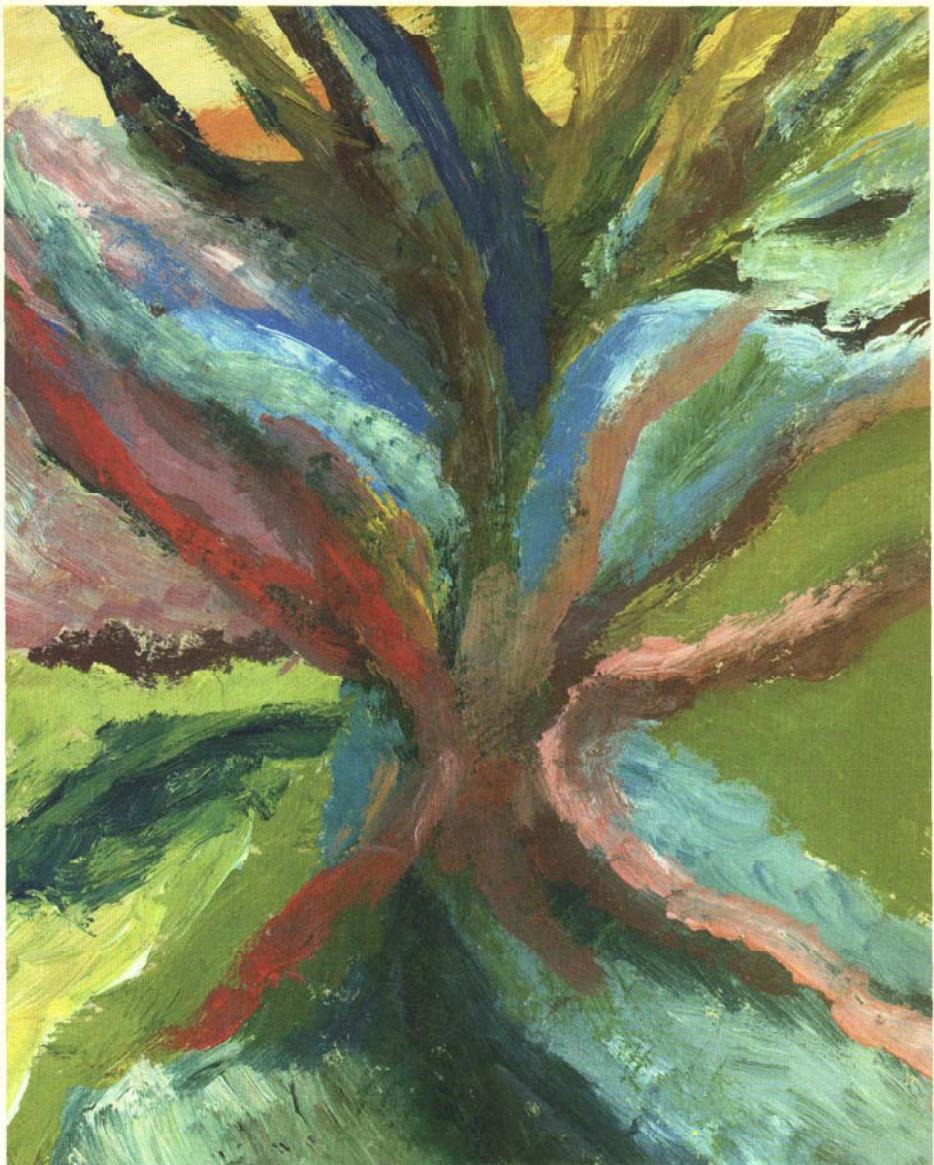


ISSN 1648-293X

# BIOLOGINĖ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

## BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

T. 3, Nr. 2, 2001 m. spalis  
Vol. 3, No 2, 2001, October





**SYRAUSIASIS REDAKTORIUS**

Habil. dr. Robertas BUNEVIČIUS (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universitetas, Endokrinologijos institutas, Lietuva

**ATSASKINGOJI REDAKTORĖ**

Gyd. Solveiga VOLKAVIČIŪTĖ (biomedicina, medicina), "Neuromeda", Kaunas, Lietuva

**REDAKCINĖ KOLEGIJA**

Prof. habil. dr. Lembit ALLIKMETS (biomedicina, medicina), Tartu universitetas, Eesti

Dr. Gintautas DAUBARAS (biomedicina, medicina), Vilniaus universiteto Bendrosios praktikos gydytojų centras, Lietuva

Prof. habil. dr. Algirdas DEMBINSKAS (biomedicina, medicina), Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinika, Lietuva

Prof. habil. dr. Antanas GOŠTAUTAS (biomedicina, medicina), Vytauto Didžiojo universitetas, Kaunas, Lietuva

Dr. Darius LESKAUSKAS (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universitetas, Lietuva

Prof. habil. dr. Vanda LIESIENĖ (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universitetas, Lietuva

Prof. habil. dr. Algis MICKIS (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universitetas, Lietuva

Gyd. Alvydas NAVICKAS (biomedicina, medicina), Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinika, Lietuva

Dr. Julius NEVERAUSKAS (biomedicina, medicina), "Neuromeda", Kaunas, Lietuva

Dr. Artūras PETRONIS (biomedicina, medicina), Clarke psichiatrijos institutas, Toronto universitetas, Ontarijas, Kanada

As. prof. dr. Sigita PLIOPLYS (biomedicina, medicina), Čikagos Šiaurės Vakarų universitetas, Čikaga, Illinois, JAV

Prof. dr. Arthur J. PRANGE, Jr. (biomedicina, medicina), Šiaurės Karoliūnų universitetas Čapel Hill, Čapel Hillas, Šiaurės Karolina, JAV

Doc. dr. Dainius PŪRAS (biomedicina, medicina), Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Lietuva

Prof. dr. Robert STERN (biomedicina, medicina), Brauno universitetas, Providensas, Rod Ailendas, JAV

Gyd. Roma ŠERKŠNIENĖ (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universiteto klinikos, Psichiatrijos klinika, Lietuva

**KALBOS REDAKTORĖ**

Aurelijus Gražina RUKŠAITĖ

**DIZAINAS**

Dalia PETRULIENĖ

**EDITOR-IN-CHIEF**

Robertas BUNEVIČIUS, MD, PhD, Dr.Sc. (biomedicine, medicine), Kaunas Medical University, Institute of Endocrinology, Lithuania

**ASSISTANT EDITOR**

Solveiga VOLKAVIČIŪTĖ, MD (biomedicine, medicine), "Neuromeda", Kaunas, Lithuania

**EDITORIAL BOARD**

Lembit ALLIKMETS, MD, PhD, Dr.Sc. (biomedicine, medicine), Tartu University, Tartu, Estonia

Gintautas DAUBARAS, MD, PhD (biomedicine, medicine) Center of General Practitioners of Vilnius University, Lithuania

Algirdas DEMBINSKAS, MD, PhD, Dr.Sc. (biomedicine, medicine), Vilnius University, Psychiatric Clinic, Lithuania

Antanas GOŠTAUTAS, MD, PhD, Dr.Sc. (biomedicine, medicine) Vytautas Magnus University, Kaunas, Lithuania

Darius LESKAUSKAS, MD, PhD (biomedicine, medicine), Kaunas Medical University, Lithuania

Vanda LIESIENĖ, MD, PhD, Dr.Sc. (biomedicine, medicine) Kaunas Medical University, Lithuania

Algimantas MICKIS, MD, PhD, Dr.Sc. (biomedicine, medicine), Kaunas Medical University, Lithuania

Alvydas NAVICKAS, MD (biomedicine, medicine), Vilnius University, Psychiatric Clinic, Lithuania

Julius NEVERAUSKAS, MD, PhD (biomedicine, medicine), "Neuromeda", Kaunas, Lithuania

Artūras PETRONIS, MD, PhD (biomedicine, medicine), The Clarke Institute of Psychiatry, University of Toronto, Ontario, Canada

Sigita PLIOPLYS, MD (biomedicine, medicine) Northwestern University at Chicago, Chicago, Illinois, USA

Arthur J. PRANGE, Jr., MD (biomedicine, medicine) University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA

Dainius PŪRAS, MD, PhD (biomedicine, medicine), Vilnius University, Medical Department, Lithuania

Robert STERN, PhD (biomedicine, medicine) Brown University At Rhode Island, Providence, Rhode Island, USA

Roma ŠERKŠNIENĖ, MD (biomedicine, medicine), Clinic of Kaunas Medical University, Psychiatric Clinic, Lithuania

**STYLIST**

Aurelijus Gražina RUKŠAITĖ

**DESIGN**

Dalia PETRULIENĖ

LEIDĖJAS: UAB "Sveikatingumo ir medicinos reklamos centras",  
Tvirtovės al. 90<sup>A</sup>, LT-3005 Kaunas. Tel.: (8\* 27) 33 10 09, faksas: (8\* 27) 33 15 34

VIRŠELYJE - Kauno psichiatrijos ligoninės IV skyriaus moterų su psichikos negalia klubo "Bičiulės" narės R.J. piešinys "Medis"  
PUSLAPIS INTERNETE: <http://www.biological-psychiatry.lt>

# TURINY S CONTENTS

**REDAKCIJOS SKILTIS**

**EDITOR'S NOTE** ..... 54

**MOKSLO DARBAI**

**ORIGINAL ARTICLES**

**Moises GAVIRIA, David MEDINA, Melanie M. BRANDABUR**

Sergančiųjų neurologinėmis ligomis psichozių ir agresijos gydymas  
Management Of Psychosis And Aggression In Neurological Disorders ..... 55

**Arūnas GERMANAVIČIUS**

Moterų depresinių sutrikimų gydymo prognozės faktoriai  
Variables Related To Outcomes Of Treatment Of Female  
Depressive Disorders ..... 62

**Virginija RIBAKOVIENĖ, Dainius PŪRAS**

Delinkvenčių paauglių mėginimai nusižudyti  
Suicide Attempts Among Delinquent Girls ..... 69

**Knut ENGEDAL**

Medicinos pagalba demencija serganties pacientams Norvegijoje  
Management Of Demented Patients In Norway ..... 73

**Moises GAVIRIA, Thomas JOBE, Gloriana MONTAS**

Tarpautinis neuropsichiatrių bendradarbiavimas  
Worldwide Collaborations In Neuropsychiatry ..... 79

**PSICHOFARMAKOLOGIJOS AKTUALIJOS**

**PSYCHOPHARMACOLOGY: UPDATE**

Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos, Lietuvos psichiatrių asociacijos  
Kauno krašto ir Kauno medicinos universiteto seminarų "Psichofarmakologijos pagrindai ir klinikinė praktika" paskaitų medžiaga ..... 88

Atipinių antipsichotikų ypatybų ir efektyvumo

praktinis klinikinis stebėjimas ..... 91

Citalopramo profilaktinis poveikis unipolinės rekurentinės

depresijos pasikartojimui ..... 95

Olanzapino, risperidono ir haloperidolio poveikis schizofrenijai  
sergančių pacientų prolaktino koncentracijai kraujyje ..... 97

Depresija ir miego sutrikimai:

selektyvus gydymas mirtazapinu (remeronu) ..... 99

Reboksetinas: noradrenerginė alternatyva ..... 101

Spitominas (bušpironas) - anksiolitikas,  
nesukeliantis priklausomybės ..... 103

Nemigos rūšys ir zolpidemo (stilnokso) pritaikymas jų korekcijai ..... 105

Kas slypi už termino "atipinis neuroleptikas"? ..... 107

**DISERTACIJOS**

G.Kaubrio daktaro disertacija "Alzheimerio ligos ir  
kraujagyslinės demencijos klinikinių ypatumų priklausomybė  
nuo apolipoproteino E genotipo ir aterosklerozės išreikštumo" ..... 109

A.Germanavičiaus daktaro disertacija "Depresiniai  
sutrikimai sergančių moterų gydymo prognostiniai faktoriai" ..... 110

**INSTURMENTUOTĖ**

Trumpa kognityvinų funkcijų vertinimo skalė (TKFVS) ..... 111

Trumpos kognityvinų funkcijų vertinimo skalės (TKFVS) aprašymas ..... 112

**KRONIKA**

Antrasis Baltijos šalių biologinės psichiatrijos simpoziumas ..... 114

Pasaulinis Biologinės psichiatrijos kongresas Berlyne ..... 114

**INFORMACIJA AUTORIAMS** ..... 115



**Patikimas gydymo efektas**



**JANSSEN-CILAG**



Šis mūsų žurnalo numeris skiriamas konferencijai "Neuropsichiatrija: raidos ir degeneracinių sutrikimai", Kaunas 2001 m. rugėjo 21-22 d.

Neuropsichiatrija sparčiai besivystanti biologinės psichiatrijos dalis, apimanti tam tikras dviejų giminingų specialybų – neurologijos ir psichiatrijos – sritis. Nenuostabu, kad sakyto taškų tarp pastarųjų specialybų yra labai daug, nes neurologija ir psichiatrija turi reikala su vieno organo – smegenų – ligomis. Neuropsichiatrija – tai klinikinė disciplina, tirianti ne tik psichikos ligų, tokį kaip schizofrenija, nuotaikos ir nerimo sutrikimai, neurologines priežastis, ji apima ir neurologinių ligų, tokų kaip insultas, epilepsija, išsėtinė sklerozė, sukeltus psichikos ir elgesio sutrikimus. Tradičiai ypač didelis dėmesys neuropsichiatrijoje yra skirtas nervų sistemos raidos ir degeneraciniams sutrikimams. Be neurologų, psichiatrų, vaikų neurologų bei vaikų ir paauglių psichiatrų, įvairiai neuropsichiatrijos aspektais domisi ir gerontologai, neuropsychologai, reabilitologai, neurofiziologai, socialiniai darbuotojai, bendrosios praktikos gydytojai ir kiti specialistai. Daugelis šių specialistų turi savo mokslines draugijas ir asociacijas, kurios aktyviai dalyvavo rengiant šią konferenciją.

Šios jungtinės konferencijos tikslas ir buvo suburti visus besidominčius neuropsichiatrija, kad jie galėtų išsakyti savo mintis, pasidalinti patirtimi, pasitarti su ekspertais. Konferencija vyksta po Tarptautinės neuropsichiatrijos asociacijos (INA) vėliava. Asociacijai atstovauja šios organizacijos valdybos narys ir sekretorius prof. M. Gaviria iš Čikagos Ilinojaus universiteto. Profesorius savo paskaitose ir straipsniuose apžvelgs neuropsichiatrijos raidos istoriją, tarptautinio bendradarbiavimo perspektyvas, galvos smegenų traučių neuropsichiatriinius aspektus, psichozinių ir agresyvių ligonių gydymą bei praves praktinių seminarą, skirtą neuropsichiatinės grupės darbui.

Ši konferencija kartu yra bendro Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos ir Čikagos Ilinojaus universiteto projekto "Lietuva ir Čikaga 2000" tėsinys. Mes turėsime malonią progą dar kartą susitikti su šio JAV universiteto Psichiatrijos klinikinio mokslinio centro direktoriumi prof. P.G.Janicak. Ši kartą profesorius mums pateiks naujausių savo tyrimų

transkranialinės magnetinės stimuliacijos (TMS) srityje bei psichofarmakologijoje rezultatus, pristatys bendrą Čikagos Ilinojaus universiteto ir Kauno medicinos centro "Neuromeda" tarptautinį mokslinio bendradarbiavimo projektą. Pagal šį projektą, naudojantis vieningu protokolu Kaune ir Čikagoje TMS bus gydomi nuotaikos sutrikimais sergantys ligoniai. Šiam projektui vykdyti Medicinos centras įsigijo brangiai kainuojančią aparatūrą, šio centro darbuotojai mokėsi ja dirbti Čikagos Ilinojaus universitete.

Svarbi projekto "Lietuva ir Čikaga 2000" sudedamoji dalis yra Tarptautinių mokslinių mainų programa. Prof. P.Janicak, prof. M.Gaviria ir kiti šio projekto komiteto narai deda dideles pastangas, norėdami sudaryti sąlygas jaunų Lietuvos psichiatrių, besidominčių moksliniais tyrimais, ilgalaikeiems stažuotėms Čikagos Ilinojaus universitete. Šio vizito metu bus atrinkti kandidatai į tokią stažuotę.

Ši kartą prof. P.Janicak konferencijos dalyvius nudžiugins brangia dovana. Visiems konferencijos dalyviams bus išteiktas profesoriaus išleistas psichofarmakologijos vadovėlis. Tai viena populiariausiai ir labiausiai perkamų tokio profilio knygų pasaulyje. Ji, be abejo, padės Lietuvos gydytojams perprasti naujausius psichikos sutrikimų gydymo metodus.

Štoje konferencijoje mokslo naujenomis ir savo patirimi diagnozuojant, gydant ir slaugant demencija sergančius ligonių pasidalins prof. K.Engedal grupės mokslininkai iš Norvegijos. Prof. K.Engedal perskaitys plenarinę paskaitą apie demencijos gydymą Norvegijoje ir kartu su savo bendradarbiais praves seminarą, skirtą sergančiųjų demencija priežiūrai pirminės sveikatos priežiūros grandyje.

Nemažiau svarbi konferencijos dalis apims darbą sekciuose, kurį organizuoja įvairios Lietuvos mokslinės draugijos ir asociacijos: biologinės psichiatrijos, neurologų, miego medicinos, vaikų ir paauglių psichiatrijos, vaikų neurologijos, psichosocialinės reabilitacijos. Sekcijų darbo metu bus pristatomi Lietuvoje vykdomi mokslo darbai, diegiamos naujovės, kylančios problemos.

Visiems konferencijos svečiams ir dalyviams linkiu turinčio darbo ir malonaus bendravimo.

Habil. dr. Robertas Bunevičius  
Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos prezidentas

# Sergančiųjų neurologinėmis ligomis psichozių ir agresijos gydymas

## Management of Psychosis and Aggression in Neurological Disorders

Moises GAVIRIA\*, David MEDINA\*, Melanie M. BRANDABUR\*\*

Čikagos Ilinojaus universitetas Psichiatrijos skyrius, Neuropsichiatrijos padalinys\* ir Neurologijos skyrius\*\* Čikaga, Ilinojas, JAV

The University of Illinois at Chicago, Department of Psychiatry, Neuropsychiatric Division\* and Department of Neurology\*\*, Chicago, Illinois, USA

### SANTRAUKA

Šiame straipsnyje autoriai diskutuos apie psichozės simptomų, susijusių su dvem neurodegeneracinių būklėmis, plačiai paplitusiomis vis gaušėjančioje pagyvenusių žmonių populiacijoje - demencija ir Parkinsono liga - psichofarmakologinio gydymo galimybes. Taip pat bus apžvelgtos agresyvių pacientų, sergančių demencija, trauminė smegenų pažeidimų ar protinio atsilikimų, gydymo strategijos. Dėl nedidelio poveikio ekstrapiiramidinėi sistemai sergančiųjų parkinsonizmu psichozės simptomams gydyti yra rekomenduojami atipiniai antipsichotikai (ypač klozapinas). Mokslinių tyrimų rezultatai pateisina skirtingų tipų psichotropinių vaistų vartojimą gydant agresiją neurologinių būklų metu. Šių pacientų agresijos simptomus, atrodo; veiksingai gydo antikonvulsantai, litis ir  $\beta$  adrenoblokatoriai. Nors tradiciniai antipsichotikai ir benzodiazepinai gali sumažinti agresiją, jų vartojimą riboja ekstrapiramidinių simptomų (EPS) atsiradimas, dizinhibicijos (slopinimo panaikinimo) pasireiškimas ir (arba) piktnaudžiavimas jais. Šalia vaistų, vartojamų serotonerginei neurotransmisijai moduliuoti (ypač SSRI - selektiviu serotonino reabsorbocijos inhibitorių), atipiniai antipsichotikai taip pat atrodo daugiausia žadanti agresyvių neurologinių pacientų gydymo alternatyva.

**Raktažodžiai:** Parkinsono liga, demencija, psichozė, agresija, farmakoterapija, protinis atsilikimas, trauminis smegenų pažeidimas.

### SUMMARY

In the following paper, the authors will discuss the current available pharmacological options for the treatment of psychotic symptoms associated to the two neurodegenerative conditions that have the highest prevalence among the growing elderly population: dementia and Parkinson's disease. Also, the strategies for medical management of aggression present in dementia, traumatic brain injury and mental retardation patients will be reviewed. Due to their low extrapyramidal effect profile, the role of atypical antipsychotic -particularly clozapine- for the control of psychotic symptoms in PD is highlighted. The cumulate scientific evidence in the literature justifies the use of different types of psychotropic drugs for the treatment of aggression associated to neurological conditions. Anticonvulsants, lithium and beta-blockers seem to be effective in the treatment of aggressive symptoms in these patients. Although traditional antipsychotics and benzodiazepines can reduce aggression, the generation of EPS and the development of disinhibition and/or abuse limit their use. Besides the use of drugs that modulate serotonergic neurotransmission (particularly SSRI's), atypical antipsychotics again look as the most promising choice in the management of the aggressive neurologic patient.

**Key words:** Parkinson's disease, dementia, psychosis, aggression, pharmacotherapy, mental retardation, traumatic brain injury.

### IVADAS

Elgesio sutrikimai pasireiškia ir tam tikrų neurologinių ligų [1], ypač tokų neurodegeneracinių būklų, kaip demencija [2, 3] ir Parkinsono liga [4], metu. Dažnai pasireiškia psichozė, agresija ar ažitacija. Šie simptomai gali sukelti daugiausia problemų gydant šias būklės [5]. Be to, gausėjant vyresniojo amžiaus žmonių populiacijai, šie sutrikimai vis labiau plinta. Kitos neurologinės būklės, galinčios būti susijusios su elgesio sutrikimais – tai trauminis smegenų pažeidimas ir protinis atsilikimas [4].

Šioje apžvalgoje mes aptarsime farmakologinį psichozės ir agresijos gydymą, kai kartu yra demencija. Taip pat bus išnagrinėta sergančiųjų Parkinsono liga, agresyvių pacientų, patyrusiu trauminį smegenų pažeidimą, bei protiškai atsiliusiu psichozių gydymo problema.

### PARKINSONO LIGA

Parkinsonizmas – tai klinikinis sindromas, kuriam esant būna kintanti kelių simptomų kombinacija: statinis tremoras, bradikinezija, raumenų rigidiškumas ir pakitę posturaliniai refleksai. Labiausiai paplitusi parkinsonizmo forma yra idiotipinė Parkinsono liga (IPL), nustatoma apie 75 proc. visų atvejų [6]. IPL klinikinė diagnozė remiasi mažiausiai dviem išvardintų simptomų buvimu, jei kartu yra būdinga anamnezė ir reakcija į medikamentus. Kadangi nėra IPL biologinių žymeklių, diagnozei apibrėžti būtinas biologinis patvirtinimas. IPL metu sumažėja neuronų ir atsiranda Lewy kūnelių *substantia nigra* srityje [7]. Lewy kūneliai – tai intracitoplazminiai eozinofiliniai infarpai, kurių taip pat gali būti ir kitose šių pacientų smegenų dalyse, tarp jų smegenų žievėje [8].

Adresas korespondencijai: M.Gaviria, University of Illinois at Chicago, Department of Psychiatry (MC 913), 912 South Wood Street, Fourth Floor, Chicago, Illinois 60612-7327, U.S.A. El. paštas: MGaviria@psych.uic.edu

Kai kuriems pacientams, be parkinsonizmo simptomų, gali būti ir kitų neurologinių simptomų, tokį kaip smegenėlių ataksa, supranuklearinis žvilgsnio paralyžius ir vegetacinė (automatinė) disfunkcija. Tokie atvejai, kai parkinsonizmas pasireiška kartu su kitomis neurodegeneraciniem būklėmis, yra vadinami parkinsonizmu - plius [6]. Gydyti kartu su parkinsonizmu esančius psichožes simptomus ir agresyvumą yra sunku, reikia skirti neuroleptikų. Dėl specifinės sių buklų patofiziologijos gydymo strategijos reikalauja aptarimo.

### Psichožes sergeant Parkinsono liga

Psichožes simptomų atsiradimas yra sudėtingas reiškinys, kurį gali paskatinti įvairios priežastys: dopaminerginis gydymas, demencija, prieš tai buvę psichikos sutrikimai, Lewy kūnelių išplitimas smegenų žievėje, polifarmacia (žalingas keilių medikamentų vartojimas) ir su senėjimu susiję faktoriai.

Skelbiamais duomenimis, psichožes simptomai sergeant PL pasireiškia nuo 20 [9, 10] iki 30 proc. [11, 12] atvejų. Tačiau čia yra kalbama apie sergančiųjų PL haliucinacijas ir kliedesius prieš pradedant dopaminerginę terapiją, o šie simptomai paprastai laikomi antriniaisiais, kilusiais dėl gydymo [13]. Sergančių PL pacientų substantia nigra ir vidurinių smegenų ventralinėse stogo (tegmentum) srityse labai sumažėja dopaminerginis aktyvumas, todėl pradeda trūkti dopamino striatum ir frontalineje limbinės sistemos dalyje, o tai pasireiškia šiai ligai būdingais motorikos pakitimais. Dėl šios priežasties dopamino atsargoms papildyti yra vartojamos dopaminerginės medžiagos, tarp jų levodopa. Nelaimei, šie vaistai gali sukelti elgesio sutrikimų.

Vidurinių smegenų limbinės srities (mezokortikolimbinių) receptoriai yra per daug stimuliuojami, dėl to atsiranda limbinės sistemos disfunkcija – tai labiausiai priimtina vaistų suklestos psichožes PL metu atsradimo teorija [14]. Tačiau nauji epidemiologiniai duomenys rodo, kad demencija yra svarbus rizikos faktorius, skatinantis psichožes simptomų PL sergantiems pacientams pasireiškimą, ir tai leidžia kai kuriems autoriams teigti, jog psichožes sergeant PL atsiranda dėl metabolinių, neurocheminių ir patologinių smegenų pakitimų, tarp jų dėl temporalinės srities žievės hipoperfuzijos [15], cholinerginio deficitu ir Lewy kūnelių buvimo paralimbineje žievėje [13, 16]. Be to, gali būti, kad pacientai, kuriems atsiranda psichožes simptomų, iš tikrujų serga difuzine Lewy kūnelių neurodistrofija. Tai yra parkinsonizmo rūšis, kai Lewy kūneliai plačiai paplinta galvos smegenyse (paprastai ir smegenų žievėje), o klinika pasireiškia progresuojančiu kognityviniu defektu, fliktuojančia sąmonės būkle, epizodinėmis regos ir klausos haliucinacijomis ir pasikartojančiais traukilių priepluoliais [17, 18].

Neseniai atrastas imunodiagnostinis  $\alpha$ -sinukleino, pagrindinio Lewy kūnelių komponento, dažymo būdas leidžia suprasti šios struktūros vaidmenį atsirandant PL ir su ją susijusiai demencijai [19], bet lieka kontroversiškas klausimas, ar demencija kartu su haliucinoze bei difuzinė Lewy kūnelių neurodistrofija yra iš esmės skirtinges buklės, ar tai yra viena liga [13].

### Psichožių, pasireiškiančių sergeant PL, gydymas

Jei sergančiam PL pacientui pasireiškiantys psichožes simptomai yra lengvi, pirmiausia rekomenduojama pakeisti elgesio iopročius ir aplinką, o tik paskui skirtamas farmakolo-

ginis gydymas. Tačiau jei psichožes simptomai sutrikdo pilnavertį paciento funkcionavimą, būtina nutraukti anticholinerginių vaistų, amantadino ir dofaminerginę terapiją ar sumažinti vaistų dozes. Kai nepadeda konservatyvesnės priemonės, svarstoma galimybė skirti neuroleptikų. Nelaimei, klasikiniai neuroleptikai, tokie kaip haloperidolis, kurie veikia kaip selektivūs D2 receptorų antagonistai, sukelia ekstrapiramidinių simptomų ir gali suvokiuti pagrindinę ligą (parkinsonizmą). Šiais atvejais rekomenduojama vartoti atipinių neuroleptikų, kadangi jie turi mažesnę ekstrapiramidinių šalutinių poveikių riziką. Iš tikrujų atipiniai neuroleptikai labiau blokuoja 5HT-2A receptorius negu dopamino (D2) receptorius. Be to, gali būti svarbus jų sugebėjimas selektyviai prisijungti prie mezolimbinių srities negu striatum dopamino receptorų ir didesnis selektivus afinitetas D4 ir D1 negu D2 dopamino receptoriams [14]. Šios farmakologinės savybės ir gauti klinikiniai duomenys leidžia svarstyti platesnio atipinių neuroleptikų vartojimo galimybę.

#### Klozapinas

Klozapinas yra dibenzodiazepinų grupės piperazino derivačias, pasižymintis silpnu antagonistiniu poveikiu D1 ir D2 dopaminerginiams receptoriams ir didesniu aktyvumu mezolimbineje negu nigrostriatinėje sistemoje. Jis taip pat turi antagonistinį aktyvumą serotonerginiams (5-HT2, 5-HT3, 5-HT6) receptoriams ir veikia kaip muskarininių, cholinerginių, adrenerginių ir histamininių receptorų blokatorius. Šis farmakologinis profilis gali paaiškinti jo didelį antipsichožinį efektyvumą su santykinai silpnais ekstrapiramidinių šalutinių poveikiais [9].

Todėl atliliki skirtinti atviri [20] ir dvigubai akli [21, 22] tyrimai patvirtina mažų klozapino dozių (iki 50 mg) poveikių psichožes simptomams sergeant PL, tuo pačiu išvengiant paciento motorinės funkcijos blogėjimo. Be to, klozapinas gali sumažinti tremorą [23] ir diskinezijas [24], pagerinti miegą ir palengvinti su PL susijusius nerimą, depresiją ir hiperseksualumą. Tačiau klozapino reikia skirti atsargiai, nes jis kai kuriems pacientams gali sukelti agranulocitozė. Dėl šios priežasties reikia kas savaitę tirti leukocitų kiekį kraujyje. Centrinis anticholinerginis klozapino poveikis gali sukelti tam tikrų šalutinių poveikių, pvz., delyrą, somnolenciją ir (ar) atminties susilpnėjimą, galinčius būti šio vaisto nutraukimo priežastimi. Kiti klozapino šalutiniai poveikiai yra ortostatinė hipotenzija, vidurių užkietėjimas ir seilėtekis [25, 14].

#### Olanzapinas

Olanzapinas turi panašų į klozapiną farmakologinį profilį: abi medžiagos turi stipresnį antagonistinį poveikį 5HT-2A negu D2 receptoriams. Abi blokuoja muskarininius, cholinerginius, adrenerginius ir histamininius receptorius. Skirtingi atviri tyrimai praneša apie olanzapino efektyvumą gydant sergančiųjų PL psichožes [26], bet yra gauti prieštaringi su jo vartojimu susiję rezultatai. Pavyzdžiu, tyrimo metu dylikai stabilius buklės pacientų klozapiną pakitus olanzapinu, deveniems iš jų pablogėjo parkinsonizmo simptomai [27]. Yra laukiama dvigubai aklo, placebu kontroliuojamo, multicentrinio šiuo metu vykstančio tyrimo rezultatų. Tyrimas atliekamas norint išsiaiškinti olanzapino poveikį gydant sergančiųjų PL psichožes [26].

### Kvetiapinas

Kvetiapinas yra naujas neuroleptikas, turintis antagonistinių poveikį daugeliui neuromediatorinių sistemų, didžiausią afinitetą 5HT-2A, kiek mažesnį – D1 ir D2 dofaminerginiams receptoriams. Klinikiniai duomenys rodo, kad šis vaistas yra efektyvus antipsichotikas, linkęs sukelti nedaug ekstrapiramidinių šalutinių poveikių, nors dar reikės atlkti kontroliuojamus tyrimus. Praneštas atvejis, kai du PL sergantys pacientus gydant kvetiapinu, nepablogėjus motorikai, sumažėjo psichozių simptomai [11]. Dėl blokuojančio poveikio histamininiams receptoriams šis vaistas dažnai sukelia miegustumą. Be to, nebūna anticholinerginio poveikio, taip pat nėra duomenų apie agranulocitozė [14].

### Risperidonas

Visiškai farmakologiškai kitaip nei prieš tai aptartos međiagos, risperidonas antagonistiškai veikia serotonerginius (5HT-2A), dofaminerginius (D2) ir adrenerginius receptorius. Jis priskiriamas prie atipinių neuroleptikų, kadangi nelinkęs sukelti EPS (ekstrapiramidinių simptomų) ir veiksmingai šalina negatyviuosius šizofrenijos simptomus [26].

Visi duomenys, susiję su risperidono skyrimu PL sergantiems pacientams, gauti iš atvirų tyrimų. Ir nors pradžioje gauta daug žadančių rezultatų (pvz., stacionare efektyviai nuo psichozių gydant 9 PL su demencija sergantiesiems pacientus, jokio neigiamo poveikio motorikai ir kognityvinėms funkcijoms nebuvo [14]), tačiau daugelis tyrimų rodo stiprų poveikį ekstrapiramidinei sistemai ir (arba) sąmonės sutrikimą, atsirandančius risperidonu gydant PL sergantiesiems pacientus [28]. Risperidonas taip pat didina prolaktino sekreciją, neuroleptikams jautriems pacientams gali sukelti vėlyvąją diskineziją. Dėl visų paminėtų priežasčių risperidono “atipišumas” tampa diskutuotinas, ir daugelis autorų bei klinicistų nerekomenduoja jo skirti PL sergantiems pacientams [26].

## DEMENCIIJA

Demencija neabejotinai yra svarbi ir vis didėjanti visuomenės sveikatos problema JAV. Alzheimerio liga, dažniausia demenciją sukelianti priežastis, vienu metu paliečia keturis milijonus amerikiečių ir JAV yra ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis [29].

Progresuojant sial ligai, beveik visiems pacientams pasireiškia psichopatologinių simptomų [30], tarp jų psichozių simptomų, tokius kaip sutrikęs mastumas, ypač persekiojimo kliedėjimo idėjos [31, 29], haliucinacijos ir klaudingas aplinkos suvokimas.

Be to, demencija sergantys pacientai, kuriems būna psichozių simptomų, dažniau linkę demonstruoti griaunancio pobūdžio elgesį [32], kuris gali pasireikšti ažitacija (sujaudinimu) ir (ar) agresija, pavojingiausiomis šlos buklės elgesio komplikacijomis [33, 34]. Todėl šie ligoniai blogiau reaguoja į gydymą, sunku juos slaugyti namuose ir yra didelė fizinės agresijos prieš kitus pacientus ir slaugytojus rizika [35, 36].

### Serganciųjų demencija psichozių gydymas

Kai demencija sergantiesiems žmogui sutrinka sąmonė ar pasireiškia psichožė, pirmiausia reikia įsitikinti, ar tai nėra dėl tam tikrų faktorių (šalutinių medikamentų poveikių, gyvenamomios aplinkos pakeitimo, kraujo cheminės sudėties pasikeitimų ar sisteminės infekcijos) įtakos. Tokiu atveju simptomai gali būti laikini (praeinantys).

Geriausia psichozių ir agresijos simptomus, pasireiškiantiesiems demencija, gydyti neuroleptikais. Plačiau yra ištirti tradiciniai vaistai nuo psichozių. Neuroleptikai yra skirstomi į mažos ir didelės potencijos grupių atstovus (žr. 1 lentelę). Tioridazinas, mažos potencijos neuroleptikas su stipriu raminamuoju poveikiu, anticholinerginiaiški šalutiniai poveikiai ir veikiantis širdies bei kraujagyslių sistemą, galintis pažeminti traukulių slenkštę, šiai žmonių grupei turėtų būti skiriamas tik kraštutiniu atveju. Iš kitos pusės, vartojant didelės potencijos neuroleptikus (tokius kaip haloperidolis), dažnai pasireiškia ekstrapiramidiniai šalutiniai poveikiai: akatizija, parkinsonizmas ir vėlyvoji diskinezija [37]. Abiem atvejais yra rekomenduojama skirti nedideles dozes [3].

Pranešama apie teigiamą atipinio neuroleptiko risperidono poveikį šios žmonių grupės elgesio sutrikimo simptomams, be to, mažos vaisto dozės nesukelia ekstrapiramidinių šalutinių poveikių. Atliekant atvirą tyrimą 11 iš 22 dementiškų pacientų, kuriems pasireiškė psichozių ir agresijos simptomų, būklė labai pagerėjo po gydymo risperidonu, 0,5 - 3 mg/p. (skiriant per 2 kartus), tačiau 50 proc. asmenų pasireiškė ekstrapiramidinių simptomų [38]. Dvigubai aklo placebo kontroliuoto tyrimo metu buvo tiriamas

*I lentelė\*. Vaisto nuo psichozių parinkimas gydant demenciją*

Antipsichotikas	Dozės ribos (mg/p.)	Sedacija	Anticholinerginis poveikis	Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai	Poveikis ekstrapiramidinei sistemai
Mažos potencijos					
Tioridazinas	300 - 800	Stipri	Stiprus	Stiprus	Silpnas
Didelės potencijos					
Flufenazinas	2,5 - 80	Silpna	Silpnas	Silpnas	Labai stiprus
Haloperidolis	2,5 - 100	Labai silpna	Labai silpnas	Labai silpnas	Labai stiprus
Atipiniai					
Klozapinas	50 - 900	Stipri	Stiprus	Stiprus	Labai silpnas
Risperidonas	0,25 - 6	Vidutinė	Labai silpnas	Stiprus	Vidutinis
Kvetiapinas	150 - 750	Vidutinė	Silpnas	Silpnas	Silpnas
Olanzapinas	10 - 20	Stipri	Stiprus	Stiprus	Vidutinis

\*Parengta pagal Gaviria M., Furmagą K. Clinical aspects and treatment of neuropsychiatric disturbances in patients with chronic neurologic disorders. In: Lazar R (ed.). Principles of Neurologic Rehabilitation. - USA, McGraw-Hill, 1998, p 553 - 563.

risperidono poveikis pacientams, sergantiems psichoze ir elgesio sutrikimais, kai kartu yra demencija. Daugiau negu 400 pacientų reakcija į gydymą buvo teigama ir ekstrapiramidinių simptomų dažnis pacientams, gavusiems 1 mg/p. risperidono dozę, nebuvo daug didesnis negu placebo grupės [39]. Pagaliau neseniai atlikame tyrime 344 pacientai, sergantys demencija ir elgesio sutrikimais, buvo suskirstyti į atsitiktinai atrinktas grupes, kuriose jiems buvo skirta placebo ar titruojama risperidono arba haloperidolio dozė. Autoriai nustatė, kad mažos risperidono dozės (vidutiniškai 1,1 mg/p.) buvo gerai toleruojamos ir sumažino šių pacientų elgesio sutrikimų dažnį ir sunkumą [40].

### Demencija sergančių pacientų agresijos gydymas

Agresija [41] ir ažitacija [42] yra įprastos demencija sergančiems pacientams ir dažnai yra labai svarbios juos ilgą laiką slaužant [43, 44]. Klinikinio ir farmakologinio poveikio priemonės yra skirtingos – nuo tradicinių neuroleptikų, patobulintų per paskutiniuosius du dešimtmecius, poveikio iki palengvinančios diagnostikos ir gydymo, skiriamo šiemis pacientams.

Agresyvus elgesys yra suprantamas kaip fiziniai veiksmai, nukreipti prieš save, kitus asmenis ar daiktus, grasinimas fiziniais veiksmais ar žodinė agresija (žodinis užsipuolimas) [45]. Terminas *ažitacija* reiškia perdėtą ir neįprastą motorinę aktyvumą, susijusį su vidinės įtampos jausmu ir nepaaiškinamą medicininėmis, psychosocialinėmis bei aplinkos sąlygų priežastimis bei delyro būkle [46].

Šioje apžvalgoje terminai *agresija* ir *ažitacija* bus vartojaomi kaip tapatūs, kadangi abu simptomai yra gydomi vienodai.

### Diagnostinis įvertinimas

Klinikiniai tyrėjai turėjo paméginti parengti diagnostikos priemones, padedančias nustatyti ir kiekybiškai įvertinti agresijos simptomus.

### 2 lentelė\*. Farmakologinis agresyvaus elgesio gydymas

	Dozė	Veikimo mechanizmas
β adrenoblokatoriai		β adrenerginė blokada
Propranololis	200 - 800 mg/p., padalintas į lygius dalis	
Pindololis	20 - 60 mg/p., padalintas į lygius dalis	
Nadololis	80 - 320 mg/p., padalintas į lygius dalis	
Metoprololis	100 - 400 mg/p. (per du kartus)	
Serotonerginės medžiagos		Serotoninino antagonistas ir reabsorbcijos inhibitorius
Trazodonas	400 - 600 mg/p., padalintas į lygius dalis	Tiesioginis serotoninino agonistas
Bušpironas	30 - 120 mg/p. (per 2 - 4 kartus dienoje)	SSRI
Paroksetinas	20 - 60 mg/p.	SSRI
Fluoksetinas	20 - 60 mg/p.	SSRI
Sertralinas	50 - 200 mg/p.	SSRI
Citalopramas	20 - 60 mg/p.	SSRI
Nuotaikos stabilizatoriai / antikonvulsantai		Antikonvulsantas / nuotaikos stabilizatorius.
Karbamazepinas	600 - 1600 mg/p., padalintas į tris lygius dalis (8 - 12 mcg/ml)	Poveikis "ijautrinimo" fenomenui
Natrio divalproatas	1000 - 3000 mg/p., padalintas į tris lygius dalis (50 - 100 mcg/ml)	Antikonvulsantas / nuotaikos stabilizatorius / GABA agonistas
Lamotriginas	200 mg/p.	Antikonvulsantas / nuotaikos stabilizatorius
Ličio karbonatas	600 - 1200 mg/p., padalintas į 2 - 3 lygius dalis (0,6 - 1,2 mEq/L)	Nuotaikos stabilizatorius / serotoninino antagonistai

\*Parengta pagal Gavria M., Furmaga K. Clinical aspects and treatment of neuropsychiatric disturbances in patients with chronic neurologic disorders. In: Lazar R (ed.). Principles of Neurologic Rehabilitation. - USA, McGraw-Hill, 1998, p 553-563.

(medžiagos), klasikiniai neuroleptikai, atipiniai antipsichotikai, antidepressantai, kurie didina centrinio serotonino poveikį, ir medžiagos, mažinančios centrinio noradrenalino veikimą (žr. 2 lentelę).

#### *Antikonvulsantai*

##### **Karbamazepinas**

Susidomėjimas karbamazepinu kaip vaistu, tinkamu agresyviems pacientams gydyti, atsirado po to, kai pasirodė, kad jis gali veiksmingai slopinti temporalinės skilties ir limbinės sistemos įjauntrinimo (ižiebimo) (angl. *kindling*) fenomeną [48]. Kelia susidomėjimą karbamazepino, kaip papildomo vaisto šalia neuroleptikų, vartojimas, nes gauta duomenų apie šio derinio veiksmingumą gydant įprastam gydymui nepasiduodantį dementiškų pacientų agresyvų elgesį [55, 56]. Neseniai atliekant placebo kontroliuojamą 6 savaites trukusį tyrimą su atsitiktiniu būdu parinktais agresyviais demencija sergančiais pacientais, 51 pacientui vartojant karbamazepiną, 300 mg/p., sumažėjo agresyvumas, karbamazepinas pasirodė esąs saugus ir gerai toleruojamas vaistas [46]. Kitame straipsnyje tie patys autorai rašo, kad pacientams, kurių būklė vartojant karbamazepiną pagerėjo, buvo atlikta 3 savaites trukės vaisto “išplovimas”, po kurio šiu pacientų būklė nesiskyrė nuo gaunančių placebo. Vėl pradėjus skirti karbamazepino, kitas 12 savaičių būklė pagerėjo [47].

