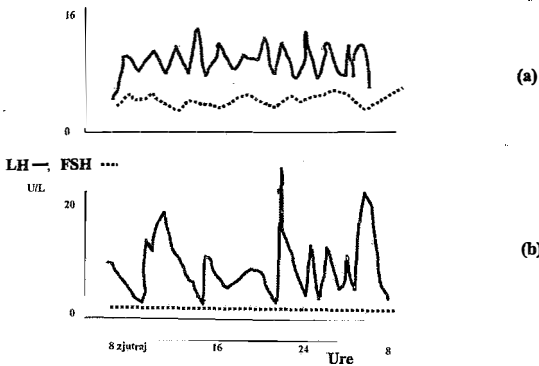


Pulzatilna sekrecija GnRH in z njo posledično pulzatilno izločanje LH začneta neposredno pred puberteto kot kratkotrajno pulzatilno izločanje med spanjem. Po puberteti se pulzatilno izločanje GnRh vzdržuje 24 ur dnevno in povzroča pulzatilno izločanje LH. Ta ima v reproduktivnem obdobju značilen ovulatorni skok (slika 4), drugače pa se amplituda in frekvenca pulzatilnega izločanja GnRH in gonadotropinov spreminjata skozi ves menstrualni cikel (slika 5).

Slika 4.: Izločanje LH v življenjskem obdobju ženske



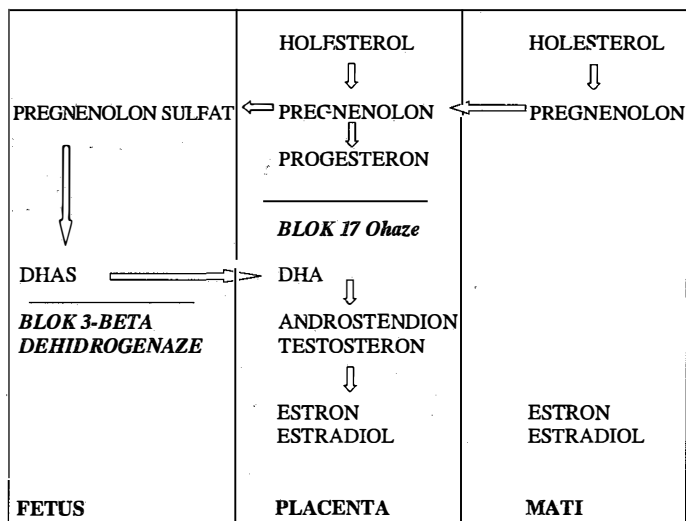
Slika 5.: Pulzatilno izločanje LH in FSH med folikularno (a) in lutealno (b) fazo ciklusa



Endokrinologija nosečnosti

Estrogeni

Nosečnost predstavlja stanje kroničnega povišanja steroidov, predvsem estrogena. Tako so koncentracije estriola v plazmi tudi do tisočkrat višje. Vir estriola v krvi matere predstavljajo prekursorji, ki nastanejo v fetoplacentarni enoti, izraba le teh in sinteza pa poteka v placenti (slika 6).



Progesteron

Izdeluje ga do 10.tedna nosečnosti rumeno telesce jajčnika. Med 7. in 10. tednom ga izdelujeta skupaj s placento, po tem času pa postane placenta glavni vir progesterona. Neposredno pred porodom je koncentracija v plazmi med 100 in 200ug/ml. Dnevno proizvede placenta 250mg progesterona. Produkcija progesterona je neodvisna od uteroplacentarne perfuzije, stanja ploda ali količine razpoložljivega prekursorja.

Peptidni hormoni placente

Humani horionski gonadotropin je glikoprotein, ki ga izloča sinciotrofoblast placente in je sestavljen iz alfa in beta podenote; ta je odgovorna za biološko aktivnost in specifičnost molekule. Biološko je

podoben LH in vzdržuje delovanje rumenega telesca jajčnika. Koncentracije v plazmi so najvišje okrog 10.tedna nosečnosti (50-100000 mU/ml), se nato znižajo do 20.tedna nosečnosti (10-20000 mU/ml) in ostanejo na tej višini do poroda.