##### **Valproinė rūgštis**

Yra atlikta atvirų daug žadančių valproinės rūgšties ar natrio divalproato poveikio agresyvumui tyrimų. Laimei, šiu medžiagų šalutiniai poveikiai ir sąveika su kitaip vaistais yra retesnė ir labiau numatomą negu karbamazepino. Vis dėlto valproatų reikia skirti atsargiai, nes gali pasireikšti šalutinių poveikių (kuo didesnė dozė, tuo stipresni šalutiniai poveikiai): gali pablogėti kepenų funkcija, atsirasti miegustumas, slinkti plaukai, pasireikšti piktybinė trombocitopenija [42], o idiosinkrizijos atvejais – kepenų nepakankamumas (rečiau negu 1/118 000), pankreatitas ir agranulocitoze [57].

#### *Antipsichotikai*

Dauguma placebo kontroliuotų tyrimų, tyrusių dementiškų pacientų agresijos gydymą, rinkosi neuroleptikus. Buvo tiriamai klasikiniai vaistai nuo psichožės: tioridazinas, haloperidolis, tiotiksenas ir atipinės neuroleptikas risperidonas. Visi šie vaistai labiau nei placebas mažino agresyvų elgesį, bet dažnai jų vartojimą apribodavo sukeliami šalutiniai poveikiai, ypač ckstrapiramidiniai simptomai [44].

#### *Benzodiazepinai*

Benzodiazepinai dėl savo stiprių sedacinių savybių plačiai vartojami ažitacijai ir agresijai slopinti. Vis dėlto jų vartoti nerekomenduojama, išskyrus tuos atvejus, kai pasireiškia nerimas ar miego sutrikimai. Benzodiazepinai pagyvenusiems žmonėms gali turėti paradoksinį poveikį ir padidinti ažitaciją bei dizinhibiciją, taip pat gali sukelti eisenos sutrikimus, parpuolimus. Be to, ilgalaikis vartojimas gali sukelti priklausomybę ir piktnaudžiavimą. Kai vis dėl to reikia skirti šiu vaistu, siūlomi trumpo veikimo benzodiazepinai, pvz., lorazepamas ir oksazepamas [3].

#### *β adrenerginių antagonistai*

Yra palyginti nedaug pranešimų apie β blokatorių sugebėjimą mažinti demencija sergančių pacientų agresiją. Atliekant nedidelį dvigubai aklą tyrimą β blokatorius propranololis, skiriamas iki 520 mg/p., daug veiksmingiau negu placebas mažino pacientų agresiją esant sunkiai demencijai [4]. Kaip ir antipsichotikų bei benzodiazepinų, β blokatorių vartojimą gali labai apriboti jų sukeliami šalutiniai poveikiai.

#### *Serotonerginių vaistai*

Klinicistai empiriškai gydydami agresyvius demencija sergančius pacientus skiria serotonerginiu aktyvumu pasyžinčių vaistų. Atliekant placebu kontroliuotą tyrimą selektivus serotonino reabsorbcijos inhibitorius citalopramas daug labiau už placebą mažino Alzheimerio liga sergančių pacientų dirglumą, bet nebuvo tirti kraujagyslinės demencijos atvejai [58]. Didelių atvirų tyrimų, kurių metu vartoti kiti SSRI, rezultatai panašūs. Neblogi buvo pusės trazodonu (serotonerginiu antidepressantu su α2-adrenerginius receptorius blokuojančiu veikimu) gydytų pacientų rezultatai (skiriant per parą nuo 150 iki 400 mg) [3]. Bušpironas, benzodiazepinų grupės anksiolitikas su daliniu 5-HT1A agonistiniu veikimu, buvo efektyvus skiriant apie 30 mg per parą [42].

#### *Hormonų terapija*

Yra duomenų apie efektyvų konjuguotų estrogenų vartojimą gydant pagyvenusius demencija sergančius virus, kuriems pasireiškė gydymui nepasiduodanti fizinė bei seksualinė agresija [59]. Tačiau neseniai atliekant dvigubai aklą placebo kontroliuotą tyrimą su atsitiktiniu būdu atrinktais pagyvenusiais agresyviais, sergančiais vidutine ar sunkiai demencija pacientais, estrogenų terapijos veiksmingumas nesiskyrė nuo placebo [60].

## **PACIENTŲ, PATYRUSIŲ TRAUMINIŲ SMEGENŲ PAŽEIDIMĄ (TSP), AGRESIJOS GYDYMAS**

Trauminis smegenų pažeidimas (TSP) atsiranda dėl ūmėlio veido, kaukolės, *dura mater* ir smegenų audinio pažeidimo, atsiradusio veikiant išorinei jégai [61], ir pasireiškia trum-palaikiai ar nuolat alternuojančiais neurologinės funkcijos sutrikimais.

Po smegenų traumos pasireiškiantys klinikiniai sindromai paprastai yra susiję su pažeidimo stiprumu. Taigi pacientams, kurių pažeidimas nedidelis, neurologiniai simptomai gali būti švelnūs, tokie kaip galvos skausmai, svaigimas, pablogėjęs regėjimas, taip pat neryškus kognityvinis deficitas, pasireiškiantis démesio stoka ir trumpalaikiais atminties sutrikimais. Ir priešingai, pacientams, patyrusiems sunkų galvos smegenų pažeidimą, tuo po traumos paprastai pasireiškia delyras, neurologiniai židininiai simptomai ir elgecio pakitimai. Pagal tai, kokia zona pažeista, gali būti specifinių sindromų (pvz., frontalinės skilties sindromas, temporalinės skilties sindromas, amnestinis sindromas ir kt.) arba dažnai pasireiškiantis postkontuzinės sindromas su somatiniais, kognityviniais, elgesio ir emocijų sutrikimo simptomais [62].

Tarp patyrusių sunkią smegenų traumą pacientų elgesio sutrikimų vyrauja ilgalaikis agresyvus elgesys, jis pasireiškia nuo 37 iki 71 proc. atvejų [63]. Tačiau neuroleptikai, būdami vienais iš pagrindinių vaistų, veikiančiu ši elgesio sutrikimą, labiau tinka tik trumpalaikiam gydymui, nes patyrę galvos traumas pacientai jautresni sedaciniam ir anticholinerginiam neuroleptikų poveikiui [37].

Atnaujinti dideli tyrimai rodo, kad  $\beta$  blokatoriai veiksmingai mažina agresijos protrūkių intensyvumą ir dažnį pacientams, patyrusiems trauminį galvos smegenų pažeidimą [64, 1]. Buvo skiriama propranololio, iki 420 mg/p., jis daug veiksmingiau nei placebas slopino 21 asmenis, patyrusio trauminį smegenų pažeidimą, ažitaciją ir agresyvumą [65].

Šios pacientų grupės agresyvumui, impulsyvumui ir nuotakos sutrikimams gydyti buvo skiriama antikonvulsantų. Dvigubai aklame tyime karbamazepinas veiksmingai gydė agresyvius pacientus, kurių frontaline skiltis buvo pažeista [4]. Taip pat yra duomenų apie valproinės rūgštines ir ličio skyrimą [65, 1].

Pacientams, patyrusiems trauminį galvos smegenų pažeidimą, gydyti yra siūlomi ir psichostimuliatoriai. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad metilfenidatas 30 mg/p. efektyviau už placebo slopino pacientų, patyrusią trauminį smegenų pažeidimą, pykčio reakcijas [66].

Yra duomenų ir apie serotonerginių medžiagų efektyvumą šiai populiacijai. Pavyzdžiu, SSRI sertralino vartojimas labai sumažino dirglumą ir agresijos protrūkius trylikos pacientų, kuriems elgesio sutrikimai pasireiškė po uždaros galvos traumos [67].

## PROTIŠKAI ATSILIKUSIŲ PACIENTŲ AGRESIJOS GYDYMAS

Agresija dažnai pasireiškia protiškai atsilikusiems žmonėms; dažniausiai ji yra nukreipiama į kitus pacientus, taip pat gali pasireikšti savęs žalojimu ir stereotipiniu elgesiu [68].

Dideli placebo kontroliuojamų tyrimai parodė standartinių antipsichotikų efektyvumą gydant agresyvumą šioje populiacijoje [69]. Taip pat patvirtintas atipinių neuroleptikų efektyvumas šiemis asmenims. Dvigubai aklas kryžminis tyrimas parodė, kad gydant agresyvius protiškai atsilikusius suaugusius

asmenis yra naudinga papildomai skirti risperidono 4–12 mg/p. [70]. Atviro tyrimo duomenimis, tokiais atvejais veiksminas ir clozapinas (iki 900 mg/p.) [69].

Daugelis nuo 1975 m. atliktu uždarų tyrimų parodė, kad ličiu gydant bipolinius sutrikimus labai sumažėjo protiškai atsilikusią asmenų agresyvumas [4, 1].

Apie antikonvulsantų efektyvumą gydant agresyvius protiškai atsilikusius pacientus nepakanka klinikinių duomenų. Vieno dvigubai aklo placebo kontroliuoto kryžminio tyrimo metu karbamazepinas, palyginti su placebo, nežymiai sumažino simptomus [4]. Tačiau preliminarus natrio divalproato tyrimas rodo, kad šiuo vaistu gali būti gydomi suaugę protiškai atsilikę, save žalojantys pacientai [71]. Be to, yra pavienių duomenų apie lamotrigino veiksmingumą kontroliuojant labai protiškai atsilikusią suaugusią asmenį save žalojanti elgesį [72].

Agresija esant sunkiam protinio vystymosi sulėtėjimui gali sumažėti vartojant  $\beta$  blokatorių [64], – tai parodė atviras tyrimas, kurio mctu vartotas propranololis (vidutinė dozė – 120 mg/p.) [4] ir nadololis (vidutinė dozė – 109 mg/p.) [73].

Be to, šiai populiacijai gydyti gali būti tinkami serotonerginiai vaistai. Atvirame tyime bušpironas efektyviai sumažino protiškai atsilikusią pacientų agresiją ir nerimą [1]; taip pat SSRI sertralinas, skiriamas 25–150 mg/p., atviro tyrimo metu sumažino ambulatoriškai gydytų pacientų savęs žalojimą ir agresyvų elgesį [74].

## IŠVADOS

Empiriniai duomenimis, neurologinėmis ligomis sergančių pacientų, psichožemis ir agresijoms gydyti tinka daugelis vaistų, tačiau dar trūksta didelių kontroliuojamų tyrimų. Populiacijai senstant, tokie neurodegeneraciniai sutrikimai kaip Parkinsono liga ir demencija vis dažnėja, taigi dažnėja ir su jais susiję elgesio sutrikimai. Šiuos problemų sukeliančius elgesio sutrikimus gali padėti sumažinti atipiniai neuroleptikai. Tačiau nors šiuo metu nėra vieno specifinio vaisto agresijai slėpti, yra duomenų apie antikonvulsantų, serotonerginių vaisių ir  $\beta$  adrenoblokatorių veiksmingumą gydant neurologinių pacientų agresyvumą.

## LITERATŪRA:

1. Tardiff K. The Current State of Psychiatry in the Treatment of Violent Patients // Arch. Gen. Psychiatry. – 1992, vol. 49, p. 493-499.
2. Aarsland D., Cummings J.L., Yenner G., Miller B. Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease // Am. J. Psychiatry. – 1996, vol. 153 (2), p. 243-7.
3. Tariot P.N. Treatment strategies for agitation and psychosis in dementia // Journal of Clinical Psychiatry. – 1996, vol. 57 (Suppl.14), p. 21-9.
4. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression // Psychiatr. Clin. North Am. – 1997, vol. 20 (2), p. 427-51.
5. Elliott F.A. Violence. The neurologic contribution: an overview // Arch. Neur. – 1992, Jun., vol. 49 (6), p. 595-603.
6. Barbosa E.R., Papapetropoulos J.C., Cummings J.L. Parkinson's disease // Psychiatr. Clin. North. Am. – 1997, vol. 20 (4), p. 769-790.
7. Gelb D.J., Oliver E., Gilman S. Diagnosis criteria for Parkinson Disease // Arch. Neurol. – 1999, vol. 56, p. 33-39.
8. Ballard C.G., Holmes C., McKeith I., Neill D., O'Brien J., Cairns N., et al. Psychiatric morbidity in Dementia with Lewy Bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's Disease // Am. J. Psych. – 1999, vol. 156 (7), p. 1039-1045.
9. Auzou P., Özsançak C., Hannequin D., Moore N., Augustin P. Clozapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review // Acta Neurol. Scand. – 1996, vol. 94 (5), p. 329-336.
10. De Mello C.R., Muxfeldt M., Schröder N. Doenças Neurológicas e Alterações do Comportamento: Doença de Parkinson. In: Kapczinski F., Quevedo J., Izquierdo I. (eds.). Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos. – Porto Alegre: Artes Médicas Sul., 2000, p. 257-260.
11. Parsa M.A., Bastani B. Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1998, vol. 10, p. 216-219.
12. Roane D.M., Rogers J.D., Robinson J., Feinberg T.E. Delusionary misidentification in association with parkinsonism // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 1998, vol. 10, p. 196-198.
13. Aarsland D., Larsen J.P., Cummings J.L. Prevalence and clinical correlates of psychosis in Parkinson's disease // Arch. Neurol. 1999, vol. 56, p. 595-601.
14. Wolters E.C. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: Diagnosis and treatment // Neurology. – 1999, vol. 52 (Suppl. 3), p. S10-S13.
15. Kazunori O., Nobuo S., Hiroaki O., Shuhui Y., Shotai K. Medication-induced hallucination and cerebral blood flow in Parkinson's disease // J. Neurol. – 1999, vol. 246, p. 365-368.
16. Aarsland D., Larsen J.P., Lim N.G., Janvin C., Karlsen K., Tandberg E., Cummings J.L. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1999, vol. 67, p. 492-496.
17. Burke W.I., Pfeiffer R.F., McComb R.D. Neuroleptic sensitivity to clozapine in Dementia with Lewy Bodies // J. Neurol. Neurosciences. – 1998, vol. 10, p. 227-229.
18. Hohl U., Tiraboschi P., Nansen L.A., Thal L.J., Corey-Bloom J. Diagnostic Accuracy of Dementia with Lewy Bodies // Arch. Neurol. – 2000, vol. 57 (3), p. 347-351.
19. Hurtig H.I., Trojanowsky J.Q., Galvin J., Ewbank D., Schmidt M.L., et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease // Neurology. – 2000, vol. 54, p. 1916-1921.
20. Ruggieri S., De Pandis M.F., Bonamartini A., Vacca L., Stocchi F. Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease // Clin. Neuropharmacol. – 1997, vol. 20 (3), p. 04-209.
21. The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease // The Lancet. – 1999, vol. 353 (9169), p. 2041-2042.
22. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease // N. Engl. J. Med. – 1999, vol. 340, p. 757-63.
23. Friedman J.H., Koller W.C., Lannon M.C., Busenbark K., Swanson-Hyland E., Smith D. Benztrapine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. Neurology. – 1997, vol. 48 (4), p. 1077-1081.
24. Durif F., Vidailhet M., Assal F., Roche C., Bonnet A.M., Agid Y. Low-dose clozapine improves dyskinésies in Parkinson's disease // Neurology. – 1997, vol. 48 (3), p. 658-662.
25. Trosch R.M., Friedman J.H., Lannon M.C., Pahwa R., Smith D., Seeberger L.C. et al. Clozapine use in Parkinson's disease: A retrospective analysis of a large multicentered clinical experience // Movement Disorders. – 1998, vol. 13 (3), p. 377-382.

26. Friedman I.H., Factor S.A. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's Disease // Movement Disorders. - 2000, vol. 15 (2), p. 201-211.
27. Friedman J.H., Goldstein S., Jacques C. Substituting clozapine for olanzapine in psychiatrically stable Parkinson's disease patients: results of an open label pilot study // Clin. Neuropharmacol. - 1998, vol. 21(S), p. 285-8.
28. Vialta-Franch J., Lozano-Gallego M., Hernandez-Ferrandiz M., Llinas-Regla J., Lopez-Pousa S., Lopez O.L. The Neuropsychiatric Inventory. Psychometric properties or its adaptation into Spanish // Revista de Neurologia. - 1999, vol 29 (1), p. 15-9.
29. Rao V., Lyketsos C. Delusions in Alzheimer's disease: a review // J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci. - 1998, vol. 10, p. 373-382.
30. Kavoussi R., Armstead P., Coccaro E. The Neurobiology of impulsive aggression // Psychiatr. Clin. North. Am. - 1997, vol. 20 (2), p. 395-403.
31. Hwang J.P., Tsai S.J., Yang C.H., Liu K.M., Liang J.F. Persecutory delusions in dementia // J. Clin. Psychiatry. - 1999, vol. 60 (8), p. 550-553.
32. McShane R., Keene J., Fairburn C., Jacoby R., Hope T. Psychiatric symptoms in patients with dementia predict the later development of behavioral abnormalities // Psychological Medicine. - 1998, vol. 28 (5), p. 1119-27.
33. Keene J., Hope T., Fairburn C.G., Jacoby R., Gedling K., Ware C.J. Natural history of aggressive behaviour in dementia // International Journal of Geriatric Psychiatry. - 1999, vol. 14 (7), p. 541-8.
34. Lyketsos C., Steele C., Galik B., Rosenblatt A., Steinberg M., Warren A., Sheppard J.M. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression // Am. J. Psychiatry. - 1999, vol. 156 (1), p. 66-71.
35. Burke J.R., Morgenlander J.C. Managing common behavioral problems in dementia. How to improve quality of life for patients and families // Postgraduate Medicine. - 1999, vol. 106 (5), p. 131-4, 139-40.
36. Tueth M.J., Zuberl P. Life-threatening psychiatric emergencies in the elderly: overview // Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology. - 1999, vol. 12 (2), p. 60-66.
37. Gaviria M., Fumaga K. Clinical aspects and treatment of neuropsychiatric disturbances in patients with chronic neurologic disorders. In: Lazar R. (ed.) Principles of Neurologic Rehabilitation. - USA, McGraw-Hill, 1998, p 553-563.
38. Herrmann N., Rivard M.F., Flynn M., Ward C., Rabheru K., Campbell B. Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia. A case series // J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci. - 1998, vol. 10, p. 220-223.
39. Katz I.R., Jeste D.V., Mintzer J.E., Clyde C., Napolitano J., Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial // J. Clin. Psychiatry. - 1999, 60 (2), p. 107-115.
40. De Deyn P.P., Rabheru K., Rasmussen A., Bocksberger J.P., Dautzenberg P.L., Eriksson S., Lawlor B.A. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia // Neurology. - 1999, vol. 53 (5), p. 946-55.
41. Eastley R., Wilcock G.K. Prevalence and correlates of aggressive behaviours in patients with Alzheimer's disease // Int. J. Geriatr. Psychiatry. - 1997, vol. 12 (4), p. 484-7.
42. Tariot P., Gaile S.E., Castelli N.A., Porsteinsson A.P. Treatment of agitation in dementia // New Directions for Mental Health Services. - 1997, vol. (76), p. 109-23.
43. Gibbons P., Gannon M., Wrigley M. A study of aggression among referrals to a community-based psychiatry of old age service // Int. J. Geriatr. Psychiatry. - 1997, vol. 12 (3), p. 384-8.
44. Reakind M.A. Evaluation and Management of aggressive behavior in the elderly demented patient // J. Clin. Psychiatry Monograph. - 1999, vol. 17 (2), p. 32-34.
45. Munizza C., Furlan P.M., d'Elia A., D'Onofrio M.R., Leggero P., Punzo F., et al. Emergency Psychiatry: a review of the literature // Acta Psychiatrica Scandinavica. - 1993, vol. 88 Suppl. 374, p. 5-44.
46. Tariot P.N., Erb , Podgorski C., Cox C., Patel S., Jakimovich L., Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia // Am. J. Psychiatry. - 1998, vol. 155 (1), p. 54-61.
47. Tariot P.N., Jakimovich L.J., Erb R., Cox C., Lanning B., Irvine C., Podgorski C.A. Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia // J. Clin. Psychiatry. - 1999, vol. 60 (10), p. 684-9.
48. Garza-Treviño E.S. Neurobiological Factors in Aggressive Behavior. Hospital and Community Psychiatry. - 1994, vol. 45, p. 690-699.
49. Yudofsky S.C.; Silver J.M.; Hales R.E. Pharmacologic management of aggression in the elderly // J. Clin. Psychiatry. - 1990, vol. 51 [10, Suppl.], p. 22-28.
50. Chemerinski E., Petracca G., Tesón A., Sabe L., Leiguarda R., Starkein S. Prevalence and correlates of aggressive behavior in Alzheimer's disease // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - 1998, vol. 10, p. 421-425.
51. Alderman N., Davies J.A., Jones C., Mc Donnel P. Reduction of severe aggressive behaviour in acquired brain injury: case studies illustrating clinical use of the OAS-MNR in the management of challenging behaviours // Brain. Inj. - 1999, vol. 13 (9), p. 669-704.
52. Alderman N., Knight C., Morgan C. Use of a modified version of the Overt Aggression Scale in the measurement and assessment of aggressive behaviours following brain injury // Brain Inj. - 1999, vol. 11 (7), p. 503-23.
53. Bech P., Malt U.F., Dencker S.J., Ahlfors U.G., Elgon K., Lewander T. et al. Scales for Assessment of Diagnosis and Severity of Mental Disorders // Acta Psychiatrica Scandinavica. - 1993, Suppl. 372, p. 45-46.
54. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // Neurology. - 1994, vol. 44, p. 2308-14.
55. Corrigan P.W., Yudofsky S.C., Silver J.M. Pharmacological and behavioral treatments for aggressive psychiatric inpatients // Hosp. Community Psychiatry. - 1993, vol. 44, p. 125-133.
56. Lemke M.R. Effect of Carbamazepine on Agitation in Alzheimer's Inpatients Refractory to Neuroleptics // J. Clin. Psychiatry. - 1995, vol. 56: 8, p. 354-7.
57. Calabrese J.R., Bowden C., Wooyshire M.J. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorders. In: Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds.). Psychopharmacology, the Fourth Generation of Progress. - New York, Raven Press, Ltd, 1995, p. 1099-1111.
58. Nyth A.L., Gottfries C.G. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: A Nordic multicenter study // Br. J. Psychiatry. - 1990, vol. 157, p. 894-901.
59. Shelton P.S., Brooks V.G. Estrogen for dementia-related aggression in elderly men // Annals of Pharmacotherapy. - 1999, vol. 33 (7-8), p. 808-12.
60. Kyomen H.H., Satlin A., Hennen J., Wei J.Y. Estrogen therapy and aggressive behavior in elderly patients with moderate-to-severe dementia: results from a short-term, randomized, double-blind trial // American Journal of Geriatric Psychiatry. - 1999, vol. 7 (4), p. 339-48.
61. Moreno P., Blanco M.C. Clasificación y epidemiología de los traumatismos craneoencefálicos. In: Pelegri C., Muñoz J.M., Quemada J.I. Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático. Aspectos clínicos y terapéuticos. - Barcelona, Prous Science, 1995, p. 11-33.
62. Sinha S. Traumatic Brain Injury. In: Jobe T., Gaviria M., Kovilparambil A. (eds.). Clinical Neuropsychiatry. - Massachusetts, Blackwell Science, 1997, p. 170-178.
63. Pelegri C., Gomez-Hernandez R. Trastornos neuropsiquiátricos en los traumatismos craneoencefálicos graves. In: Pelegri C., Muñoz J.M., Quemada J.I. Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático. Aspectos clínicos y terapéuticos - Barcelona, Prous Science, 1997, p. 97-135.
64. Haspel T. Beta-blockers and the treatment of aggression // Harv. Rev. Psychiatry. - 1995, vol. 2, p. 274-81.
65. Sánchez P.M., Quemada J.I., Barañábar G. Psicofarmacología del daño cerebral traumático. In: Pelegri C., Muñoz J.M., Quemada J.I. Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático. Aspectos clínicos y terapéuticos. - Barcelona, Prous Science, 1997, p. 191-221.
66. Mooney G.F., Haas J.I. Effect of methylphenidate on brain injury-related anger // Arch. Phys. Med. Rehabil. - 1993, vol. 74, p. 153-160.
67. Kam R., Smith Seemiller L., Zeiler D. Treatment of aggression and irritability after head injury // Brain Injury. - 1998, vol. 12 (8), p. 661-6.
68. Blum E.M., Poindexter A.R., Warren E.R. Aggression and psychopathology in persons with sever or profound mental retardation // Research in Developmental Disabilities. - 1998, vol. 19 (5), p. 423-38.
69. Buzan R., Dubosky S., Firestone D., Dal Pozzo E. Use of clozapine in 10 mentally retarded adults // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - 1998, vol. 10, p. 93-95.
70. Vanden Borre R., Vermote R., Buitens M., Thiry P. et al. Risperidone as add-on therapy in behavioral disturbances in mental retardation. A double-blind placebo-controlled crossover study // Acta Psychiatrica Scandinavica. - 1993, vol. 87, p. 167-171.
71. Ruehrich S., Swales T.P., Fossaceca C., Toliver J., Rutkowsky A. Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: a retrospective review // Journal of Intellectual Disability Research. - 1999, vol. 43 (Pt 2), p. 105-11.
72. Davanloo P.A., King B.H. Open trial lamotrigine in the treatment of self injurious behavior in an adolescent with profound mental retardation // J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. - 1996, 6 (4), p. 273-9.
73. Connors D.F., Ozbayrak K.R., Benjamin S., Ma Y., Fletcher K.E. A pilot study of nadolol for overt aggression in developmentally delayed individuals // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. - 1997, vol. 36 (60), p. 826-34.
74. Riettiens J.A., Ketley L.A., Gabrielli W.F., Kilgore E., Shan P. Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorders // J. Clin. Psychiatry. - 1996, vol. 57 (8), p. 333-6.

**Vertė gyd. Zita Alseikienė**  
**Medicinos centras "Neuromeda"**

Gauta: 2000 12 11

Priimta spaudai: 2001 05 07

# Moterų depresinių sutrikimų gydymo prognozės faktoriai

## Variables related to outcomes of treatment of female depressive disorders

Arūnas GERMANAVIČIUS

Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinika, Lietuva  
Vilnius University Psychiatric Clinic, Lithuania

### SANTRAUKA

Tyrimo tikslas – nustatyti, tiriant 6 mėnesius, kai kuriuos depresiniai sutrikimais sergančių moterų gydymo prognostinius faktorius. Naudojant kompleksinio klinikinio ir psychometrinio įvertinimo metodiką ištirtos 92 pacientės, sergančios unipoline, bipoline depresija arba mišriu nerimu ir depresijos sutrikimu. Nustatyta, kad pradinis depresijos sunkumo laipsnis, melancholijos sindromas, depresijos pasikartojimas praeityje yra neigiami depresijos gydymo prognozės faktoriai. Pradinis nerimas, pasireiškiantis sergeant depresija, nebuvo susijęs su depresijos gydymo rezultatais. Vyresnis amžius ( $\geq 60$  m.) yra neigiamas prognozės faktorius per pirmą mėnesį, tačiau tėsiant gydymą iki 6 mėn. reikšmingų skirtumų tarp skirtingu amžiaus grupių nenustatyta. Trumpa, palaikomoji, psichodinamiškai orientuota psychoterapija, taikyta kartu su farmakoterapija, buvo reikšmingas teigiamas prognozės faktorius po 1 ir po 6 mėn. gydymo. Taip pat šioms pacientėms liekamųj depresijos simptomų buvo nustatyta reikšmingai mažiau.

**Raktažodžiai:** moterys, depresiniai sutrikimai, antidepresantai, benzodiazepinai, neuroleptikai, psychoterapija, psychometrinės įvertinimo skales.

### SUMMARY

This study aimed to identify some variables related to outcomes during 6 months of treatment of depressive disorders among females. 92 adult in- and out-patients diagnosed as having unipolar or bipolar depression, or mixed anxiety and depressive disorder (according to ICD-10-RDC) were studied. Comprehensive clinical and psychometric assessment was made at the baseline, and after 1 and 6 months of treatment. Our results show that severity of depression, melancholic syndrome and recurrency of depression in the past were variables related to negative outcomes. Initial anxiety was not related to outcomes. Elder age ( $\geq 60$ ) also was related to negative outcomes after 1 month, however after 6 months it has no relationship with overall treatment outcomes. Short supportive, psychodynamically-oriented psychotherapy applied in addition to psychotropic medicine, was closely related to better outcomes after 1 and 6 months of treatment. Also rest symptoms of depression were significant less in the group of patients received psychotherapy and psychotropic medicine comparing to treatment with medicine alone.

**Key words:** female gender, depressive disorders, antidepressants, benzodiazepines, neuroleptics, psychotherapy, psychometric assessment scales.

### ĮVADAS

Depresija yra vienas labiausiai paplitusių psichikos ir elgesio sutrikimų pasaulyje: santykinė tikimybė bent vieną kartą susirgti klinikinės depresijos epizodu per visą žmogaus gyvenimą siekia iki 10 proc. bendros populiacijos [1]. Medicininės, psychologinės ir socialinės depresijos pasekmės (sumažėjės ar išnykės darbingumas bei produktyvumas, suicidinis elgesys ir padidėjusi fizinio susižalojimo tikimybė, padidėjės kreipimysis skaičius į kitus medicinos specialistus, ne psichiatrus (pvz.: bendrosios praktikos gydytojus, internistus, gastroenterologus, neurologus ir kt.), padidėjusi našta slaugantiems asmenims, padidėjusi negalios atsiradimo rizika, padidėjusi rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis ir t.t.) peržengia psichiatrijos ribas [2]. Depresija, ypač tarp vyresnio amžiaus asmenų, gyvenančių bendruomenėje, yra vienos iš veiksnių, nulemiančių mirtingumą [3]. Depresiniai sutrikimai yra pati svarbiausia mirčių dėl savižudybės pričiastis.

Moterų depresiniai sutrikimai, be jau išvardintų komplikacijų, yra ypač svarbūs dar ir tuo, kad jaunesnio amžiaus moterims, auginančioms vaikus, susirgus depresija padidėja tikimybė, kad vaikai patirs blogesnę tarpasmeninių santykų kokybę, fizinę ir emocinę deprivaciją, o tai savo ruožtu vėliau

gali paskatinti jaunosios kartos psichikos ir elgesio sutrikimų išsvystymą. Taip pat svarbu tai, jog moterims depresiniai sutrikimai nustatomi vidutiniškai 1,5-2,0 karto dažniau nei vyrams [4].

Lietuvoje tokio pobūdžio mokslinių darbų yra atlikta nedaug. Pažymėtinas tyrimas, atlirkas G.Petronienės 1996 m., "Psychosocialiniai rizikos veiksnių, susiję su depresija sergančių pacientų sveikimu" [5].

Užsienio autoriai teigia, kad su blogesne depresijos gydymo prognoze yra susiję tokie faktoriai kaip: užsitempius depresinius sutrikimus kartu su stipriu nerimu; amžius ir lytis (vyresnio amžiaus moterys); unipoliniai depresiniai sutrikimai, kuriais yra sriegės individas ar jo šeimos narai; praeityje buvusių depresijos epizodų skaičius; hospitalizacijų psichiatrijos stacionare skaičius; suicidiniai mėginimai; organiniai pakitimai galvos smegenyse, registruojami kompiuterine rentgeno tomografija arba branduolinio magnetinio rezonanso tomografija; bloga socialinė adaptacija; praeityje žinoma bloga reakcija į anksčesnį gydymą antidepresantais; silpni depresijos simptomai; psichožės simptomai; melancholijos (arba somatinio depresijos sindromo) nebuvimas; nepakankama reakcija į antidepresantus per 10-20 parų nuo jų skyrimo pradžios. Ypač pastarasis

faktorius autorų laikomas stipriu galimos gydymo nesėkmės pranašu [6, 7].

Pacientų, sergančių bipoline depresija (kai jų anamnezėje jau yra žinomi abiejų nuotaikos polių sutrikimai), kuriems pasireiškė mišrios būsenos (t.y. kuriems kartu su depresijos simptomais buvo ir manijos simptomų), būklė pasižymėjo blogiausia prognoze, nes jų sutrikimas dažniausiai tapdavo lėtinis. Bipoliniu afektiniu sutrikimu sergančių pacientų tyrimų rezultatai parodė, kad po pirmųjų metų tikimybė nepasveikičia: 7 proc. tarp manija sirgusių pacientų, 22 proc. tarp bipoline depresija sirgusių ir 32 proc. tarp sirgusių mišriu sutrikimu pacientų ar kai pasireiškė greita fazijų kaita (angl. *rapid cycling*) [8].

Faktoriai, susiję su rezistentiškumu depresijos gydymui vaisais, taip pat yra įvairūs ir šiek tiek variuojant (tais priklauso nuo konkretaus mokslinio tyrimo rezultatų). Apibendrinant galima išvardinti pagrindinius [9]: moteriška lytis; unipolinė depresijos eiga; neuroziniai asmenybės bruožai prieš pasireiškiant ligai; skydliaukės disfunkcija praeityje; predispozicija afektiniams sutrikimams šeimoje; depresijos gydymo užtrukimas; nepakankamas gydymas; išgyventos dauginės netektybės.

Pažymėtina tai, kad jaunoms moterims, pasveikusioms nuo depresijos, rizika pakartotinai susirgti kitu depresijos epizodu yra du kartus didesnė nei to paties amžiaus vyrams [10].

Apibendrindami galime teigti, kad moterys depresiniaiis sutrikimais serga dažniau ir jų gydymo prognozė yra blogesnė.

Lietuvoje dėl epidemiologinių tyrimų trūkumo trūkslus depresiniaiis sutrikimais sergančių moterų skaičius nėra žinomas. Vienintelis oficialus informacijos apie diagnozuojamus depresinius sutrikimus šaltinis yra Valstybinis psichikos sveikatos centras. LR valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis, 1997-1998 m. pirmą kartą nustatyti afektinių sutrikimų diagnozių skaičius tarp suaugusiųjų ir paauglių sudarė 30,8/100 000 gyventojų. 2000 m. duomenimis, Lietuvoje afektiniais sutrikimais (depresiniaiis, bipoliniaiis ir kt., išskaitant distimiją) sirgo 15 835 asmenys, iš jų 12 294 moterys (77,6 proc.); iš pastarųjų 2 697 moterys susirgo afektiniais sutrikimais pirmą kartą gyvenime (tais sudaro 79,3 proc. tarp visų asmenų, kuriems pirmą kartą diagnozuotas afektinis sutrikimas). Palyginti su 1999 m., afektiniais sutrikimais sergančių bendras skaičius padidėjo 18,5 proc.; sergančių moterų skaičius padidėjo 20 proc. Palyginti su 1999 m., pirmą kartą gyvenime diagnozuotų afektinių sutrikimų skaičius tarp moterų sumažėjo 3 proc.

Kita vertus, Valstybinio Psichikos sveikatos centro surenkami duomenys atspindi tik depresinių sutrikimų dažnumą tarp besikreipiančiųjų į psichikos sveikatos specialistus, o ne jų paplitimą bendroje populiacijoje. Teigiama, kad tikrasis depresiniaiis sutrikimais sergančių asmenų skaičius yra 4 ar 5 kartus didesnis, ir neretai literatūroje vadinamas "depresijos ledkalniu", t.y. "virš vandens" matyti tik nedidelė milžiniškos "povandeninės" problemos dalis [11].

## TYRIMO TIKSLAS

Ištirti įvairiaiis depresiniais sutrikimais (unipoline depresija, bipoline depresija bei mišriu nerimo ir depresijos sutrikimų) sergančių suaugusių pacientų gydymo prognozė lemiančius veiksnius per 6 mėnesius nuo depresijos gydymo pradžios.

## TYRIMO METODIKA

### Tyrimas vyko tokiais etapais:

1. Naudojant standartizuotą diagnostinį depresijos nustatymo algoritmą M.I.N.I. (angl.: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; Sheehan D.V. ir LeCrubier Y., 1998), sudarytą remiantis Tarptautinės ligų klasifikacijos TLK-10 psichikos ir elgesio sutrikimų bei DSM-IV klasifikacijos kriterijais, klinikinio interviu metu buvo įvertinama pacientų psichikos būklė ir nustatomas vyraujantis klinikinis sindromas. Kartu atsižvelgiant į anamnezės ir katamnezės duomenis pagal TLK-10 kriterijus nustatoma klinikinė diagnozė, nustatomos kartu pasireiškiančios psichikos ar somatinės būklės, sindromai ar ligos.

Depresijos sunkumas vertintas pirmiausia kliniškai pagal depresijos sindromo sunkumo įvertinimo kriterijus, remiantis TLK-10 moksliniaiis-diagnostiniaiis kriterijais (TLK-10-MDK) [12]:

- a. vidutinio sunkumo depresijos epizodui nustatyti kartu su depresijos epizodo bendrais kriterijais (G1-G3) privalo būti nustatomi ne mažiau kaip du iš trijų B grupės simptomų ir ne mažiau kaip keturi iš septynių C grupės simptomų;
- b. sunkiam depresijos epizodui nustatyti kartu su depresijos epizodo bendrais kriterijais (G1-G3) privalo būti nustatomi visi trys B grupės simptomai ir ne mažiau kaip penki iš septynių C grupės simptomų.

Tyrimo metu depresinio sutrikimo diagnozė nustatydavo du psichiatrai, atskirai vienas nuo kito.

2. Nustačius depresinio sutrikimo diagnozę, į tolimesnį tyrimą būdavo įtraukiamais tik suaugusios moterys, nuo 18 m. amžiaus, sergančios:

- įvairaus sunkumo depresijos epizodu (visi TLK-10 diagnozių kodai pagal šią kategoriją: F32.xx),
- pasikartojančiu depresiniu sutrikimu, įvairaus sunkumo depresija (visi TLK-10 diagnozių kodai pagal šią kategoriją: F33.xx),
- bipoliniu afektiniu sutrikimu, įvairaus sunkumo depresija (visi TLK-10 diagnozių kodai: F31.3-F31.6),
- mišriu nerimo ir depresijos sutrikimu (TLK diagnozės kodas: F41.2).

3. Kartu pagal TLK-10-MD kriterijus buvo nustatytais depresijos somatinio sindromo (literatūroje jis dar vadinamas "melancholijos", "biologiniu", "vitaliniu", "endogenomorfiniu" depresijos komponentu) egzistavimas. Pagal TLK-10-MDK somatinio (melancholijos) sindromo diagnozė galima nustatyti, kai egzistuoja ne mažiau kaip 4 iš žemiau išvardintų 8 simptomų:

- susidomėjimo ar malonumo užsiimant įprastine asmeniuveikla išnykimas,
- reagavimo į malonius stimulus susilpnėjimas,
- apibrėžta pablogėjusios nuotaikos kokybė (tai jau nebe normalus liūdesys),
- ankstyvas nubudimas – dvieim ir daugiau valandų anksčiau nei paprastai,
- rytinis depresijos pasunkėjimas,
- psichomotorinė ažitacija ar sulėtėjimas, kurią patvirtina kitų asmenų stebėjimai,
- reikšminga anoreksija ar kūno svorio sumažėjimas,
- aiškus libido susilpnėjimas.

4. Buvo surenkami pacienčių demografiniai duomenys, sozialinė anamnezė.

5. Bendras psichikos sutrikimo sunkumas buvo įvertintas nestruktūruoto interviu su paciente metu pagal Bendro klinikinio vertinimo skalę (angl. *Clinical Global Impression Scale, CGI*), naudojant pirmąją jos dalį, skirtą sutrikimo sunkumui nustatyti (angl. *CGI for severity, CGI-S*).

6. Diagnostinio interviu metu įvertinamas depresiniams sutrikimams būdingų požymį intensyvumas naudojant septyniolikos klausimų Hamiltono depresijos įvertinimo skalę (angl. *Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17*) bei Montgomery-Åsberg depresijos įvertinimo skalę (angl. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS*).

7. Po to pacientės, išklausiusios tyrėjo instrukcijas, užpildydavo dvi savistabos anketas: Becko depresijos klausimyną (angl. *Beck Depression Inventory, BDI*) bei Becko Nevilties skalę (angl. *Beck Hopelessness Scale, BHS*).

8. Po vieno ir šešių mėnesių pacienčių būklė buvo įvertinta pakartotinai pagal 5-7 paragrafuose aprašytą metodiką.

9. Po to buvo registruojamas gydytojo psichiatro paskirtas gydymas, psichosocialinių ar kitų biologinių intervencijų tai-  
kymas depresijai gydyti.

10. Po 6 mėnesių pacientėms, tyrimo pradžios dieną sulaukusioms 60 ir daugiau metų amžiaus, siekiant atskirti depresinius sutrikimus nuo organinių CNS sutrikimų bei demencijos, buvo įvertintos pažintinės funkcijos naudojant Protinės būklės mini tyrimą (angl. *Mini-Mental State Examination*) pagal Folstein ir kt. (1975). Tiriamosioms, kurių suminis MMSE įvertinimas buvo mažiau nei 23 balai, buvo numatoma atlikti galvos smegenų kompiuterinę tomografiją ir neuropsychologinį ištiriamą dėl demencijos.

11. Visi duomenys buvo koduojami ir įvedami į kompiuterio duomenų bazę. Buvo atliekama statistinė surinktų duomenų analizė naudojant STATISTICA programą (versija 5.0).

Tyrimo autorius prieš pradedant tyrimą ir vėliau du kartus praėjo darbo su HAMD-17, MADRS ir CGI skalėmis depresijai įvertinti standartizacijos procedūras.

Visos gydymo procedūros buvo skiriamos gydančių pacientes gydytojų, neatsižvelgiant į tyrėją. Apie tyrimo metu surinktus duomenis gydytojai nebuvu informuojami. Tyrejas informaciją apie pacienčių gydymą registruodavo tyrimui pasibagus iš medicininės ambulatorinio ar stacionarinio gydymo dokumentacijos.

### TYRIMO KONTINGENTAS

I tyrimą iš viso mėginta įtrauktis 158 pacientes, kurios kreipėsi į keletos Vilniaus miesto psichikos sveikatos priežiūros įstaigų psichiatrus ambulatoriškai ar stacionare. Penkioms iš jų atsisakius dalyvauti pradiniam etape, ištyrus likusių pacienčių psichikos būklę ir remiantis TLK-10-MDK kriterijais nustaciūs pagrindinę diagnozę, i tyrimą nebuvu įtrauktos 62 pacientės. Tiriamoji grupė buvo sudaryta iš įvairių tautybių asmenų, tačiau visos tiriamosios turėjo pakankamai gerai suprasti lietuvių kalbą, kadangi pacientų savistabos skalių instrukcijos ir klausimai buvo lietuviški. Todėl dar keturios rusakalbės pacientės buvo neįtrauktos i tyrimą psychometrinijų įvertinimų etapo metu. Pagal tautybę tiriamojos grupėje vyrao lietuvių (83,7 proc.). Iš viso i tyrimo duomenų analizę neįtrauktos 66

pacientės. Tyrimė iš viso dalyvavo 92 pacientės, jos sutiko Jame dalyvauti ir joms buvo atlikti pradiniai klinikiniai bei psychometriniai būklės įvertinimai, bet vėliau 4 iš jų atsisakė pakartotinių įvertinimų, todėl į tarpinę duomenų analizę įtrauki 88 pacienčių duomenys. Vėliau, po vieno mėnesio gydymo, dar 4 pacienčių būklė nebuvu ištirta. Po 6 mėnesių gydymo dar 16 pacienčių iš 88-ių (18,18 proc.) arba neatvyko pakartotinai ištirti, arba gydymą nutraukė; viena pacientė iš paminėtų 16-os per 6 mén. stebėjimo laikotarpį nusižudė, kita pacientė bandė nusižudyti, bet buvo išgelbėta. Jų duomenys buvo neišsamūs ir į galutinę analizę neįtraukti. Atlikus įvairių depresijos sindromo įvertinimo duomenų palyginimą tarp pacienčių, kurios baigė 6 mén. gydymą, ir tų, kurios gydymo nebaigė, nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo. Tai reiškia, kad šių duomenų pašalinimas iš galutinės analizės negalėjo turėti reikšmingos įtakos tyrimo rezultatams. Galutinėje analizėje panaudoti 72 pacienčių duomenys.