Humani placentarni laktogen (HPL) je polipeptid, ki ga izloča sinciotrofoblast in je po molekularni strukturi podoben rastnemu hormonu, vendar ima samo 3% njegove aktivnosti. Njegova metabolna vloga je mobilizacija maščob v obliki prostih maščobnih kislin. V drugi polovici nosečnosti zasledimo 10-kratni porast HPL, ki postane glavni dejavnik za diabetogeni efekt v nosečnosti.

Placenta proizvaja še humani horionski tireotropin in humani horionski adrenokortikotropin, fiziološkega pomena katerih še ne poznamo.

Literatura

Prelevič GM. Neuroendokrina kontrola reprodukcije. V: Prelevič GM. ur. Klinička reproduktivna endokrinologija. Beograd: Nauka, 1992.

Alonso R, Lopez-Coviella I. Gonadal steroids and Neuronal Function. Neurochemical Research 1998; 5: 675-688.

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 prepogosto 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 doživetljsko, 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.

OBMOČNA NEVROPSIHIATRIČNA KONFERENCA O ZDRAVLJENJU DEPRESIJ IN SHIZOFRENIJ – SALZBURG 9.-10. oktober 1999

Liljana Markočič, dr.med.

2. dan

V drugem sklopu predavanj je bilo govora o atipičnih antipsihotikih ter rezultatih novejših študij z olanzapinom (Zyprexo®).

Dr. Abraham Weizman iz Izraela je govoril o novih pričakovanjih pri atipičnih antipsihotikih. Zaradi boljše učinkovitosti, prenosljivosti in varnosti priporočajo atipične antipsihotike kot prvo zdravilo izbora za zdravljenje psihoz. Včasih pa so manj učinkoviti kot klasični za zdravljenje agitiranih, akutno psihotičnih pacientov, posebno prve dni. Za umiritev je zato potrebno dodati benzodiazepine ali celo tipične nevroleptike.

Klasični antipsihotiki so potentni antagonisti D_2 dopaminskih receptorjev in učinkujejo podobno na nigrostriatne in mezolimbicne poti. To pa je povezano s pogostim pojavom ekstrapiramidnih stranskih učinkov oz. simptomov (EPS) in hiperprolaktinemijo. Novejši atipični antipsihotiki kažejo večjo afiniteto do $5HT_2$ serotoninskih receptorjev, na D_2 pa se vežejo šibkeje in z večjo selektivnostjo do mezolimbicnih D_2 dopaminskih receptorjev kot klasični. Zato povzročajo manj neugodnih stranskih učinkov. Sklepajo, da je razmerje med afiniteto do $5-HT_2$ in D_2 receptorjev pomembno za doseganje hkratnega terapevtskega učinka na negativne in pozitivne simptome shizofrenije ter za nižjo incidenco EPS. Atipični antipsihotiki ugodno delujejo tudi na kognitivne motnje ter na afektivne simptome, kar pripisujejo predvsem učinkovanju na $5-HT_{2A}$. Lahko pa je to deloma tudi posledica zmanjšanja EPS. Vpliv na alfa-2 noradrenergične receptorje je povezan tudi z antidepresivnim učinkom. Antagonizem do holinergičnih M_1 receptorjev verjetno prispeva k manjšemu pojavu EPS.

Tudi atipični antipsihotiki lahko v manjši meri povzročajo neprijetne stranske učinke. Nekatera od teh zdravil so antagonistična do histaminskih receptorjev H_1 , adrenergičnih alfa-1 in holinergičnih M_1 receptorjev. Ti učinki pa so povezani s sedacijo in povečanjem telesne teže, ortostatsko hipotenzijo ter motnjami kognitivnih funkcij. Preko dopaminskih, adrenergičnih in holinergičnih receptorjev povzročajo nekatere seksualne disfunkcije.