Tiriamujų amžiaus vidurkis ir standartinis nuokrypis sudarė  $45,8 \pm 14$  metų, (nuo 18 iki 77 metų). Tiriamojoje grupėje prieš gydymą moterų pasiskirstymas pagal amžių atitiko normalinio pasiskirstymo kreivę.

62,4 proc. tiriamujų pacienčių buvo miesto gyventojos, 37,6 proc. gyveno kaime. 76,9 proc. tiriamujų gyveno Vilniuje ir Vilniaus apskrityje, 23,1 proc. – kitose vietovėse. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp miesto ir kaimo gyventojų amžiaus bei depresinių sutrikimų pasiskirstymo pagal TLK-10-MDK diagnozes nebuvu nustatyta, dėl to analizuojant rezultatus į gyvenamosios vienos faktorių nebuvu atsižvelgiama.

Psichiatrijos stacionare gydési 76,74 proc. depresiniams sutrikimais sirkusių pacienčių, ambulatoriškai – tik 23,26 proc. dalyvavusiuji tyrimė. Pažymétina tai, kad visos tyrimė dalyvavusios bipoline depresija sirkusios pacientės gydési psichiatrijos stacionare. Mūsų duomenimis, tyrimo pradžioje ambulatoriškai gydési 22 (25,0 proc.) pacienčių, o psichiatrijos stacionare – 66 (75,0 proc.).

Remiantis Tarptautinės psichikos ir elgesio sutrikimų klasifikacijos moksliniai-diagnostiniai kriterijais (TLK-10-MDK), tiriamosioms buvo nustatytos tokios diagnozės (žr. lentelę).

Tiriamosios pagal depresijos sindromo pasireiškimą prieš gydymą buvo sugrupuotos į tris diagnostines grupes:

1. Unipolinės depresijos (pacientės, sergančios depresijos epizodu ar pasikartojančiu depresiniu sutrikimu, pgl. TLK-10 F32.0-F33.3), N=61.

2. Bipolinės depresijos (pacientės, sergančios bipoliniu afektiniu sutrikimu, šiuo metu yra depresijos fazė, pgl. TLK-10 F31.3-F31.4), N=11.

3. Mišraus nerimo ir depresijos sutrikimo (pgl. TLK-10 F41.2), N=16.

I tyrimą nebuvu įtrauktos organinė depresija, poschizofreninė depresija ir schizoafektiniu sutrikimu, depresijos tipu sergančios pacientės siekiant sumažinti galimų specifinių kognityvių sutrikimų įtaką psychometriniių skalių rezultatams. Be to, šių sutrikimų metu pasitaikanti depresija laikoma etiopatogenetiskai kitos kilmės ir ją tiriant nebuvu naudojami tinkami psychometriniai instrumentai. Taip pat siekiant suburti santykinių homogenišką ir kliniškai reikšmingos depresijos, atitinkančios depresijos epizodo diagnostinius kriterijus, tiriamujų

**Lentelė. Tiriamujų pasiskirstymas pagal diagnozę**

Diagnozė pagal TLK-10-MDK	Kodas pagal TLK-10-MDK	Paciencijų skaičius
Bipolinis afektinis sutrikimas, sunki depresija	F 31.4	10
Bipolinis afektinis sutrikimas, sunki depresija su psichozės simptomais	F 31.5	1
Lengvas depresijos epizodas	F 32.0	1
Vidutinio sunkumo depresijos epizodas	F 32.1	11
Sunkus depresijos epizodas be psichozės simptomų	F 32.2	12
Sunkus depresijos epizodas su psichozės simptomais	F 32.3	1
Pasikartojantis depresinis sutrikimas, lengva depresija	F 33.0	2
Pasikartojantis depresinis sutrikimas, F 33.1 vidutinio sunkumo depresija		22
Pasikartojantis depresinis sutrikimas, F 33.2 sunki depresija be psichozės simptomų		12
Mišrus nerimo ir depresijos sutrikimas	F 41.2	16
<b>Iš viso:</b>		<b>88</b>

grupę, nebuvo įtrauktos kitos depresinės ar subdepresinės reakcijos, pasireiškiančios vien tik kartu su adaptacijos sutrikimais, asmenybės sutrikimais ar somatizacijos sutrikimais.

Visos pacientės po pradinio būklės įvertinimo bei diagnozės nustatymo per 24 val. buvo pradėtos gydyti vaistais. Abiejose grupėse depresija gydyta vaistais (antidepresantais, trankviliantais, neuroleptikais). Gydymas antidepresantais buvo pagrindinis gydymo vaistais metodas. Buvo skiriamas tokiai antidepresantų monoterapija: triciklių ir heterociklių – amitriptilino, doksepino, klonipramino, mianserino ir selektyvių serotonino reabsorbčijos inhibitorių (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) – fluoksetino, fluvoksamino, sertralino ar citalopramo. Papildomai nerimui ar nemigai gydyti buvo skiriamas benzodiazepinų klasės trankviliantų: lorazepamo, diazepamo, klonazepamo ar alprazolamo. Jų buvo skiriamas tik esant reikalui. Keletu atvejų trankviliantų buvo paskirta kartu su antidepresantais vidutiniškai iki 16 parų kursu, vėliau jie buvo arba pamažu nutraukti, arba gydymas jais tėsiamas pagal reikalą.

Keturioms pacientėms po vidutiniškai trijų savaičių prie gydymo antidepresantu (ir trankviliantu) mažiausiomis terapienėmis dozėmis buvo pridėta neuroleptikų: flupentiksolio, chlorprotikseno. Dviem pacientėms neuroleptikų buvo skirta dėl psichozės simptomų, o kitoms dviem – dėl rezistentiškos nedidelėms benzodiazepinų dozėms nemigos.

Reikšmingo skirtumo tarp vaistų nei pasirinkimo, nei vidutinės ekvivalentinės paros dozės atžvilgiu nenustatyta. Taip pat nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp pacientių, gydytų tricikliais, heterocikliais antidepresantais bei SSRI, gydymo rezultatų.

Per pirmąsias 10 parų nuo gydymo vaistais pradžios kai kurioms pacientėms buvo papildomai taikoma psichoterapija. Tik 9 pacientėms iš visų 88 tiriamujų (10,23 proc.) depresijai gydyti buvo papildomai naudota psichoterapija. Kiekvienas

sprendimas papildomai skirti psichoterapiją buvo priimtas individualus gydytojo, ne komandos. Tokiam sprendimui tik ribotam pacientių skaičiui papildomai skirti psichoterapiją tyrėjas neturėjo jokios įtakos. Gydytojo motyvai paskirti kai kurioms pacientėms psichoterapiją kiekvienu atveju buvo individualūs ir tyrėjui nežinomi. Visoms devynioms depresija sergančioms pacientėms buvo taikyta palaikomoji psichodinaminė psichoterapija, orientuota į pacientės gyvenimo situacijos ir esamų sunkumų atskleidimą bei į strategijas sprendimui surasti. Visoms pacientėms taikytos psichoterapijos bendra trukmė buvo santykinių vienoda ir sudarė nuo šešių iki aštuonių valandų. Maksimali trukmė buvo 12 valandų (tik vienai pacientei). Taigi tai buvo trumpalaikė psichoterapija. Visais šiais atvejais dirbo du licencijuoti psichoterapeutai, turintys psichodinaminį parengimą. Gydant jie nebuvo informuojami apie depresijos įvertinimo rezultatus.

Visos iki pabaigos tyrime dalyvavusios pacientės antidepresinį gydymą, skirtą iš pradžių pagrindiniu antidepresantu, tėsė iki 6 mėnesių. Po psichoterapijos pabaigos per likusį laiką jokios kitos psichosocialinės intervencijos nebuvo taikomos. Pacientės, kurios gydėsi psichiatrijos stacionare, buvo išrašytos į namus ir toliau gydėsi vaistais ambulatoriškai, reguliarai lankydamiesi pas pirminės sveikatos priežiūros specialistą ar psichikos sveikatos centre.

Tyrimų metu surinktų duomenų analizė atlikta panaudojant variacinės statistikos metodus. Rezultatai buvo laikomi statistiškai patikima, kai paklaidos tikimybė buvo  $p < 0,05$  [12]. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiuterio statistinių programų paketą STATISTICA® 5.0 versiją [13].

## **TYRIMO REZULTATAI**

Visose trijose diagnostinėse grupėse buvo nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp suminių BDI, BHS, HAMD-17, MADRS ir CGI skalių rezultatų prieš gydymą ir po 1 mėnesio gydymo. Šis psichometriniai skalių rezultatų skirtumas rodo, kad daugumos pacientių būklė reikšmingai pasikeitė (pagerėjo) po 1 mėnesio depresijos gydymo.

Siekdamai nustatyti depresijos prognostinius faktorius, palyginome grupes pagal sveikimo kriterijus, aprašomus moksliškėje literatūroje ir tarptautinėse rekomendacijose [14, 15, 16, 17, 18]:

1. “Būklės pagerėjimo” arba “teigiamos reakcijos į gydymą” (angl.: *response*) kriterijus: 50 proc. ir didesnis depresijos matavimo skalių suminių rezultatų sumažėjimas, palyginti su pradiniais suminiais rezultatais paciento savistabos ir klinicisto vertinimų skalėse; šiame tyrime nustatėme “būklės pagerėjimo” kriterijų, kai BDI ir HAMD ar MADRS skalių suminiai rezultatai sumažėjo 50 proc. ir daugiau, palyginti su pradiniais suminiais rezultatais.

2. “Dalinės remisijos” kriterijus, kai kartu su paminėtu “teigiamos reakcijos į gydymą” kriterijumi nustatomas bendras klinikinės būklės, naudojant CGI skalę, rezultatas yra mažesnis nei 3 balai.

3. “Visiškos remisijos” kriterijus, kai depresijos ir nevilties matavimo skalių suminiai rezultatai mažesni nei: BDI – 10 balų, BHS – 9 balai, HAMD-17 – 8 balai [16, 17, 19], MADRS – 13 balų ir CGI-S sutrikimo sunkumo rezultatas mažesnis nei 3 balai.

Blogiausiai sveiko pacientės, sirdgusios būpoline depresija: tik vienos (10 proc.) būklė atitiko dalinės remisijos kriterijus; dar penkioms (20 proc.) buvo nustatyta, kad gydymas veiksmingas iš dalies. Visiškos remisijos šioje pacienčių grupėje po 1 mén. gydymo nenustatyta.

Analogiškai jau aprašytai metodikai po 1 mėnesio gydymo tyime dalyvavusių pacienčių būklė buvo pakartotinai įvertinta po 6 mėnesių. Trilose diagnostinėse grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų tarp psychometrinių skalių suminių rezultatų santykinių (procentinių) pokyčių nenustatyta. Tuo tarpu po 6 mėnesių gydymo nustatyti reikšmingi skirtumai tarp afektinėmis depresijomis sirdgusių moterų bei mišriu nerimo ir depresijos sutrikimu sirdgusių moterų depresijos sindromo įvertinimo. Sergančių mišriu nerimo ir depresijos sutrikimu depresijos suminiai rezultatai yra mažesni.

Po 6 mėnesių unipoline depresija sergančiųjų grupėje didžiausia pacienčių dalis – 39 (78 proc.) sveiko pakankamai.

Pažymėtina, kad mišriu nerimo ir depresijos sutrikimu sergančiųjų grupėje reakcija į depresijos gydymą po 6 mén., atrodo, yra pati "vangiausia": tik 7 pacientėms (58 proc. šioje diagnostinėje grupėje) depresijos sindromas, palyginti su pradine būkle, pasikeite reikšmingai. Pastarasis rezultatas yra kiek netiketas, tačiau reikia prisiminti, kad "teigiamos reakcijos į gydymą" kriterijai nesiremia biologiškai reikšmingais pacienčių būklės pokyčiais. Tam ir yra papildomi kriterijai: "dalinės remisijos" bei "visiškos remisijos" kriterijai, kuriuose kartu su depresijos sindromo dinamiką įrodančiais parametrais naudojami ir biologiškai reikšmingi pacienčių klinikinės būklės dinamikos indikatoriai (sutrikimo sunkumo įvertinimas pagal CGI-S). Naudojant dalinės remisijos kriterijus, kuriuose yra papildomas biologinis pacienčių būklės dinamikos indikatorius (CGI-S rezultatas), pacienčių santykis tiriamojoje imtyje pasikeičia. Dažniausiai dalinė remisija po 6 mėnesių depresijos gydymo nustatoma unipoline depresija sergančių moterų grupėje, o rečiausiai – tarp sergančių bipoline depresija (net 90 proc. šios grupės pacienčių būklė neatitiko dalinės remisijos kriterijų).

Bipoline depresija bei mišriu nerimo ir depresijos sutrikimu sergančiųjų grupėje po 6 mėnesių gydymo skaičius pacienčių, kurių būklė atitiko visiškos remisijos kriterijus, sutapo su dalinę remisiją pasiekusių pacienčių skaičiumi, t.y. jų reakcija į gydymą išsidėstė gana poliškai – arba ji atitiko ne mažesnio kaip 50 proc. depresijos sunkumo sumažėjimo kriterijus, arba pacientės visiškai pasveiko. Tuo tarpu unipoline depresija sergančiųjų grupėje pacienčių skaičius pagal įvairius reakcijos į antidepresinį gydymą kriterijus buvo pasiskirtęs tolygiai; beveik ketvirtadalis (24 proc.) unipoline depresija sergančių pacienčių visiškai pasveiko po 6 mėnesių gydymo. Didžiausia pasiekusiųjų dalis buvo nustatyta tarp mišriu nerimo ir depresijos sutrikimu sergančių pacienčių (58,33 proc.).

Tęstant depresijos gydymą iki 6 mėnesių didžiausias teigiamas pokytis įvyko unipoline depresija sergančių moterų grupėje: daugelio pacienčių būklė, palyginti su būkle po 1 mėnesio gydymo, pagerėjo. Vertinant pagal "teigiamos reakcijos į gydymą" kriterijus jos sudarė net 78 proc. šioje diagnostinėje grupėje. Kadangi dalies iš ju būklė atitiko dar ir aukštessinius sveikimo kriterijus (dalinės ar visiškos remisijos), pacientės, kurių būklė pagerėjo, pasiskirstė taip: visiška remisija nu-

statyta 24 proc. pacienčių, 12 proc. – dalinė remisija ir 42 proc. pacienčių nustatyta teigama reakcija į gydymą. 22 proc. pacienčių būklė po 6 gydymo mėnesių reikšmingai nepasikeitė.

Vertindami melancholijos įtaką sveikimui nustatėme, kad dažniausiai melancholija buvo nustatoma unipoline depresija sergančioms moterims (29 tiriamosios arba 29,17 proc. nuo bendro tiriamujų skaičiaus). Tai sudaro 75 proc. visų pacienčių, kurioms buvo nustatyta melancholija. Kaip ir buvo galima tikėtis, melancholijos nenustatyta neurozine depresija sergančioms moterims. Todėl analizuodami melancholijos vaidmenį gydant depresiją į skaičiavimus neįtraukėme trečiosios grupės moterų, sergančių mišriu depresijos ir nerimo sutrikimu, duomenų. Bendroje tiriamujų imtyje moterys, kurioms depresijos sindromas pasireiškė kartu su melancholija, sudarė 38,9 proc. tiriamujų. Melancholijos dažnis tiesiogiai priklauso nuo pacienčių bendros klinikinės būklės sunkumo.

Lyginant moterų, kurioms nustatyta melancholija ir kurioms melancholija nenustatyta, depresijos vertinimo skalių suminių rezultatų santykinius (procentinius) pokyčius po 1 mén. gydymo, nebuvu rasta statistiškai reikšmingo skirtumo ( $p>0,05$ ). Taikant sveikimo kriterijus nustatyta, kad ryšys tarp melancholijos prieš gydymą ir pacienčių visiško pasveikimo po 6 mėnesių depresijos gydymo yra statistiškai reikšmingas (vienpusis Fišerio  $p$  testas  $p=0,001$ , abipusis –  $p=0,001$ ) ir neigiamas (Spearmano ranginė koreliacija  $R=-0,411$ ;  $t=-3,432$ ;  $p=0,001$ ), t.y. melancholija yra neigiamas prognostinis unipoline ir bipoline depresija sergančių pacienčių visiško pasveikimo po 6 mėnesių gydymo faktorius.

Tirdami nerimo vaidmenį moterų sveikimui nuo depresijos, nustatėme, kad tiriamujų imtyje nerimas buvo labai paplitęs: iš 88 tirtų dėl depresijos moterų tik trims (3,4 proc.) nebuvu nustatyta nerimo – kaip depresiją lydinčio fenomeno. Kita vertus, nerimas prieš gydymą nebuvu toks stiprus, kad daugelii tirtų moterų jį būtų galima diagnozuoti remiantis ligų susibendrinimo principu, atskira diagnostine kategorija. Tik trims (3,4 proc.) depresija sergančioms moterims remiantis TLK-10 buvo papildomai diagnozuoti dar ir nerimo sutrikimai: dviem moterims agorafobija su panikos sutrikimu (F 40.01) ir vienai – panikos sutrikimas (F 41.0).

Depresijos įvertinimo skalės nerimą traktuoją įvairiai, todėl norėdami įvertinti nerimo klinikinių fenomenų kaitą prieš gydymą ir po gydymo pasirinkome tris nerimo analogus:

1. Hamiltono 17 klausimų depresijos įvertinimo skalėje (HAMD-17):

- klausimas Nr. 9 "Ažitacija",
- klausimas Nr. 10 "Psichinis nerimas",
- klausimas Nr. 11 "Somatinis nerimas".

2. Montgomery-Åsberg depresijos įvertinimo skalėje (MADRS) klausimas Nr. 3 "Vidinė įtampa". Pastarasis fenomenas néra identiškas nerimui ir depresijai įvertinti. Naudojant MADRS šiame klausime tyrėjo matomas nerimas neturi būti vertinamas, vertinama tik subjektyviai juntama vidinė įtampa, betgi vidinė įtampa fenomenologiskai yra susijusi su nerimu.

Statistiškai reikšmingas teigiamas ryšys buvo tarp Bendro klinikinio vertinimo sutrikimo sunkumo (CGI-S) skalės rezultatų po 6 mėnesių gydymo ir vidinės įtampos įvertinimo naujodant MADRS skalę (3 klausimas) prieš gydymą ( $r=0,313$ ,  $p=0,007$ ). Taip pat reikšmingas teigiamas ryšys nustatytas tarp

CGI-S rezultatų pokyčių po 1 mėnesio gydymo ir vidinės įtampos įvertinimo pagal MADRS skalę prieš gydymą ( $r=0,308$ ,  $p=0,008$ ). Kiti nerimo komponentai neturėjo statistiškai reikšmingo ryšio su depresijos įvertinimo pokyčių rodikliais. Rezultatai rodo, kad vidinė įtampa prieš gydymą gali būti susijusi su depresinių sutrikimų gydymo per 6 mėnesius rezultatais: esant stipresnei vidinei įtampai per 6 gydymo vaistais mėnesius yra mažesnė tikimybė, kad bus pasickta depresijos remisija.

Suskirstę tiriamasias į dvi grupes pagal amžių (jaunesnės kaip 60 metų bei sulaukusios 60 m. ir vyresnės moterys) analizavome depresijos įvertinimo parametrus prieš gydymą bei jų dinamiką gydant. Kaip minėta, po 1 mėnesio gydymo buvo įvertinta 88 pacientų būklė, iš jų 70 buvo jaunesnės nei 60 m. amžiaus, o likusios 18 – sulaukusios 60 m. ir vyresnės. Po 6 mėnesių gydymo nuo depresijos pacientų santykis amžiaus grupėse pasikeitė: jaunesnės nei 60 m. amžiaus buvo 54, o likusios 18 – sulaukusios 60 m. ir vyresnės. Galutinėje analizėje siekdami nustatyti depresijos gydymo prognostinius faktorius, naudojome pastarųjų 72 pacientų duomenis. Pacientų skaičiaus santykis amžiaus grupėse buvo atitinkamai 54 (75 proc.) ir 18 (25 proc.).

Prieš gydymą depresijos parametrai abiejose amžiaus grupėse nesiskyrė. Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp dvieju amžiaus grupių (jaunesnių nei 60 m. ir sulaukusių 60 m. bei vyresnių moterų) yra nustatomas po 1 mén. depresijos gydymo: visoje tiriamųjų imtyje 39 pacientų (54,17 proc.) depresijos sunkumas po pirmojo mėnesio gydymo sumažėjo daugiau kaip perpus. Jaunesnių kaip 60 m. amžiaus moterų grupėje teigiamo reakcija gydant buvo 24 pacientėms (tai sudaro 44,44 proc. šioje amžiaus grupėje). Moterų grupėje, kurių amžius buvo 60 m. ir daugiau, depresijos simptomų susilpnėjimas po pirmojo mėnesio gydymo pasireiškė dar rečiau: tik trims iš jų (tai atitinka 16,67 proc. šioje amžiaus grupėje) depresija susilpnėjo daugiau kaip perpus. Tarp visų pacientų, kurioms buvo nustatyta teigiamo reakcija į gydymą, sulaukusios 60 m. amžiaus ir vyresnės pacientės sudarė 9,09 proc. Tai leidžia iš daillies patvirtinti prielaidą, kad amžius gali būti reikšmingas faktorius, darantis įtaką depresija sergančių moterų sveikimui. Lygindami amžiaus, kaip depresijos sveikimo prognostinio faktoriaus, reikšmę po 6 mén. gydymo, nenustatėme statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių amžiaus grupių. Šis faktas rodo, kad depresija sergančiųjų sveikimo skirtumai amžiaus grupėse pasireiškė tik üminiu gydymo periodu.

Papildomai atlikus skaičiavimus naudojant  $\chi^2$  testą, nenustatyta statistiškai reikšmingo ryšio tarp amžiaus ir melancholijos diagozavimo prieš gydymą: Pearsono  $\chi^2=0,287$ ;  $df=1$ ;  $p=0,59197$ . Galime teigti, kad šie abu faktoriai nepriklauso vienas nuo kito.

Psichoterapijos vaidmuo gydant depresiją buvo įvertintas lyginant depresijos matavimo skalių suminius rezultatus tarp šių abiejų grupių prieš gydymą ir po 1 mén. trukmės gydymo. Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp moterų, papildomai gydytų psichoterapija, ir tų, kurioms psichoterapija nebuvo taikyta, galutinių depresijos rezultatų po 1 mén. Depresijos simptomai susilpnėjo labiau (depresijos skalių suminių rezultatai sumažėjo, palyginti su pradine būkle, nuo 61 proc. iki 72 proc.) panaudojus papildomai psichoterapiją nei psichoterapijos nenaudojus (nuo 44 proc. iki 57 proc.) verti-

nant pagal visas skales, išskyrus BHS. Tyrimo metu psichoterapija neturėjo įtakos nevilties sunkumui pagal BHS skalę.

Palyginome reakciją į gydymą tarp šių dviejų pacientų grupių pagal ankščiau paminėtus "teigiamos reakcijos į anti-depresinį gydymą" kriterijus. Naudojant  $\chi^2$  testą nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp teigiamos klinikinės reakcijos ir psichoterapijos po 1 mėnesio gydymo: Pearsono  $\chi^2=4,967$ ;  $df=1$ ;  $p=0,03$ . Nustatytą Spearmano ranginę koreliaciją:  $r=0,263$ , kuri taip pat pasirodė esanti statistiškai reikšminga ( $t=2,2776$ ;  $p=0,03$ ).

Pažymėtina, kad analizuojant psichoterapijos vaidmenį po 6 mén. depresijos gydymo statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių (65 gydytos be psichoterapijos ir 7-ioms papildomai skirto psichoterapija) išlieka. Papildomai šalia gydymo antidepresantais skiriant psichoterapiją gydymo pradžioje iki 1,5 mén. teigiamas poveikis išlieka ir po 6 mén.. Be to, psichoterapijos pritaikymo grupėje matomas mažesnis liekamųjų depresijos simptomų kiekis bei Bendro klinikinio vertinimo skalės rezultatas, atitinkantis vieno dviejų balų lygi "norma – ribiniai pokyčiai", tuo tarpu grupėje, kur psichoterapija netaikyta – CGI-S rezultatas nustatytas blogesnis – tarp dviejų trijų balų, t.y. "ribiniai pokyčiai – nesunkus sutrikimas".

Kadangi tiriamoms vyresnėms kaip 59 m. pacientėms psichoterapija, kaip papildomas gydymo metodas, nebuvo taikyta, pakartotinai analizavome amžiaus įtaką moterų sveikimui nuo depresijos, šikart neanalizuodami gydymo rezultatų tų moterų, kurioms buvo taikyta psichoterapija. Rezultatai nepasikeitė: amžius per pirmą depresijos gydymo mėnesį yra reikšmingai netgiamas prognozės faktorius.

## RESULTATŲ APTARIMAS

Atliktas tyrimas turėjo keletą metodologinių trūkumų:

1. Santykinai nedidelis tiriamųjų skaičius pabaigė tyrimą (72 pacientės) – tai mažina rezultatų reikšmę.
2. Nebuvo nustatoma vaistų koncentracija kraujyje, todėl visiškai patikimal negaliame spręsti apie nepakankamai sveikusių pacientų gydymą ir ar jos iš viso buvo gydomos.

Pastarasis trūkumas yra santykinis, nes pasaulio mokslinėje literatūroje yra nemažai įrodymų, jog antidepresantų poveikis nepriklauso tiesiogiai nuo jų koncentracijos kraujyje. Be to, didesnė tyriime dalyvavusių pacientų dalis pradžioje buvo gydomos stacionare, kur vaistų vartojimą prižiūri medicinos personalas. Visos tyriime dalyvavusios pacientės pačios siekė pagalbos ir nebuvo nustatyta, kad jos gydymo metu vengtų vartoti vaistų. Tęsiant gydymą vaistais po išsirašymo iš psichiatrijos stacionaro né vienos iš tyrieme dalyvavusių pacientų būklė reikšmingai nepablogėjo, kad būtų galima įtarti, jog vaistų nevarotojama.

Pasaulyje pastaruoju metu atliekami tyrimai siekiant nustatyti faktorius, galinčius daryti įtaką sveikimui nuo depresijos. Depresinio sutrikimo trukmė ir depresijos sunkumas susiję su blogesne prognoze [20]. Natūraliomis sąlygomis atliekamų ir gydymo metodus analizuojančių tyrimų metu nustatytas vienintelis svarbiausias prognostinis faktorius – tai depresijos sunkumas [21]. Mūsų tyrimas tai irgi nustatė. Analizuodami depresinių ir nerimo sutrikimų prognostinius faktorius bendruomenėje, Ronalds ir kt. 1997 m. [22] ištyrė 1251 bendrosios praktikos gydytojų pacientą D.Britanijoje ir nustatė,

kad per 6 tyrimo mėnesius, be jau aukščiau paminėtų faktorių, su depresijos simptomų pokyčių dydžiu tiesiogiai buvo susiję tarpasmeninių santykų kokybė bei išsimokslinimo lygis, nepaisant BPG pasirinktos gydymo taktilės, t.y. kuo bologesnė tarpasmeninių santykų kokybė, kuo mažesnis išsimokslinimo lygis, tuo mažesnė tikimybė, kad depresijos simptomai susilpnės. Prognozė nepriklausė nuo nerimo sutrikimo egzistavimo. Grupėje tiriamujų, kuriems patyrės psichiatras tyrejas nustatė vien tik nerimo sutrikimą, prognostiniai faktoriai buvo lygiai tokie patys kaip ir depresija sergančių asmenų grupėje. Mūsų tyriame nerimas prieš gydymą taip pat nebuvo prognozės faktorių.

Pasaulio mokslinės literatūros duomenimis, didžioji dalis depresinių sutrikimų yra sėkmingai gydoma, deja, nedaugelis jų teisingai diagnozuojama. Lietuvoje vykstant asmens ir viusuomenės sveikatos priežiūros sistemos reformai numatoma, kad vis daugiau ambulatorinių paslaugų, tarp jų ir psichikos sveikatos, teiks bendrosios praktikos gydytojai (BPG). Jų, kaip "vartininkų", vaidmuo yra ypač svarbus teisingai nustatant pirminę diagnozę, pradedant gydinti ir turi ypač didelį ekonominį poveikį sveikatos paslaugų kaštams. Iki šiol Lietuvoje psychometrinės skalės depresijai įvertinti retai buvo taikomos, nors tai yra santykinai nesudėtingas, greitas ir pigus metodas. Kita vertus, skiriant depresijos gydymą ambulatorinėje praktikoje pacientų būklė fiksuojama tik įvertinus ją klinikiniu metodu. Papildomas psychometrinį metodą taikymas sukurtų prielaidas depresijos sindromo bei jos sunkumo laipsniui objektyviizuoti, gydymo procesui stebeti. Naudoti psychometrinius metodus paciento būklei įvertinti klinikinėje praktikoje leidžiama asmenims, baigusiem standartizacijos procedūrą dirbtį su kiekvienu psychometriniu instrumentu. Lietuvoje tokia psichikos sveikatos specialistų standartizacija atliekama vadovaujant prof. A. Goštautui Vytauto Didžiojo universitete Kaune. Tačiau naujausių tyrimų, atliktų D. Britanijoje, rezultatai verčia abejoti, ar rutininis psychometrinį klausimyną depresijai ar nerimui įvertinti naudojimas BPG praktikoje pasiteisina [23].

## IŠVADOS

Tyrimo metu išryškėjo, kad depresiniai sutrikimai sergančių moterų gydymo prognozė yra susijusi su tokiais klininiu, psichologiniu ir demografiniu veiksniu:

1. Sveikimas depresiniai sutrikimai sergančių moterų imtyje priklausė nuo depresijos sunkumo prieš gydymą: kuo sunkesnis pradinis depresijos sindromas, tuo mažiau pacientų pašveiko.
2. Somatinis depresijos sindromas (melancholija), diagnozuotas prieš gydymą moterims, sergančioms unipoline ar bipoiline depresijomis, yra neigiamas gydymo prognozės faktorius. Melancholija nebuvo susijusi su pacientų amžiumi.
3. Prieš gydymą depresijos sindromo struktūroje nustatomas nerimas nėra prognostinis depresiniai sutrikimai sergančių moterų gydymo faktorius.
4. Pacientės, sergančios pasikartojančiu depresiniu sutrikimu, nepaisant panašaus gydymo, sveiko blogiau nei moterys, sergančios klininės depresijos epizodu pirmą kartą gyvenime.
5. Depresiniai sutrikimai sergančių moterų sveikimui neturėjo įtakos gydymo pobūdis (ambulatorinė ar stacionarinė pagalba).
6. Buvo nustatyta, kad vyresnis depresija sergančių moterų amžius ( $\geq 60$  m.) reikšmingai susijęs su lėtesne reakcija į antidepresinį gydymą, tačiau toliau gydant vaistais po 6 mėnesių reikšmingų skirtumų vyresnio amžiaus moterų grupėje nenustatyta.
7. Gydymui papildomai naudota trumpalaikė ir palaikojoji psychodinaminė psichoterapija buvo statistiškai reikšmingas faktorius, susijęs su didesniu pacientų būklės pagerėjimu tiek po 1, tiek ir po 6 mėn. Kartu nustatyta, kad liekamųjų depresijos simptomų pacientėms, kurioms buvo skirta psichoterapija, buvo nustatoma reikšmingai mažiau nei pacientėms, gydytomis vien vaistais. Ji gali būti svarbus apsauginis faktorius nuo depresijos atkryčio ar pasikartojimo.

## LITERATŪRA:

1. Angst J. How recurrent and predictable is depressive illness. In: Montgomery S., Rouillon F (eds.). Long-term treatment of depression. - Chichester, Willey, 1992, p. 1-13.
2. Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study // Archives of General Psychiatry. - 2001, vol. 58, p. 221-227.
3. Pulka T., Pahkala K., Laippala P., Kivelä S.-L. Follow up study of longstanding depression as predictor of mortality in elderly people living in the community // British Medical Journal. - 1999, vol. 318, p. 432-433.
4. Kessler R.C. Gender differences in the prevalence and correlates of mood disorders in the general population. In: Steiner M., Yonkers KA, Eriksson E. (eds.). Mood disorders in women. - London: Martin Dunitz, 2000, p. 20-22.
5. Petronienė G. Psichosocialiniai rizikos veiksniai, susiję su depresija sergančių pacientų sveikimu. - Vilnius, Vilniaus universiteto filosofijos fakulteto Klinikinės ir socialinės psichologijos katedra, 1996.
6. Möller H.-J., Fischer G., von Zerssen D. Prediction of therapeutic response in acute treatment with antidepressants. Results of an empirical study involving 159 endogenous depressive patients // European Archives of Psychiatry and Neurological Science. - 1987, vol. 236, p. 349-357.
7. Woggon B. Behandlung mit Psychopharmaka. - Bern, Verlag Hans Huber, 1998, S. 58-64.
8. Keller M.B., Lavori P.W., Coryell W. ir kt. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness // JAMA. - 1986, vol. 255, p. 3138-3142.
9. Scott J. Epidemiology, demography and definitions // International Clinical Psychopharmacology. - 1991, vol. 6 (suppl. 1), p. 1-12.
10. Lewinsohn P.M., Hops H., Roberts R.E. ir kt. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students // Journal of Abnormal Psychology. - 1993, vol. 102, p. 133-144.
11. Danieličiūtė V. Depresinių sutrikimų gydymas rehabsitu (Edronax®) // Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija. - 2000, vol. 2, p. 208-209.
12. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); Forschungskriterien. - Bern; Göttingen; Toronto, Auflage, Seattle, Huber, Weltgesundheitsorganisation, Hrsg. von Dilling H. 1994, S. 104-113.
13. Rowntree D. Statistics without tears. A primer for non-mathematicians. - London, Penguin books, 1991, p. 199.
14. Spiegel O., Mårtenson B. Drug treatment of depression // British Medical Journal. - 1999, vol. 318, p. 1188-1191.
15. Thase M.E. Summary: Defining Remission in Patients Treated With Antidepressants // The Journal of Clinical Psychiatry. - 1999, vol. 60 (suppl. 22), p. 35-36.
16. Nierenberg A.A., Wright E.C. Evolution of Remission as the New Standard in the Treatment of Depression // The Journal of Clinical Psychiatry. - 1999, vol. 60, (suppl. 22), p. 1-11.
17. Ballenger J.C. Clinical Guidelines for Establishing Remission in Patients With Depression and Anxiety // The Journal of Clinical Psychiatry. - 1999, 60, (suppl. 22), p. 29-34.
18. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // British Journal of Psychiatry. - 2001, vol. 178, p. 234-241.
19. Nierenberg AA. Are some antidepressants faster than others? Abstract at XXII Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP). - Brussels, 2000.
20. Ormel J., Van den Brink W., Koeter M.W.J. et al. Recognition, management and outcome of psychological disorders in primary care: a naturalistic follow-up study // Psychological Medicine. - 1990, vol. 20, p. 909-923.
21. Paykel E., Hollonym J., Freeling P. et al. Predictors of the therapeutic benefit of amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial // Journal of Affective Disorders. - 1988, vol. 14, p. 83-95.
22. Ronalds C., Creed F., Stone K., Webb S., Tomenson B. Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care // The British Journal of Psychiatry. - 1997, vol. 171, p. 427-433.
23. Gilbody S.M., House A.O., Sheldon T.A. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review // BMJ. - 2001, vol. 322, p. 406-409.

Gauta: 2001 07 30

Priimta spaudai: 2001 08 13

# Delinkvenčių paauglių mėginimai nusižudyti

## Suicide attempts among delinquent girls

Virginija RIBAKOVIENĖ, Dainius PŪRAS

Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas

Socialinės pediatrijos ir vaikų psichiatrijos klinika, Lietuva

Department of Social Pediatric and Child Psychiatry,

Vilnius University, Lithuania

### SANTRAUKA

Tyrimo tikslas – išsiaiškinti mėginimų nusižudyti paplitimą tarp delinkvenčių mergaičių. Atlkti socialinių faktorių, elgesio ir emocinių problemų palyginamąjį analizę tarp bandžiusių ir nebandžiusių nusižudyti delinkvenčių paauglių. 50 proc. tyriame dalyvavusiu merginų yra mėginusios nusižudyti. Lyginant mėginusiu ir nebandžiusių nusižudyti šeimos struktūrą ir šeimos socialinės-ekonominė padėtį, negauta statistiškai patikimo skirtumo. Mėginusios nusižudyti paauglės buvo depresiškesnės nei kitos grupės merginos. Abiejų grupių depresiškumo skalių vidurkiai skyrišsi statistiškai patikimai ( $p<0,0006$ ). Delinkventiškumo ir agresyvumo skalių vidurkiai mėginusios nusižudyti grupėje buvo didesni nei nebandžiusių, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas (atitinkamai  $p<0,3$ ,  $p<0,2$ ). Mėginusios nusižudyti paauglės jautėsi mažiau laimingos nei jų bendramokslės ( $p<0,006$ ), jos dažniau galvodavo apie mirtį ( $p<0,0005$ ), dažniau nei bendraamžės manė, kad nėra prasmės gyventi ( $p<0,042$ ). Tyrimas patvirtino, kad paauglės, kurių elgesys kelia problemą, priklauso padidėjusiems suicido rizikos grupei.

**Raktažodžiai:** paaugliai, mėginimai nusižudyti, šeima, elgesio problemos, depresiškumas.

### SUMMARY

The aim of this research was to explain frequency of suicide attempts among delinquent girls. To compare clinical features, social-economic family factors among suicidal attempters and not attempters delinquent girls. 42 delinquent girls of one special educations school, aged 12-18 participated in the study. One half of delinquent girls reported that have had one or more suicide attempts. Depressiveness was found to be the most significant psychopathological indicator of suicidal behaviour among the delinquent girls ( $p<0,0006$ ). Even more significant was the difference due to their thinking about death ( $p<0,0005$ ). The attempters more frequently chosen the statement that there is no purpose to live for ( $p<0,042$ ).

**Key words:** adolescents, suicide attempts, family factors, behaviour problems, depressiveness.

### ĮVADAS

Jaunimas yra jautriausiai į socialinius ir ekonominius pasikeitimus reaguojanti gyventojų grupė. Socialiniai skirtumai, susvetimėjimas, didėjančios ekonominės problemos, piktnaudžiavimas skatina jaunuolių nusikalstamumo augimą. Per pirmajį šių metų pusmetį beveik penktadaliu padaugėjo vaikų padarytų sunkių nusikalstymų. Vykstant socialinėms ir ekonominėms permainoms pastebimas ir kitas fenomenas – jaunų žmonių savižudybių skaičiaus didėjimas. Savižudybės pagal mirtingumą 15-19 m. amžiaus grupėje yra antra ar trečia priežastis po nelaimingų atsitikimų tiek Lietuvoje, tiek ir kitose šalyse [1, 2, 3, 4, 5].

Kita, ne mažiau aktuali problema – paauglių ir jaunuolių mėginimai nusižudyti. Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, nėra tikslios mėginimų nusižudyti statistikos. Manoma, kad vienai įvykdytai savižudybei tenka 10-100 bandymų nusižudyti. Įvairių moksliinių tyrimų duomenimis, bent kartą per savo gyvenimą yra bandę nusižudyti nuo 2 proc. iki 18 proc. aukštcsniųjų klasių moksleivių. Tokius rezultatus nesutapimus lemia metodologiniai atlktų tyrimų skirtumai. Tačiau pabrėžiama, kad didesnis suicidinių

bandymų paplitimas pastebimas padidėjusių rizikos grupėse [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Depresinis sutrikimas aprašomas kaip vienas iš svarbiausių rizikos faktorių, susijusį su suaugusiu ir vaikų savižudybėmis. Šis sutrikimas vidutiniškai nustatomas pusei nusižudžiusių vaikų ir paauglių. Akivaizdu, kad bandymas žudyti ir depresiniai sutrikimai yra susiję. Tačiau, kaip pabrėžia kai kurie tyrinėtojai, ne kiekvienas depresija sergantis žmogus bando žudyti ir ne kiekvienas savižudis kenčia nuo depresijos. Šie abu fenomenai dažnai persidengia, bet nebūtinai egzistuoja kartu. Klinikinėje praktikoje labai svarbu suvokti tiek depresijos vaidmenį suicidiniam procese, tiek ir kitų faktorių svarbą, kad galėtume efektiviai padėti žmogui, ištikus krizei, ir sukurti atitinkamus prevencijos mechanizmus [13, 14].

Nors daugelis tyrimų patvirtina neabejotiną ryšį tarp nuotaikos sutrikimų ir bandymo nusižudyti, tačiau tai neatkskleidžia viso savižudybės fenomeno vaizdo. Dabartinis moksliinių tyrimų tikslas yra išsiaiškinti kitų faktorių – elgesio problemų, agresijos ir impulsivumo – ryšį su savižudybe. Holden C. (1986) pabrėžia, kad paauglių asocialus ir

suicidinis elgesys dažnai tarpusavyje susiję reiškiniai. Psi-chologinės autopsijos tyrimų duomenimis, tokios elgesio problemos kaip mokyklos nelankymas, pabégimai iš namų, vagystės, piktaudžiavimas buvo būdingi 43-73 proc. nusižudžiusių paauglių. Tyrinėjant paauglius delinkventus, kurie nusižudė ar bandė nusižudyti, nustatytos aiškios sąsajos tarp agresyvaus elgesio ir bandymo nusižudyti. Atlikti tyrimai rodo, jog 19-50 proc. savižudybės aukų buvo agresyvūs. Paaugliams, kurie galvoja apie savižudybę, yra mėginė nusižudyti ar nusižudę gali būti nustatoma elgesio problemų. Kita vertus, asocialūs paaugliai neretai kenčia nuo depresijos, išsako suicidines mintis ar bando nusižudyti [15,16, 17].

Šiuo metu Lietuvoje atlikta nemažai moksliinių tyrimų, kurie analizuoją savižudybės fenomeną. Šios problemos mastą ir svarbą atskleidė D.Gailienės, D.Lesausko, N.Žemaitienės darbai. Tačiau Lietuvoje dar trūksta tyrimų, nagrinėjančių paauglių delinkventų savižudišką elgesį ir emocinės problemas.

## TYRIMO TIKSLAI

- Išsiaiškinti mėginimų nusižudyti paplitimą tarp delinkvenčių paauglių mergaičių.
- Atlikti socialinių faktorių, elgesio ir emocinių problemų palyginamąjį analizę tarp bandžiusių ir nebandžiusių nusižudyti delinkvenčių paauglių mergaičių.

## TYRIMO METODAS

### Tiriamieji

Tyrimas buvo atliekamas specialiuose mergaičių globos namuose. Iš šiuos globos namus paauglės patenka dėl įvairių elgesio problemų: pabégimų iš namų, mokyklos nelankymo, įvykdytų nusikaltimų.

Tyrimo metu paauglės buvo apklausiamos vieną kartą. Globos namuose tuo metu buvo 50 mergaičių. Viena mergaitė tyriame dalyvauti atsisakė. Iš 49 paauglių mergaičių, sutiskiusių dalyvauti tyriame, septynios neturėjo pakankamų skaitymo įgūdžių, kad galėtų savarankiškai užpildyti anketą. Taigi tyriame liko 42 paauglės, 12-18 m. amžiaus (amžiaus vidurkis – 14,83 m.). Visos merginos užpildė anketą. Atlikus apklausą, anketos buvo peržiūrėtos ir padalytos į dvi grupes: bandžiusių ir nebandžiusių nusižudyti delinkvenčių paauglių. Kiekvienoje grupėje buvo po 21 tiriamąją. Abiejų grupių duomenys buvo palyginti tarpusavyje.