Olanzapin, iz skupine atipičnih antipsihotikov, ima največjo afiniteto do $5-HT_2$ serotoninских receptorjev, zmerno afiniteto do dopaminskih (D_1-D_4) in histaminskih H_1 receptorjev, v manjši meri se veže tudi na alfa - 1 – adrenergične in muskarinske receptorje. Zelo majhno afiniteto pa ima do alfa - 2 in beta adrenergičnih receptorjev. Na D_2 se veže šibkeje kot haloperidol in tudi zasedenost teh receptorjev je nizka (manj kot 75%), razmerje $5-HT_2/D_2$ je večje kot pri klasičnih antipsihotikih. Vse to pa vpliva na nizek pojav EPS in ugodno učinkuje na negativno, razploženjsko in kognitivno simptomatiko. Zaradi selektivnega zaviranja D_2 receptorjev ter vplivanja preko $5HT_2$ pride le do minimalne blokade dopaminskih receptorjev v tuberoinfundibularnem traktu, kar minimalno vpliva na porast prolaktina. Porast prolaktina se pokaže z galaktorejo, amenorejo pri ženskah in impotenco pri moških.

V številnih sistematičnih dvojno slepih študijah s placebom preučujejo vlogo atipičnih antipsihotikov v terapiji različnih psihiatričnih bolezni: shizoafektivne, bipolarne, blodnjave, resistantne posttravmatske stresne in obsesivno kompulzivne motnje, psihotične depresije, pa tudi za zdravljenje sindroma Gillesa de la Tourettea.

Antipsihotiki, ki se sedaj uporabljajo za zdravljenje, učinkujejo na simptomatskem nivoju in so povezani z znatnimi stranskimi učinki. Največji izziv za prihodnje raziskave nevropsihiatričnih motenj bo osvetliti kompleksne možganske procese, ki vodijo v vedenjske in nevrološke simptome.

Dr. Padraig Wright iz Anglije je govoril o novih kliničnih spoznanjih glede tipičnih in atipičnih antipsihotikov v terapiji akutne psihoze ter o novih načinih apliciranja olanzapina.

Antipsihotiki, ki se uporabljajo v terapiji akutne psihoze, morajo biti

varni (imeti morajo majhen rizik kardiovaskularnih in ekstrapiramidnih stranskih učinkov), morajo učinkovito in takoj zadeti neposredne tarče (agitacija, sovražnost) ter dolgoročne simptome (psihotična simptomatika). Biti morajo na razpolago v različnih oblikah, da se jih lažje aplicira tudi pacientom, ki so delno ali povsem odklonilni do zdravljenja. Novejši antipsihotiki izpolnjujejo večino teh zahtev.

Olanzapin so pravkar pripravili za apliciranje v dveh novih oblikah: kot hitro razgradljive tablete (raztopijo se v ustih) ter ampule s hitrim učinkovanjem. Znani so že prvi preliminarni rezultati glede varnosti in učinkovitosti intramuskularne aplikacije olanzapina pri pacientih z akutno neorgansko psihozo. Po intramuskularni aplikaciji pride do relativno hitre umiritve pacienta. V pol ure je že opaziti zaspanost, maksimalni učinek pa je dosežen že po eni uri in ostane izražen do četrte ure po aplikaciji zdravila, nakar začne učinkovanje upadati.

Kot zanimivost je predavatelj navedel, da so pri enem izmed pacientov opazili po intramuskularni aplikaciji olanzapina hiter nastop akatizije. Prišlo je namreč do naglega zmanjšanja parkinsonizma. Ta pa je prej maskiral akatizijo.

Nova priporočila za zdravljenje prve epizode shizofrenije je predstavil dr. Robin G. Mc Creadine iz Anglije.

Temelj antipsihoptične terapije naj bi bil atipični antipsihotik, kot sta olanzapin ali risperidon. Pri nemirnih pacientih svetuje dodati benzodiazepin. Če ni izboljšanja po prvem atipičnem antipsihotiku, svetuje, da preidemo na zdravljenje z drugim atipičnim antipsihotikom. V kolikor simptomatika vztraja tudi po zdravljenju z dvema antipsihotikoma v zadostnem odmerku in dovolj dolgo (4 – 6 tednov), svetujejo kot tretji antipsihotik klopazapin, ki je še vedno »standard« za zdravljenje terapevtsko rezistentnih oblik shizofrenije.