### Tyrimo metodikos

Tyrime naudota anketa, kurią sudarė:

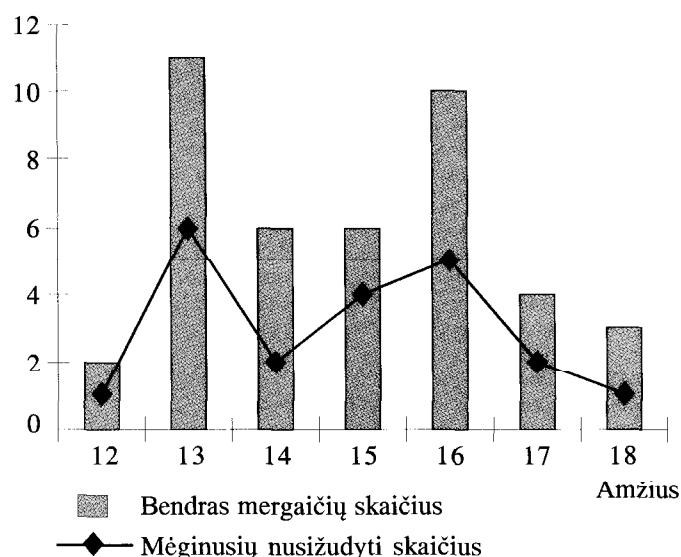
1. Sociodemografinė dalis: demografiniai duomenys (amžius, gyvenamoji vieta), šeima (sudėtis, socioekonomiškės šeimos padėties), duomenys apie mergaičių bandymus nusižudyti.

2. ASEBA-YSR (angl. *Achenbach System of Empirical- ly Based Assessment Youth self-report*) – Jaunuolių savęs vertinimo klausimynas (JSVK), skirtas vaikų emocinėms ir elgesio problemoms įvertinti. Tyrimui buvo naudotos depesiškumo, delinkventiškumo ir agresijos subskalės.

Duomenys buvo lyginami naudojant Fisher tikslios tikimybės ir Mann-Whitney U kriterijus.

## REZULTATAI

Išanalizavus gautus duomenis, paaiškėjo, jog iš 42 ti-riamuju nusižudyti yra bandžiusi 21 paauglė (50 proc.). Visose amžiaus grupėse mėginusių ir nemėginusių nusižudyti paauglių skaičius skyrėsi nedaug. Mėginusių nusižudyti (MN) ir nebandžiusių nusižudyti (NN) paauglių amžiaus vidurkiai nesiskyrė (MN – 14,7 m. ir NN – 14,8 m.) (1 pav.).



1 pav. Mėginimų nusižudyti pasiskirstymas pagal amžių

Lyginant bandžiusias ir nebandžiusias nusižudyti paaugles pagal gyvenamają vietą, ryškesnio skirtumo tarp grupių nebuvo. 19 mėginusių nusižudyti merginų gyveno mieste ir tik viena buvo kaimo gyventoja, viena savo gyvenamosios vietas nenurodė. Nemėginusių nusižudyti grupėje 20 gyveno mieste ir viena kaime.

Mokslineje literatūroje, nagrinėjančioje delinkventinių paauglių elgesį ir bandymą nusižudyti, didelis dėmesys skiriama šeimai. Galima pastebėti, kad tiek delinkventų, tiek bandžiusių nusižudyti šeimos dažnai yra nedarnios, konfliktuojančios, iširusios [6, 8]. Šis tyrimas turėjo išaikinti, ar skiriasi bandžiusių ir nemėginusių nusižudyti paauglių delinkvenčių šeimos struktūra. Tačiau abiejose

1 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal šeimos sudėtį

Šeimos sudėtis	Visos delinkventės paauglės	Mėginusios nusižudyti	Nemėginusios nusižudyti
Tėvai gyvena kartu	7 (16,7 proc.)	2 (9,5 proc.)	5 (28,3 proc.)
Tėvai išsiskyrę	27 (64,3 proc.)	15 (71,4 proc.)	12 (57,1 proc.)
Tėvas miręs	6 (14,3 proc.)	4 (19,0 proc.)	2 (9,5 proc.)
Nežinoma	2 (4,8 proc.)	0 (0 proc.)	2 (9,5 proc.)

grupėse išryškėjo panašios tendencijos: daugiau nei pusė merginų tiek vienoje, tiek kitoje grupėje nurodė, kad jų tėvai išsiskyrė ar negyvena kartu (1 lentelė).

Paauglių delinkventiniams elgesiui susiformuoti turi įtaką šeimos socialinė ir ekonominė padėtis. Vienas iš šio darbo uždavinių buvo išsiaiškinti, kiek yra dirbančių šeimos narių. Abiejose grupėse rezultatai panašūs. Beveik pusė merginų (MN - 10, NN - 9) nurodė, kad jų šeimoje dirbtik vienas žmogus. Dažniausiai tai buvo mama. Tik nedidelė dalis paauglių sakė, kad jų šeimoje nedirba nei vienas suaugusysis (MN - 3, NN - 3). Savo anketoje prašėme nuroduti tévų profesiją, tačiau didesnė dalis merginų to pardaryti nesugebėjo.

Ivertinimus paauglių merginų elgesio ir emocines problemas, paaiškėjo, kad mėginusios nusižudyti paauglės buvo depresiškesnės nei kitos grupės merginos. Abiejų grupių depresiškumo skalių vidurkiai skyrėsi statistiškai patikimi (MN - 16,10 ir NN - 9,24,  $p < 0,0006$ ). Delinkventiškumo skalių vidurkis mėginusių nusižudyti grupėje buvo

8,10, o nebandžiusiųjų - 7,05, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas ( $p < 0,56$ ). Panašios tendencijos išryškėjo ir lyginant abieju grupių agresyvumo skalės rezultatus (vidurkiai atitinkamai buvo lygūs 15,33 ir 12,86,  $p < 0,38$ ). Mėginusios nusižudyti paauglės jautėsi mažiau laimingos nei jų bendramokslės (vidurkiai atitinkamai lygūs 3,7 ir 4,7,  $p < 0,006$ ), jos dažniau galvodavo apie mirtį ( $p < 0,0005$ ); dažniau nei bendraamžės manė, kad néra prasmės gyventi ( $p < 0,042$ ) (2 lentelė ir 2 pav.).

Analizujant suicidinio bandymo aplinkybes paaikėjo, jog maždaug pusė (11 iš 21) suicidinės grupės tiriamųjų nusižudyti mėgino pirmą kartą, o kitos jau buvo mėginusios du ir daugiau kartų. 19 merginų žudėsi namuose ar globos namuose, dažniausiai vakare (9 iš 21); populiaruas savižudybės būdas buvo nuodijimasis vaistais (10 iš 21), kitos merginos pasirinko drastiškesnius savižudybės metodus: flebotomiją (5 iš 21), korimasi (3 iš 21). Du trečiniai mėginusių nusižudyti paauglių savižudybės neplanavo, ji įvyko staiga, nieko negalvojant (14 iš 21).

## REZULTATŲ APTARIMAS

I specialius vaikų globos namus merginos pateko dėl įvairių elgesio problemų, mokyklos nelankymo, pabėgimų iš namų, teisės pažeidimų. Tyrimas parodė, kad net 50 proc. šios mokyklos auklėtiniai yra bandžiusios nusižudyti.

Lietuvoje vykstančios permanentos turi įtaką socialinei-ekonominėi visuomenės diferenciacijai, tačiau šiuo metu dėl kriterijų trūkumo negalima tiksliai apibrėžti ir išskirti atskirų socialinių sluoksnį. Taigi šiame darbe negalėjome išsamiai įvertinti šeimos socialinio-ekonominio vaidmens delinkventiniams ir savižudiškam paauglių elgesiui. Viena aišku, jog abiejų grupių tiriamosios buvo kilusios iš panašios socialinės aplinkos. Šeimos struktūra taip pat iš esmės nesiskyrė. Abiejose grupėse daugiau nei pusė merginų augo nepilnose šeimose, kur dirbo tik vienas iš tévų.

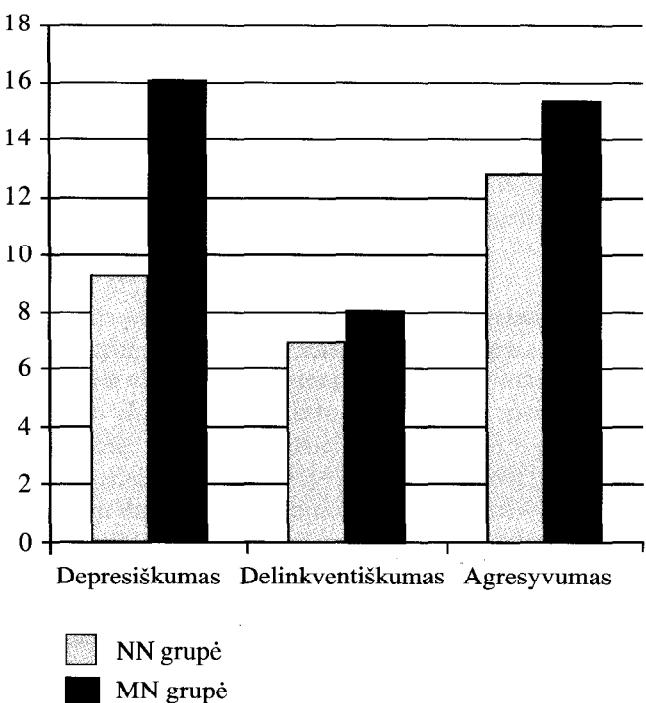
Tyrimas patvirtino literatūros duomenis. Mėginusios nusižudyti merginos buvo depresiškesnės, jos jautėsi mažiau laimingos, nematė gyvenimo prasmės ir dažniau galvojo apie mirtį. Reikia paminėti, kad šiame tyime nekélėme tikslų diagnozuoti depresinį sutrikimą. Buvo nustatyta tik depresiškumo sunkumo laipsnis. Kita mūsų kelta prieleda - kad delinkventės paauglės, kurios mėgino nusižudyti, gali būti agresyvesnės ir turėti sunkesnių elgesio problemų nei nebandžiusios nusižudyti, nepasityvintino. Nedidelis rezultatų skirtumas yra, tačiau jis néra statistiškai patikimas. Nedidelius ir statistiškai nepatikimus skirtumus galėjo nulemti maža ir specifinė imtis. Analizujant suicidinių bandymų aplinkybes paaikėjo, kad daugeliu atvejų jie buvo impulsyvūs ir neplanuoti.

## ΙŠVADOS

1. Tyrimas parodė, jog pusė paauglių merginų, turinčių elgesio problemų, yra mėginusios nusižudyti. Delinkventai paaugliai priklauso padidėjusiems rizikos grupei. Todėl tikslingo testi moksliinius tyrimus, kurie padėtų geriau

2 lentelė. Mėginusiu ir nebandžiusiu nusižudyti depresiškumo, delinkventiškumo ir agresyvumo subskalių vidurkiai (M)

Subskalė	Mėginusios nusižudyti (M)	Nebandžiusios nusižudyti (M)	p
Depresiškumo	16,10	9,24	0,0006
Delinkventiškumo	8,10	7,05	0,56
Agresyvumo	15,33	12,86	0,38



2 pav. Abiejų grupių depresiškumo, delinkventiškumo ir agresyvumo subskalių rezultatai

išanalizuoti psichosocialinius faktorius, susijusius su sa-  
vižudišku ir delinkventiniu paauglių elgesiu. Tolimesni  
tyrimai turėtų būti suplanuoti taip, kad apimtį kuo plates-  
ni tokį paauglių rata. Reikėtų daugiau dėmesio skirti de-  
linkventų paauglių socialinėms, šeimos ir emocinėms pro-  
blemoms.

2. Kuriant ir vykdant savižudybių prevencijos strategiją Lietuvoje svarbu būtų ją derinti su vaikų ir paauglių nusikalstamumo prevencijos programa. Augantis vaikų ir paauglių nusikalstamumas leidžia galvoti, jog esanti nusikalstamumo prevencijos sistema néra pakankamai lanksti ir neatitinka šių dienų poreikio.

### LITERATŪRA:

1. Gailienė D. Jie neturėjo mirti. Savižudybės Lietuvoje. – Vilnius, 1998, p. 11-65.
2. Domanskienė Y., Gailienė D. Savižudybių paplitimas Lietuvoje // Psichologija. – 1992, Nr.12, p. 65-79.
3. Pūras D. Savižudybė – visuomenės sveikatos problema // Savižudybių prevencijos idėjos. – Vilnius, 2001, p. 31 – 35.
4. Pearce C. M., Martin G. Locus of control as an indicator of risk for suicidal behaviour among adolescents // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1993, vol. 88, p. 409-414.
5. Pearce C. M., Martin G. Predicting suicide attempts among adolescents // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1994, vol. 90, p. 324-328.
6. Gorman-Smith D., Avery L. Family Factors and Youth Violence. In: Flannery D. J. (ed.). Youth Violence. Prevention, intervention, and Social Policy, 1999.
7. McKeown R. E., Garrison C.Z., Cuffe St. P. Incidence and Predictors of Suicidal Behaviors in a Longitudinal Sample of Young Adolescents // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1998, vol. 37, p. 612-619.
8. Kienhorst C.W.M., de Wilde E.J., Diekstra R. F.W. Suicidal behaviour in adolescents // Archives of Suicide Research. – 1995, vol. 1, p. 185-209.
9. Kienhorst C.W.M., De Wilde, E. J., Diekstra, R. F.W. et al. Differences between adolescent suicide attempters and depressed adolescents // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1992, vol. 85, p. 222-228.
10. Halfon O., Laget J., Barrie M. An epidemiological and clinical approach to adolescent suicide // European Child and Adolescent Psychiatry. – 1995, vol. 4, Issue 1, p. 32-38.
11. Drummond W. J., Adolescents at risk: causes of youth Suicide in New Zealand // Adolescence. – 1997, 32 p.
12. Flisher A. J., Annotation: Mood Disorder in suicidal Children and Adolescents: recent Developments // J. Child Psychol. Psychiatry. – 1999, vol. 40, 3, p. 315-324.
13. Ivarsson T., Larsson B., Gillberg C. A 2 – 4 year follow up of depressive symptoms, suicidal ideation, and suicide attempts among adolescent psychiatric inpatients // European Child and Adolescent Psychiatry. 1998, vol. 7, Issue 1, p. 96-104.
14. Culp A.M., Clyman M.M., Culp R. E. Adolescent depressed mood, reports of suicide attempts, and asking for help // Adolescence. – 1995, vol. 30, p. 827-837.
15. Marttunen M.J., Aro H.M., Lönnqvist J. K. Adolescence and Suicide: Review of Psychological Autopsy Studies // European Child and Adolescent Psychiatry. – 1993, vol. 2, Issue 1, p. 10-18.
16. Marttunen M.J., Aro H.M., Henriksson M.M., Lönnqvist J. K. Antisocial behaviour in adolescent suicide // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1994, vol. 89, p. 167-173.
17. Kashden J., Fremouw W.J., Callahan Ty.S., Franzen M.D. Impulsivity in Suicidal and Nonsuicidal Adolescents // Journal of Abnormal Child Psychology. – 1993, vol. 3, p. 339-353.

Gauta: 2001 08 01

Priimta spaudai: 2001 08 13

# Medicinos pagalba demencija sergantiems pacientams Norvegijoje

## Management of demented patients in Norway

Knut ENGEDAL

**Oslo universitetas, Norvegijos demencijos mokslinių tyrimų centras, Norvegija**  
**University of Oslo, The Norwegian Centre for Dementia Research, Norway**

### SANTRAUKA

Norvegija turi 4,5 milijono gyventojų. Neskaitant didžiųjų miestų, dauguma žmonių gyvena plėtai išsibarstę. 350 000 gyventojų yra vyresni nei 75 metų amžiaus. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad demencija serga 60 000 gyventojų, o susirimo dažnis yra 9000 naujų atvejų per metus. Demencija yra diagnozuojama tiek pirminiame, tiek specializuotame sveikatos priežiūros lygiuose. Pacientai, sergantys lengvo laipsnio demencija arba įtariama demencija, bei pacientai, kuriems pasireiškia sunkių demencijos elgesio ir psichologinių simptomų – DEPS (angl. *behavioural and psychological symptoms of dementia* – BPSD), yra tiriami geriatrijos arba senatinės psichiatrijos skyriuose. Keletoje apygardų iškurtos Atminties klinikos. Vidutinio laipsnio demencija, kai Protinės būklės mini tyrimo – MMSE (angl. *Mini Mental State Examination*) rezultatas yra mažiau nei 24 balai, turėtų būti diagnozuojama pirminėje sveikatos priežiūros grandyje. Diagnostika susideda iš visapusiško psichiatriinio ir somatinio ištymimo bei, esant reikalui, tokų vizualinių smegečių tyrimų, kaip kompiuterinės tomografijos – KT (angl. *Computed axial tomography* – CAT) skenavimas, MRT – magnetinio rezonanso tyrimas arba fotonų emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *Single photon emission computed tomography* – SPECT). Alzheimerio liga sergantiems pacientams gali būti skiriamas simptominis gydymas acetylcholinesterazės inhibitoriais. Pacientams, kurių MMSE rezultatas yra didesnis nei 10 balų, skiriamas gydymas ir pradžioje jie yra stebimi specialistų. DEPS yra gydomi tiek nemeditamentiniai metodais, tiek vaistais, pirmenybę teikiant naujiems neuroleptikams ir SSRI (selektyviesiems serotonino reabsorbčios inhibitoriams). Demencija sergantiems pacientams yra sukurti nemažai specializuoti namuose teikiamų paslaugų programų, dienos stacionarų programų ir įvairios institucinės slaugos programų. Valstybė finansuoja nacionalinio tyrimų ir švietimo centro veiklą.

**Raktažodžiai:** demencija, diagnostika, gydymas, slaugos.

### SUMMARY

Norway is a country with a population of 4.5 million inhabitants. Of them 350.000 are 75 years and above. According to epidemiological studies 60.000 persons suffer from dementia and the incidence is estimated to 9000/year. Dementia is diagnosed in both primary- and specialist health care. Patients with mild degree of dementia or suspected dementia and patient with severe BPSD are assessed in departments of geriatrics or old age psychiatry. Memory Clinics are established in several counties. Dementia of moderate degree, equivalent with a MMSE score below 24 should preferably be diagnosed in primary health care. The diagnostic work-up consists of a comprehensive psychiatric and physical examination, including imaging of the brain by means of cerebral CAT-scan or MRI and SPECT. Symptomatic treatment with acetylcholinesteraseinhibitors exists for patients suffering from Alzheimer's disease. Patients with a MMSE score above 10 are offered treatment, and the patients are initially fold-up by specialists. BPSD are treated with both non-pharmacological techniques and drugs, favouring novel antipsychotics and SSRIs. In-home based care programmes, day centre programmes and various institutional care programmes specially designed for patients with dementia exists. The government funds a national centre for research and education.

**Key words:** Dementia, diagnostic work-up, treatment, care.

### IVADAS

Norvegija turi 4,5 milijono gyventojų. Neskaitant didžiųjų miestų, dauguma žmonių gyvena plėtai išsibarstę. 350 000 gyventojų yra vyresni nei 75 metų amžiaus. Norvegijoje galioja trijų lygių visuomenės sveikatos priežiūros ir socialinės paramos sistema. Ji remiasi Municipaliniu sveikatos priežiūros įstatymu, Socialinės priežiūros įstatymu, Ligoninių įstatymu ir Nacionaliniu draudimo įstatymu. Atsakomybė už sveikatos ir socialinės priežiūros paslaugas suteikta penkių šalies regionų valdžios institucijoms. Šalyje yra 19 apygardų ir 435 vietinių savivaldybių. Vietinės savivaldybės ir apygardų valdžios institucijos dalijasi atsakomybe ir resursais, remdamosi savitarpio sutartimis.

Apygardos valdžios institucijos atsako už specializuotas sveikatos priežiūros paslaugas. Daugumą šių paslaugų teikia apygardos ar rajono ligoninės, galinčios suteikti visų rūsių sku-

bias medicinos paslaugas, tarp jų ambulatorinę pagalbą ir reabilitacijos programas. Kitais metais (t.y. 2002) atsakomybę už specializuotos sveikatos priežiūros paslaugas perims valstybė. Didelės specializacijos sveikatos priežiūros paslaugas teikia penkios regioninės universitetinės ligoninės.

Municipalinis sveikatos priežiūros įstatymas reikalauja, kad vietinės savivaldybės užtikrintų būtiną sveikatos priežiūrą visiems savivaldos gyventojams. Sveikatos ir socialinės priežiūros teikimas pagyvenusiems ir demencija sergantiems žmonėms yra visiškai integruotas į nacionalinę visuomenės sveikatos ir socialinės priežiūros sistemą.

### DEMENCIA

Demencija yra sindromas, kuriam būdingi atminties, mąstymo, suvokimo, sprendimų priėmimo, orientacijos, skaičiavimo ir kalbos sutrikimai. Dažniausiai tai lėtinis ir progresuojantis

sutrikimas, turintis apibrėžimą Tarptautinėje ligų (TLK-10) ir DSM-IV (angl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*) klasifikacijoje. Demenciją gali sukelti keletas organinių galvos smegenų ligų, tarp kurių dažniausia yra Alzheimer liga. Kitos dažniausios šio sutrikimo formos – demencija dėl cerebrovaskulinės ligos, frontotemporalinės skilties demencija ir difuzinė Lewy kūnelių demencija. Demencija sergantys žmonės ilgainiui praranda sugebėjimą atlikti kasdienius darbus, jiems pasireiškia elgesio patologija, kelianti daug problemų juos prižiūrintiems žmonėms.

Nustatyta, kad maždaug 15 proc. žmonių, sulaukusiu 75 metų amžiaus, serga demencija, o tarp 90 metų ir vyresnio amžiaus žmonių ligos paplitimas viršija 30 proc. [1-3]. Mažiau nei 3 proc. demencija sergančių žmonių yra 65 metų ar jaunesnio amžiaus [4]. Vienerių metų susirgimo dažnis tarp 65 metų ir vyresnio amžiaus žmonių yra maždaug 15/1000 gyventojų per metus, o tarp 85 metų amžiaus žmonių – maždaug 100/1000 gyventojų per metus [5, 6]. Tai reiškia, kad dauguma pacientų, sergančių demencija, yra labai seno amžiaus. Didelė dalis šios amžiaus grupės žmonių serga įvairiomis somatinėmis ir psichikos ligomis, dažnai vartoja daug medikamentų [7-9]. Todėl pacientams, kuriems įtariama arba diagnozuota demencija, reikalingas išsamus sveikatos įvertinimas, susidedantis iš somatinės ir psichikos būklės ištymo.

### DEMENCIJOS DIAGNOSTIKA

Demenciją sukeliančioms ligoms pradėta skirti daugiau dėmesio nuo tada, kai atsirado naujų vaistų Alzheimerio ligai gydyti [10, 11]. Prieš pradendant gydyti reikia teisingai nustatyti diagnozę. Yra ir nemažai kitų priežasčių, dėl kurių reikalinga kruopšti demencijos diagnostika. Tokios pagydomos psichikos ir somatinės ligos, kaip miksedema, depresija ir kitos, gali pasireikšti simptomais, panašiais į demenciją. Šios ligos turėtų būti nustatytos ir gydomos. Jeigu žmogus serga demencija, svarbu jam ir jį prižiūrintiems žmonėms suteikti informaciją apie ligą ir jos prognozę. Reikia imtis veiksmų, kad palengvėtų našta, tenkanti ligonio globėjams, ir būtų galima sudaryti slaugos planą norint išvengti šeimos krizių, kurios dažnai paskatina žmones kreiptis į slaugos įstaigas. Slaugos namuose teikiama priežiūra visuomenei brangiai kainuoja [12].

Norint paskirti optimalų gydymą ir kokybiškai prižiūrėti, demencija turi būti diagnozuota kaip galima anksciau. Nemažai daliai žmonių demencija Norvegijoje nustatoma ankstyvoje ligos stadijoje, tačiau vis dar didesnė dalis pacientų pirmą kartą patenka į gydytojų akiratį, kai liga pasiekia vidurinę stadiją.

### DEMENCIJOS DIAGNOSTIKOS UŽDAVINIAI

Pagrindinis uždavinys yra diagnozuoti demencijos sindromą ir atskirti jį nuo normalios senatvės ir somatinų ar psichikos ligų sukelto kognityvinių funkcijų sutrikimo. Kai demencija jau diagnozuota, reikia nustatyti jos etiologiją, kad galima būtų pradėti medikamentinį gydymą tais atvejais, kai jis yra tinkamas. Tolimesni uždaviniai yra įvertinti demencijos sukelius elgesio bei psichologinius simptomus (DEPS) ir pradėti juos gydyti. Vėliau – įvertinti paciento funkcionavimą kasdieninėje veikloje (FKV) ir situaciją šeimoje norint nustatyti, ar reikalinga priežiūra, žr. lentelę.

#### Lentele. Demencijos diagnostikos uždaviniai

- Demencijos sindromo diagnozavimas.
- Demencijos etiologijos diagnozavimas esant ankstyvai stadijai.
- Demencijos sukelto elgesio ir psichologinių simptomų (DEPS) diagnozavimas.
- Funkcionavimo kasdieninėje veikloje (FKV) įvertinimas.
- Globėjams tenkančios naštos įvertinimas.
- Poreikių slaugai įvertinimas.

Remiantis pacientui nustatyta diagnoze ir funkciniu pajėgumu bei jį prižiūrinčių šeimos narių poreikiais, turėtų būti sudarytas veiksmų planas. Pacientui ir kartu gyvenantiems artimiesiems turi būti suteikta informacija, taip pat nuspręsta, ar pacientui reikalingos namuose teikiamos paslaugos, laikina slaugos ar siuntimas į slaugos įstaigą.

### ĮVERTINIMAS PIRMINĖJE AR SPECIALIZUOTOJE SVEIKATOS PRIEŽIŪROS TARNYBOJE

Pageidautina, kad demencijos diagnostiką ir gydymą atliktų pirminės sveikatos priežiūros tarnybos, kurios turi būti kvalifikuotos atlikti nekomplikuotą demencijos atvejų įvertinimą [13]. Tai tiktų didžiajai pacientų daliai. Pagal Norvegijoje galiojančias normas laikomasi nuomonės, kad bendrosios praktikos gydytojas ir visuomenės sveikatos priežiūros tarnybos turi įvertinti demenciją pacientams, sergantiems vidutine ar sunkia demencija, kas atitinka 24 ar mažiau MMSE skalės balų. Specializuotos sveikatos priežiūros komanda turėtų įvertinti pacientus, kuriems įtaria demencija, pacientus, kuriems pasireiškia labai lengvo laipsnio demencija, taip pat pacientus, kuriems yra elgesio sutrikimų ir gretutinių psichikos ligų. Vis dėlto faktoriai, nulemiantys sprendimą, kada demencija yra tiek komplikuota, kad reikia kreiptis į specializuotą sveikatos priežiūros komandą, priklauso nuo įvairių sveikatos pricžiūros lygių tarnybų kompetencijos. Norvegijoje geriatrinės psichiatrijos skyriai yra įsteigtai 17 iš 19 apygardų. Juose atliekamas specializuotas įvertinimas ir demencija sergančių pacientų, kuriems pasireiškia elgesio sutrikimų, gydymas.

### DIAGNOSTINĖS KOMANDOS PIRMINĖJE SVEIKATOS PRIEŽIŪROJE

Bendrosios praktikos gydytojai (BPG), diagnozuodami demenciją, turėtų bendradarbiauti su visuomenės sveikatos tarnybomis. Jei nėra reikalo ar noro pasinaudoti visuomenės sveikatos priežiūros tarnybų paslaugomis, BPG turėtų prisiimti atsakomybę už paciento būklės įvertinimą ir jo bei šeimos priežiūrą. Jeigu reikalinga bendruomenės socialinių ar sveikatos priežiūros tarnybų pagalba, BPG savo dėmesį turėtų skirti medicininei diagnostikai ir gydymui, o bendruomenės socialinės ir sveikatos priežiūros tarnybos galėtų įvertinti paciento funkcinių pajėgumų kasdieninėje veikloje (FKV) ir situaciją šeimoje.

Rekomenduojama, kad kiekviena savivaldybė įsteigtių demencijos diagnostikos komandą.

Trijų Norvegijos apygardų 17 municipalitetų nesenai pradėjo vystyti projektą dirbtį su demencija sergančiais pacientais. Savivaldybės sudarė bendruomenių demencijos komandas, susidedančias iš slaugos specialisto ir užimtumo terapeuto arba slaugos specialisto padėjėjo ar kito slaugos specialisto, suinteresuotų darbu su demencija sergančiais pacientais. Jos organizavo demencijos diagnostinį darbą ir sudeinioji su BPG atliekamu paciento ištyrimu. Iškilo tam tikrų problemų, ypač dėl to, kad dauguma BPG nebuvo suinteresuoti ar neturėjo laiko reikiama ištirti pacientą. Buvo išbandyti įvairūs galimi bendaradarbiavimo modeliai. Atrodo, kad sémingiausiai veikia modelis, pagal kurį savivaldybės sudaryta demencijos komanda yra atsakinga už paciento įvertinimą ir priežiūros koordinavimą, praktinio darbo atlikimą, o somatinę būklę ištiria tik BPG.

Dirbdami pagal šį projektą, mes patyrėme, kad BPG reikalinga tiksliai programą diagnostinei apklausai ir tyrimui atlikti. BPG turi skirti bent 40 minučių paciento būklei įvertinti. Tai galima atlikti per vieną arba dvi konsultacijas. Įvertinimą turi sudaryti kruopštus anamnezės surinkimas, apklausiant tiek patį pacientą, tiek jo artimą giminanitį, kuris turėtų dalyvauti konsultacijoje, taip pat somatinės sveikatos ištyrimas ir reikalingi laboratoriniai tyrimai, kognityvinį funkcijų bei psichopatologijos įvertinimas [13]. Klinikinio tyrimo metu reikėtų atkreipti dėmesį į širdies ir kraujagyslių bci nervų sistemų būklę, taip pat jutimo organų įvertinimą. Kognityvinės funkcijas geriausiai įvertinti pasinaudojant standartizuotu tyrimo metodu, pavyzdžiui, MMSE skale, "7- minučių testu" ar kitu trumpu demencijos testu. Depresija turėtų būti vertinama naudojant Montgomery Åsberg depresijos vertinimo skalę (MADRS) arba Cornell skalę. Galima pagalvoti apie rutinių kompiuterinės tomografijos tyrimą, nors jis nėra reikalingas, jei klasikiniai demencijos simptomai truko ilgai.

Pageidautina, kad savivaldybės sudaryta demencijos komanda visais atvejais, kai tai yra įmanoma, pacientą apklaustų ir įvertintų būklę namuose. Ši darbą reikėtų atlikti per 1-3 vizitus, iš anksto sutarus jų laiką su pacientu ir jo namiškiais. Renkant duomenis komandai rekomenduojama naudotis standartizuotomis vertinimo skalemis, kad būtų galima ištirti paciento kasdienės veiklos įgūdžius, elgesį ir namiškiams tenkančią naštą. Demencijos komandos atlikto įvertinimo rezultatus reikėtų pateikti šeimos gydytojui prieš jam atliekant savo tyrimą. Tokiu būdu BPG gautų daug informacijos apie pacientą ir situaciją jo šeimoje.

Paciento būklės įvertinimo rezultatai turi būti registruojami ir apibendrintai dokumentuojami, kad jais būtų galima bendrai naudotis bendaradarbiaujant su BPG. Reikėtų registruoti ir tolimesnius sveikatos priežiūros specialistų apsilankymus pas pacientą. Veiksmų planas turėtų "sekti" paskui pacientą jam pakeičiant gyvenamą vietą arba nusiunčiant jį į slaugos įstaigą. Rekomenduotina, kad surinktų duomenų, stebėjimo ir veiksmų plano santrauka būtų saugoma ir paciento namuose.

Idealu būtų suorganizuoti tarpprofesinį savivaldybės demencijos komandos ir paciento šeimos gydytojo susitikimą ir aptarti, kokių veiksmų imtis progresuojant demencijai. Visgi reikia neužmiršti, kad tai būtų idealas. Dėl didelio kasdieninio užimtumo klinikiniu darbu dauguma BPG ir apylinkės med. seserų neturi laiko tokiams susitikimams. Alternatyva galėtų būti telefoninis pokalbis.

Atliekant visų Norvegijos BPG apklausą paštu paaškėjo, kad beveik didesnė dalis visų atsakiusių į klausimus gydytojų mano, jog BPG tenka lemiamas vaidmuo diagnozuojant demenciją ir teikiant reikiama pagalbą. Tačiau, užinti kasdieniniai darbai, ne visi skiria pakankamai pilnaverčiam diagnostiniam įvertinimui, tokiam, koks aprašytas šiame straipsnyje. Kasdieniniame darbe idealas ne visada įgyvendinamas.

## DIAGNOSTIKA SPECIALIZUOTOS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS TARNYBOSE

Kiekvienoje apygardoje turėtų būti įkurtas funkcinis vienetas, turintis reikiama kvalifikaciją. Tai galėtų būti neurologijos, senatvinės psichiatrijos ar geriatrinės medicinos padalinys. Jį taip pat galima organizuoti bendaradarbiaujant šioms trimis medicinos šakoms neuromokslo ar neuropsichiatrijos centre. Tai, kaip galima organizuoti tokius specializuotus centrus, priklauso nuo šiose trijose medicinos šakose dirbančių gydytojų interesų. Kadangi dauguma demencija sergančių pacientų yra 75 metų ir vyresnio amžiaus, tai būtų logiška demencijos ekspertų centrus susieti su geriatrinės medicinos ar senatvinės psichiatrijos skyriaus. Taip yra Norvegijoje. Jungtinis centras, kuriam priklausytų geriatrinės medicinos, senatvinės psichiatrijos ir neurologijos specialistai, mano nuomone, būtų idealu, tačiau Norvegijoje to nėra. 17 iš 19 apygardų specializuoti centrali demencijos diagnostikai organizuoti yra arba geriatrinės psichiatrijos, arba geriatrinės medicinos struktūroje. Vienoje apygardoje toks centras organizuotas neurologijos skyriuje. Kai kuriose apygardoje organizuoti atminties ambulatoriniai skyriai, kai kuriuose – dienos stacionarai, o kai kuriuose – specializuoti ligoninės skyriai. Atminties klinikos tiria ir gydo pacientus, kuriems įtaria demencija, bei pacientus labai ankstyvoje ligos stadijoje, o ligoninės skyriuose gydomi pacientai, kuriems paseireiškia elgesio sutrikimų.

## DIAGNOSTIKOS METODAI

Duomenys turi būti renkami taip, kad atsakytu į šešis lentelėje pateiktus klausimus: ar yra demencijos sindromas? kokia demencijos etiologija? ar yra demencijos sukeltų elgesio ir psichologinių simptomų (DEPS)? kokios būklės paciento kasdieninės veiklos (FLV) įgūdžiai? kokio dydžio našta tenka pacientą prižiūrintiems žmonėms? kokie yra poreikiai priežiūrai?

Paciento įvertinimas, atliekamas ekspertų specializuotose centruose, be abejo, turi būti išsamus, bet ne stereotipiškas. Duomenų rinkimo metodai priklauso nuo pacientų. Pavyzdžiui, kai kuriems, bet ne visiems pacientams atliekamas išsamus neuropsichologinis tyrimas. Trumpi,

lengvai atlickami tokie demencijos tyrimai, kaip MMSE, Alzheimerio ligos vertinimo skalė (angl. *Alzheimer Disease Assessment Scale - ADAS*), Bandymų darymo testas, atminties testai iš Wechsler ar Kendrick klausimynų, yra naujodami gydytojų, med. seserų ir užimtumo terapeutų dirbant su pačiais seniausiais pacientais ir pacientais, kuriems būdinga tipiška demencijos anamnezė ir simptomai. Elgesys ir gretutinių psichikos sutrikimų simptomai įvertinami naudojant diagnostines skales ir papildomai apklausiant paciento globėjus.

Kiekvienam pacientui ištiriamama nervų ir širdies bei kraujagyslių sistemos ir atliekami kraujo tyrimai. Daugeliu atvejų atliekama elektrokardiograma, kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso bei pozitroninės emisijos tomografijos tyrimai, galintys suteikti svarbios papildomos informacijos.

Vis dėlto remdamasis savo dvidešimties metų patirtimi diagnozuojant demenciją aš rekomenduoju pirmenybę teikti ligos anamnezės, surinktos apklausiant pacientą ir artimiausius jo šeimos narius, duomenimis. Kruopščiai atliktą šeimos narių apklausa dažniausiai suteikia pakankamai informacijos ir leidžia įvertinti paciento elgesio ir kognityvinių funkcijų pasikeitimus ligos metu. Reikia prisiminti, kad individualūs kognityvinių funkcijų ir elgesio pakitimai daug patikimiau leidžia nuostatyti demenciją nei vienkartinių neuropsichologinių tyrimų rezultatai.

Įvertinus paciento būklę, jo dokumentacija su tyrimu rezultatais ir rekomendacijomis yra siunčiama jį gydantiam bendrosios praktikos gydytojui ir savivaldybės sveikatos priežiūros tarnybai. Dauguma demenciją sukeliančių ligų yra progresuojančios, todėl pacientui reikalingas nuolatinis stebėjimas. Pageidautina, kad ši stebėjimą atliktų pirminės sveikatos priežiūros tarnybos, kurios, ligai progresuojant, galėtų prižiūrėti pacientą ir suteikti paramą jo šeimai.

### MEDIKAMENTINIS DEMENCIJOS GYDYMAS

#### Kognityvinių sutrikimų gydymas

Norvegijoje Alzheimerio ligai gydyti vartojami trys vaisat: donepezilis (*Aricept*), rivastigminas (*Exelon*) ir galantaminas (*Reminyl*). Jie yra acetilcholinesterazės inhibitoriai (AchE-I) ir skirti demencijos sukeltų kognityvinių funkcijų sutrikimams koreguoti. Ekselonas taip pat slopina butirilcholinesterazę ir taip padidina acetilcholino koncentraciją. Reminilis alosterinės moduliacijos būdu taip pat sustiprina acetilcholino poveikį nikotininiams receptoriams. Šiais vaisatais turėtų pradėti gydyti tiktais psichiatrijos, neurologijos ir vidaus ligų (tarp jų ir geriatrijos) specialistai. Po to BPG gali testi gydymą. Toks gydymas skiriamas pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, kai demencija yra lengva ar vidutinio laipsnio ir kai MMSE skalės rezultatai yra daugiau nei 10 balų. Gydymo rezultatai įvertinami apklausiant paciento globėją, atliekant paprastus atminties testus arba MMSE. Pirmą kartą turėtų būti vertinama praėjus trimis keturiems mėnesiams nuo gydymo pradžios. Jei demencija ne-

progresuoja, gydymas tėsiamas. Pacientų, tėsiancių medikamentinį gydymą, būklė vėliau yra įvertinama kas šešis mėnesius.

### ELGESIO IR PSICOLOGINIŲ SIMPTOMŲ (DEPS) GYDYMAS

Pavadinimas *demencijos sukelti elgesio ir psichologiniai simptomai* (DEPS) apima heterogenišką psichologinių reakcijų, psichiatrinių simptomų ir poelgių, pasireiškiančių žmonėms, sergantiems įvairios kilmės demencija, spektrą. DEPS priklauso tokie psichiatriniai simptomai kaip kliedesiai, halucinacijos, depresija ir nerimas, taip pat tokie įvairūs elgesio pakitimai kaip agresyvumas, ažitacija, apatijs ir nesivaldymas.

DEPS yra būdinga daugumai demencija sergancių žmonių. Įvairių tyrimų rezultatai rodo, kad DEPS būdingi maždaug 80 proc. pacientų. Dažniausiai simptomai tampa pastebimi vidurinėje demencijos stadijoje. Depresija ir apatijs būdingesnės ankstyvajai demencijos stadijai, o kliedesiai, halucinacijos ir agresyvumas dažniau pasireiškia vėlyvoje ligos stadijose.

DEPS suprasti ir interpretuoti padeda keletas modelių. Tai gali būti paaškinimai, kas įvyksta smegenyse kaip organe (organinis lygis), visame demencija sergančio asmens organizme (asmenybės lygis) arba visoje socialinėje aplinkoje (socialinis lygis).

Acetylcholino netekimas (sergant Alzheimerio liga) gali sukelti psichozės simptomus, apatią, motorikos ir paros ritmo sutrikimus. Serotoninu netekimas gali būti siejamas su tokiais DEPS simptomais kaip silpna emocijų kontrolė, agresyvumas, ažitacija, nerimastingumas, bloga nuotaika ir nerimas.

Elgesio pakitus galima susieti su keletu lokalizuoto smegenų pažeidimo sindromų, pavyzdžiui, kaktinės skilties sindromu, sukeliančiu sprendimų priėmimo sutrikimą ir nesivaldymą. Subkortikaliniai (požievinių) pažeidimai gali sukelti delyrą, psichozinius simptomus ir blogą nuotaiką.

DEPS galima aiškinti ir kaip netinkamą prisitaikymą prie susirgimo demencija bei sugebėjimų įveikiti problemas praradimą. Kiekvienas žmogus turi asmeninius psichologinius gyvybos mechanizmus, ir jo *ego* bando rasti paaškinimus ir sukurti priežastinius ryšius tuomet, kai yra susilpnėjusi atmintis.

Bendravimas su pacientą prižiūrinčiais specialistais ir šeimos nariais taip pat gali skatinti DEPS atsiradimą. Pacientas negali logiškai palaikyti pokalbio, tampa nepajėgus rūpintis savimi ir gali kelti globėjams stresą. Tolerantiškoje slaugos aplinkoje, kur nekreipiama dėmesio į nežalingus ir nepavojingus simptomus, DEPS išsvysto rečiau. Netolerantiškoje aplinkoje DEPS išsvysto dažniau.

Kadangi DEPS galima paaškinti įvairiais požiūriais, tai ir farmakologinis gydymas néra vienintelis būdas jicms gydinti. Tiesą sakant, medikamentinis gydymas néra pirmos eilės priemonė DEPS spręsti. Pirmaeilis gydymas gali būti tinkama priežiūra, parama paciento globėjui, paciento ir globėjė bendravimo gerinimas. Tuo atveju, kai vis dėlto nusprendžiamą skirti vaistų, reikia jais gydyti tik tuos

simptomus, kurie rimtai trikdo paciento ir jo globėjo funkcionavimą arba gyvenimo kokybę. Reikia aiškiai nustatyti, kokie simptomai bus gydomi, ir būtinai atsižvelgti į paciento amžių, mitybą, gretimas ligas, kitus vartojamus vaistus bei demencijos sunkumo laipsnį. Bendra rekomendacija yra: "pradėkite nuo mažos dozės ir didinkite lėtai" bei numatykite, kiek žadate gydymą testi.

Medikamentai specialistams išlieka pagrindinė priemonė tokiem psichiatriniams simptomams, kaip kliedesiai, haliucinacijos, bloga nuotaika ir nerimas, gydyti. Išskyrus ažitaciją ir agresyvumą, kitų elgesio simptomų gydymas vaistais nėra labai paplitęs.

### Psichoze

Psichožės simptomai kelia stresą tiek pacientui, tiek jo globėjams ir yra potenciali pricžastis gydyti stacionare. Tokius DEPS simptomus galima gydyti neuroleptikais. Parenkant neuroleptiką rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių. Kritiški įvertinimai parodė, kad tik maža dalis mokslių vaistų tyrimų atitinka metodologinius reikalavimus ir gali suteikti patikimų rezultatų. Keletas kokybiškai atlirkę haloperidolio, tioridazino ir risperidono tyrimų parodė, kad šie vaistai yra efektyvesni nei placebas. Yra pagrindo manyti, kad olanzapinas mažomis dozėmis taip pat duoda pageidaujamą poveikį. Neuroleptikų vartojimas susijęs su didele šalutinių poveikių rizika, nes šie vaistai pakiečia keleto neurotransmiterių sistemų veiklą smegenyse. Pagrindiniai šalutiniai poveikiai yra slopinimas, ekstrapiramidiniai simptomai, anticholinerginiai, širdies ir kraujagyslių simptomai. Yra neabejotina delyro ir kognityvinių funkcijų pablogėjimo rizika, nes dauguma neuroleptikų blokuoja acetilcholino poveikį. Nesenai buvo įrodyta, kad gydymas AchE-I grupės vaistais teigiamai veikia DEPS, ypač psichožės simptomus ir apatią. Tai nėra netikėta. Acetilcholino netekimas sukelia psichožę, nerimastingumą ir dėmesio susilpnėjimą. Iki šiol kasdieniniams darbams šiem faktams nebuvovo skiriama reikiama dėmesio.

### Depresija

Renkantis medikamentą depresiškam demencija sergančiam pacientui gydyti, reikia atkreipti dėmesį į jo šalutinių poveikių profilį, sąveiką su kita vaistais ir saugumą perdrozavus. Gretutinės somatinės ligos taip pat gali apriboti vaisto pasirinkimą. SSRI yra geriau toleruojami nei tricikliai anti-depresantai. Apskritai, jiems būdinga mažiau šalutinių poveikių ir jie silpnėsni nei triciklių antidepresantų. Galima vartoti ir tokių antidepresantų kaip mianserinas ar moklobemidas.

### Nerimas

Demencija sergantiems pacientams nerimo sutrikimai pasireiškia retai. Daugumai demencija sergančių pacientų nerimas pasireiškia kaip kito sindromo sudedamoji dalis. Nerimo simptomų interpretavimas vis dėlto nėra paprastas. Sunkias nerimo ir depresijos būsenas galima gydyti antidepresantais, o su psichoze susijusi nerimą galima gydyti neuroleptikais. Anksiolitikų (benzodiazepinų) galima vartoti trumpą laiką, tačiau reikėtų vengti ilgalaikio jų vartojimo dėl tokų šalutinių poveikių kaip atminties sutrikimai, delyras, raumenų silpnumas ir galvos svaigimas.

### Agresija

Agresyvus ir ažituotas elgesys yra sunkūs simptomai. Šiu simptomų atsiradimo mechanizmas nėra aiškus, be to, jie gali pasireikšti įvairiais būdais. Gydymo tikslas yra sumažinti šiu simptomų sunkumą ir taip pagerinti paciento bei jo globėjų savijautą bei saugumą. Klinikinių tyrimų metu haloperidolis ir risperidonas pasirodė pranašesni už placebą. Skelbtų duomenys, kad SSRI, ypač citalopramas, yra efektyvūs gydant padidėjusį dirglumą ir nerimastingumą. Dauguma klinicistų skiria trumpai veikiančią anksiolitiką, pavyzdžiui, oksazepamu arba lorazepamu, tačiau reikia būti atsargiems tēsiant ilgalaikį gydymą. Tyrimų rezultatai rodo, kad efektyvumu gydant ažitaciją ir agresyvumą demencija sergantiems pacientams pasižymi karbamazepinas ir natrio valproatas (antikonvulsantai).

## DEMENCIA SERGANČIŲ PACIENTŲ SLAUGA

### Namuose teikiamos paslaugos

Vietinė valdžia užtikrina paslaugas, kurias teikia BPG, apylinkės med. seserys, užimtumo terapeutai, fizioterapeutai, socialiniai darbuotojai ir namų priežiūros padėjėjai. Apylinkės med. seserų ir namų priežiūros padėjėjų darbą organizuoja ta pati administracija (Sveikatos ir socialinių paslaugų namuose departamentas). Šios paslaugos pačios svarbiausios demencija sergantiems pacientams. Beveik 75 proc. savivaldybių užtikrina slaugos paslaugas namuose 24 valandas per parą.

### Dienos stacionarų programos

Daugelis Norvegijos miestuose įsikūrusių slaugos namų organizuoja dienos stacionarų programas dementiškiems ir nementetiškiems seniems žmonėms su negalia. Organizuojamas jų atvežimas į dienos centrus, kur jiems patiekiami pusryčiai, pietūs ir užtikrinamas socialinis užimtumas. Maždaug 80 iš 435 savivaldybių yra organizavusios programas, specialiai pritaikytas demencija sergantiems žmonėms, tačiau tik mažiau nei 3 proc. visų namuose gyvenančių dementiškų pacientų gali pasinaudoti šiais centrais.

### Laikina slauga

Visos Norvegijos vietinės valdžios institucijos užtikrina laikiną slaugą demencija sergantiems žmonėms. Laikinoji slauga organizuojama slaugos namuose, kur paprastai pacientai gali būti iki keturių savaičių.

### Slaugos įstaigos

Visos vietinės savivaldybės išlaiko slaugos namus, o kai kurios iš jų yra organizavusios "grupinio gyvenimo" butus, specialiai pritaikytus demencija sergantiems žmonėms. Maždaug 40 proc. demencija sergančių pacientų Norvegijoje gyvena slaugos įstaigose, dauguma jų – slaugos namuose. Maždaug 14 proc. visų slaugos namų lovų yra specializuotos slaugos skyriuose. Kitos įstaigos, specialiai pritaikytos gyventi demencija sergantiems pacientams, yra prieiglaudos ir kitokios įvairiomis tarnybomis priklausančios patalpos. Demencija sergantiems žmonėms pritaikytų gyvenamųjų vietų įrengimas remiasi principu: "gražu tai, kas maža".

## Šeimos slaugos

Greta visuomeninės sveikatos ir socialinės priežiūros svarbiausia, be abejo, yra neformali, nemokama šeimos slaugos. Dėja, šeimos galimybės slaugyti savo narį mažėja. Tikriausiai taip yra dėl socialinių pokyčių, darančių įtaką šeimos struktūrai: vis daugiau moterų turi tokį patį aukštajį išsilavinimą ir padėtį darbe kaip vyrai, todėl mažiau laiko turi prižiūrėti pagyvenusius šeimos narius.

## Labdaros organizacijos

Norvegijoje nėra įprasta, kad vietinės labdaringos organizacijos mokėtų už slaugą. Vis dėlto kai kurios organizacijos priima visuomeninę paramą. Norvegijos sveikatos asociacija, kuri buvo įkurta kaip labdaringa organizacija, yra daugiausiai išsitrukusi į prevencinį darbą su pagyvenusiais žmonėmis. Jie išlaiko daugiau nei 250 centrų pagyvenusiems piliečiams ir yra įkūrė specialią tarnybą, platinančią informaciją apie demenciją. Be to, jie remia visoje šalyje veikiantį informacijos telefoną ir daugiau nei 130 vietinių draugijų, jungiančių demencija sergančių žmonių globėjus visoje Norvegijoje.

## NORVEGIOS DEMENCIJOS TYRIMO IR ŠVIETIMO CENTRAS (NDTŠC)

1997 metais Sveikatos ir socialinių reikalų ministerija paskyrė lėšų NDTŠC veiklai – 5 milijonus Norvegijos kronų (NK) 1998 metais ir 7 milijonus NK tolimesnėi veiklai. Pagal susitarimą su ministerija Centras turi vystyti naujas paslaugas žmonėms, sergantiems demencija, ir jų artimiesiems, užsiimdamas tiriamaja ir eksperimentine veikla. Tai turėtų būti pasiekta įgy-

jant naujų žinių ir teikiant metodinius nurodymus, patarimus bei vadovaujant šiam sveikatos priežiūros sektoriui.

### Buvo numatytos šios prioritetenės veiklos kryptys:

- Tiriamoji ir eksperimentinė veikla ieškant geresnių sveikatos priežiūros paslaugų, tarp jų gydymo demencija sergančiems žmonėms ir jų globėjams.
- Rekomendacijos ir vadovavimas pirminės bei specializuotos sveikatos priežiūros vadovams naujų slaugos programų kūrimo ir įvertinimo srityje.

- Mokomosios medžiagos kūrimas ir platinimas.

- Mokomųjų programų demencijos tema organizavimas.

Centre dirba vienuolika žmonių, dauguma – visą darbo dieną. Įdarbinti devyni projektų vadovai 2-4 metų laikotarpiui (iš viso 16-ai metų). Centras organizuotas kaip tarpdisciplininė komanda, sudaryta iš gydytojų, psichologų, medicinos seserų, užimtumo terapeutų, bibliotekininko, profesionalaus žurnalisto, maketuotojo bei komercijos ir kanceliarijos darbuotojų.

## ĮSVADOS

Demencija yra paplitęs ir alinantis sutrikimas, keliantis sunkių problemų tiek pacientui, tiek jo globėjams. Nors nė viena iš demencijų sukeliančių ligų nėra pagydoma, galima padaryti daug, norint palengvinti pacientui pasireiškiančius simptomus ir globėjams tenkančią naštą. Norvegijoje šiemis pacientams ir jų globėjams paslaugas teikia pirminės ir specializuotos sveikatos priežiūros tarnybos. Yra įkurti specializuoti centrai, dažniausiai veikiantys geriatrinės psichiatrijos struktūroje arba geriatrinės medicinos skyriuose, taip pat yra sukurti metodiniai gero klinikinio darbo vadovai.

## LITERATŪRA:

1. Ott A., Breteler M.M.B., van Harskamp F. et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam Study // BMJ. - 1995, vol. 310, p. 970-973.
2. Hofman A., Rocca W.A., Brayne C. et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings // Int. J. Epidemiol. - 1991, vol. 20, p. 736-748.
3. Engedal K., Haugen P.K. The prevalence of dementia in a sample of elderly Norwegians // Int. J. Geriatr. Psychiatr. - 1993, vol. 8, p. 565-570.
4. Harvey J.H. Young onset dementia: Epidemiology, clinical symptoms, family burden, support and outcome. - London: Imperial College School of Medicine, 1998.
5. Ott A., Breteler M.M.B., van Harskamp F., Stijnen T., Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study // Am. J. Epidemiol. - 1998, vol. 147, p. 574-580.
6. Aeverson O., Skoog I. A population-based study on the incidence of dementia disorders between 85 and 88 years of age // J. Am. Geriatr. Soc. - 1996, vol. 44, p. 1455-1460.
7. Sletvold O., Tíðvis R., Jonsson A. et al. Geriatric work-up in the Nordic countries // Dan. Med. Bull. - 1996, vol. 43, p. 35 350-9.
8. Landefeld C.S., Palmer R.M., Kresevics D.M., Fortinsky R.H., Kowal J. A randomised trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcome of acutely ill older patients // New. Engl. J. Med. - 1995, vol. 332, p. 1338-1344.
9. Reuben D.B., Borod G.M., Wolde-Tsadik G. et al. A randomised trial of comprehensive geriatric assessment in the care of elderly // New. Engl. J. Med. - 1995, vol. 332, p. 1345-1350.
10. Rogers S.L., Farlow M.R., Doody R.S., Mohs R., Friedhoff L.T., and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease // Neurology. - 1998, vol. 50, p. 136-145.
11. Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T., Yan W. and the Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension // Neurology. - 2000, vol. 54, p. 2261-2268.
12. Winro A., Ljunggren G., Winblad B. Costs of dementia and dementia care – a review // Int. J. Geriatr. Psychiatry. - 1997, vol. 12, p. 841-856.
13. Engedal K., Gilje K., Lilleaas F. Diagnostic evaluation of the mentally impaired elderly living at home // Scand. J. Prim. Health. Care. - 1989, vol. 7, p. 5-11.

Vertė dr. D.Leskauskas  
Kauno medicinos universitetas

Gauta: 2001 07 23  
Priimta spaudai: 2001 08 13

# Tarptautinis neuropsichiatrių bendradarbiavimas: literatūros apžvalga

## Worldwide Collaborations in Neuropsychiatry: A Review

Moises GAVIRIA, Thomas JOBE, Glorianna MONTAS

Čikagos Ilinojaus universitetas, Psichiatrijos skyrius, Neuropsychiatrjos padalinys, Čikaga, Ilinojas, JAV  
Division of Neuropsychiatry, Department of Psychiatry, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

### SANTRAUKA

Neuropsychiatrja atsirado dėl daugelio mokslinių tiek psichiatrijos, tiek neurologijos laimėjimų. Ankstyvieji trepanuotų kaukolių atradimai iškėlė klausimą, kokios funkcijos priskirtinos smegenims. Matyt, po tokiai procedūrų daugumai pacientų pasireiškė pažintinės veiklos ir psichikos būsenos pakitimų. Tuomet Willis melancholijos tyrimų atradimai "pravėrė langą" į smegenų funkcijas.

Šiuolaikiniai tyrimai labiausiai domisi smegenų disfunkcijomis.

Nejmanoma paminėti visų indėlių į neuropsychiatrją ir visų autorių. Nejmanoma žiūrėti į ši klinikinį mokslo atskirai nuo kitų, tokiu atveju jis būtų neįšbaigtas, minimalistinis ir paprastas. Iš esmės šis mokslas yra tarpdisciplininis. Prtingiau būtų pasisklauti ir kitomis specialybėmis negu stengtis pateikti unikalų psichikos ligų ir smegenų funkcijos sutrikimų paaškinimą.

Modernusis neuromoksas sickia atskleisti ryšių smegcnu viduje paslapčius - kaip smegenys atsinaujina ir kokie biocheminiai elementai turi reikšmę šiam procesui. Neuropsychiatrjos ribas nulemia vien tik naujų technologijų, tiriančių smegenų funkciją, vystymosi greitis. Kadangi šios technologijos nuolat kitičiasi ir tobulėja, taigi ir neuropsychiatrja turi geras perspektyvas. Prieš 20 m. žmonės būtų manę, kad tie metodai, kuriuos mes dabar naudojame moderniajame neuromoksle, yra ne kas kita kaip mokslinė fantastika. Šiuo metu mes gyvename klinikinių neuromokslo tyrimų eroje, ir tai leidzia tikėtis aiškesnio žmogaus smegenų veiklos ir jos įtakos elgesiui paaškinimo.

Dedant vieningas didžiausių pasaulyo šalių pastangas galima tikėtis, kad per ateinančius naujojo amžiaus dešimtmecius neuropsychiatrjos moksle išvys dar daug pasikeitimų.

**Raktažodžiai:** neuropsychiatrja, neurologija, psichiatrija, smegenų disfunkcija, melancholia, smegenų chirurgija, elgesio neurologija, smegenų vizualizacija.

### SUMMARY

Neuropsychiatry came from many scientific breakthroughs in both psychiatric and neurology. Early discoveries of trephined skulls initiated the question of what functions were attributed to the brain obviously, after such procedure many of the patients must have had changes in the cognitive and mental status. Then melancholia studies from Willis began to open the window to the discoveries of brain function. Now the different studies focus on brain dysfunction rather than in how the brain relates to mental functions. It is impossible to give voice to all contributors and contributions made throughout time. It is impossible to conceive this clinical science independently from others; it's fundamentally interdisciplinary. It would be incomplete, minimalist and simplistic. It is reasonable to confide in other specialties than trying to give a unique explanation to mental illness and brain dysfunction.

As modern neuroscience advances toward the mysteries of the connections within the brain, and how the brain recovers and the biochemical elements that play a role in that process. The boundaries that define the limits of Neuropsychiatry are themselves only limited by the advances in new technologies that explore brain function. Since these are constantly changing, so too is the practice of Neuropsychiatry. Twenty years ago people would have thought that the techniques that are used today in modern neurosciences were no more than a science-fiction novel. Today an era of clinical neuroscience research is emerging that promises to provide a clearer definition of human brain-behavior relationships. With the conjunction of the united efforts, that are being reached by the world's largest countries its easy to predict that many changes that will arrive in the upcoming decades as the new millennium unfolds.

**Key words:** Neuropsychiatry, psychiatry, neurology, brain dysfunction, melancholia, brain surgery, behavioral neurology, brain imaging.

### ĮVADAS

Neuropsychiatrjos terminą sunku išskaidyti. Už savo atsradimą ji turi būti dėkinga smegenų funkcijų sutrikimų tyrimams. Neuropsychiatrja dažnai vadinama neurologijos ir psichiatrijos sandūros mokslu, mokslu, esančiu "tarp neurologijos ir psichiatrijos", tai ir atitinka tiesą, tačiau neuropsychiatrjos mokslas išplečia savo ribas, apimdamas ir endokrininius, toksinius bei metabolinius sutrikimus. Šie sutrikimai gali daugti įtaką smegenų funkcijų sutrikimams, tačiau jie išsamiau nagrinėjami bendrosios medicinos nei pačios neurologijos [1].

Šiuolaikinė neuropsychiatrja yra disciplina, kuri pirmiausia domisi pacientais, sergančiais pagrindiniais psichiatriiniaiis sutrikimais ir smegenų pažeidimais, sutrikdančiais elgesį. Tai

reikalauja klinikinių įgūdžių tiek iš psichiatrijos, tiek iš neurologijos srities. Neuropsychiatrai turi smegenų substratą, kuris sukelia psichopatologiją, tirdami sutrikusią emociją, pažintinį funkcijų ir elgesio neurobiologiją [2].

Neuropsychiatrja ne tik siūlo pažangius diagnostikos būdus, bet ir reikalauja neuropsychologinio įvertinimo, individualizuoto gydymo, farmakoterapijos bei įvairių psichoterapijos metodų naudojimo, taip pat modifikacinių elgesio terapijos technikų, socialinės paramos ir kognityvinės reabilitacijos [3].

Neuropsychiatrja, kaip teigia Osview ir Jobe, yra kaip "se nos vienovės atgaivinimas turint pažangų neuromokslinį pagrindą, kurio neturėjo mūsų protėviai".

Neurologija ir psichiatrija iškilo ant visiškai skirtingų pagrindų. Neurologija vystėsi kaip bendrosios medicinos dalis, keli dešimtmeciai po to, kai psichiatro profesija jau buvo ir kai "beprotnamiai" gydytojai buvo kritikuojami už psichikos ligomis sergančių pacientų gydymą viešuojuose "beprotnamiuose". Neurologai niekada neatliko svarbaus vaidmens gydant "beprotnamiai" pacientus, net tada, kai buvo žinoma, kad egzistuoja organinė smegenų liga. Ir priešingai - XIX a. psichiatrai retai gydė "nervingus" ambulatorinius pacientus [4].

Nepaisant to, kad remiantis šiuolaikiniais standartais tai gali pasiodyti keistas darbo paskirstymas, kai sunkios organinės ligos priklausė neurologijai, o neurozinės - psichiatrijai, neurologija padarė didžiulę mokslinę pažangą stengdamasi suprasti smegenų ligas. Tuo tarpu psichiatrijai tai nepavyko, daugiausia dėl didelių psichiatriinių ligoninių izoliacijos [4].

Neuropsichiatrijos terminas kartais pavartojoamas su menkinančia gaidele. Aiškaus psichiatrijos progreso metu ji buvo vertinama kaip siaura savo pažiūromis ir stagnacinė. Dar būgau, ji buvo vertinama tarsi amatininkų "provincija" tiek neurologijoje, tiek psichiatrijoje, kaip netobula "chimera", menkai apdovanota bet kurios disciplinos vaisiais. Tačiau smegenų veiklos sutrikimų ir dėl to kylančių psichikos ligų tyrimai yra neišsenkamas atradimų šaltinis.

Egzistuoja psichodinaminiai, socialiniai ir kultūriniai neuropsichiatrijos aspektai.

Psichologinių konfliktų tyrimas turi vykti lygiagrečiai su fiziiniu ištyrimu, vykdant diferencinę diagnostiką; psychoterapija turi būti taikoma kartu su farmakologiniu gydymu.

Taigi šiuolaikinė neuropsichiatrija reikalauja platesnių gydytous įgūdžių ir interesų, o ne jų susaurėjimo.

Tačiau kaip klinikinio mokslo neuropsichiatrijos ribos vis dar neaiškios.

Daugybėje žemės rutulio vietų mokslininkai tyrinėjo neuromokslo, elgesio ir psychopatologijos pagrindą bei rysius. Vie nose šalyse ši sritis iš naujo pažadina pažangias iniciatyvas, tuo tarpu kitose jau pažymėta daugybė neuropsichiatrijos jubilieju.

Kai kuriose šalyse, tokiose kaip Austrija, Vokietija ir Rusija, gydytojas, norintis tapti neuropsichiatriu, gali būti tiek neurologas, tiek psichiatras.

Reikia didelių pastangų norint sukurti apybraižą apie pašaulinio klinikinio mokslo istoriją, kadangi daug kas vyko paraleliai skirtingoje vietoje tuo pačiu laiku, ir tyrinėtojai darydavo tuos pačius eksperimentus skirtingoje žemės rutulio vietoje tuo pačiu metu.

Daugybė perversmų, iš kurių neuropsichiatrijos vystymasis turėjo naudos, buvo skirti kitoms sritims. Visa, kas buvo atrasta naujo, turėjo įtaką tam, koks šis mokslas yra dabar. I neuropsichiatrijos vystymasi savo indėlius įnešė daug skirtinį kultūrą, ir šie indėliai padarė įmanoma, kad neuropsichiatrijos mokslo pasiekimai dabar prieinami daugeliui pasaulyje.

## ISTORINĖS NEUROPSICHIATRIJOS PERSPEKTYVOS

### Ikimodernistinė era

Žmonija domėjosi smegenimis nuo pačios medicinos užuomazgų pradžios. Smegenų chirurgija yra turbūt seniausia iš praktikuotų medicinos "menų". Nėra neabejotinų duomenų tik apie kitų medicinos sričių, tokų kaip farmakologija, pradžią, kadangi pastarosios naudotos priemonės buvo greitai gendantios. Tačiau yra pakankamai duomenų apie kaukolės trepanaciją, siekiančią net neolitinį periodą [5].

Priesistoriniai duomenys apie smegenų chirurgiją neapsiriboja vien tik Europa, kur buvo atrasti seniausi priesistoriniai įrodymai. Dar civilizacija, buvusi iki inkų, plačiai naudojo smegenų chirurgiją jau 2000 m. prieš Kristū. Paraco ir Peru archeologiniai duomenys rodo, kad ten smegenų chirurgija buvo tai-koma plačiai. Ji buvo sėkminga, nes pacientai buvo pagydomi, greičiausiai dėl smegenų edemos dekomprezijos. Taip buvo gydomos psichikos ligos, epilepsija, galvos skausmai, organinės ligos, osteomielitas, taip pat ir galvos traumas. Smegenų chirurgija taip pat buvo naudojama dvasiniams bei magiškiems tikslams [5].

Ikikolumbinėje Peru manyta, kad protinių funkcijų lokalizacija yra širdies sritis, arba soncco. Širdis buvo laikoma proto, mąstymo, atminties ir instinktų buvimo vieta. Taigi vietiniai chirurgai kaukolės trepanaciją greičiausiai atlikdavo ne vien sergeant epilepsija, melancholija ar kita psichikos liga.

Psichikos ligos dažnai aprašomas tiek senose kronikose, tiek Ispanijos dvasininkų, kurie buvo įsitikinę, kad psichiatrijai simptomų atsiradimas susijęs su velnio veikla.

Remiantis Cabieses, iš tiesų kai kurie senoviniai keramikos darbai atspindi daug neuropsichiatriinių ir psichiatriinių sutrikimų.

Žymioji inkų kaukolė, kuri šiuo metu yra Nacionaliniame Vašingtono muziejuje, buvo tirta daugybės epochos didžiųjų mokslininkų, ypač P. Brocca. Iš išsamaus egzemplioriaus aprašymo galima suprasti, kad pacientas po trepanacijos išgyveno 7-8 dienas. Manoma, kad ši operacija buvo skirta epidurinei hematomai pašalinti.

Senovės Peru gyventojai žinojo daugybę būdų, kaip atlikti kaukolės trepanaciją. Yra žinomas kvadrilateralinė, poligonalinė, ovalinė ar cirkularinė trepanacijos bei vadinamoji "staliaus" karūna - kai skylės kaukolėje buvo išdėstomas ratu.

Papirusuose, rastuose Egipte, Afrikoje, taip pat yra duomenų apie smegenų chirurgiją. Jie siekia 3000 m. prieš Kristū. Žodis "smegenys" čia yra panaudotos pirmą kartą istorijoje. Egiptiečių anatominės žinios galėjo būti rudimentinės, tačiau senojo civilizacija įnešė didelį indėlį į nervų sistemos paslapčių išaiškinimą. Edwin Smith chirurginis papirusas buvo parašytas maždaug 1700 m. prieš Kristū, tačiau yra pagrįstas teksta, kurie siekia net 3000 m. prieš Kristū. Šis dokumentas laikomas pirmuoju medicininiu dokumentu žmonijos istorijoje. Papirus, kurį paraše Egipto chirurgas prieš tūkstančius metų, pateikti 48 atvejai. Įmanoma, kad papirusą paraše žymusis Egipto gydytojas Imhotepas. Chirurginis papirusas pavadintas Edvino Smito, amerikiečio egiptologo, kuris gimė 1822 m. ir mirė 1906 m., vardu. Po jo mirties jo dukra Leonora Smith atidavė papirusą Niujorko istorinei draugijai. 1930 m. James Henry Breasted išleido Niujorko istorinei draugijai skirtą angliskąjį vertimą [5].

Iš 40 atvejų, aprašytų Edwin Smith chirurginiame papirusse, 27 yra apie galvos sužeidimus. Gali būti, kad aprašyti pacientai susižeidė krisdami (matyt, dirbdami ant paminklų ar pastatų) arba buvo mūšio aukos [5].

Dokumente žodis "smegenys" paminėtas 7 kartus. Tačiau nėra simbolio, kuris atitiktų angliskąjį žodį "nervas". Yra keli atvejai, kai paminimi smegenų vingiai (smegenų raušlėtumas), taip pat ir dangalas (membrana, supanti smegenis) bei smegenų skystis (skystis smegenų viduje) [5].

Neolito amžiaus trepanuotų kaukolių buvo rasta visoje Europos teritorijoje, Šiaurės Afrikoje, Mažojoje Azijoje, Sibire, Okeanijoje ir praktiškai visose Amerikos žemyno dalyse.

Senovės Indijoje Chakara Samhita buvo rasti keli lakoniški spaudiniai apie galvos traumas, parašyti tarp 800 ir 400 m. prieš Kristų: "Jei yra pažeidžiama galva, atsiranda veido paralyžius, akių obuolių švytuokliniai judesiai, psichinis pasimetimas, mutizmas, ptozė, balso praradimas ir t.t.". Tai rodo, kad kai kuriose senosiose kultūrose daugelis funkcijų buvo priskiriamais smegenims [6].

Neuromokslas praėjo ilgą kelią nuo tų dienų, kai senovės Graikijos gydytojai širdį vertino kaip sielos buveinę, atsakinę už daugelį, jei ne už visas psichikos funkcijas.

Romos imperijoje įtakingiausias gydytojas buvo Galenas, o jo garsiausi darbai buvo apie nervų sistemą. Jo nuomone, širdis nebuko proto organas. Jis taip pat išvardijo galvos nervus, išskyre motorinius ir sensorinius laidus bei nustatė "humoralinius" sutrikimus, kurie buvo sukelti "garų pavidalo veiksniu", pernešt arterijomis iš širdies į smegenis [6].

Daug tekstu apie smegenų chirurgiją paliko Hipokratas, senosios Graikų medicinos tėvas. Hipokratas, gimęs Egėjo jūroje esančioje Koso saloje 470 m. prieš Kristą, buvo gerai susipažinęs su galvos žaizdų klinikiniais požymiais. Jis taip pat tvarkingai apraše traukulius ir spazmus bei suklaifikasiavo galvos kontuzijas, lūžius ir įspaudus. Hipokratas neoperuodavo esant impresiniams kaukolės lūžiams, tuo tarpu Aulus Cornelius Celsus tai darė dažnai. Celsus taip pat labai išsamiai apraše smegenų sužeidimo simptomus [5].

Pirmasis asmuo, kuris, remdamasis neuroanatomijos žinomis, nustatė, kad žmogaus protas lokalizuojasi smegenyse, buvo Herophilus iš Chalcedon, gyvenęs apie 300 mūsų eros metus. Jis taip pat pirmasis atskyre motorinius bei sensorinius nervus ir atliko išsamiausią smegenų anatomijos tyrimą ikirenesansiniu laikotarpiu [5].

#### Nuo Vidurinių amžių į XVI amžių

"Tamsiaisiais" amžiais ir maždaug nuo 800 mūsų eros metų iki XII a. išsimokslinimas ir naujos žinios Vakaruose patyrė stagnaciją; daugelis jau pradėtų darbų buvo užmiršti.

Tačiau Vidurinių Rytų filosofai, tokie kaip Avicena, buvo susipažinę su didžiuju graikų ir romėnų filosofų mokslieniais kūriniais. Arabai išvertė Hipokrato, Aristotelio ir Galeno darbus. Vakarų europiečiai daugelį šių veikalų atrado tik po to, kai užkarioavo mauriškąją Ispaniją (1085-1248). "Naujasis" mokymas tuož pasklido po Prancūziją, Italiją ir kitas Europos dalis [6].

Kaip pagrindinės viduramžių neuroanatomijos istorijos figūros turi būti vertinami italių anatomai Mondino dei Luzzi (1275-1326) ir Guido da Vigevano (1280-1349). Viduramžiais jų darbų analizė naujai nušvietė žinias apie smegenų ir nugeros smegenų anatomiją.

Azija buvo daugybės talentingų smegenų chirurgų namai: Galenas iš Pergamono, gimęs Turkijoje, ir gydytojai iš Bizan-

tijos imperijos, tokie kaip Oribasius (IV a.) ir Paul iš Aeginos. Islamiškoji smegenų chirurgijos mokykla taip pat klestėjo nuo 800 iki 1200 metų. Abu Behr Muhammed el Razi, kuris gyveno 852-932 m., buvo turbūt garsiausias islamo smegenų chirurgas. Kitas islamo smegenų chirurgas – Abu I'Qluasim Khalaf gyveno ir dirbo Kordoboje, Ispanijoje, ir buvo vienas iš tų, kurie turėjo didžiausią įtaką Vakarų smegenų chirurgijai [5].

Renesansas XIV a. viduryje prasidėjo Italijoje. Viena iš žinomiausių šio amžiaus asmenybių buvo Leonardo da Vinci (1472-1519), kuris savo gyvenime atliko per 1500 anatominį piešinių. Apie 1507 m. da Vinci vadovavo garsiems eksperimentams su galvijų skilveliais, siekdamas išsiaiškinti jų struktūrą. Andreas Vesalius (1514-1564), kilęs iš Briuselio, išleido "De humani corporis fabrica", kurios VI dalyje rašoma apie nervus, o VII – apie smegenis [6].

Bégant amžiams "proto ir atminties praradimui" gydyti mokslininkai vartojo stebuklingosius gérimus, vidurių laisvinamuosius medikamentus, tepalus, skalavimus, vonias, gipsą ir kraujo nuleidimą.

Kitais laikotarpiais, pvz., Amerikos kolonizavimo metu, antgamtiski ir religiniai įsitikinimai apie proto ligomis sergančiuosius buvo stipresni puritoniškose kolonijose už vandenyno. Šetoniui buvo priskirama galia sukelti žmogui beprotybę [6].

Seniausia institucija protiškai sergančiųjų priežiūrai Londono buvo Bethlem karališkoji ligoninė, žinoma kaip "Bedlamas". Ji buvo įkurta 1247 m. Žodis "Bedlamas" ilgą laiką buvo taikomas bet kokiai laukinio "sąmyšio" ir sujaudinimo vietai įvardinti. Ligoninė turi 750 metų istoriją, bet per paskutiniuosius 50 metų ji padarė didžiulį progresą. Šiuo metu Bethlem karališkoji ligoninė yra sujungta su Universitetiniu Londono psichiatrijos institutu ir yra Maudsley ligoninės dalis [7].

#### XVII ir XVIII amžiai

XVII a. buvo nuostabus laikotarpis dėl savo ypatingo revoiliūnų idėjų vaisingumo. Renee Decartes vėl pradėjo diskusiją apie proto ir kūno dualumą bei savo "Metodo pranešimu" padėjo eksperimentinio mokslo pagrindus, kuriais mes vis dar sekame. Jis suteikė smegenims ir protui tinkamą svarbą savo postulatu: "Aš mąstau, vadinasi, aš esu".

Kita neuropsichiatrijos vystymosi gairė buvo melancholijos atsiradimo medicininės teorijos, suformuluotos XVII ir XVIII a. pradžioje.

XVII a. pradžioje Andre Du Laurens (1558-1609) paskelbė savo teoriją apie "keturių skysčių" įtaką melancholijos simptomų atsiradimui, o vėliau, XVII a., Thomas Willis (1621-1675) pasiūlė cheminės oksidacijos kraujyje sąvoką ir ja pagrindė savają melancholijos atsiradimo teoriją. Ankstyvajame XVIII a. Herman Boerhaave (1668-1738), kuris teikė pirmenybę mechaninei fiziologijai, melancholijos atsiradimą aiškino cirkuliacinės hidraulikos dėsniais. [8].

Du Laurens teigė, kad melancholiją gali sukelti juodoji tulžis, besikaupianti smegenyse. Tačiau jis nepaaiškino, kaip juodoji tulžis iš tiesų veikia smegenyse ir kaip sukelia pavojų jų veiklai. Willis iškėlė mintį, kad už perdėtą baimę ir liūdesį melancholijos metu yra atsakinga kraujo druskų koncentracija. Jo manymu, jų koncentracijos pasikeitimai gali įvykti dėl staigaus oro pasikeitimo. Tačiau Willis taip pat teigė, kad

“racionalioji siela” (smegenys), kankinama moralinių konfliktų, gali sukelti melancholinį delyrą sieloje (širdyje) [8].

Boerhaave patologinių simptomų atsiradimą aiškino remdamasis cirkuliacijos dinamika ir kraujo klampumo pakitimais. Priešingai Willis, Boerhaave nebandė paaikinti melancholinio “delyro” požymiu lokalizuotais specifiniais liguistais fiziologiniais procesais smegenyse [8].

Laurens, Willis ir Boerhaave priklausė racionalistinei stovyklai, kadangi jie labiau domėjos savo teorijomis nei jų praktiniu pagrindimu ir naudojo empirinius duomenis. Tačiau Laurens vis tik norėjo tiesiogiai stebėti autopsijas tų pacientų, kurie mirė nuo melancholijos, kad rastų duomenų, patvirtinančių jo teoriją. Willis savo darbuose apraše smegenų anatomiją, nors skrodimus daugiausia vykdė kiti. Galų gale Willis pasiekė, kad juodosios tulžies teorija buvo atmesta, kadangi ji nepaaikino organų veiklos sutrikimų įtakos melancholinio “delyro” atsiradimui. Tuo tarpu Boerhaave savo eksperimentus darydavo atidžiai ir smulkmeniškai. Tačiau kiekvienas autorius buvo linkęs naudoti empirinius duomenis savo teorijoms pagrįsti, labiau akcentuodami savo teorijų šiuolaikiškumą, o ne galimybę toliau aiškintis sutrikimų atsiradimo mechanizmus [8].

Vėliau, 1664 m., Thomas Willis išleido “Cerebri Anatomie”. Jis pasiūlė mintį, kad smegenų vingiai kontroliuoja atmintį, valią ir vaizduotę. Jis parodė, kad smegenų žievės raukšlės padengia tam tikrą skaičių požievinių centrų, tokių kaip dryžuotasis kūnas, gumburas ir *corpus callosum*, kuris jungia abu pulsutulius. Mokslininkas išskyrė žievinę “pilkąją medžiągą”, atsakingą už dvasią, ir giliau esančią “baltąją medžiągą”, kuri jo manymu buvo atsakinga už “dvasios paskirstymą” likusiam organizmui. Šis “paskirstymas” pasireiškia pojūčiais ir judesiais. Thomas Willis susiejo mąstymą su smegenimis ir dryžuotojo kūno funkcija [6].

Kita svarbi XVII a. figūra buvo Niels Stensen (1638- 1686), danų gydytojas, kuris pabrėžė nervų sistemos vystymosi tyrimų svarbą ir pasiūlė smegenis padalinti į dalis, kad būtų galima tirti skirtinges jų funkcijas [6].

XVIII a. buvo laikotarpis, kai buvo pateikti pirmi protinės paaikinimai, kodėl vienos smegenų pusės pažeidimas sukelia kitos kūno pusės paralyžių. Tieka Charles Bell (1774- 1842) iš Škotijos, tiek Francois Magendie iš Prancūzijos atliko eksperimentinius tyrimus su šunų nugaros smegenų šaknelėmis. [6].

## XIX amžius

Pirmajje XIX a. pusėje dauguma mokslininkų tikėjo racionalios sielos egzistavimui ir jos nemirtingumu, o psichiatrai turėjo nuspresti, ar “beprotybė” prasideda smegenyse, ar nematerialioje sieloje. Be debatų apie “beprotybės” vietą, vyko debatai apie jos priežastį, kuri galėjo būti psichologinė, moralinė ar sukelta fizinių faktorių.

Thomas Laycock priklausė nedidelei medicininių psychologų grupei, kurie bandė rasti naujus metafizinius sprendimus, aiškindami beprotybės kilmę [8].

Iš daugiau nei 300 Laycock'o straipsnių ir daugelio knygų, XIX-ojo amžiaus psichikos ligų mokslui svarbios yra bent penkios teorijos. Tai smegenų lokalizacijos, refleksologijos, fiziodynamikos, evolucionizmo ir asociacizmo teorijos. Laycock'o indėlis į lokalizacijos teoriją yra jo pastangos ištayıti kelias akivaizdžiausias Gall ir jo frenologijos pasekėjų

klaidas, tuo pačiu ir bandymai integravoti naujus histologijos atradimus [8].

XIX a. Laycock pateikė “Didžiosios grandinės” koncepciją, kuri iš esmės sprendė apie proto ir kūno ryšį. Jis teigė, kad Visata, protas ir materija pradžioje buvo atskiros. Tačiau protas negali savęs išreikšti kitaip negu per materiją. Laycock nuomone, psichikos liga buvo proto ir materijos vienybės suardymas, arba disevoliucija – atvirkštinis evoliucijos procesas.

Apie 1880 m. Prancūzijos psichiatrijos mokykla buvo pasiekusi prestižinę padėtį, kuri leido manyti, kad tai truks ilgą laiką. Prancūzijos psichiatrijos ištakos siejamos su dviem ligoninėmis – Salpetriere ir Bicetre, kurių egzistavimo pradžia susijusi su “didžiuoju įkalinimu”, pradėtu Liudviko XIV kaip saugumo priemonės, siekiant suginti į vieną vietą virsus ir moteris, kuriems pasireiškė nuolatinių, nesvarbu kokios kilmės, socialinio elgesio sutrikimų.

1793 m. Phillipine Pinel buvo paskirtas gydytoju į Bicetre ir 1795 m. – į Salpetriere. Jis nepasitikėjo hipotezėmis ir tai turėjo įtaką, kad psichiatrai pradėjo atsižvelgti į organinę ligą kilmę. Ši kryptis buvo priešinga Gall frenologijai [9].

Esquirol, gimęs 1772 m. Tulūzoje, buvo mėgstamiausias Pinelio mokinys. Paskirtas “išprotėjusių” moterų padalinio vadovu Salpetriere, jis 1817 m. pradėjo skaityti paskaitas [9].

Tik mikroskopiskai identifikavus ląsteles, buvo įmanoma žengti toliau.

1837 m. J.E. Purkinje pirmą kartą apibūdino neuronus – iš tiesų tai buvo vienos iš pirmųjų ląstelių rūšies aprašymas.

Pasak Schiffer ir Fogel (1996), pirmasis neuropsichiatrijos periodas prasidėjo apie XIX a. Šiuo laikotarpiu buvo nustatyta daug neurologinių simptomų psichinėmis ligomis sergantiems asmenims.

Nauji gydymo metodai siejosi su psichiatrijos ligoninių reformomis Prancūzijoje vadovaujant Esquirol ir Pinel, Anglijoje – Willian Tuke ir John Conolly.

Apie XIX a. vidurį pradėjo vystytis neurobihevioristinė neuropsichiatinės “lygties” pusė.

Tai vyko dėl įvairiapusiskų teorijų (tokių kaip liguistas paveldimumas), kurias 1815 m. pateikė Franz J. Gall ir 1813 m. Marie-Jean-Pierre Flourens iš Prancūzijos, bei dėl Frisch ir Hitzig iš Vokietijos neurobihevioristinių teorijų [10].

Privilegiuotos ir brangios privačios įstaigos suvaidino didelį vaidmenį vystant ir teorinę, ir praktinę psichikos liga sergančių pacientų priežiūros dalis. Tokia institucija buvo ir Jorko prieglauda (Digby 1985), kur dėl Tuko įtakos pradėtas taikyti vadinamasis “moralinis” gydymas, ir Ticehurst psichiatrijos namai (McKenzie, 1992) Anglijoje bei Pensilvanijos ligoninė “Bepročiams” ir McLean ligoninė JAV [4].

Neabejotina, kad XIX a. vykstant socialiniams pasikeitimams visuomenėje psichikos liga sergančių žmonių priežiūra tapo sunkesnė. Greitas populiacijos augimas ir jos urbanizacija padarė įtaką paties įvairiausio pobūdžio viešųjų įstaigų, išskaitant ir psichiatrijos ligonines, vystymuisi. Kad ir kokios būtų priežastys, ankstyvajame XIX a. tiek JAV, tiek Jungtinėje Karalystėje įkurtos specializuotos institucijos žmonėms, sergantiems psichikos liga, ir jos gavo įstatyminių pagrindą bei plačiai paplitę. Šių institucijų tikslas buvo ne tik priežiūra ar globa, bet ir gydymas. Savo humanistinius tikslus šios institucijos galėjo įgyvendinti moraliniai ir psichologiniai metodai.

“Moralinė terapija” – tai reiškė geranorišką ir malonų požiūrį į žmones, sergančius psichikos liga. Tapo svarbi ir jų socialinė integracija, ir užimtumo parūpinimas, atsižvelgiant į jų gyvenimo patirtį. [4].

Daug psichiatrių XIX a. pradžioje save laikė frenologais. Šis susidomėjimas gali būti vertinamas kaip noras suprasti psichikos funkcijas ir nenormalų elgesį. Iš tiesų psichikos ligoninių gydytojai XIX a. tikėjo, kad “beprotynė” buvo smegenų ligos rezultatas, nors jie neatmetė minties, kad atsirandant psichikos ligai dažnai dalyvavo ir socialiniai faktoriai. Kad psichikos ligų atsiradimui turi itaką įtemptas socialinis moderniojo pasaulyo gyvenimas, buvo ypač išitikinė JAV psichiatriai [4].

Nors gali skambėti keistai, kitas reiškinys, kurio aplinkybės veikė neuropsichiatrijos vystymąsi, buvo karas. Po pilietinio karo, kai kare nukentėjusiems pacientams dėl galvos traumų pasireiškė tiek psichiatriinių, tiek neurologinių sutrikimų, neurologija ir psichiatrija medicinos mokyklose buvo dėstomas kartu, ir ankstyvieji neurologijos praktikai turėjo abi specialybes. Tas pats vyko kitais ir pokario laikotarpiais [10].

XIX a. viduryje buvo atpažįstami, klasifikuojami ir gydomi psichiatriiniai simptomai, sukelti tokiai organinių būsenų kaip epilepsija, neurosifilis, senatvinė demencija ir piktnaudžiavimas psichoaktyviomis medžiagomis. Epilepsija ypač domino psichiatrijos ligoninių gydytojus JAV ir Jungtinėje Karalystėje. Bucknill ir Tuke nustatė, kad epilepsija buvo 6 proc. “beprotynių” priežastis ir dažna psichikos ligonių mirties priežastis. Hunter ir Malcapine paskaičiavo, kad Colney Hatch psichiatrijos ligoninėje Londono per 1855 metus iš viso buvo 82 962 traukilių priepluliai, ir ši sąrašą papildo atvejai, aprašyti kitose gerai žinomose institucijose [4].