Študije potrjujejo večjo učinkovitost olanzapina v primerjavi s haloperidolom pri obravnavi različnih simptomov prve epizode shizofrenije, z olanzapinom je tudi neprimerno manj EPS. Upoštevani so bili naslednji kriteriji za prvo epizodo: da bolnik v preteklosti še ni imel nobene epizode bolezni, da aktualna epizoda traja največ 5 let ter da je starost pacienta do 45 let.

Dr. Nick Stuart-Smith iz Anglije je govoril o primerjavi olanzapina z drugimi atipičnimi antipsihotiki ter o načinih zamenjave zdravil med zdravljenjem.

V 18-tedenski študiji so pokazali podobne rezultate pri zdravljenju terapevtsko rezistentnih pacientov s shizofrenijo, tako z olanzapinom kot s klorpromazinom. Olanzapin pa je povzročal manj nevarnih ter neprijetnih stranskih učinkov. »Rezistentni pacienti« so zadostili kriterijem: zdravljenje z dvema antipsihotikoma iz različnih skupin, dovolj časa (6 tednov) in v zadostnem odmerku (ekvivalentnem 500 mg klorpromazina). V primerjalni 28-tedenski študiji z olanzapinom in risperidonom so pokazali nekatere boljše rezultate olanzapina pri zdravljenju negativnih simptomov in motenj čustvovanja ter manjši vpliv na elevacijo prolaktina, manj seksualnih disfunkcij in manjšo izraženost EPS, ob hkratni manjši uporabi antiholinergikov.

Pri zamenjavi antipsihotikov med zdravljenjem ter različnih možnih načinov prehoda na zdravljenje z olanzapinom so ugotavljali najboljše učinke takrat, kadar so prejšnji antipsihotik postopoma ukinjali ob istočasni hitri uvedbi olanzapina.

Predavatelj je tudi poudaril dolgoročno varnost olanzapina, saj povzroča signifikantno manj tardivnih diskinezij kot zdravljenje s haloperidolom.

Martin Knapp iz Anglije, strokovnjak s področja zdravstvene ekonomije, je opisal pomen atipičnih antipsihotikov za boljše kvaliteto življenja bolnikov s shizofrenijo.

V številnih novejših študijah preučujejo različne posledice bolezni in stroške zdravljenja ter tako ocenjujejo celotne stroške bolezni, ne le z vidika klinične simptomatike, pač pa tudi po osebnih, socialnih in ekonomskih vidikih.

Prvi rezultati izhajajo iz evropske podskupine sicer širše mednarodne primerjalne študije glede zdravljenja z olanzapinom in haloperidolom, ki zajema 778 pacientov iz 13 držav. Druga široka mednarodna študija primerja rezultate zdravljenja z olanzapinom in risperidonom. Zajela je 339 bolnikov.

Doslej znani rezultati kažejo, da ima zdravljenje z atipičnimi

antipsihotiki, posebno z olanzapinom, pomembne prednosti pred klasičnimi antipsihotiki: upoštevanje izboljšanje simptomatike, socialne odnose, zaposlenost, kvaliteto življenja, stopnjo hospitalizacije ter »izkoristek zdravljenja« (strošek / učinek).

Nova zdravila so sicer dražja, vendar je treba upoštevati celotne stroške in izid zdravljenja. Podatki iz raznih evropskih držav kažejo, da je cena zdravila le majhen delež celotnega stroška zdravljenja (v Franciji to znaša 5.6%, v Angliji 4%, na Nizozemskem 1.1%, v Nemčiji 5.8%). Pri uporabi atipičnih antipsihotikov je manj težav pri samem zdravljenju (manj stranskih učinkov, boljše sodelovanje) in izid zdravljenja je boljši: izboljšanje simptomatike, socialno funkcioniranje, kvaliteta življenja. V dolgoročnem smislu gre tu za nižje stroške zdravljenja, če upoštevamo, da so ti pacienti bolje zdravstveno in socialno rehabilitirani, več jih ostane zaposlenih, bolje sodelujejo pri obravnavi in stopnja ponovnih hospitalizacij je nižja. «Izkoristek zdravljenja» je torej pri uporabi atipičnih antipsihotikov večji.

Ob uvajanju atipičnih antipsihotikov se je še okrepil premik v obravnavi bolnikov s shizofrenijo: od socialnega obvladovanja k socialni reintegraciji, kar se je sicer začelo že s prvimi antipsihotiki.