Progresuojantis paralyžius (PP) (angl. *General paresis of the insane* – GPI) atskleidė glaudų ryšį tarp neurosifilio ir psichikos ligų, sutinkamų psichiatrijos ligoninėse. Hare (1983) duomenimis, XIX a. viduryje PP dažnumas buvo 10-20 proc. tarp patenkančiųjų i psichiatrijos ligonines, vėlesniais amžiaus dešimtmeciais – 7-8 proc. PP istorija turi svarbią reikšmę. Sindromas buvo gerai identifikuotas dar prieš susiejant jį su sifiliu. Tai Bayle pirmasis susiejo PP su anatominiu létinio meningoito substratu. Tais metais Bayle iškélé tezę, pavadinę “Researchers sur les Maladies Mentales”, kuria jis stengėsi įrodyti, kad “beprotynė” kartais yra létinio voratinklinio dangalo uždegimo simptomas. Tačiau Bayle oponentų nuomonė buvo kitoka ir gali būti, kad tai sustabdė tyrinėjimus ištisiems dešimtmeciams. Turner pažymėjo, kad Ticehurst “Beprotynamio” gydytojai, matyt, pernelyg dažnai diagnozuodavo PP, kadangi juo gali būti palaikyta ir idiopatinė manijos būsena [4].

1847 m. Amerikoje, kai airių kilmės juodadarbis darbininkas, vardu Phineas Gage, pakliuvo į sprogimą ir priekinę jo galvos dalį pervėrė geležinis strypas, gydytojai pastebėjo, kad po to, kai jis pasveiko, pasikeitė tik jo asmenybė, tuo tarpu atmintis ir intelektas išliko visiškai nepasikeitę. Tada ypač storžieviškas Phineas Gage tapo didžiulio medicininio susidomėjimo objektu [11].

Organinės ligos atpažinimo, kuris pakankamai sunkus ir šiai laikais, tuo metu buvo pati užuomazga. Kadangi organinių ligų ciga dažnai buvo neremituojanti ir nepalanki, tokų pacientų skaičius ankstyvuosiouose “beprotynamiuose” galėjo būti netgi didesnis [4].

Vėliau klinikiniai Broca tyrinėjimai Salperriere skatinė ankstyvųjų neuropsichiatriinių funkcijų lokalizavimo teorijų vystymąsi. 1861 m. Paul Broca pristatė savo garsųjį klinikinį atvejį. Jis susiejo afaziją su kaktinės žievės pažeidimu, ir ši jo teorija tapo pirmąja plačiai priimta teorija apie funkcijų lokalisaciją smegenų žievėje. Broca turėjo tvirtą nuomonę dėl kairiojo pusutulio dominavimo kalbos artikuliacijoje, bet nemanė, kad kalba yra privilegiuota kairiojo pusutulio funkcija [6].

Maždaug tuo pačiu metu vokiečių neurologas Carl Wernicke labiau nei kalbą tyrė kalbos funkcijas. Jis pasiūlė modelį, kuris galėtų paaiškinti daugelį skirtinų afazinių sindromų skirtinį centrą ir ryšių tarp jų pažeidimų deriniais [12].

1870-aisiais Emil du Bois-Reymond (1818-1896) iškėlė hipotezę, kad sujaudinimo proceso perdavimas iš nervų į efektorines ląstelės gali vykti tiek veikiant elektros srovėms, tiek chemiškai, naudojant sujaudinimą sukeliančias medžiagas, išlaisvinamas nervų galūnėse [6].

1873 m. Camillo Golgi atrado naują imprecnavimo sidabru techniką smegenų ląstelėms nudažyti. Jos atrodė kaip iš plonų siūlelių sudarytas tinklas, ląstelėms sąveikaujant viena su kita (difuzinis nervinis tinklas) [13].

1882 m. Jean-Martin Charcot iškūrė pirmąjį Europoje neurologijos kliniką Salpetriere. Charcot domėjosi negalavimu, tuo metu vadintu isterija. Tai atrodė psichikos liga su fiziniu simptomais, ypač įdomi neurologui. Jis tikėjo, kad isterija buvo paveldima silpnos nervų sistemos liga. Jo nuomone, liga galėjo būti sukelta ir traumuojančio įvykio, tačiau tokiu atveju jis turėjo būti progresuojantis ir ilgalaikis [14].

Vėliau, 1887 m., Ispanijoje, Santiago Ramony Cajal ta pačia technika nudažė gražią išsišakojusią nervinės ląstelės šaką, tačiau jo darbas paskatino išvadas, kad pagrindiniai nervų sistemas vienetai yra sudaryti iš individualų ląstelinų elementų. Ši išvada yra šiuolaikiškas nervų sistemos organizacijos aiškinimas [13].

Be to, Cajal atrado vadinamąjį dinaminės polarizacijos dēsnį, teigiantį, kad nervinės ląstelės yra polarizuotos, gauna informaciją iš ląstelių kūnų ir dendritų bei perduoda ją dideliais atstumais į aksoną. Tai pasirodė esąs pagrindinis nervinių ryšių funkcionavimo principas [15].

## XX amžius (1900-1950)

Ankstyvame XX a. neuropsichiatrijoje buvo kelios sritys: progresuojančiu paralyžiumi (sifiliu) sergančiųjų priežiūra ir gydymas, ūminiu ir létiniu piktnaudžiavimo alkoholiu komplikacijų bei psichozių (manija, depresija ir schizofrenija) gydymas. Tam tikra prasme sekmingai buvo naudojami: fizinis gydymas, toks kaip hidroterapija; insulino ir elektros šokai; karštligės sukelimas ir galų gale – frontalinė leukotomija [16].

XX a. pradžioje JAV Walter Cannon (1911) atliko daug autonominės nervų sistemos ir simpatinės nervų sistemos centrinės reguliacijos tyrimų. Antonio Egas Moniz, Pirmojo pasauliniuo karo metais tyrinėjės galvos sužeidimus, savo rentgeno spindulių panaudojimo žinias pradėjo taikyti neurologijoje. Egas Moniz išsiaiškino, kad suliedus radioaktyvių dažomujų medžiagų į smegenų kraujagysles, veikiant rentgeno spinduliams išryškėja krauso indai ir kiti audiniai. Šis Egas Moniz atradimas, vadintamas smegenų angiografija, sudarė galimybę nustatyti smegenų augliams, insulto požymiams ir kitiems sutrikimams [17].

1917 m. liepos mėnesį vyriausiasis armijos chirurgas pripažino Neurologijos ir psichiatrijos diviziją kaip vieną iš sudedamųjų jo vadovaujamo padalinio dalį. Ši divizija veikė Pirmojo pasaulinio karo metu, jai vadovavo Col Pearce Bailey, MC. Tai truko iki 1942-ųjų, kai generolas majoras James Magee įkūrė atskirą neuropsychiatrijos padalinį. 1943 m. lapkritį buvo pasiūlyta neuropsychiatriniam padalinui suteikti divizijos statusą [18].

1919 m. Woodworth tyrė neįprastas gyvūnų pykčio reakcijas. 1937 m. James Papez iš Cornell universiteto atspausdino straipsnį, kuriame apibūdino kelių smegenų struktūrų sąveiką, atsakingą už emocijas. Jis iškėlė hipotezę, kad emocijų atsiradimą paaiškina Amono rago, *gyrus cingulate*, priekinio gumburo branduolio veikla ir sąveika tarp šių struktūrų (kitaip tariant jis pabrėžė limbinės sistemos reikšmę) [6].

Vėlesniais metais empiriškai vystėsi kiti biologines terapijos metodai. Tikras įvykis biologijos ir psichozių gydymo srityje buvo insulino terapijos atsiradimas. Manfred Sakel (1937), kaip ir kiti prieš jį, naudojo ši metodą gydydamas abstinencines būsenas, atsiradusias nutraukus psichoaktyvių medžiagų vartojimą. Taikant ši gydymo būdą būdavo sunku kontroliuoti kraujospūdį, ir kai kuriems pacientams atsirasdavo traukulių, kiti patirdavo komą.

Tuo pačiu metu vengras neuropsychiatras Laszlo von Meduna tyrė schizofrenijos patologoanatomiją. Jis padarė išvadą, kad schizofrenija sergantiems asmenims sukėlus traukulius, galima pagerinti jų būseną. Vėliau, 1938 m., Hugo Cerletti pristatė elektrošoką kaip schizofrenijos gydymo metodą. Nuo 1945 m. jis buvo patvirtintas kaip vienas iš pasirinktinų depresijos gydymo būdų [9].

1943 m. Maskvoje Aleksandras Romanovičius Lurija nagiňėjo, kaip sąveikauja aukštosių žievinių zonas užsiimant tam tikra veikla ar kaltant. Jis taip pat parodė, kokią įtaką mūsų mąstymo ir protavimo būdui daro kultūra ir kaip jis keičiasi, kai mūsų gyvenimo stilius pasikeičia. Lurija parodė, kad smegenys yra "lanksčiai" reaguojantis organas, kuris, net jei yra rimtų pažeidimų, leidžia atnaujinti mūsų veiklą, ir sudarė diagnostinę sistemą, pavadintą sindromų analize. Jis taip pat atliko didelius tyrimus apie smegenų pažeidimų, kuriuos patyrė žmonės Antrojo pasaulinio karo metais, poveikį [19].

1949 m. Antonio Egas Moniz gavo Nobelio premiją fiziologijos ir medicinos srityje, atradęs procedūrą, žinomą, kaip prefrontalinė leukotomija, kurios metu nutraukiami ryšiai, jungiantys priekines smegenų dalis su likusiomis jų dalimis.

Po Antrojo pasaulinio karo ši procedūra naudota plačiai: nuo 1949 iki 1952 m. buvo atlikta apie 5000 lobotomijų. Procedūra buvo kontroversiška, ir daugelis ekspertų manė, kad operacija labiau pakenkdavo negu padėdavo. Didžiausias psychochirurgijos gynėjas buvo amerikiečių chirurgas Walter Freeman. Nuo 1960-ųjų, atsiradus antidepresantams ir kitiems medikamentams, lobotomijų nebebuvo atliekama [17].

1946 m. Julian Ajuriaguerra, prancūzų profesorius, gimęs Ispanijoje, gavo neurologijos ir psichiatrijos profesoriaus adjunkto laipsnį. 1949 m. jis su savo draugu Henri Hecaen paraše darbą "Smegenų žievė". Vėliau, 1975 m., jam buvo suteiktas raidos neuropsychologijos profesoriaus titulas. Dar vėliau jis su savo draugu Henri Hecaen taip pat paraše "Neuropsychiatrą" ir "Psichogeriartriją". Po 1970 m. profesorius savo tyrimus paskyrė vaikų psichiatrijai, išleido žinyną.

Profesorius de Ajuriaguerra yra laikomas vienu iš neuropsychologijos tėvų ir yra įnešęs didelį indėlį į neuropsychiatrijos, psichogeriatrijos ir vaikų vystymosi moksłą. Prancūzijoje ir Ispanijoje jis atliko svarbū tiriamąjį darbą ir šiuos mokslus prietaikė praktikoje [17].

### Antroji XX a. dalis: paskutiniai 50 metų

#### JAV

Ankstyvaisiais 1950-aisiais Nacionalinio sveikatos instituto (NSI) finansuojami tyrinėtojai ištobulino kiekybinius metodus visai smegenų kraujotakai išmatuoti [20].

Vėlesni pasiekimai padėjo pagrindus biologiniams gydymo metodams, kurie vystėsi ankstyvaisiais XX a. dešimtmeciais (litis pradėtas vartoti 1949 m., chlorpromazinas - 1952, antipsichozinės rezerpino savybės atrastos 1954 m., antidepresinės imipramino savybės - 1957, chlordiazepoksidas - 1960).

Tuo metu biologinės psichiatrijos prestižas pakilo dėl skirtingų genetikos, molekulinės neurochemijos teorijų, neurovisualizacijos metodų ir farmakologijos atradimų. Pasitelkus šiuos atradimus beveik kiekvienam psichikos reiškinui buvo galima nustatyti objektyvų mokslinį pagrindą.

Amžiaus viduryje įvyko didelis pasikeitimas, nes psichiatriai pradėjo kitaip vertinti savo pacientų sutrikimus. Dabartinė neuropsychiatrija akcentuoja funkcijų lokalizaciją smegenyse, įvertindama sąveiką su aplinka, genetika ir psichologiniai faktoriai.

1960 m. keli neurologai pakartotinai tyrė kognityvinius sutrikimus, kurie XIX a. buvo daugelio Europos akademijų susidomėjimo centre, ir taip atsirado neurologijos subdisciplina - elgesio neurologija. Didele dalimi susidomėjimas elgesio problemų neurologiniu pagrindu ir elgesio neurologija, kaip neurologijos subspecialybė, kilo dėl Norman Geschwind pastangų [16].

JAV jo pažangūs veikalai smarkiai pakeitė pozūrį į tam tikrus elgesio sutrikimus. Kai jis 1965 m. pristatė savo "Disconnection Syndromes in Animals and Man", klinicistai pirmą kartą pradėjo mąstyti elgesio neuroanatomijos terminais. Jis taip pat prisidėjo prie atradimų, susijusių su smegenų asimetrija, smilkininės skilties epilepsiniai sindromai ir daugeliu afazijų bei disleksijų. Šie tyrimai turėjo reikšmę mokslo apie elgesį vystymuisi.

Sutrikęs elgesys neurologų pamažu buvo pripažistamas kaip rimta problema. Tapo akivaizdžiai pripažistama elgesio neurologijos ir organinės psichiatrijos sąveika. Tarp 1960 ir 1970 m. akademinė psichiatrija beveik nedalyvavo elgesio sutrikimų tyime, tačiau "beprotarnamij" psichiatrija tuo laikotarpiu patyrė didelių pasikeitimų. Daugeliui rimtų protinių sutrikimų gydyti buvo patvirtinti gydymo metodai, ypač farmakologiniai. "Beprotarnamij" psichiatrijos įtaka sumažėjo, o neuropsychiatrija, kaip specialybė, faktiškai išnyko, ir 1960, 1970 bei 1980-aisiais pradėjo dominuoti neurobiologinė psichiatrija.

Tik paskutiniji dešimtmetį nedidelės psichiatrių grupės dėka neuropsychiatrija vėl patyrė atgimimą [16].

Ankstyvaisiais 1970-aisiais atsirado kompiuterinė tomografija (skenavimas), kur rentgeno spinduliu serijos generuoja minkštojo audinio, tokio kaip smegenys, dviejų išmatavimų vaizdus. Šis atradimas sutapo su kinetinės analizės metodo atradimu. Ji leido kiekybiškai išmatuoti metabolinių lastelių aktyvumą, prijungus radioaktyvų žymeklį prie gliukozės - pirminio lastelių aktyvumo "kuro". Šie principai vėliau buvo

tėsiams ir įteisinti žmonėms naudojant trumpo skilimo pusperiodžio radioizotopus, kurie irdami išskiria pozitronus (pozitronų emisija), o pastaruosius registruoja jautrūs skeneriai. Iš čia kilo ir pavadinimas – pozitronų emisijos tomografija (angl. *positron emission tomography - PET*) [20].

Panašiu metu, kai vystėsi kompiuterinė tomografija ir PET skenavimas, prasidėjo kitos vaizdų sukuriavimos sritis, žinomas kaip magnetinio rezonanso tyrimas – MRT, vystymasis (angl. *magnetic resonance imaging - MRI*). MRT veikia energijos išskyrimo ir sugėrimo matavimo principu, tačiau šioje technologijoje naudojama energija yra elektromagnetinė, o ne radioaktyvi. NSI remiami mokslininkai ir kiti vėlyvaisiais 1980-aisiais išrado metodą, vadinamą deguonies kiekio kraujyje priklausomybe (angl. *Blood Oxygen Level Dependence - BOLD*), kuris leido kiekybiškai išmatuoti smegenų aktyvumą. BOLD ir magnetinio rezonanso taikymas kartu leidžia neinvaziniu būdu per trumpą laiką ištirti tikrają smegenų funkciją, tam tikru laiko momantu užfiksavus vaizdą ir po to stebint pakitimus, atsirandančius vykstant įvairiems protinės veiklos procesams [20].

Šiame paskutiniame technologinių atradimų dešimtmetyje buvo padaryta svarbių atradimų: neuronų tinklo pritaikymas vystant dirbtinį intelektą, molekulinės biologijos panaudojimas gydomojoje veikloje ir naujos pažangios vaizdo gavimo technologijos. Vaizdo gavimo technologijos pagreitino smegenų tyrimų tempą. Viena iš tokų pažangių metodų krypčių yra derinti šiuolaikiškas technologijas, tokias kaip funkcinis MRI, su išbandytomis ir pasiteisinusiomis technikomis, tokios kaip elektroencefalografija (EEG) ir magnetoencefalografija (MEG). Jos leidžia milisekundžių tikslumu lengvai nustatyti elektrinius pakitimus, kurie atitinka smegenų aktyvumą. Taip pat tobulėja opiniös vaizdavimo priemonės, kurios žada naujas kaulų lūžių diagnozavimo galimybes [20].

Šiuo metu tiek neuropsichiatrija, tiek elgesio neurologija turi ryškų ir prasmingą pagrindą, kuris daro įtaką jų dabartiniems pozicijoms medicinoje ir elgesio moksle. Kadangi šioje srityje žinios plečiasi, atrodo, kad kartais abi subspecialybės vertina tą pačią problemą iš skirtingu taškų ir galimybė, kad abiejų sričių žinios gali susijungti į vieną specialybę, galinčią susidoroti su problemomis, vertinamomis kaip nervų ar psichikos, yra tikrai didelė [16].

Norman Geschwind palikimas tiek neuropsichiatrijos, tiek elgesio neurologijos srityje yra toliau tobulinamas Antonio ir Hanna Damasio tyrimų, susijusių su afazijomis ir kitais pažintiniais sutrikimais bei smegenų vizualizavimu ir struktūra. Šioje srityje dirba Albert Galaburda ir jo kolegos iš Bostono, Marcel Mesulam, neurologijos profesorius ir šiaurinėje Čikagos dalyje įsikūrusio Šiaurės vakarų universiteto medicinos mokyklos elgesio ir kognityvinės neurologijos sergant Alzheimer liga programos direktorių, kuris vadovauja cholinerginės transmisijos primatų smegenyse tyrimui bei suteikia stipendiją dėmesio vertiems darbams.

#### "Smegenų" dešimtmetis

Nuo 1990 iki 1999 m. pabaigos Kongreso biblioteka ir Nacionalinis sveikatos institutas rėmė unikalų tarpžinybinę iniciatyvą siekiant tikslų, iškeltų Prezidento Džordžo Bušo proklamacijoje 1990-uosis metus pavadinti Smegenų dekada: "padidinti visuomenės susirūpinimą nauda, kuri gali būti gau-

ta atlikus smegenų tyrimus". Šiam visuomeniniam pripažinimui pasiekti "Smegenų dekados" projektas apėmė daugelio veiklos rūsių rėmimą, įskaitant publikacijas ir programas, kurių tikslas buvo kongreso narių ir jų tarnybų bei visuomenės supažindinimas su pažangiais smegenų tyrimo metodais ir visuomeninio dialogo apie etinę, filosofinę ir humanistinę šių atradimų reikšmę skatinimas [21].

Pastebimas progresas tiriant dopaminerginę neurotransmisiją įvyko paskutinių dešimtmetų. Buvo išsamiai apibūdinti molekuliniai signalų perdavimo mechanizmai receptoriuose ir jų potenciali svarba schizofrenijos atsiradimui. Taip pat naujos neuropsichiatriinių sutrikimų gydymo eros pradžią pažymi ir naujujų antipsichozinių medikamentų, nesukeliančių vėlyvosios diskinezijos, atsiradimas. Yra duomenų, kad serotonino receptorų (5HT2) antagonistai gali nulemti unikalų tam tikrų atipinių antipsichozinių medikamentų profilį, ir problemos, kilusios aiškinant šizofrenijos atsiradimą vien dopaminergine teorija, paskatino tyrinėtojus pasidomėti kitomis neurotransmitterių sistemomis, įskaitant serotonino [22].

Besivystanti tyrimų sritis yra neurologiniai, neuropsichologiniai ir smegenų vaizdo pakitimai sergant AIDS, ir tai turi svarbią reikšmę gydymui.

Dabar yra pakankamai duomenų, kad nuo 30 iki 50 proc. insultų patyrusių pacientų atitinka didžiosios depresijos kriterijus. Poinsultinės depresijos patofiziologija ir gydymas taip pat yra aktyvių tyrimų sritis [22].

Mūsų pasiekimai stengiantis suprasti neuroanatominių tam tikrų psychologinių procesų pagrindą įnešė didelį indėlį į demencijų supratimą. Šiuolaikinių vaizdavimo priemonių indėlis tiriant tiek sveikų, tiek sergančiųjų smegenų ryšius, yra gerai pavaizduotas nesenų postkontūziniu sindromo tyrimų metu. Organinės neurozės ir organinio asmenybės sutrikimo įtraukimas į TLK-10 yra sveikintinas pripažinimas, kad biologiniai faktoriai gali daryti įtaką šiai sutrikimų grupei. Vis dar tėsiams debatai apie biologinių, psychologinių ir socialinių faktorių įtaką tarppriepuolinei epilepsijos psychopathologijai ir smilkinės skilties sindromo būsenai. Neseniai revizuotame epilepsijos ir epilepsinių būsenų klasifikacijos leidime yra daug naudingų terminų ir apibūdinimų, kurie ypač tinkami vartoti psichiatrams [22].

Smegenų pažinimas suteikia viltį, kad mes pagaliau galime suprasti didžiųjų psichikos ligų mechanizmus ir galų gale supurti geresnius gydymo metodus ar net užkirsti joms kelią. Daugelis psichikos sutrikimų simptomų rodo sutrikusias smegenų funkcijas, pvz., haliucinacijos yra nenormalūs pojūčiai, kliedesiai – sprendimų patologija [23].

Dar visai neseniai buvo net neįmanoma pagalvoti, kad mes galime vizualizuoti žmogaus smegenų aktyvumą normalioje ar būdravimo būsenoje, elgesio ir mąstymo metu, jokiui būdu nesą veikaudami su jais ar su jų elgesiu bei mąstymu. Tačiau tai, apie ką, atrodė, neįmanoma net pagalvoti, įvyko. Funkcinis vaizdavimas tapo realybe maždaug prieš dešimtmetį. Tai sukėlė revoliuciją klinikinės diagnostikos srityje ir labai išplėtė neuromokslo problemų, kurios gali būti tiriamos tiesiogiai, apimtį [24].

Iki kompiuterinės tomografijos, naudodami rentgeno spin-dulius, mcs galėjome pamatyti tik kaukolę, o norėdami susidaryti išpūdį apie smegenis, geriausiu atveju galėjome vizualizuoti skilvelius, naudodami komplikuotą pneumoencefalografinių

procesą. Dabar mes iš tiesų galime gauti smegenų struktūrų vaizdą ir stebėti jas žmogui mąstant bei sprendžiant problemas [23].

Neuropsychiatrinė liga yra viena iš pagrindinių šiuolaikinės medicinos rūpesčių. Pvz., išsvyčiusiose šalyse, kur gyvenimo kokybė yra geresnė, žmonės ilgiau gyvena, tokią ligą, kaip demencija, Parkinsono liga, išsėtinė sklerozė ir kitų degeneracinių ligų dažnumas ir vyrai vimas yra didesnis negu labiau atsilikusiose šalyse.

Antra vertus, mažiau išsvyčiusiose ar trečiojo pasaulio šalyse, kur dažniau tenka badouti, nepakankamai maitintis, kur sunku gauti tinkamą medicinos pagalbą, dažniau sutinkami vystymosi sutrikimai, tokie kaip protinis atsilikimas; epilepsija; meningitas ir kitos vaikystėje dažnos ligos.

Dėl pasaulinio poreikio susitvarkyti su šiomis nekeliančiomis abejoniu ir dažnėjančiomis ligomis vis daugiau šalių suvienija savo pastangas gretit ir efektyvi tyrimo ir gydymo priemonių kūrimui iniciuoti bei medicininės visuomenės supratimui apie jas didinti.

### Neuropsychiatrija Jungtinėje Karalystėje

Jungtinėje Karalystėje neuropsychiatrija perėmė elgesio sutrikimų, sukelto nervų sistemos pažeidimo, gydymą ir tyrimus, ir ten elgesio neurologija veikia kaip klinikinė kognityvinės psychologijos šaka.

Keli iš labiausiai pagarsėjusių mokslininkų mokėsi Londono universiteto koledžo Neurologijos institute arba vadinamojoje "Karalienės aikštėje" (*Queen Square*). 1997 m. rugpjūtį Londono universiteto Britanijos pouniversitetinių studijų medicinos federacija susijungė su Londono universiteto koledžu ir dabar yra Londono universiteto koledžo medicinos mokyklos sudedamoji dalis. Institutas glaudžiai siejasi su Nacionaline neurologijos ir neurochirurgijos ligonine. Kartu "Karalienės aikštėje" jie sudaro unikalias sąlygas pouniversitetinėms studijoms, profesiniams tobulėjimui ir tyrimams neurologijoje bei su ja susijusiose klinikinėse disciplinose ir pagrindiniuose neuromoksluose. Tyrimų instituto akademiniis personalas glaudžiai bendradarbiauja su ligoninės praktikais.

Šiuo metu dekanas yra profesorius Richard Franckoviak.

Kitas asmuo, įnešęs indėlį į neuromokslą, yra William A. Lishman. Jis išleido darbą "Organinė psichiatrija: psichologinės smegenų sutrikimo paskmės" (1978 m., pirmasis leidimas), kur numatė neuropsychiatrijos svarbą ir vystymąsi. Plati ir pagrįsta psichiatriinių ir neurologinių sutrikimų apžvalga, apimanti neuropsychiatriją, yra neįkainojama informacijos talpykla. 1989 m. Dr. Lishman pristatė savo versiją apie neuropsychiatrijos genezę. Jis iškėlė mintį, kad dabar priimtinios neuropsychiatrijos konцепcijos yra palyginti naujos, tiesiogiai susijusios su farmakologinių intervencijų poveikio psichikos ligoms stebėjimu. Sékmingas medikamentinis tiek schizofrenijos, tiek afektinių sutrikimų gydymas leido atsirasti tokiam pačiam mokslininkų požiūriui į psichikos sutrikimus kaip ir į kitas medicinos disciplinas. Pasiremdami šiuo psichofarmakologiniu pagrindu, psichiatriai ištyrė neuroanatomines struktūras ir neurofiziologines funkcijas, pakitusias veikiant vaistais, kuriuos suartiu, jei ne sujungia, neuromokslinį ir senovinėnologinį elgesio aprašymus [16].

Kita istorinė neuropsychiatrijos ištakų versija buvo pasiūlyta Michael Trimble (1993). Jis teigia, kad neuropsychiatrija turi senovinę pagrindą, kuris siekia bent jau klasikinius Graiki-

jos laikus. Trimble pažymi, kad psichikos sutrikimų dvilypumas (organinis-funkcinis) dominavo visą laikotarpį nuo graikų filosofų iki vėlyvojo XIX a. [16].

Tiriant vaizdinį technologijų galimybes ir atliekant novatoriškus klinikinės psichologijos, psichiatrijos bei kognityvinį funkcių sergant epilepsija, taip pat kitomis neurologinėmis ir psichikos ligomis, tyrimus, glaudžiai bendradarbiauja Simon Schorvon, instituto dėstytojas ir daugelio novatoriškų epilepsijos tyrimų vadovas, ir Michael Trimble, gydytojas-konsultantas, vyresnysis dėstytojas ir epilepsijos metu pasireiškinčių psichiatriinių sutrikimų tyrimo programos vadovas.

### Neuropsychiatrija Kinijos Liaudies Respublikoje

Vienas iš iškiliausių asmenų Kinijos neuropsychiatrijoje yra žinomas neuropsychiatras prof. Su Zong Hua, pirmasis Šanchajaus psichikos sveikatos centro direktorius ir vienas iš psichiatrijos vystymo Kinijoje pradininkų. Prof. Su Zong Hua buvo pirmasis neurologas, atlikęs intrakranialinę operaciją Šanchajuje ir pirmasis panaudojęs paraldehido intraveninę injekciją užtrukusiam epilepsijos priepluočiui sustabdyti. Taip pat jis pirmasis Kinijoje panaudojo elektrotraukulinę terapiją. Profesorius pirmasis pradėjo klinikinius chlorpromazino tyrimus, pirmasis pasiūlė gydymą psichoze, "atviru duru" režimu ir gydymą kūnų bei sielą. Jis sukūrė psichiatrinės reabilitacijos būdus, kai psichikos liga sergantys žmonės gyvena, dirba ir gydosi specialiose bendruomenėse: ūkiuose, kaimuose, gamyklose, sukurė dieninio darbo grupes ir t.t. Jis buvo "trijų lygių sistemos" psichiatrijoje pradininkas, išrado metodą, kuriuo į psichozių prevenciją ir gydymą įtraukiama visa visuomenė.

Kartu su prof. Zong Hua Prof. Xia Zhen Yi sukūrė pirmajį psichiatrijos tyrimų skyrių, kuriame vykdomi biocheminiai ir genetiniai tyrimai.

Kiti žymūs specialistai yra prof. Yan Heqin, įnešęs didelį indėlį į skirtingas psichiatrijos sritis, išskaitant kiniečių klinikinės psichologijos sukurimą ir vystymą, bendruomenės psichiatriją, psichiatrijos ligoninių valdymą ir t.t. bei prof. Zhang Ming Yuan, kuris dabar vadovauja Šanchajaus pažangiu tyrimų - Geriatrinės psichiatrijos - centrui.

## MOKSLINĖS NEUROPSICHIATRIJOS ORGANIZACIJOS IR ŽURNALAI

### JAV

Amerikos neuropsychiatrijos asociacijos (ANPA) pirmasis bandymas tapti organizacija įvyko ankstyvą 1987 m. gegužį Čikagoje, vykstant kasmetiniam Amerikos psichiatrių asociacijos susitikimui. Buvo gauti gydytojų, turinčių dvigubus sertifikatus - neurologo ir psichiastro, sąrašai, ir jie visi pakvieti į priėmimą. Antras ANPA susitikimas įvyko 1988 04 18 Cincinnatije kasmetiniame Amerikos neurologijos akademijos (AAN) susitikime. Kitais metais Dr. Schiffer ir Dr. Fogel formaliai įsteigė ANPA. Tada 1991 02 18 informacinis biuletenis paskelbė, kad ANPA vadovai "Neuropsychiatrijos ir klinikinio neuromokslų žurnalą" išrinko oficialiu savo steigėju [2].

1992 m. liepos mėn. ANPA sušaukė savo pirmajį tarptautinį susitikimą su Britanijos neuropsychiatrijos asociacija iš Oksfordo. Kiti penkeri metai buvo svarbus ANPA klestėjimo, konsolidacijos ir vadovavimo neuropsychiatrijos vystymui periodas.

1994 m. pirmuoju ANPA direktoriumi, pradėdamas savo trejų metų vadovavimo laikotarpį, tapo Jeffrey L. Cummings, medicinos daktaras (neurologijos ir psichiatrijos profesorius) [2].

Oficialus elgesio neurologijos draugijos žurnalas yra "Neuropsichiatrija, neuropsychologija ir elgesio neurologija". Šis žurnalas suteikia forumą diskusijoms apie mokslinę neurobiologijos požiūrį į nenormalų elgesį. Kiekvienas ketvirčio leidinių pristato originalius tyrimus apie pagrindinius smegenų procesus, kritines straipsnių apžvalgas, atvejų aprašymus, trumpus preliminarių tyrimų aprašymus ir su jais besisejančius klinikinius straipsnius. Vyriausasis žurnalo redaktorius yra Michael Alan Taylor iš Čikagos medicinos mokyklos.

Gary Tucker yra "Klinikinės neuropsichiatrijos seminarų" redaktorius. Šie seminarae pateikia klinicistams apžvalgas apie esminius neuropsichiatriinius sutrikimus, siekdami tikslo susieti mokslinių tyrimų duomenis su praktiniai poreikiais.

#### Jungtinė Karalystė

"Neurologijos, neurochirurgijos ir psichiatrijos žurnalas" spaudsina svarbius straipsnius, apimančius ištisą neurologinės praktikos sritį. Akcentuojami paplitę sutrikimai, tokie kaip smegenų kraujagyslių liga, išsėtinė sklerozė, Parkinsono liga, periferinė neuropatija, epilepsija, subarachnoidinė hemoragija, aprašoma ligų patogenetė ir gydymas. Šis žurnalas pasižymi didėjančiu tarptautiniu pripažinimu, straipsniai jame publikuojami netrukus po pristatymo.

"Kognityvinė neuropsichiatrija" yra žurnalas, kuris žiūri į pažintinį procesą iš neuropsychologinių ir neuropsichiatriinių perspektyvų. Jis publikuoja ilgus ir trumpus empirinius aprašymus, taip pat teorinius straipsnius, kartkartėmis ir apžvalgas, kurios leidžia suprasti žmogiškajį pažintinį procesą ir jo neurologinį pagrindą. Pagrindiniai redaktoriai yra Anthony S. David iš King's College ligoninės ir Peter W. Halligan iš Kardifo universiteto psichologijos poskyrio.

#### Lotynų Amerika

Siuo metu yra daug organizacijų ir asociacijų, kurios skatinėja neuropsichiatrijos plitimą pasaulyje medicininėje visuomenėje. Lotynų Amerikoje elgesio neurologijos ir neuropsichiatrijos vystymasis vis dar yra ankstyvosiose stadiose ir tiesiogiai siejasi su neuropsychologijos vystymusi šiose šalyse. Nors Lotynų Amerikoje nėra specifinių akademinių organizacijų ir nėra tiek daug profesionalų, aktyviai dirbančių tarptautinėse neuropsichiatrijos organizacijose, kai kurių mokslininkų darbai susilaukė tarptautinio pripažinimo.

#### LITERATŪRA:

1. Lishman W. *Organic Psychiatry*. Blackwell Scientific Publications. - 2nd ed. - London, 1987.
2. Coffey E. The American Psychiatric Association: ten years of progress and a great promise // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical - Neurosciences*, 1999, vol. 11, p. 8-18.
3. Gaviria M.; Tellez J. *Neuropsiquitria. Imágenes del Cerebro y de la Conducta Humana*. Nuevo Millenio Editores. - Santafe de Bogota, Colombia, 1995.
4. Jobe T., Osvíve F. *Neuropsychiatry in The History of mental Services*. - 1999.
5. Mainardi J., Kane H. *History of Brain Surgery*. - 2000.
6. Finger S. *Origins of Neuroscience*. - Oxford University Press, New York, 1994.
7. Columbia University Press. *The Columbia Encyclopedia*. Sixth Edition. - 2000.
8. Jobe T. *Medical Theories of the Melancholia in the Seventeenth and Early Eighteenth Centuries*. - 1994.
9. Pichot P. *A Century of Psychiatry*. - Paris, France, Roger Dacosta, 1983.
10. Bechtel W., Zawidzki T. *Biographies of major contributors to Cognitive Science*. - 1988.
11. Youngson and Schott // *Medical Blunders*. - 1997.
12. Feinberg T., Farah M. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. - New York, McGrawHill, 1997.
13. Carr I. *Sense, Twitch and Soul. An Essay on the History of Neurology*. - 2000.
14. PBS Online. *A Science Odyssey: People and Discoveries: Jean-Martin Charcot*. - 1998.
15. Bentivoglio M. *Life and Discoveries of Santiago Ramon y Cajal*. The Nobel Price Foundation. - 1999.
16. Benson F. *Neuropsychiatry and Behavioral Neurology: Past, Present and Future*. - 1996, vol. 8 (3).
17. Encarta Encyclopedie. - Egas Moniz, Antonio, 2000.
18. Anderson R. *Neuropsychiatry in World War II*. Office of the Surgeon General, Department of Army. - Washington, D.C, 1966.
19. Cole M. *The making of the Mind*. - 2000.
20. NIH. *Story of Discovery: Opening a Window on the Brain*. - 2000.
21. Library of Congress. *Project on the Decade of the Brain*. - 2000.
22. Nemeroff C., McClelland R. *Neurosciences in Neuropsychiatry. Current Opinion in Psychiatry*. - 1991, vol. 4, p. 79-80.
23. Andreasen N. *Brain Imaging: applications in psychiatry*. - American Psychiatric Press, 1989.
24. Papanicolau A. *Fundamentals of functional brain imaging*. Swets and Zeitlinger. - Texas, 1998.

Vertė gyd. R. Mazaliauskienė  
Žiegždrių psichiatrijos ligoninė

Gauta: 2001 07 02  
Priimta spaudai: 2001 08 13

### Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos, Lietuvos psichiatrių asociacijos Kauno krašto ir Kauno medicinos universiteto seminaru "Psichofarmakologijos pagrindai ir klinikinė praktika" paskaitų medžiaga

Tęsinys, pradžia specializuotuose "Gydymo meno" puslapiuose "Nervų ir psichikos ligos", 2001 m., vasario mėn.

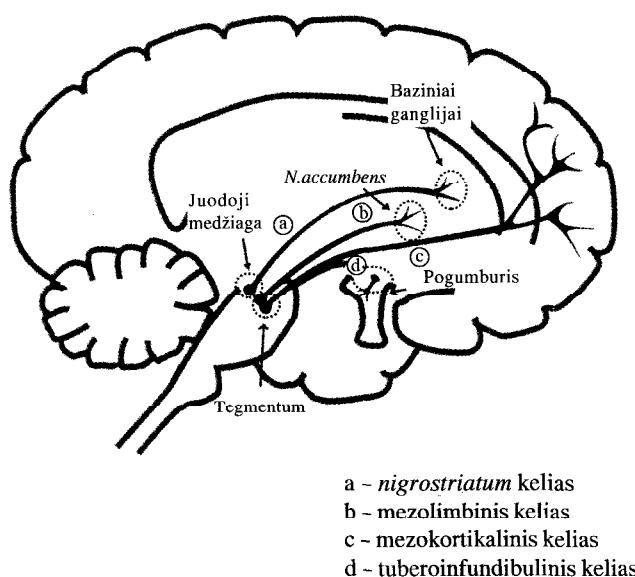
## Vaistų nuo psichozės psichofarmakologija

### IVADAS

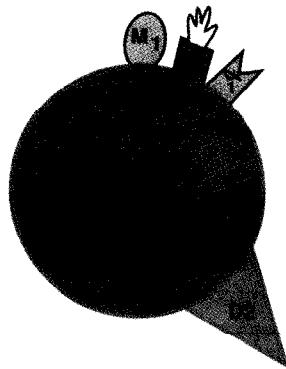
Visų antipsichozinių vaistų svarbiausia ir esminė savybė yra jų poveikis dofaminerginei neurotransmisijos sistemai. Šie vaistai veikia keturis pagrindinius centrinės nervų sistemos dofaminerginės transmisijos "kelius", žr. 1 pav. Atskiri dofaminerginiai kelai kontroliuoja skirtingas psichikos funkcijas. Tačiau tai nėra izoliuoti funkciniai vienetai: jie yra funkciskai susiję tiek tarpusavyje, tiek su kitomis neurotransmitterių sistemomis, ypač su cholinergine, serotoninagine, adrenergine, paskutiniaisiais duomenimis – ir su GABA (angl. *gamma-amino-butyric acid*) bei glutamatine sistemomis.

Veikdami mezolimbinię transmisiją, antipsichotikai slopina pozityviuosius schizofrenijos simptomus. Modeliuodami dofaminerginę neurotransmisiją mezokortikaliniame kelyje, šie vaistai veikia negatyviuosius ir kognityvinius schizofrenijos simptomus. Per poveikį *nigrostriatum* keliui antipsichotikai gali paskatinti ekstrapiroramidinių (EPS) simptomų atsiradimą. Tuberoinfundibuliname kelyje jie daro įtaką prolaktino išskyrimui ir atitinkamieems šio hormono sukeliamsimptomams.

### Dofamino kelai



I pav. Keturi dofaminerginės transmisijos kelai smegenyse



2 pav. Klasikinių neuroleptikų poveikio schema receptoriams

### KLASIKINIAI ANTIIPSICHOZINIAI VAISTAI (KLASIKINIAI NEROLEPTIKAI)

Pirmasis neuroleptikas – chlorpromazinas buvo sintetintas 1950 m. Pradžioje jis buvo tiriamas kaip naujas antihistamininis vaistas ir taikomas visų pirma anesteziologijoje.

Vaisto antipsichozinis poveikis buvo atrastas atsitiktinai, ir tai nulémé ne antihistamininis jo veikimo mechanizmas. 1950-1952 m. Deloy ir Deniker paskelbė 6 darbus apie psichikos ligų gydymą chlorpromazinu. Šie darbai padarė tokią įtaką, kad chlorpromazinas buvo pripažintas psichiatrijoje, ir nuo tada prasidėjo audringa "neuroleptikų era".

Visiems šiemis vaistams buvo būdingas neurolepsijos sindromas. Duodant neuroleptikų eksperimentiniams gyvuliukams formuojasi neurolepsija, kuriai būdingi trys pagrindiniai simptomai: stiprus judesių sulėtėjimas, galimas motorinės veiklos slopinimas, indiferentiškas (apatiškas) elgesys. Žmonėms neurolepsija pasireiška: emociniu slopinimu (labai susilpnėja emocinė išraiška), emociniu abejingumu ir psichomotoriniu slopinimu. Todėl dėl sukeliamos neurolepsijos klasiniams antipsichotikams prigijo neuroleptikų terminas.

### POVEIKIS DOFAMINERGINEI SISTEMAI

Visuotinai pripažinta, kad dofamininių, ypač D2 tipo receptorių blokada yra pats svarbiausias visų neuroleptikų psichofarmakologinio veikimo mechanizmas, žr. 2 pav. Ši blokada vyksta visuose keturiuose dofaminerginės transmisijos keliuose.



PASKAITŲ MEDŽIAGOS SPAUSDINIMĄ REMIA

Lilly

## Poveikis mezolimbiniam kelui

Pats svarbiausias neuroleptikų terapinis poveikis, t.y. psichozę slopinantis poveikis, kyla dėl jų savybės blokuoti D<sub>2</sub> receptorius mezolimbiniame kelyje. Mezolimbinis kelias yra labai reikšminga limbinės sistemos sudedamoji dalis. Ši sistema reguliuoja svarbias elgsenos sritis: malonumo pojūti, stiprią euforiją (kurią, pvz., gali sukelti narkotinės medžiagos), suvokimo sutrikimus ir haliucinacijas. Šiuo metu moksle vyraujanti psichozės kilmės hipotezė teigia, kad pozityvieji schizofrenijos sindromai (kliedesiai, haliucinacijos ir kt. suvokimo sutrikimai) kyla dėl perdėto dofaminerginės sistemos sujaudinimo limbinėje sistemoje ir konkrečiai mezolimbiniame kelyje. D2 receptorų blokada kaip tik ir "užgesina" dofaminerginės mediacijos hiperaktivumą šiame kelyje. Daugelis multicentrinių tyrimų, atlikų visame pasaulyje, rodo, kad visi neuroleptikai maždaug vienodai efektyviai veikia pozityviuosius schizofrenijos simptomus. Tačiau gydant konkrečius pacientus neretai pastebima, kad vienu atveju geriau veikia vienas, o kitu atveju – kitas neuroleptikas.

## Poveikis mezokortikaliniams keliui

Manoma, kad negatyvieji schizofrenijos simptomai vystosi dėl sumažėjusio dofamininių neuronų aktyvumo arba net neuronų sistemos "išdegimo" – "išsekimo" mezokortikaliniame kelyje. Šis "išsekimas" gali būti sukeltas glutamatinės sistemos hiperaktivumu, t.y. toksinio perdarginimo. Taigi sergant schizofrenija dar prieš terapiją neuroleptikais gali būti dofamininės transmisijos deficitas mezokortikaliniame kelyje. Vartojant klasikinių neuroleptikų, kurie blokuoja D2 receptorius, šis "dofamino deficitas" dar labiau didinamas. Todėl gali atsirasti ar stiprėti deficitiniai ir kognityviniai simptomai. Tokiu atveju gali vystytis jau "antrinis" neuroleptikų sukeltu deficitu simptomų sindromas. Šiam sindromui būdinga:

- kognityvinį procesų sulėtėjimas ir susilpnėjimas,
- emocinė niveliacija (anhedonija, apatija),
- abejingumas-atsiribojimas,
- socialinė izoliacija.

Neurolepsinis deficitu sindromas labai primena, viena vertus, pačios schizofrenijos sukeltą negatyvųjį sindromą, o antra vertus – neurolepsiją, pastebimą eksperimentiniams gyvuliukams ir sveikiems žmonėms po neuroleptikų vartojimo.

## Poveikis *nigrostriatum* kelui

Neuroleptikai, blokuodami D2 receptorius *nigrostriatum* kelyje, gali sukelti centrinės kilmės judesių kontrolės sutrikimus. Kadangi šis kelias yra sudedamoji ekstrapiramidinės sistemos dalis, šie motoriniai sutrikimai vadinami ekstrapiramidiniais simptomais (EPS). Dalis EPS yra labai panašūs į Parkinsono ligos simptomus (tai raumenų rigidiškumas, bradikinezija ar akinezija, tremoras). Ši simptomų grupė dar vadinama neuroleptikų sukeltu parkinsonizmu. Dėl D2 blokados sukelto dofamino deficitu baziniuose ganglijuose, kurie yra sudedamoji *nigrostriatum* kelio dalis, vystosi kita grupė EPS – tai akatizija (motorinis betikslis sujaudinimas) bei distonija (nevalingi atskirų raumenų grupių susitraukimai).

Dėl ilgalaičio *nigrostriatum* kelio D2 receptorų blokavimo nuolat vartojant neuroleptikų, gali vystytis hiperkinezinis judėjimo sistemos sutrikimas – vėlyvoji diskinezija (VD). Metus gydant klasikiniai neuroleptikais, vėlyvosios diskinezijos tikimybė yra maždaug 5 proc., gydant 3 metus – tikimybė padidėja iki 15 proc.

## Vėlyvajai diskinezijai būdingi:

- 1) nuolatiniai veido ir liežuvio diskineziniai judesiai,
- 2) greiti, staigūs ar choreiforminiai diskineziniai galūnių judesiai.

Lygiagrečiai su neuroleptikais vartojant anticholinerginių vaistų, sumažėja EPS simptomų stiprumas, tačiau anticholinerginiai vaistai nesumažina vėlyvosios diskinezijos rizikos. Pavėlavus nutraukti klasikinių neuroleptikų vartojimą, vystosi negrūgtami pokyčiai *nigrostriatum* kelyje ir vėlyvosios diskinezijos simptomai išlieka stabilūs.

D2 receptoriai dėl nuolatinio jų blokavimo tampa: hipersensityvūs ir/arba padidėja jų skaičius. Šiuos pokyčius, matyt, nulemia dofamininės sistemos kompensacinio mechanizmo išsijungimas, kuriuo siekiama atsverti nuolatinį D2 receptorų užblokavimą. Toks perdėtas kompensacinis dofaminerginės sistemos išjautrinimas ir nulemia nuolatinius hiperkinezės simptomus. VD gali išnykti, anksti nutraukus neuroleptikų vartojimą. Teoriškai tai turbūt vyksta dėl D2 receptorų atsinaujinimo, t.y.: 1) vėl sumažėja jų jautrumas, 2) atitinkamai sumažėja ir jų skaičius.

## NEUROLEPTIKŲ POVEIKIS CHOLINERGINEI SISTEMAI

Daugelis klasikinių neuroleptikų blokuoja cholinerginius muskarininius receptorius. Dėl šio psichofarmakologinio mechanizmo jie gali keisti ekstrapiramidinių simptomų stiprumą, veikti kognityvinius sutrikimus, sukelti mieguistumą ir periferinius šalutinius poveikius: burnos džiūvimą, vidurių užkietėjimą, neaiškų regėjimą.

Dofamino ir acetilcholino (Ach) neurotransmisija *nigrostriatum* kelyje yra susietos reciprokiniu (abipusiu atvirkštiniu) ryšiu. Dofamino neuronai sudaro postsinapsines jungtis su Ach neuronais.

Normaliai dofaminas blokuoja Ach išsiskyrimą. Kai neuroleptikai užblokuoja D2 receptorius, dofaminerginiai neuronai pradeda nebeslopinti acetilcholino išsiskyrimo. Todėl perdėti didėja Ach sistemos aktyvumas, o tai stiprina EPS. Manoma, kad EPS psichofarmakologinis mechanizmas turi dvi sudedamasių dalis: a) santykinių dofamino deficitų ir b) santykinių antilcholino perviršių. Perdėta Ach sistemos suaktyvinimą gali iš dalies kompenzuoti pačių neuroleptikų anticholinerginius poveikis. Neuroleptikai, blokuodami muskarininius M1 receptorius, susilpnina jų pačių dėl D2 blokados sukeltą cholinerginės transmisijos perviršinį suaktyvėjimą ir tuo pačiu sušvelnina EPS.

Klasikiniai neuroleptikai pagal poveikį Ach sistemai skirstomi į 3 grupes:

A) Stipriai blokuojantys M1 receptorius – pasižymintys stipriomis anticholinerginėmis savybėmis. Jie sukelia švelnesnius EPS.



PASKAITŲ MEDŽIAGOS SPAUSDINIMĄ REMIA

Lilly

# Psichofarmakologijos aktualijos

B) Silpniau blokuojantys muskarininius receptorius – pasižymintys silpnomis anticholinerginėmis savybėmis. Jie sukelia sąlyginai stipresnius EPS.

C) Beveik neveikiantys muskarininių receptorių, pvz., haloperidolis. Jie sukelia stiprius EPS.

## SCHIZOFRENIJOS PATOGENEZĖ IR CHOLINERGINĖ SISTEMA

Ilgą laiką mokslininkai galvojo, kad schizofrenijos formavimuisi cholinerginės neurotransmisijos pokyčiai turi nedidelę įtaką. Maždaug iki 1980 m. buvo manoma, kad schizofrenijos metu slopinama cholinerginė sistema. Pastaraisiais dešimtmeciais atsirado vis daugiau faktų, bylojančių apie acetilcholino svarbą, tačiau šie faktai lieka prieštarangi ir kol kas nesukurta vientisos teorijos, kuri išsamiai paaiškintų, kokiu būdu cholinerginė sistema dalyvauja schizofrenijos patogenezeje.

Psichofarmakologinių tyrimų rezultatai leidžia galvoti, kad sergant schizofrenija, ypač psichozės paumėjimo periodais, stiprėja muskarininių cholinerginės sistemos aktyvumas. Šią hipotezę paremia tyrimai, kurių metu nustatyti REM (angl. *rapid eye movement*) miego fazės sutrikimai ir neuroendokrininiai pokyčiai, pastebėti schizofrenijos paumėjimo metu. Vieni autoriai (Yeoman, 1995) mano, kad šis cholinerginės sistemos hiperaktivumas sergant schizofrenija yra pirminis, o dopaminerginės transmisijos aktyvumas yra antrinis ir atsiranda kaip pirmojo pasekmė. Tačiau daugiau šalininkų laikosi hipotezės, kad muskarininių hiperaktivumas yra kompensacinis mechanizmas, kad tai yra savo išsilaikymas (Tandon R., 1999). Cholinerginės sistemos aktyvumo didėjimas ūminės psichozės metu turi paskirtį išlaikyti ar sukurti naują dopamino ir acetilcholino sistemų balansą. Manoma, kad ši cholinerginė aktyvacija stabdo pozityviųjų schizofrenijos simptomų formavimąsi, kuris vystosi dėl dopaminerginės sistemos perjaudinimo. Tačiau ši teigama "psichozė stabdanti" cholinerginės aktyvacijos reikšmė gali turėti ir "tamsiąją" pusę. Tandon R. (1999) mano, kad cholinerginė hiperaktivacija gali skatinti negatyviųjų schizofrenijos simptomų formavimąsi tiek ikipsichozinėje, tiek psichozinėje schizofrenijos stadijose. Ši hipotezė gana įtikinauji ir originaliai paaiškina atskirų negatyviųjų simptomų atsiradimą dar ikipsichozinėje schizofrenijos stadijoje. O pastaruoju laiku vis daugiau mokslininkų pripažista "senųjų klinicistų" teiginį, kad subtilių negatyviųjų simptomų formavimasis prasideda gerokai anksčiau iki pozityviųjų simptomų, kurie atspindi jau progresavusius neurodestrukcijos procesus smegenyse, atsiradimo.

Cholinerginė hiperaktivacija tarytum dar kuriam laikui pristabdo "finalinį" pozityviųjų psichozės simptomų proveržį, tačiau tampa vienu iš galimų mechanizmų, formuojančių negatyviuosius simptomus.

## ANTICHOLINERGINIŲ VAISTŲ PROBLEMA

Visuotinai pripažinta, kad neuroleptikų vartojimas sukelia nepageidaujamą ekstrapiramidinių simptomų, kurie labai sunkina kasdieninį pacientų funkcionavimą. Norint susilpninti neuroleptikų sukeltus EPS, praktikoje labai dažnai lygiagrečiai skirtama anticholinerginių vaistų. Tačiau anticholinerginiai vaistai gali silpninti teigiamą neuroleptikų poveikį pozityviesiems schizofrenijos simptomams – taigi jie veikia kaip neuroleptikų antagonistai. Išsamesni tyrimai parodė, kad vis dėlto anticholinerginių vaistų šalutinis poveikis pozityviesiems simptomams pasireiškia tik ūminės schizofrenijos fazės metu, t.y. tik kai būna labai padidėjęs dopaminerginės sistemos aktyvumas. Kai pozityvieji simptomai redukuojasi ir schizofrenijos eiga pereina į stabilizacijos fazę, dopaminerginės sistemos hiperaktivumas koreguojasi. Stabilios fazės metu tiek vartojant neuroleptikų, tiek ne, anticholinerginiai vaistai pozityviųjų simptomų eigai įtakos nebedaro. Kai anticholinerginių vaistų vartojama kartu su neuroleptikais ūminės fazės metu, jų neigiamą anticholinerginį poveikį pozityviesiems simptomams užgožia daug stipresnis pačių neuroleptikų tiesioginis dopaminerginė sistemą blokuojantis poveikis.

Dėl šio mechanizmo įtakos atliekant net ir išsamius klinikinius tyrimus retai pavyksta "apčiuopti" akivaizdų anticholinerginių vaistų poveikį pozityviesiems simptomams.

## TERAPINĖS DILEMOS

Neginčijama, kad klasikiniai neuroleptikai labai veiksmingai gydo pozityviusius schizofrenijos simptomus. Šis terapinis poveikis sukuriamas blokuojant dopaminerginės transmisijos hiperaktivumą mezolimbiniame kelyje. Tačiau blokuodami dopamino receptorius likusiuse trijuose dopaminerginės neurotransmisijos keliuose jie sukelia daug šalutinių poveikių. Todėl kyla klausimas, ar neuroleptikų terapinis poveikis pasiekiamas ne per daug didelę kainą. Blokuodami D2 receptorius mezokortikaliniame kelyje, jie gali stiprinti negatyviusius ir kognityvinius schizofrenijos simptomus; veikdami *nigrostriatum* kelyje – sukelti EPS ir velyvąją diskineziją, o tuberoninfundibuliname kelyje – skatinti hiperprolaktinemiją.

St. Stahl klausia, kaip suderinti šias prieštarangas tendencijas. Kaip padidinti dopaminerginę transmisiją mezokortikaliniame kelyje ir tuo pat metu simultaniškai sumažinti šios sistemos aktyvumą mezolimbiniame kelyje bei išlaikyti nepakitusį dopaminerginį tonus *nigrostriatum* bei tuberoninfundibulinuose keliuose?

Vienas iš šios terapinės dilemos raktų yra atipiniai antipsichotikai.

Parengė gyd. S. Venclauskas  
Medicina centro "Neuromeda"

## LITERATŪRA:

1. Stahl S.M. Essential psychopharmacology // 2nd edition. – 2000, p. 365-458.
2. Janicak P.G. et al. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. – 1997, p. 129-253.
3. Tandon R. Cholinergic aspects of schizophrenia. – 1999. The British J. of psychiatry. vol. 174, suppl. 37, p. 7-11.
4. Yeoman O. Role of Hymatal cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia // Menropsychopharmacology – 1995, vol. 12, p. 3-16.

Galingas ir saugus antipsichotikas monoterapijai

**ZYPREXA**  
Olanzapine  
Nauja reintegracijos viltis

PASKAITŲ MEDŽIAPOS SPAUSDINIMĄ REMIA

**Lilly**

# Atipinių antipsichotikų ypatybių ir efektyvumo praktinis klinikinis stebėjimas

Dr. V. Danilevičiūtė

Valstybinis psichikos sveikatos centras

Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinika

Atipiniai antipsichotikai yra daug pranašesni už klasinius antipsichotikus, todėl dauguma pastarųjų metų literatūros šaltinių atipinius antipsichotikus rekomenduoja kaip pirmiausia pasirenkamus medikamentus gydant psychozinius sutrikimus. Jungtinėse Valstijose atipiniai antipsichotikai tapo dominuoojantys gydant schizofreniją, maniją, psichozinę depresiją (Sadock B.J. ir kt., 2000; Gelder M.G. ir kt., 2000).

Atipiniams antipsichotikams priskiriamas: klozapinas, risperidonas, olanzapinas, kvetiapinas ir kiti. (Shiloh R. ir kt., 2000; Stahl S.M., 2000; Bazire S., 2000).

Remiantis mokslinių tyrimų išvadomis atipiniai antipsichotikai, atsižvelgiant į jų veikimo ypatumus, turi tam tikrą poveikį ir pozityviesiems, ir negatyviesiems symptomams bei sukelia daug mažiau šalutinių poveikijų, ypač ekstrapiramidinių symptomų (EPS) (Csernansky J. ir kt., 1998). Atsižvelgiant į atitinkamą dofamino bei atitinkamą serotoninino receptorų blokados santykį galima paaiškinti pagrindinius atipinių antipsichotikų (AAP) poveikius (1 pav.).

Risperidonas stipriai jungiasi prie serotonerginių 5-HT ir dofaminerginių D<sub>2</sub> receptorų. Jis taip pat jungiasi prie H<sub>1</sub>-histamininių ir α<sub>2</sub>-adrenerginių, bet nesijungia prie cholinerginių receptorų. Kadangi risperidonas yra stiprus D<sub>2</sub> antagonistas, todėl veiksmingai mažina pozityviusios schizofrenijos simptomus, jis mažiau nei klasiniai neuroleptikai slopina

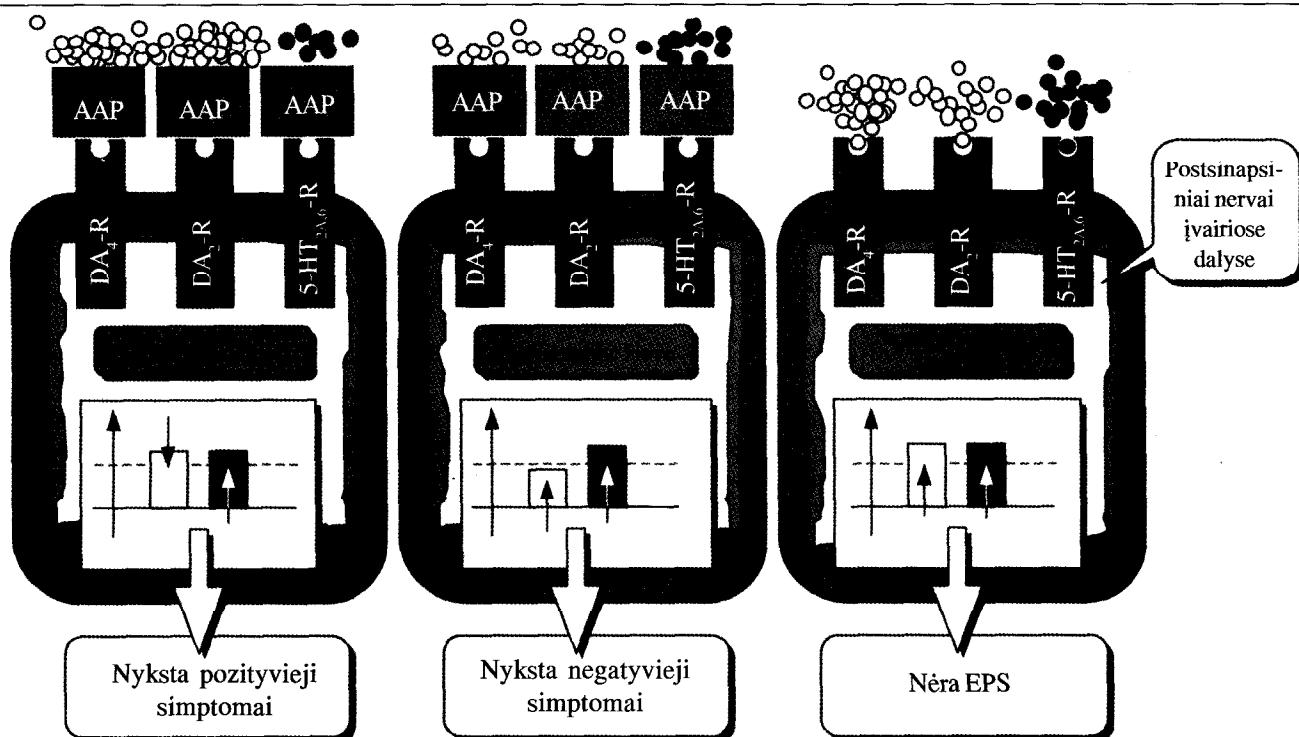
motorinę aktyvumą ir rečiau sukelia katalepsiją. Dėl subantruo centrinio serotonino ir dofamino antagonizmo gali sumažeti ekstrapiramidinių šalutinių poveikijų ir prasiplėsti terapinis poveikis, efektyviai mažėti negatyvinių ir afektinių schizofrenijos simptomų.

Kaip minėta, vienas iš atipinių antipsichotikų yra risperidonas (Risperidol®). Pirmą kartą risperidonas buvo užregistruotas 1992 m. Anglijoje. Lietuvoje šis atipinis antipsichotikas užregistruotas 1996 m. Iš viso vaistas jau užregistruotas 91 šalyje. Risperidonas yra vienas iš dažniausiai vartojamų antipsichotikų. 2000 m. rugsėjo mėn., kaip nurodo "National Therapeutic Index, USA 1999-2000", risperidonas buvo kas trečias JAV psichiatrių išrašomas antipsichotikas.

Risperidonas (risperidolas) yra populiarus atipinis antipsichotikas ir Lietuvoje. Atsižvelgiant į tai, kad vaistas Lietuvoje vartojamas jau daugelį metų, bei į tai, kad minėtu preparatu gydyta daug pacientų ir sukaupta didelė klinikinio darbo patirtis, buvo nutarta išanalizuoti ir apibendrinti risperidonu gydytų pacientų duomenis bei gydymo rezultatus.

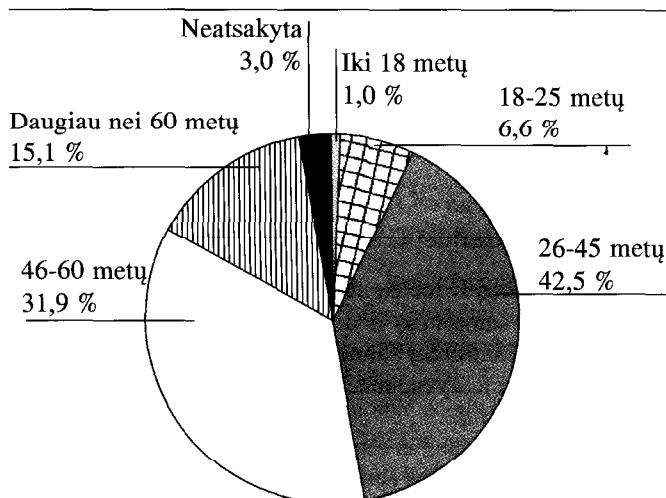
## KLINIKINIO STEBĖJIMO TYRIMAS

Buvo atrinkti 1657 pacientai (644 vyrai bei 980 moterys). Šiemis pacientams buvo nustatytos tokios diagnozės: 1204 sirgo schizofrenija, 123 sirgo schizotipiniu sutrikimu bei 315 sirgo schizoafektiniu sutrikimu. Amžiaus intervalas svyravo nuo 16 iki 99 metų. Taigi amžiaus skirtumas tarp jauniausio bei



I pav. Atipinių antipsichotikų poveikiai (Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy, 2000)

## Psichofarmakologijos aktualijos



**2 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes**

vyriausio paciento buvo 83 metai. Pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pateikiamas 2 pav.

Kad būtų galima įvertinti pacientų būklės kitimo dinamiką, buvo nutarta vertinti jų psichikos sveikatos būseną po atitinkamo laikotarpio. Duomenys apie pacientų pasiskirstymą pagal apsilankymų skaičių pateikiami 1 lentelėje.

**1 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal apsilankymų skaičių**

	Procentai	Pacientų skaičius (n)
Pirmasis apsilankymas	100,0	1657
Antrasis apsilankymas po 1 mėn.*	90,1	1493
Trečiasis apsilankymas po 3 mėn.*	75,1	1250
Ketvirtasis apsilankymas po 6 mėn.*	50,8	843

\* skaičiuojant nuo pirmojo apsilankymo dienos

Gana daug pacientų – tai sudarytų apie 50 proc. – pas gydytojus lankėsi nuolat. Jeigu pirmojo apsilankymo metu įvertinta 1657 pacientų psichikos būseną, tai ketvirtojo apsilankymo metu atvyko 843 pacientai. Klinikinė patirtis būtent ir patvirtina, kad sunkiomis psichikos ligomis sergantieji ne visada kritiški savo sveikatos atžvilgiu ir kad be gydytojų rekomendacijų nutraukia vaistų vartojimą.

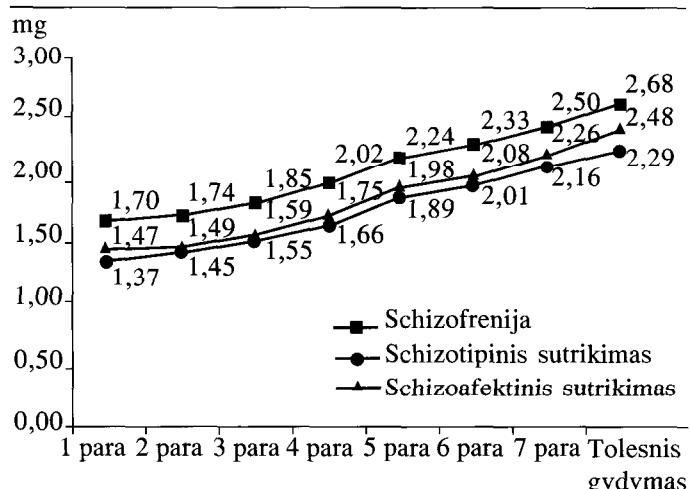
Kaip žinoma, pirmą kartą schizofrenija, schizotipiniu ar schizoafektiniu sutrikimu susirgę pacientai dažniausiai pradedami gydyti stacionare, o ambulatoriškai gydomi pacientai paprastai jau vartoja kurio nors antipsichotiko bei kitų reikalingų psichotropinių preparatų. Iš mūsų stebėtų pacientų 43,0 proc. vartojo haloperidolio, 31,6 proc. vartojo trifluoperazine, 17,9 proc. – klozapino, 3,8 proc. – olanzapino, 2,7 proc. – flufenazino, 1,1 proc. – amisulprido.

Panagrinėjome, kokios buvo gydymo keitimo priežastys. Daugiau nei pusei pacientų (52,5 proc.) ankstesnis gydymas kitais antipsichotikais, tarp jų tiek klasiniais, tiek atipiniai, buvo nepakankamai veiksmingas. Daugiau nei ketvirtis pacientų (25,7 proc.) blogai toleravo ankstesnį gydymą, pasireiškė įvairių šalutinių poveikių, kurie varginėjo pacientus, ir šie neretai nutraukdavo medikamentų vartojimą. Idomus aspektas buvo tai, kad dalis pacientų (6,4 proc.)

patys prašė pakeisti gydymą, konkretiai paminėdami risperidoną. Tai rodo, kad psichikos sutrikimais sergantys pacientai aktyviau bendradarbiauja su gydytojais, patys domisi naujomis gydymo galimybėmis.

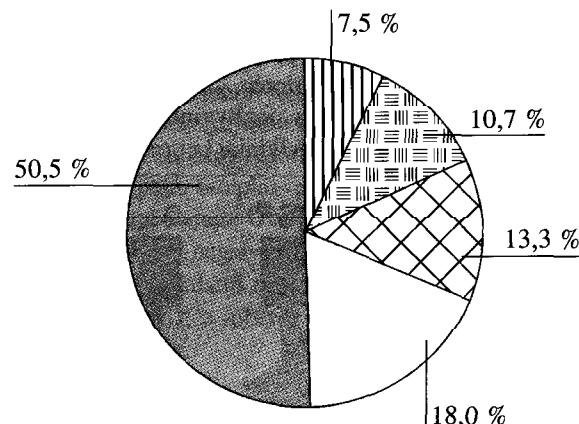
Likusiems pacientams (15,8 proc.) gydymas buvo keičiamas dėl įvairių kitų priežasčių.

Svarbu pabrėžti, kad gydytojai kryptingai ir teisingai skirta bei dozuoja risperidoną ir kad Lietuvos gydytojų praktinio darbo pobūdis sutampa su pasauline praktika (3 pav.).

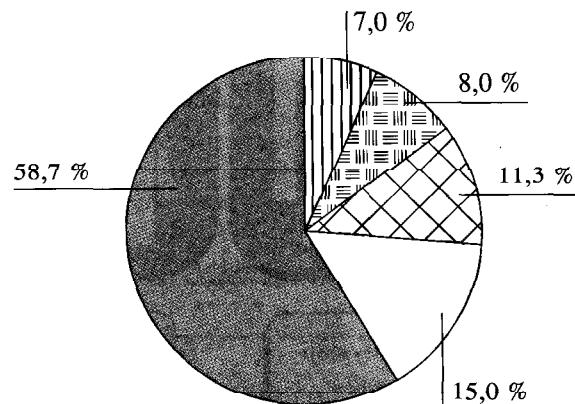


**3 pav. Risperidono dozės didinimas per pirmąją savaitę**

**Pirmasis apsilankymas**

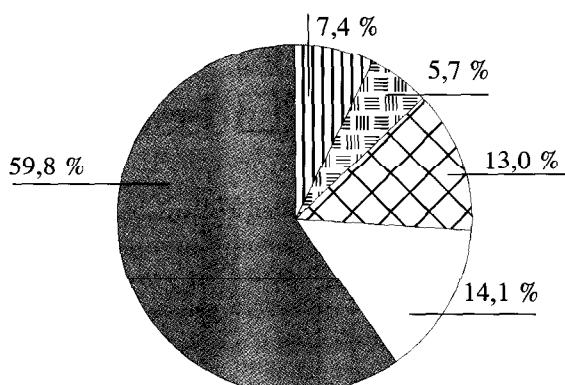


**Antrasis apsilankymas**

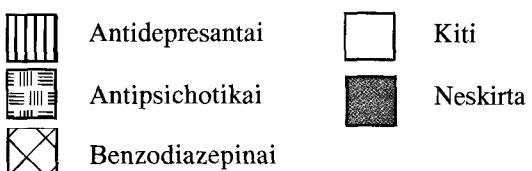
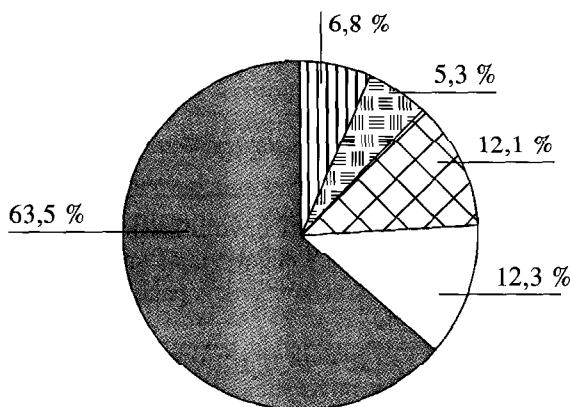


**4 pav. Kartu su risperidonu skirti medikamentai**

## Trečiasis apsilankymas



## Ketvirtasis apsilankymas



4 pav. Kartu su risperidonu skirti medikamentai (tėsinys)

## TYRIMO REZULTATAI

Apibendrindami risperidonu gydytų pacientų duomenis, analizavome, kokių kitų medikamentų buvo skiriamas kartu. 4 pav. pateikiami duomenys, kurie parodo monoterapijos risperidonu dažnumą bei politerapijos atvejus, būtent derinius su kitais medikamentais (antidepresantais, benzodiazepinais, antipsichotikais ir kt.).

Pagrindinė išvada analizuojant šio paveiksllo duomenis yra tai, kad ilgesnį laiką vartojant risperidono, dažnai pakanka monoterapijos. Jeigu pirmojo apsilankymo metu monoterapija risperidonu sudarė 50,8 proc., tai po pusės metų, būtent ketvirtojo apsilankymo metu, 63,5 proc. pacientų pakako vartoti tik risperidono, ir pacientų būsena buvo stabilė. Šis rezultatas leidžia daryti išvadą, kad nuoseklus risperidono vartojimas stabilizuja psichikos būseną ir sudaro sąlygas atsisakyti kitų medikamentų (benzodiazepinų, derinių su kitais antipsichotikais ir kt.). Pastarasis faktas turi keletą teigiamų aspektų: pirma, kiekvienas papildomas medikamentas gali sukelti papildomų šalutinių poveikių, an-

tra, vartojant efektyvesnio, nors ir brangesnio medikamento, reikia mažiau vaistų.

Taigi skiriant risperidono, gaunama ir gerų gydymo rezultatų, ir farmakoeconomines naudos.

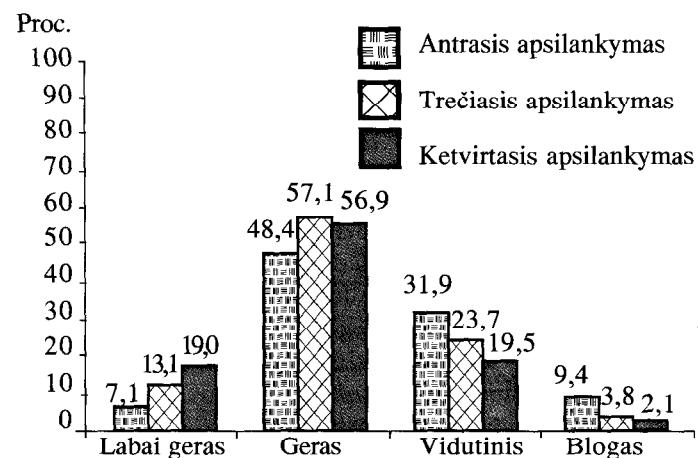
Kaip vartojant bet kurio medikamento, taip ir vartojant risperidono, pasitaiko šalutinių poveikių. Apibendrinti integruotos duomenų bazės duomenys pateikti 2 lentelėje. Iš Lietuvos gydytojų pateiktų duomenų galima daryti išvadą, kad pacientai stebimi atidžiai, kad atkreipiamas dėmesys į šalutinius poveikius. Svarbu pabrėžti, kad gydant risperidonu ilgesi laiką bendras šalutinių poveikių skaičius mažėja. Antrojo apsilankymo metu šalutiniai poveikiai nustatyti 13,2 proc. atvejų, o ketvirto - tik 7,2 proc.

2 lentelė. Dvigubai aklių tyrimų su kontroline grupe rezultatai: risperidono (RIS), haloperidolio (HAL) bei placebo (PLAC) sukeliama šalutiniai poveikiai, kurių dažnis > 5 proc.

Šalutiniai poveikiai	RIS (4-6 mg) n=466	HAL n=459	PLAC n=142
Nemiga	9,0 %	10,7 %	7,0 %
EPS	6,0 %	18,5 %	5,6 %
Nerimas	4,7 %	2,1 %	1,4 %
Ažitacija	6,0 %	4,6 %	8,5 %
Galvos skausmas	2,8 %	6,3 %	9,2 %

Pastaraisiais metais tiek atliekant klinikinius tyrimus, tiek kasdienėje klinikinėje praktikoje didelis dėmesys kreipiamas į paciento nuomonę apie konkretų vaistą, kadangi nuo paciento nuostatos daug priklauso, ar medikamentas bus tinkamai vartojamas.

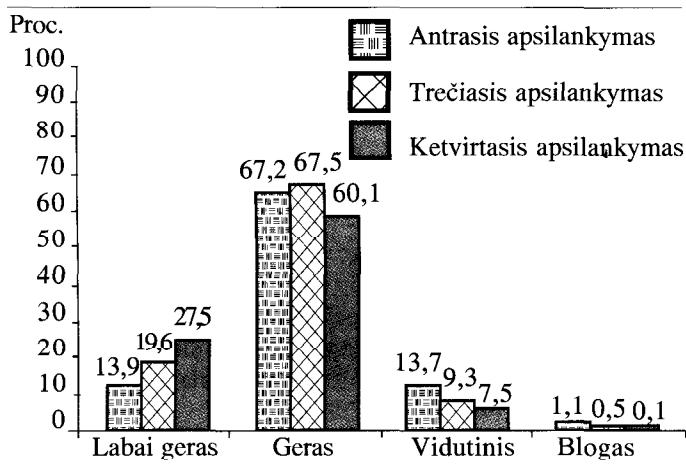
Apibendrindami praktinį patyrimą išanalizavome, kaip pacientai subjektyviai vertino risperidono efektyvumą bei toleravimą. Duomenys leidžia daryti išvadą, kad dauguma pacientų risperidono efektyvumą bei toleravimą vertino labai gerai arba gerai. Duomenys pateikiami 5 ir 6 pav.



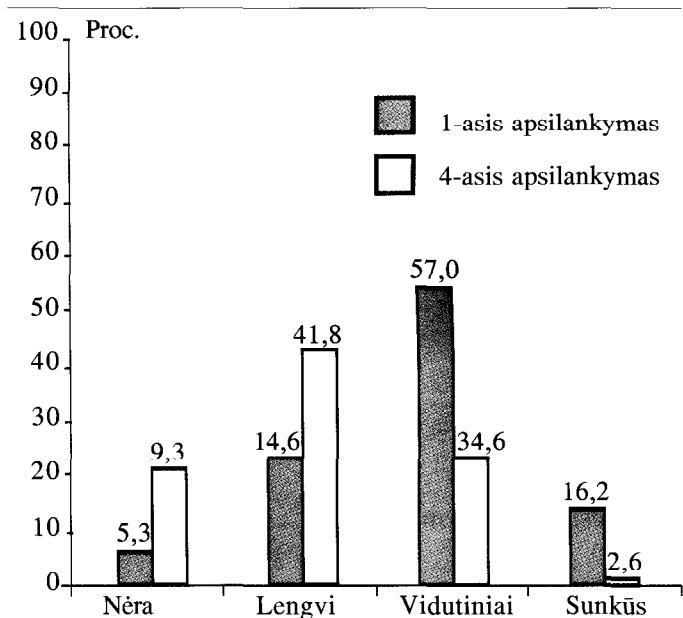
5 pav. Subjektyvus pacientų įvertinimas: efektyvumo vertinimo pokyčiai

Vertinant ir apibendrinant risperidono dozių priklausomybę nuo diagnozės gauti duomenys rodo, kad didesnės vidutinės risperidono dozės buvo skiriamos schizofrenijos atvejais, o mažesnės – schizotipinio sutrikimo bei schizoafektinio sutrikimo atvejais, 7 pav.

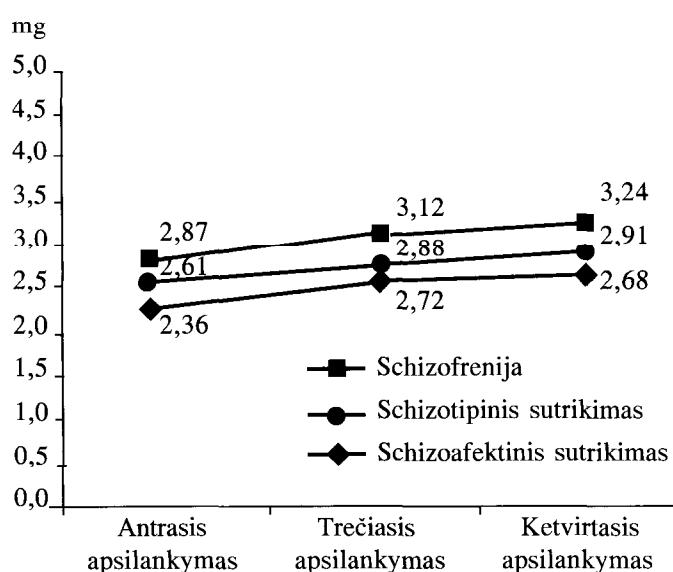
## Psichofarmakologijos aktualijos



6 pav. Subjektyvus pacientų įvertinimas: toleravimo vertinimo pokyčiai



8 pav. Emocinės išraiškos stokos pasireiškimo dinamika 1-4 apsilankymo metu



7 pav. Risperidono dozių vidurkių priklausomybė nuo diagnostės

Norėtusi atkreipti dėmesį, kad schizofrenijos atveju 4-ojo apsilankymo metu vidutinė risperidono dozė buvo 3,24 mg per parą. Pasaulinės literatūros bei multicentrinių tyrimų duomenimis, rekomenduojama vidutinė risperidono dozė yra 4-6 mg per parą. Būtų galima svarstyti, ar tikrai buvo išnaudotos visos risperidono terapinės galimybės skiriant mažesnes vidutines dozes negu rekomenduojama. Savaimė suprantama, jog tai, kuriuos pacientus reikia gydyti didesnėmis, kuriuos – mažesnėmis dozėmis, konkrečiu atveju sprendė gydantys gydytojai.

Kad nauji atipiniai antipsichotikai turi pageidaujamą poveikį pozityviajai psichopatologijai, nekyla jokių abejonių. Tai pasakyta ir apie risperidoną, ir apie kitus atipinius antipsichotikus.

Analizuojant klinikinę patirtį buvo atkreiptas dėmesys, kokį poveikį risperidonas turi negatyviajai simptomatikai. Išanalizavome emocinės išraiškos stokos pasireiškimo dinamiką – 8 pav.

Duomenys rodo, kad gydant risperidonu, tų atveju, kai emocinės išraiškos stoka buvo sunkaus laipsnio, sumažėjo nuo 16,2 proc. iki 2,6 proc. Vidutinio laipsnio emocinės išraiškos stoka sumažėjo nuo 57,0 proc. atveju iki 34,6 proc. Tai, kad lengvo laipsnio emocinės išraiškos stoka padidėjo nuo 14,6 proc. iki 41,8 proc., rodo, kad gydant risperidonu ir gerėjant pacientų būsenai, emocinė išraiška pamažu normalizavosi. Savaimė suprantama, jog ir atipiniai antipsichotikai neturi tokio poveikio, kad visi negatyvieji simptomai, tarp jų ir emocinės išraiškos stoka, išnyktų visiškai.

Buvo atlikta analizė, ar dažnai kartu su risperidonu buvo skiriama triheksifenidilio. Gauti duomenys rodo, kad pirmojo apsilankymo metu triheksifenidilio paskirta 10,3 proc. pacientų, o ketvirtojo apsilankymo metu triheksifenidilio reikėjo jau tik 6,7 proc. pacientų.

Apibendrinant klinikinio darbo patirtį galima padaryti tokias pagrindines išvadas:

1. Risperidonas – atipinis antipsichotikas, turintis stiprų poveikį ir pozityviesiems, ir negatyviesiems simptomams.
2. Skiriant risperidono adekvaciomis terapinėmis dozėmis ilgą laiką, šalutinių poveikių dažnis mažėja, o monoterapijos galimybės didėja.
3. Risperidonas – gerai toleruojamas antipsichotikas, daugumos pacientų vertinamas geriau nei kiti.
4. Risperidonas – antipsichotikas, tinkantis įvairaus amžiaus pacientams gydyti.

### LITERATŪRA:

1. Stahl S.M. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. – 2000, 601 p.
2. Sadock B.J. et al. Comprehensive textbook of psychiatry. – 2000, 2804 p.
3. Bazire S. Psychotropic drug director. – 2000, 324 p.
4. Csernansky J. et al. Risperidone versus Haloperidol for Prevention of Relapse in Schizophrenia and Schizoaffective Disorders: A Long-Term Double-Blind Comparison. – 1998.
5. Gelder M.G., Lopez-Ibor Jr. J.J., Andreasen N.C. New Oxford Textbook of Psychiatry. – 2000, 2432 p.
6. Shihor R., Nutt D., Weizman A. Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. – 2000.

# Citalopramo profilaktinis poveikis unipolinės rekurentinės depresijos pasikartojimui

## Placebu kontroliuotas palaikomojo gydymo tyrimas

Net 17 proc. žmonių patiria didžiąjį depresiją. Didžiosios depresijos rekurentiškumas yra labai didelis, dažnai žmogus ja serga visą savo gyvenimą (Kessler ir kiti, 1994). Tyrimai rodo, kad unipolinės depresijos rekurentiškumas siekia 85 proc., vidutinė depresijos epizodo trukmė – 6 mėn. (Angst, 1980; Mueller ir kiti, 1999). Depresijos pasikartojimo rizika didėja, kai dažnėja depresijos epizodų, ilgėja epizodo trukmė. Jau 1991 m. Frank ir kt. teigė, kad depresijos gydymas susidea iš trijų fazų: ūminės fazės gydymo (depresijos simptomų kupiravimo), tėstino gydymo (4-6 mėnesiai atkryčio profilaktikai) ir palaikomojo (profilaktinio) gydymo. Citalopramo, selektyviausio serotoninino reabsorbucijos inhibitoriaus (SSRI) antidepresinė poveikį parodė ūminės depresijos fazės gydymo tyrimai (Noble ir Beufield, 1997) ir du depresijos pasikartojimo prevencijos tyrimai (Montgomery ir kiti, 1993; Robert ir Montgomery, 1995).

Tyrimų buvo įrodyta, kad palaikomasis gydymas antidepresantais yra efektyvi priemonė rekurentinei depresijai gydysti.

Apašomo tyrimo tikslas – citalopramo profilaktinio poveikio rekurentinei depresijai palyginimas su placebu.

### SANTRAUKA

#### Tyrimo metodai

Buvo tiriami 18-65 m. amžiaus pacientai, sergantys rekurentine unipoline didžiaja depresija (pagal DSM-IV klasifikaciją). Pagal Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalę (angl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS) pacientų būklė turėjo būti įvertinta  $\geq 22$  balų. Pacientams turėjo būti pasireiškė du ar daugiau depresijos epizodų, vienas iš jų – per pastaruosius 5 metus. Paskutiniojo depresijos epizodo metu pacientai 6-9 savaites turėjo būti gyduti 20-60 mg citalopramu ir, jei gydymas buvo veiksmingas, prieš atsitiktinę atranką ištraukiant iš aprašomų dvigubai aklą 48-77 savaičių trukmės palaikomojo gydymo citalopramu tyrimą, pacientai turėjo būti 16 savaičių gyduti citalopramu.

#### Rezultatai

Tyrimas pradėtas su 427 pacientais (gydyma ūminė fazė), ir i dvigubai aklą tyrimo dalį atsitiktiniu būdu buvo atrinkti 269. Ilgesnė trukmė iki depresijos pasikartojimo nustatyta tarp citalopramo vartojuusių pacientų, palyginti su placebo vartojuisiais pacientais ( $p < 0,001$ ). Profilaktinis gydymas pacientų buvo toleruojamas gerai.