Primerjalne študije zdravljenja z olanzapinom in s haloperidolom potrjujejo, da so novejša zdravila za zdravljenje, tako v akutni kot v vzdrževalni fazi, sicer dražja, vendar je izid zdravljenja (simptomatika, stranski učinki, izid socialnega funkcioniranja, stopnja zaposlenosti, kvaliteta življenja, prizadetost družine) boljši pri pacientih, zdravljenih z olanzapinom in so zato celotni stroški zdravljenja nižji kot pri haloperidolu.

Dr. Martin Dossenbach iz Dunaja je govoril o preučevanju uporabe olanzapina še za druge indikacije izven shizofrenije. Za nekatera bolezenska področja že obstajajo preliminarni rezultati.

Naredili so multicentrično 6-tedensko dvojno slepo študijo s placebom, ki je vključevala 206 pacientov, da bi ugotovili učinkovitost in varnost olanzapina pri zdravljenju psihotičnih simptomov in nemira v okviru Alzheimerjeve demence. Ugotovili so večjo učinkovitost olanzapina od placeba pri obvladovanju in zdravljenju kombinirane simptomatike: agitacije, blodnjavosti in halucinacij. Večji delež pacientov, ki so kazali

50% ali več izboljšanja simptomov, je bil v skupinah, zdravljenih s 5 mg (65.5%) ali 10 mg (57.1%) olanzapina na dan v primerjavi s pacienti, ki so dobivali placebo (35.6%). EPS se med skupinama statistično niso razlikovali.

Izpeljali so dvojno slepo 3-tedensko študijo s placebom, ki je vključevala 139 pacientov, da bi ocenili učinkovitost olanzapina za zdravljenje akutne manične epizode ter mešane ali depresivne epizode pri bipolarni bolezni.

Olanzapin je bil statistično signifikantno bolj učinkovit kot placebo pri ocenjevanju z YMRS celotno lestvico (za manično simptomatiko) ter PANSS celotno lestvico in za pozitivno simptomatiko. Statistično signifikantno je bilo več tistih, ki so reagirali na olanzapin (48.6%), kot na placebo (24.2%).

Opravili so dvojno slepo 8-tedensko študijo glede varnosti in učinkovitosti olanzapina in fluoksetina, vsakega posebej in v kombinaciji, za zdravljenje terapevtsko rezistentne depresije. Vključevala je 28 pacientov, ki so bili razdeljeni v tri skupine. Skupina, ki je bila zdravljena z olanzapinom (5-20mg/dan) in fluoksetinom (20-60mg/dan), je dosegla statistično signifikantno večje izboljšanje na MADRS-ovi celotni lestvici, kot skupina, zdravljena samo z olanzapinom, ali samo s fluoksetinom. Spremljanje stranskih učinkov, laboratorijskih preiskav in vitalnih funkcij ni pokazalo nobene škodljive interakcije med olanzapinom in fluoksetinom, ko so ju uporabljali v kombinaciji.

V zaključni razpravi so ponovno poudarili važnost izbire atipičnega antipsihotika kot prvega zdravila pri zdravljenju psihoz, kar je pomembnejše od izbora atipičnega antipsihotika, ki ga bomo uporabili.

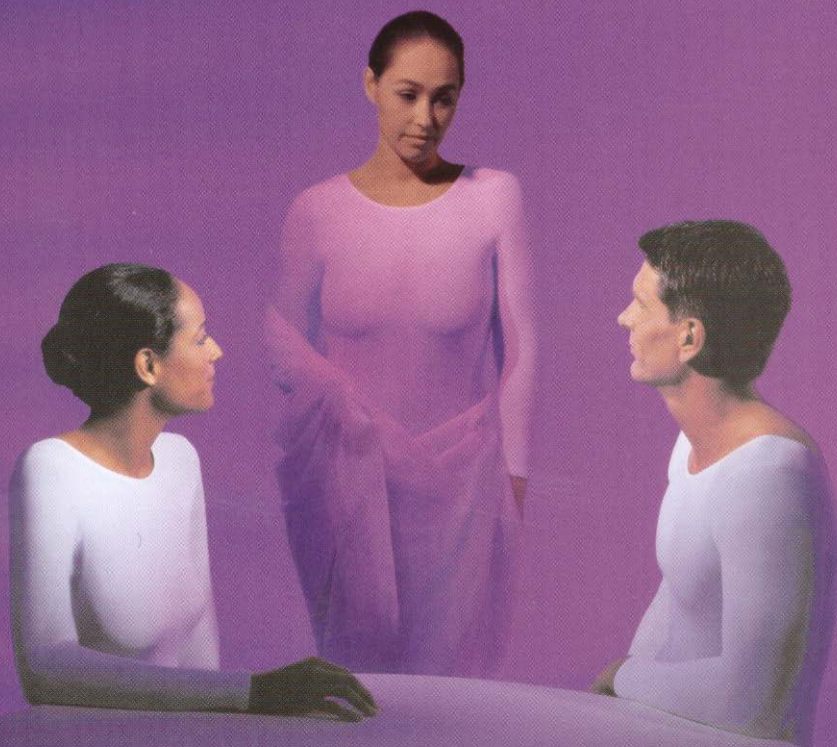
Popravek

Marjeta Blinc-Pesek, dr. med.

/MF. Kopal. Ponovno o olanzapinu in drugih premikih v psihofarmakoterapiji. Diskusijski prispevki. Viceversa 1999; 26 : 23)

Profesor P. V. Tran je v svojem predavanju na Lilly-jevem vikendu v Zrečah dne 26. marca 1999 omenil prospektivno študijo vloge olanzapina na potek shizofrenije, če apliciramo zdravilo v prodromalni fazi bolezni. Znano je namreč, da je potek bolezni blažji, če je zdravljenje pravočasno. Ob tem se mi je pojavilo vprašanje, kako so raziskovalci definirali prodromalno fazo bolezni. Torej je bilo moje vprašanje prof. Pierru Tranu, kakšna je bila definicija prodromalne faze in ne, ali je smiselno aplicirati zdravilo v prodromalni fazi, saj odgovor pričakujemo ravno iz te študije, seveda čez nekaj let. Odgovoril je, da je imela raziskovalna skupina prav s tem vprašanjem največ dela. Končno pa so prodromalno fazo shizofrenije, torej začetek bolezni, definirali s prisotnostjo nespecifičnih znakov, kot so motnje koncentracije, anksioznost, depresivnost, glavoboli in podobni telesni znaki in hkrati z vsaj eno bizarnostjo v vedenju ali mišljenju.

NAŠ CILJ JE REINTEGRACIJA



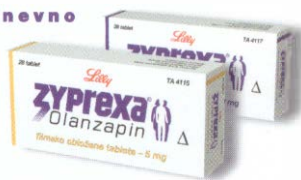
ZYPREXA 
Olanzapin

Antipsihotik prvega izbora



Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani
WTC, Dunajska 156, 1113 Ljubljana
tel.: 061 / 1688 280, faks: 061 / 1691 705

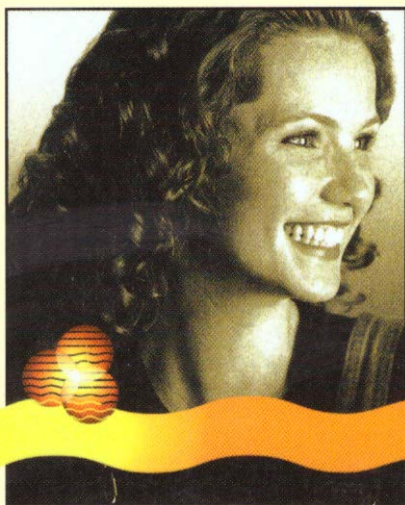
1-krat dnevno



PROZAC®

fluoksetinum

V svetu najbolj predpisovan
novejši antidepresiv.



Na voljo v
obliki kapsul
in tekočine
za peroralno
uporabo.



**VEČ KOT
10 LET IZKUŠENJ.**



Eli Lilly (Suisse) S.A., Podružnica v Ljubljani
WTC, Dunajska 156, 1113 Ljubljana
tel.: 061 / 1688 280, faks: 061 / 1691 705

Vse informacije o zdravilu so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.