#### Išvados

Citalopramas (20, 40 ir 60 mg) yra efektyvus depresijos pasikartojimo prevencijai. Pa-

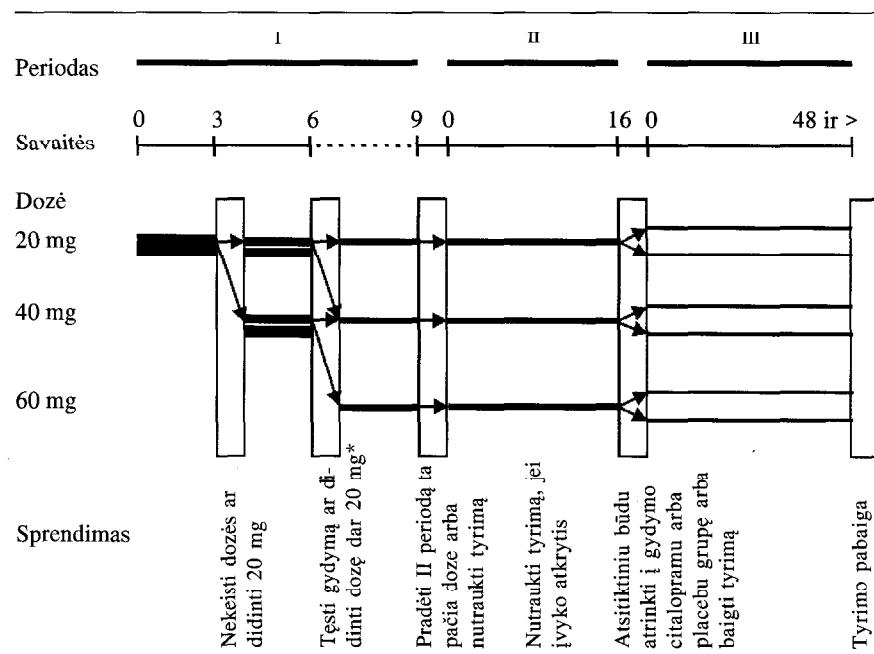
cientai, kuriems yra didesnė depresijos pasikartojimo rizika, turėtų testi palaikomąjį gydymą tokia doze, kuri reikalinga depresijos simptomams ūminės gydymo fazės metu kupiruoti.

### TYRIMO APRAŠYMAS

Tyrimą sudarė trys gydymo periodai, kurie pavaizduoti pav.: 6-9 savaites truko atviras ūminės depresijos fazės gydymas kita lopramu (I periodas); 16 savaičių truko atviras gydymo tēsimas citalopramu remisijai ištvirtinti (II periodas); bent 48 savaites turėjo trukti dvigubai aklas palaikomasis gydymas cipramiliu ar placebu (III periodas).

Tyrimo rezultatai vertinti pagal laiką nuo atsikritinio atrinkimo i III tyrimo periodą iki naujo depresijos epizodo pasikartojimo. Buvo laikoma, kad depresija pasikartojo, jei MADRS balai padidėjo iki 22 ir daugiau ir tokie išliko po 3-7 dienų.

Tyime dalyvavo 264 pacientai: 132 gyduti citalopramu ir 132 gyduti placebu. Šioje populiacijoje buvo 29 proc. vyru ir 71 proc. moterų. Placebo grupėje vyru buvo kiek mažiau (25 proc. vyru) nei citalopramo grupėje (33 proc. vyru). Vienintelis statistiškai reikšmingas skirtumas tarp dviejų grupių buvo amžius, kada pirmą kartą pacientai susirgo depresija: placebo grupėje amžius buvo truputį jaunesnis ( $P=0,0115$ ). Anksčiau pasireiškusių depresijos epizodų skaičius (vidutiniškai 4 epizodai citalopramo grupėje ir 3 epizodai placebo grupėje) bei vidutinė trukmė iki pirmo gydymo (8 metai citalopramo grupėje ir 6 metai placebo grupėje) buvo panašūs abiejose grupėse.



\* Žvaigždutė rodo, kad pacientai, kurie pripažinti tinkami testi tyrimą, II gydymo periodą gali pradėti šeštą tyrimo savaitę.

#### Pav. Tyrimo aprašymas

# Psichofarmakologijos aktualijos

I periodo metu dažniausiai pasitaikė šalutiniai poveikiai (pasireiškė  $\geq 5$  proc. visų citalopramu gydytų pacientų) buvo: pykinimas, galvos skausmas, miego sutrikimas, mieguistumas, nerimas, panašūs į grią simptomai, galvos svaigimas ir padidėjės prakaitavimas. III periode šalutiniai poveikiai citalopramo grupėje buvo panašūs į placebo grupės šalutinius poveikius, žr. lentelę. Citalopramo grupėje dažniausi šalutiniai poveikiai buvo galvos skausmas, miego sutrikimas ir nugaros skausmas; placebo grupėje – svaigimas, galvos skausmas ir miego sutrikimas.

**Lentelė. Šalutiniai poveikiai, kurie pasireiškė (n, proc.) penkiems ir daugiau proc. abiejų grupių pacientų**

	III periodas: citalopramas (n=132)	III periodas: placebas (n=137)
Galvos skausmas	22 (16,7)	21 (15,3)
Nemiga	21 (15,9)	20 (14,6)
Nugaros skausmas	18 (13,6)	20 (14,6)
Peršalimo simptomai	18 (13,6)	15 (10,9)
Galvos svaigimas	11 (8,3)	22 (16,1)
Mieguistumas	11 (8,3)	10 (7,3)
Skausmas	9 (6,8)	7 (5,1)
Pilvo skausmas	8 (6,1)	13 (9,5)
Pykinimas	8 (6,1)	14 (10,2)
Padidėjės prakaitavimas	8 (6,1)	12 (8,8)
Artralgija	7 (5,3)	8 (5,8)
Nerimas	6 (4,5)	9 (6,6)
Nuovargis	6 (4,5)	5 (3,6)
Viduriavimas	5 (3,8)	3 (2,2)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	5 (3,8)	10 (7,3)

Su seksualine funkcija susiję simptomai (ejakuliacijos sutrikimas/anorgazmija, sumažėjės libido) pasireiškė labai retai (<2,5 proc.), citalopramo grupėje svorio didėjimu nesiskundė nė vienės pacientas.

## PROFILAKTINIS CITALOPRAMO POVEIKIS

Tyrimo rezultatai parodė, kad citalopramas yra efektyvus rekurentinės depresijos profilaktikai. Ši išvada pagrįsta Frank ir kt. (1991) trijų tyrimo fazų modeliu.

## LITERATŪRA:

- Hochstrasser B., Isaken P.M., Koponen H. et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression // Br. J. Psychiatry. - 2001, vol. 178, p. 304-310.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed., revised) (DSM-III-R). - Washington, DC: APA. 1987, p. 11.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) (DSM- IV). - Washington, DC: APA. 1994.
- Duggan C., Sham P., Minne C. et al. Family history as a predictor of poor long-term outcome in depression // British Journal of Psychiatry. - 1998, vol. 173, p. 527-530.
- Franchini L., Gasperini M., Perez J. Dose - response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomised, double-blind study // Journal of Clinical Psychiatry. - 1998, vol. 59, p. 229-232.
- Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression // Archives of General Psychiatry. - 1990, vol. 47, p. 1003-1000.
- Prien R.F., Jarret R.B. et al. Conceptualisation and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder // Archives of General Psychiatry. - 1991, vol. 48, p. 851-855.
- Kupfer D.J., Perel J.M. et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression // Journal of Affective Disorders. - 1993, vol. 17, p. 139-145.
- Goldman A.L., Hillman D.W. Exemplary data: sample size and power in the design of event - time clinical trials // Control Clinical Trials. - 1992, vol. 3, p. 256-271.
- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. In: Rockville, MD. Revised, DHEW Publication (ADM), No. 76-338. - National Institute for Mental Health, 1976.
- Keller M.B., Boland R.J. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression // Biological Psychiatry. - 1998, vol. 44, p. 348-360.
- Kocsis J.H., Thase M.E. et al. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression // Journal of the American Medical Association. - 1998, 280, p. 1665-1672.
- Kessing L.V. Recurrence in affective disorder. II. Effect of age and gender // British Journal of Psychiatry. - 1998, vol. 172, p. 29-34.
- Noble S., Bonfield P. Citalopram. A review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in the treatment of depression // CNS Drugs. - 1997, vol. 8, p. 410-431.
- Robert P., Montgomery S.A. Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study // International Clinical Psychopharmacology. - 1995, vol. 10, (suppl. 1), p. 29-35.

Visuose depresijos profilaktikos tyrimuose (Montgomery ir kiti; 1988, Frank ir kiti 1990; Keller ir kiti, 1998; Reynolds ir kiti, 1999) pastebėtas panašus depresijų pasikartojimas. Citalopramo pranašumas, palyginti su placebo, buvo reikšmingas gydant visomis trimis šio preparato dozėmis: 20, 40, ir 60 mg.

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad tyime dalyvavusiu pacientų depresijos rekurentiškumas buvo labai didelis: prieš patekdami į šį tyrimą jie vidutiniškai buvo patyrę daugiau nei 4 depresijos epizodus. Šiame tyime depresijos pasikartojimui buvo laikoma būsena, kurios metu buvo nustatyti ne mažiau kaip 22 balai pagal MADRS ir tokie rezultatai išliko 3-7 dienas.

Imipramino tyrimai (Frank ir kiti, 1990) parodė, kad profilaktiniam gydymui ta pati antidepressanto dozė, kuria gydta ūminė depresija, yra efektyvesnė už sumažintą dozę. Dėl šių priežascių aprašomame tyime pacientams gydymo tėsimo ir profilaktinio gydymo fazėse buvo paliekama ta citalopramo dozė, kuria gydant pasiekta teigiamų rezultatų ūminės gydymo fazės metu. Taigi profilaktinis citalopramo poveikis buvo gautas skirtiant įvairiomis – 20, 40 ir 60 mg/p. dozėmis.

Pastebėta depresijos pasikartojimo tendencija tiems pacientams, kurie III periode pateko į placebo grupę.

Šio tyrimo duomenys dar kartą patvirtino, kad SSRI efektyvūs profilaktiniam depresijos gydymui (Keller ir kiti, 1998; Montgomery ir kiti, 1988; Terra ir Montgomery, 1998) tai pacientų populiacijai, kuriai SSRI yra efektyvūs ūminės gydymo fazės metu.

Ilgalaikio gydymo metu citalopramas buvo gerai toleruojamas; šalutiniai poveikiai buvo švelnūs. Svorio didėjimu pacientai visiškai nesiskundė, skundai seksualiniai sutrikimai buvo labai reti. Stipriau pasireiškė tokie šalutiniai poveikiai kaip svaigimas, galvos skausmas ir pykinimas buvo pastebėti kai kuriems pacientams tuoju po atrankos. Simptomai greitai praėjo (ilgiausiai trukmė buvo 3 savaitės).

Be abejo, į daug klausimų apie rekurentinė depresija sergančių pacientų ilgalaikį profilaktinį gydymą lieka neatsakyta. Tai visų pirmiai klausimai apie optimalią ilgalaikio profilaktinio gydymo trukmę bei kokie kliniiniai požymiai leidžia numatyti gydymo baigtį.

## KLINIKINĖS TYRIMO IŠVADOS

- Palaikomas gydymas citalopramu veiksmingai mažina depresijos pasikartojimo epizodų skaičių.
- Profilaktinis citalopramo poveikis pasireiškia vartojant įvairias: 20, 40, ir 60 mg/p. citalopramo dozes.
- Ilgalaikio gydymo metu citalopramo ir placebo grupėse toleravimas bei saugumas nesiskyrė.

**Parengę gyd. D.Deltuvienč  
Medicinos centras "Neuromeda"**

# Olanzapino, risperidono ir haloperidolio poveikis schizofrenija sergančių pacientų prolaktino koncentracijai kraujyje

Vienas iš pagrindinių naujos kartos ar atipinių neuroleptikų privalumų, palyginti su seniau sukurtais klasikiniais neuroleptikais, yra didesnis jų saugumas, t.y. mažesnis nepageidaujamų poveikių skaičius ir sunkumas. Todėl dabar, kai gausių klinikinių tyrimų jau įrodyta, kad olanzapinas ar risperidonas savo antipsichotinio poveikio efektyvumu nenusileidžia haloperidoliui, vis daugiau dėmesio skiriama šių vaisių šalutiniams poveikiams įvertinti ir palyginti. Dažnai būtent palankesnis šalutinių poveikių profilis padeda psichiatrui pasirinkti, kokį neuroleptiką skirti schizofrenija sergančiam pacientui. Naujausi klinikiniai tyrimai rodo, kad olanzapinas šiuo atžvilgiu turi daug privalumų, palyginti su kitais klasikiniais ir atipiniais neuroleptikais.

## HIPERPROLAKTINEMIJOS KLINIKA IR KILMĖ

Neuroleptikų poveikis prolaktino koncentracijai kraujyje žinomas seniai [1]. Padidėjęs prolaktino kiekis kraujyje sukelia tokius nepageidaujamus poveikius kaip galaktorėja, krūtų pabrirkimas ir skausmingumas, menstruacnio ciklo sutrikimas, amenoreja, libido sumažėjimas, impotencija. Turima patirtis rodo, kad dauguma naujos kartos neuroleptikų (klozapinas, olanzapinas, kvetiapinas) mažai didina prolaktino kiekį kraujyje [2]. Manoma, kad taip yra dėl jiems būdingo mažesnio afiniteto dopaminerginiams D2 receptoriams [3].

## HIPERPROLAKTINEMIJA: PALYGINAMIEJI NEUROLEPTIKŲ TYRIMAI

Iki šiol atlikta mažai tyrimų, lyginančių ši klasikinių ir atipinių neuroleptikų šalutinį poveikį. Iki šiol skelbtų tyrimų duomenys apie olanzapino poveikį prolaktino koncentracijai kraujyje buvo nepakankamai patikimi ir išsamūs [4-6]. Buvo skelbiami duomenys apie stiprių risperidono poveikį prolaktino koncentracijai tiek žiurkių [7], tiek žmonių [8-11] kraujyje, kuris buvo stipresnis už analogišką haloperidolio poveikį [7, 10, 11].

Lentelė. Prolaktino koncentracijos pasikeitimas nuo tyrimo pradžios iki pabaigos

Tyri-mas	Vaistas	Prolaktino koncentracija (ng/mL)			Skirtumo patikimumas p
		Tyrimo pradžioje	Tyrimo pabaigoje	Pokytis	
1.	Olanzapinas	15,8 ± 25,6	18,7 ± 20,7	2,9 ± 26,9	< 0,001
	Haloperidolis	16,0 ± 21,2	33,0 ± 30,4	17,0 ± 33,3	
2.	Olanzapinas	20,3 ± 20,9	24,1 ± 22,4	3,9 ± 17,8	< 0,001
	Haloperidolis	25,1 ± 25,3	42,2 ± 41,5	17,1 ± 42,9	
	Risperidonas	27,2 ± 45,5	107,0 ± 71,1	79,8 ± 66,1	
3.	Olanzapinas	20,4 ± 29,4	20,9 ± 17,6	0,5 ± 28,0	< 0,001
	Risperidonas	26,1 ± 34,9	71,5 ± 59,0	45,4 ± 61,6	

Kaip matome, prolaktino koncentracija pacientams, kurie vartojo risperidono, padidėjo reikšmingai labiau nei pacientams, vartoju siems olanzapino arba haloperidolio. Haloperidolio vartoju siems pacientams prolaktino koncentracija kraujyje padidėjo mažiau nei vartoju siems risperidono, tačiau reikšmingai daugiau nei vartoju siems olanzapino. Olanzapino vartoju siems pacientams prolaktino kiekis kraujyje padidėjo nedaug, jo vidurkis praktiškai neviršijo leistinos normos.

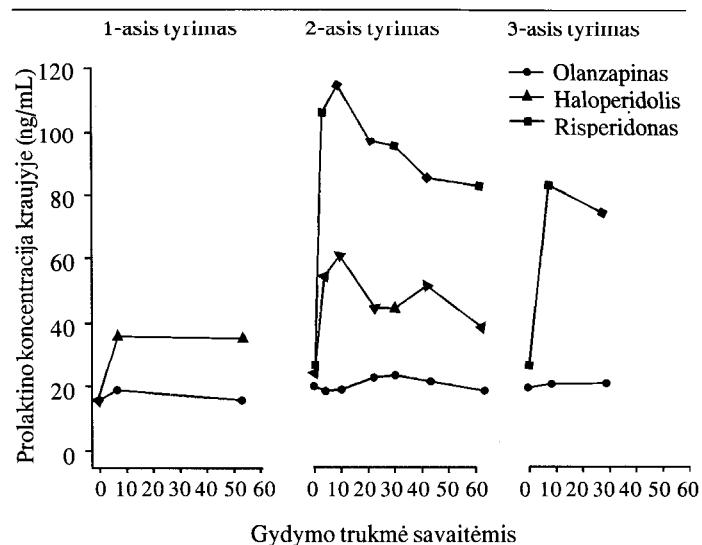
Prolaktino koncentracijos padidėjimas iš esmės nepriklausė nuo skiriamo vaisto dozės. Tik 1 tyrimo metu didesnės dozės haloperidolio sukelė didesnę prolaktinemiją ( $p < 0,001$ ). Tuo tarpu 3 tyrimo metu gautas atvirkštinis ryšys tarp risperidono dozės ir prolaktino koncentracijos kraujyje – mažesnė risperidono dozė sukelė didesnę prolaktinemiją. Todėl lyginant dažniausiai skiriama skiriama vaistų dozių (10 mg/p. olanzapino ir 4 mg/p. risperidono) sukeliamą prolaktinemiją nustatyta, kad vartojant olanzapino, šis šalutinis poveikis pasireiškia daug rečiau. Olanzapino sukeltas prolaktino kiekio padidėjimas kraujyje buvo nereikšmingas ir nepriklausė nuo vaisto dozės.

Visų tirtų trijų neuroleptikų poveikis prolaktino koncentracijai kraujyje buvo stabilus visą jų vartojimo laiką. Kaip parodė tyrimų rezultatai, vartojant haloperidolio ir risperidono, prolaktino kiekis kraujyje maksimaliai padidėjo per pirmąsias gydymo savaites ir iki 28 ar 54 tyrimo savaitės tik šiek tiek sumažėjo. Vartojant olanzapino, prolaktino koncentracija kraujyje reikšmingai nesikeitė nuo pirmųjų iki paskutiniųjų tyrimo savaičių (žr. pav.).

1 tyime, po 6 savaites trukusio gydymo haloperidoliui ji pakėitus olanzapiunu, prolaktino koncentracija kraujyje išreikšmingai ( $p < 0,001$ ) sumažėjo. Ji labiau sumažėjo moterims, galbūt dėl to, kad joms haloperidolis buvo sukelęs didesnę hiperprolaktinemiją nei vyrams. Tyrimų rezultatai parodė, kad tiek risperidonas, tiek haloperidolis moterims prolaktino koncentraciją kraujyje padidina reikšmingai ( $p < 0,05$ ) labiau nei vyrams. Toks skirtumas išlieka net atsižvelgus į tai, kad moterims prieš pradedant gydyti minėtais vaistais būdingas didesnis bazinis prolaktino kiekis kraujyje. Tuo tarpu olanzapino poveikis prolaktino koncentracijai kraujyje buvo vienodai nereikšmingas tiek moterims, tiek vyrams.

## APIBENDRINIMAS

Apibendrindami tyrimų rezultatus galime daryti išvadą, kad klasikinis neuroleptikas haloperidolis vidutiniškai, o atipinis neuroleptikas risperidonas labai padidina prolaktino koncentraciją kraujyje. Jų sukeliamą hiperprolaktinemiją kelis kartus



**Pav. Prolaktino koncentracijos kraujyje vidurkių kitimai tyrimų metu**

viršija normalią prolaktino koncentraciją kraujyje ir yra didesnė moterims. Toks šių vaistų šalutinis poveikis pasireiškia net skiriant pacientams mažas ar vidutines gydomąsias vaistų dozes ir išlieka visą gydymo laikotarpį. Naujos kartos antipsichotikas olanzapinas turi minimalų poveikį prolaktino koncentracijai kraujyje. Jo sukeliamas vidutinis prolaktino kiekio padidėjimas neviršija normalios šio hormono koncentracijos plazmoje. Olanzapinas mažai veikia prolaktino koncentraciją visų amžiaus grupių vyrių ir moterų kraujyje. Šis poveikis prolaktino koncentracijai nepriklauso nuo vartojamos vaisto dozės ir gydymo trukmės. Todėl skiriant olanzapino vidutinėmis ar maksimaliomis dozėmis, reikalingomis gydomajam efektui pasiekti, galima išvengti hiperprolaktinemijos ir tokį ją lydinčių simptomų, kaip galaktorėja, krūtų pabrinkimas ir skausmingumas, menstruacino ciklo sutrikimai, amenorėja, libido sumažėjimas, impotencija.

Vartojant olanzapino sumažėja prolaktino koncentracija kraujyje tų pacientų, kuriems ji buvo pakilusi gydantis haloperidoliu. Tai leidžia vartoti olanzapino ir tais atvejais, kai siekiama sumažinti kitų neuroleptikų sukeltą hiperprolaktinemiją ir jos komplikacijas, neprarandant gydomojo poveikio.

**Parengė dr. D.Leskauskas  
Kauno medicinos universitetas**

## LITERATŪRA:

- Hammer M.B., Arana G.W. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients, Guidelines for avoidance and management // CNS Drugs. - 1998, vol. 10, p. 209-222.
- Casey D.E. Side effect profiles of new antipsychotic agents // J. Clin. Psychiatry. - 1996, vol. 57(Suppl. 11), p. 40-45.
- Bymaster F.P., Rasmussen K., Calligaro D.O. et al. In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: A novel, atypical antipsychotic drug // J. Clin. Psychiatry. - 1997, vol. 58 (Suppl. 10), p. 28-36.
- Tollefson G.D., Beasley C.M., Tran P.V. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial // Am. J. Psychiatry. - 1997, vol. 154, p. 457-465.
- Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // J. Clin. Psychopharmacol. - 1997, vol. 17, p. 407-418.
- Beasley C.M., Hamilton S.H., Crawford A.M. et al. Olanzapine versus haloperidol: Acute phase results of the International Double-Blind Olanzapine trial // Eur. Neuropsychopharmacol. - 1997, vol. 7, p. 125-137.
- Rowden C.R., Vnina S.I., Woestenborghs R. et al. Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion in vivo and in cultured pituitary cells in vitro // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1992, vol. 262, p. 699-706.
- Dickson R.A., Dalby J.T., Williams R., Edwards A.L. Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. - 1995, vol. 152, p. 1102-1103.
- Huang M.L., Van Peer A., Woestenborghs R. et al. Pharmacokinetics and drug disposition: Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects // Clin. Pharmacol. Ther. - 1993, vol. 54, p. 257-268.
- Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // J. Clin. Psychopharmacol. - 1999, vol. 19, p. 57-61.
- Shiwach R.S., Carmody T.J. Prolactogenic effects of risperidone in male patients - a preliminary study // Acta Psychiatr. Scand. - 1998, vol. 98, p. 81-83.
- Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol // Arch. Gen. Psychiatry. - 2000, vol. 57, p. 249-258.
- Kuruvilla A., Peedicayil J., Srikrishna G. et al. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: A comparison of males and females // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 1992, vol. 19, p. 603-606.
- Crawford A.M., Beasley C.M., Tollefson G.D. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations // Schizophr. Res. - 1997, vol. 26, p. 41-54.
- David S.R., Taylor C.C. et al. The Effects of Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol on Plasma Prolactin Levels in Patients with Schizophrenia // Clinical Therapeutics. - 2000, vol. 22, 9, p. 1085-1096.

## Depresija ir miego sutrikimai: selektyvus gydymas mirtazapinu (remeronu)

**Nemiga nustatoma, kai užmigimas pailgėja daugiau nei 30 min., miegama trumpiau kaip 6 val. bei jaučiamą poilsio stoka rytė. Tokios nemigos trukmė su visais išvardytais simptomais yra ilgesnė kaip 3 savaitės.**

Nemigos klinika turi savo dienos ir nakties simptomus: jeigu vakare sunku užmigti, vargina dažni prabudimai, ankstyvas nubudimas ir miegas nesuteikia poilsio jausmo, tai esant nemigai dėl depresijos dienos metu tėsiasi nuovargis, negalia be didesnio mieguistumo. Atsiranda dirglumas, sunkū susikaupinti, pablogėja atmintis ir asmuo negali užmigti net dienos metu.

Ryšys tarp depresijos ir miego pasireiškia keleriopai. 90 proc. atvejų nemiga yra ankstyvas depresijos požymis, nes apie 1 m. prieš depresijos kliniką pasireiškia ilgalaikės nemigos. Nemiga sergent depresija didina polinkį žudyties [1]. Bloga nuotaika ir nuovargio jausmas rytė yra bendras depresijos ir miego stokos požymis, o depresijos gydymo prognozė geresnė, jei miegas normalizuojamas. Dar daugiau, esant ryškiai depresijos klinikai, miego deprivacija kitą dieną po nemigos nakties labai pagerina savijautą.

Visi aprašytieji pastebėjimai paskatino depresijos ir miego nervinių (neuroanatominių, neurocheminių) mechanizmų tyrimus. Buvo nustatyta, kad miego prasmė yra smegenų veiklos normalizavimas, o miego struktūros ypatumai, matomi poligrafinio tyrimo metu, atspindi neurocheminius (neuromediatorinius) pakitimus smegenyse. Depresijos metu būna užmigimo bei miego palaikymo sutrikimų, tačiau svarbiausias simptomas yra miegas be poilsio jausmo.

Vienas iš svarbiausių faktorių, sukeliančių poilsio jausmą, yra miego vientisumas. Tik stabilus, nepertraukiamas būdravimo epizodų miegas atnaujina neurocheminių balansą ir taip pašalina smegenų nuovargį.

Gerai žinoma, kad miegas nėra vienalytis procesas, o susideda iš dviejų skirtingu fazių – lėtojo miego (LM) ir paradoksinio miego (PM). Jų esmė – skirtingu neuromediatorių sukelti nerviniai procesai, normalizuojantys smegenų veiklą. Per lėtojo miego fazę, kurios metu sulėtėja smegenų žievės veikla, nervų sistemos atnaujinimas vyksta per anabolinius, neurohormoninius ir energetinius procesus. Iš esmės šiuo metu nervų sistemoje didėja serotoninino sekrecija, kuri paskatina augimo hormono išsiskyrimą. Smegenų "dieninis nuovargis" mažėja, jei lėtojo miego fazė (jos 3 ir 4 stadijos) pirmoje nakties pusėje tėsiasi nors 100 min. Lėtasis miegas pailgėja ir sveikstant nuo depresijos. Jeigu LM nepailgėja ar nepasislenka į pirmuosius miego ciklus, atsiranda rekurentinės depresijos pavojus. Paradoksinio miego fazės metu vyksta kiti neurocheminiai procesai: noradrenerginės ir cholinerginės sistemos aktyvacija. PM fazės funkcija yra kitokia nei LM. PM metu vyksta nervinių laštelių ir sinapsių jaudrumo kitimai, imuninės sistemos stabilizavimas, informacijos apdorojimas, kuris pasireiškia kaip sapnai, susiję su pasąmonės "išvalymu". Tuo metu vyksta lyg savaiminė psychologinės gyvybos sistemos aktyvacija.

Nustatyta, kad LM ir PM ciklinė tvarka yra susijusi su fiziologine serotoninino (LM metu) ir noradrenalino (PM metu) pu-

siausvyra. Bet kurios iš šių dviejų sistemų silpnumas sukelia abiejų neuroaminų disbalansą, dėl to suaktyvėja cholinerginė sistema. Cholinerginės sistemos aktyvumo padidėjimas didina PM kiekį ir fazinį jo aktyvumą, kuris pasireiškia dideliu REM (greitai akių judesių, angl. *rapid eye movement*) tankiu. Kliniškai PM laiko poslinkiai miego metu sukelia sapnų pagausėjimo išpūdį ir nerimo jausmą.

PM ciklo kitimai, inversija nakties metu (t.y. postūmis į pirmąją nakties pusę), kai ilgas PM yra jau miego pradžioje, gali sukelti kitų biologinių parametrų pokyčių. Tokiu atveju gali atsirasti ir kūno temperatūros bei neurohormoninių (kortizolio perteklius) reguliacinių pakitimų, kadangi jie tamprai susiję su PM ritmu.

Miego ir depresijos nervinių mechanizmų bendrumas matomas kaip serotonerginės ir noradrenerginės sistemų disbalansas, neuromediatoriaus trūkumas arba sinapsių jautrumo pokyčiai. Miego ir depresijos nervinių mechanizmų bendrumas būna esant neuroaminų trūkumui (1 pav.).

### Serotonerginio deficitu sindromas

Lėtojo miego sutrikimai	5-HT (serotoninės)	Boga nuotaika Fobijos Nerimas Panika Obsesijos ir kompulsijos Mitybos sutrikimai Lytinės sferos sutrikimai Skausmo jutimo sutrikimai
-------------------------------	-----------------------	---

### Noradrenerginio deficitu sindromas

Paradoksinio miego sutrikimai	NA (noradrenalinės)	Démesio, susikaupimo, darbinės atminties sutrikimai Mąstymo lėtumas Prislėgtą nuotaika Psichomotorinis lėtumas Nuovargis
-------------------------------------	---------------------	---

### 1 pav. Miego ir depresijos nerviniai mechanizmai

Nuotaikos reguliavime dalyvauja daug neuromediatorių, tačiau serotoninino ir noradrenalino sistemos yra tamprai susijusios ir tarp jų yra nuolatinė pusiausvyra. Tokie depresijos lydimieji simptomai kaip svorio kritimas (>5 proc. per mėnesį), nemiga, psichomotorinis sujaudinimas, sumažėjusi geba galvoti ir sukaupti démesį, lytinės sferos ir valgymo sutrikimai atsiranda dėl skirtingu receptorų veiklos pakitimų. Taigi depresijos klinikos individualumas ir kurių nors aprašytų simptomų buvimas yra susijęs su neuromediatorių sistemų disbalanso pobūdžiu.

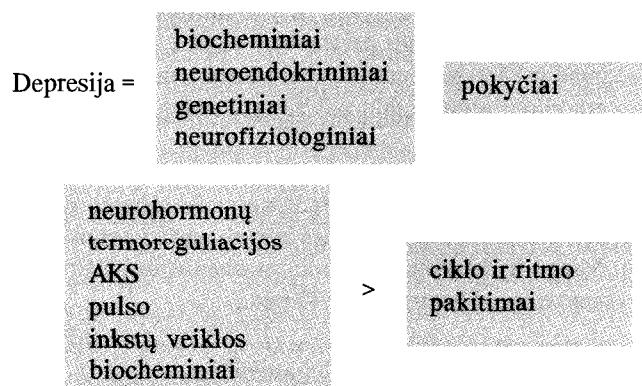
Serotoninino sekrecija į sinapsinių plyšių yra reguliuojama tiek savo presinapsiniu autoreceptorius, tiek noradrenerginio  $\alpha_2$  presinapsinio heteroreceptorius. Sutrikus šiemis reguliaciniams mechanizmams pasireiškia nemiga ir depresija. Subtilese-

# Psichofarmakologijos aktualijos

nuotaikos bei miego fazų reguliacija vykdoma per atskirus receptorių potipių, žinoma, poveikis priklauso nuo jų lokalizacijos vietas. 5-HT<sub>1</sub> tipo receptorių blokavimas sukelia nerima ir depresiją, o 5-HT<sub>2</sub> receptorių stimuliavimas sukelia nemigas. Yra žinoma, kad antidepresantai, blokuojantys 5-HT<sub>2</sub> receptorius (pvz., mirtazapinas, nefazodonas) gerina miegą.

Be to, 5-HT<sub>2</sub> receptorių stimuliavimas sukelia tam tikrus lytines sferos sutrikimus. Padidejės 5-HT<sub>3,5</sub> receptorių aktyvumas siejamas su mitybos sutrikimais.

Apskritai biologinis depresijos modelis apima ne tik neurocheminius, bet ir neuroendokrininius, neurofiziologinius pakitimus, kurie įgyja tam tikrų ciklo bei ritmo poslinkių (2 pav.) [2].



**2 pav. Depresijos biologinis modelis**

Endogeniniai neuroaminų pokyčiai depresijos metu veikia miego struktūrą.

Specifiniai požymiai, laikomi objektyviuoju depresijos biologiniu žymeniu, yra PM latentiškumo sutrumpėjimas (kliniškai dažnai lydinas anoreksijos), šalia kurio atsiranda PM cirkadinis postūmis – gausesni ir ilgesni PM epizodai pirmoje nakties pusėje, taip pat PM fazinės aktyvacijos padidėjimas. Kiti svarbūs miego struktūros pokyčiai yra trumpa pirmojo miego ciklo trukmė, LM sumažėjimas ar išnykimas, didelė miego fragmentacija dėl visų stadijų nestabilumo.

Stebint miego struktūrą depresijos metu biologinis žymuo įgyja specifinį vaidmenį. Esant trumpai PM latencijai, psichoterapinis gydymas neveikia. Taigi esant miego sutrikimams kartu su depresija, tikslinė pradėti gydyti antidepresantais. Ilgalaičius benzodiazepinų vartojimas, kartais didinant jų dozes (iki pripratimo ir intoksikacijos) ne tik nepagydo depresijos, bet ir iškreipia miego struktūrą.

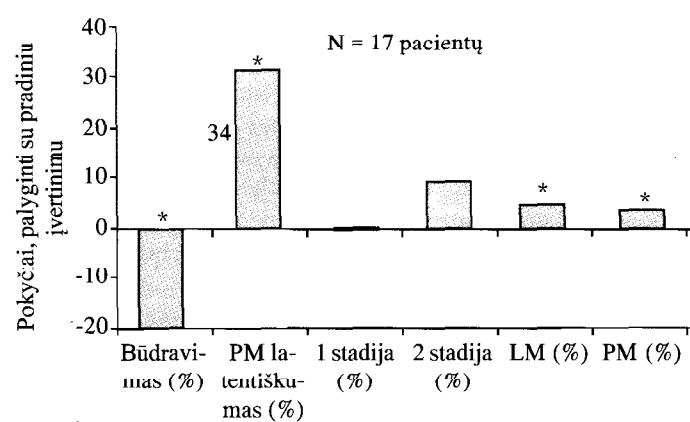
Žinoma, kad skirtingi antidepresantai nevienodai veikia miego struktūrą; skiriasi jų poveikis miego efektyvumui (žr. lentelę).

Depresijos pasveikimo prognozė bus daug palankesnė, jei gydysime antidepresantu, teigiamai veikiančiu miego struktūrą ir normalizuojančiu esminius biologinius parametrus. Atlirkus polisomnografinius tyrimus paaškėjo, kad mirtazapino mie-

**Lentelė. Antidepresantų poveikis miego struktūrai**

	PM laikas	PM latentiškumas	Miego efektyvumas
TCA (tricikliai antidepresantai)	↓	↑	↓ ar ↑
MAOI (monoamino oksidazės inhibitoriai)	↓	↑	↓
SSRI (selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai)	↓	↑	↓
SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai)	↓	↑	↓
nefazodonas	↑	↑	↑
<b>mirtazapinas</b>	↑	↑	↑

gą gerinantis poveikis pasiekiamas per kelias gydymo dienas (2-5 d.), užregistruojami objektyvūs miego struktūros kitimai: PM latentiškumo pailgėjimas, LM ir PM trukmės pailgėjimas (3 pav.).



\* p < 0,05  
Schittecatte data on file, 2000

**3 pav. Remerono poveikis depresija sergančių pacientų miego struktūrai**

Isš skirtinis remerono poveikis miegui yra tas, kad jis bene vienintelis iš antidepresantų prailgina LM fazę ir taip sugrąžina poilsio jausmą po miego. Efektyvi remerono dozė yra 15-45 mg per dieną, vartojant vieną kartą per parą, vakare. Gydant mirtazapinu sutrumpėja užmigimo laikas, prailgėja bendra miego trukmė, sumažėja naktinių prabudimų skaičius.

Per savaitę remeronas pakeičia ne tik miego struktūrą, sukeldamas poilsio jausmą, bet panaikina ir esamus endokrininius pakitimus – kortizolio apykaitos disbalansą [3].

**Prof. V.Liesienė**

## LITERATŪRA:

- Wasserman D. (Ed). Suicide: an unnecessary death. Martin Dunitz Ltd, London. – 2001, pp. 250.
- Stahl S.M. Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. – 2000.
- Schule C., Baghai Th., Zwanzger P., Rupprecht R. Attenuation of HPA axis hyperactivity and simultaneous clinical deterioration in a depressed patient treated with mirtazapine // World J. Biol. Psychiatry. – 2001, 2, p. 103-105.

# Spitominas (bušpironas) – anksiolitikas, nesukeliantis priklausomybės

**Spitomino veiklioji medžiaga bušpironas yra pirmasis ir iki šiol vienintelis naujos kartos nerimą gydantis vaistas.**

Bušpirono nerimą mažinantis poveikis yra lygiavertis benzodiazepinų poveikiui, tačiau jo farmakologinės savybės kitokios, veikimo mechanizmas užtikrina naujo tipo veiksmingumą (žr. 1 lentelę). Kitaip tariant, stiprus bušpirono nerimą malšinantis poveikis pasiekiamas taip, kad vartojant šio vaisto nenukenčia budumas, kognityvinės bei psichomotorinės funkcijos.

Bušpironas nesukelia priklausomybės; staiga nutraukus vaisto vartojimą neišsvysto nutraukimo sindromas. Tad bušpironas yra vienintelis anksioselektyvus nerimą malšinantis medikamentas, kuris ypač tinkta nuo nerimo kenčiančių aktyviai gyvenančių ligonių ilgalaikiams gydymui.

Naujausi genetiniai tyrimai bei nerimo sindromo ir kitų emocijų sutrikimų dinamikos analizė rodo, kad šios ligų grupės yra glaudžiai susijusios. Kadangi simptomai yra panašūs, greitai progresuojantys, padidėjo anksti pradėto ilgalaikio gydymo, skirto nerimo simptomams šalinti, reikšmė. Todėl atsirado tokiai anksiolitikų, kurie būtų efektyvūs, ilgo vartojimo metu nesukeltų nepageidaujamų poveikių, teigiamai veiktų emocijnę bei kognityvinę sferą, poreikis. Spitominas (bušpironas) atitinka šiuos modernios medicinos reikalavimus. Bušpironas – tai azapironų klasės anksiolitikas, kuris skiriiasi nuo benzodiazepinų tiek struktūra, tiek farmakologiskai, tačiau nerimą mažinantį jo poveikis yra lygiavertis benzodiazepinams. Bušpironas nepasižymi stipriu sedaciniu poveikiu.

Vartojant bušpirono, nenukenčia psichomotorika, budumas bei kognityvinė funkcija. Bušpironui nebūdinga sąveika su alkoholiu.

## I lentelė. Klinikiniai bušpirono ir benzodiazepinų skirtumai

Savybės	Bušpironas	Benzodiazepinai
Greitas poveikis nerimui	0	+
Greitas poveikis psichozei ar sujaudinimui	0	+
Traukulius slopinantis poveikis	0	+
Tolydžio stiprėjantis poveikis nerimo simptomams	+	+
Antidepresinis poveikis	+	0 (išskyrus alprazolamą)
Greitas poveikis panikai	0	Alprazolamas
Sustiprina SSRI (selektiviuju serotonino reabsorbkcijos inhibitorių) poveikį gydant OKS (obsesinių-kompulsinių sutrikimų)	+	0
Sedacija	0	+
Sustiprina alkoholio poveikį	0	+
Euforiją sukeliančios poveikis	0	+
Priklausomybės pavojus	0	+
Sumažina benzodiazepinų abstinencijos simptomus	0	+
Injekcinė forma	0	+

Nors tikslus bušpirono anksiolitinio poveikio mechanizmas nežinomas, tačiau aišku, kad pirminis farmakologinis poveikis – per centrinės serotonerginės sistemos. Bušpironui būdingas presinapsinis ir postsinapsinis jungimasis prie serotoninino (5-HT1A) recepto-

rių smegenyse. *Raphe dorsalis* presinapsinius receptorius bušpironas veikia kaip 5HT1A agonistas. *Hippocampus* postinapsinius receptorius jis veikia kaip dalinis 5HT1A agonistas. Bušpironui būdingas presinapsinis jungimasis prie dofamino D2 receptorų. Skirtingai nei benzodiazepinai, bušpironas neveikia gama amino sviesto rūgštės – GABA (angl. *gamma-amino-butyric acid*) ir benzodiazepinų komplekso.

Bušpironas (spitominas/Spitomin) gerai absorbuojamas vartojant *per os*, jo kinetika linijinė. Pusinės eliminacijos laikas – 2-11 val. Farmakokinetinės savybės nuo paciento amžiaus nepriklauso. Eliminacija lėtesnė pacientams, sergantiems kepenų ciroze, taip pat galbūt pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu.

## TERAPINIS EFEKTYVUMAS

Dvigubai aklų, paralelinių grupių tyrimų su atsitiktinu būdu atrinktais pacientais, lyginusiu bušpirono ir benzodiazepinų bei placebo efektyvumą, rezultatai parodyti 2 lentelėje.

Terapinis spitomino efektyvumas ekvivalentiškas benzodiazepinų efektyvumui. Preparato poveikio pradžia laipsniška, poveikis prasideda po 1-4 savaičių – vėliau nei vartojant benzodiazepinų. Bušpironas efektyviai mažina psichinius nerimo simptomus: įtampa, baimę, nemigą, dėmesio koncentracijos sutrikimą, depresinę nuotaiką.

Bušpironas taip pat efektyviai mažina ir somatininius nerimo simptomus: motorinius, sensorinius, širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo, virškinamojo trakto, urogenitalinius, vegetaciinius.

Vartojant spitomino psichiniai nerimo simptomai prasideda mažėti anksčiau už somatininius: jau po pirmosios gydymo savaitės.

Nustatyta, kad bušpironas efektyvesnis pacientams, prieš tai nė vartojusiems benzodiazepinų.

Dažniausios spitomino indikacijos: generalizuoto nerimo sutrikimas; mišrus depresijos ir nerimo sutrikimas; reaktyvinės būsenos; nerimas sergant somatinėmis ligomis; premenstruacinis sindromas.

## Antidepresinės bušpirono savybės

5 placebo kontroliuotų tyrimų analizė parodė, kad bušpironas (15-90 mg/p.), skirtas didžiaja depresija sergantiems pacientams (benzodiazepinų skaičius – 382), labai sumažino ne tik nerimo simptomus, bet taip pat stipriai sumažino depresijos simptomus: bušpirono grupėje Hamiltono depresijos vertinimo skalės – HAMD (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*) balai sumažėjo 38 proc., o placebo grupėje – tik 24 proc. Pagal HAMD labai mažėjo kardinaliniai depresijos simptomai: depresinė nuotaika, kaltės jausmas, anergija, paros nuotaikos svyravimai.

6 klinikinių tyrimų rezultatai (427 pacientai, sergantys generalizuoto nerimo sutrikimu ir gydyti bušpironu, 10-60 mg/p.) parodė, kad bušpironas veiksmingai sumažino visus nerimo simptomus: psichiniai nerimo simptomai pradėjo mažėti anksčiau – po savaitės, somatininiai simptomai – po 2-3 savaičių.

Klinikinių tyrimų metu bušpironas nesukélé jokių reikšmingų šalutinių poveikių.

## Bušpironas ir priklausomybė nuo alkoholio

5 dvigubai aklų, placebo kontroliuotų tyrimų duomenys parodė, kad bušpirono vartojantys pacientai ilgesnį laiką nevarstojo

# Psichofarmakologijos aktualijos

## 2 lentelė. Bušpirono ir benzodiazepinų palyginimas

Šaltinis	Pacientų skaicius	Dozė (mg/p.)	Trukmė (sav.)	Pradiniai HAM-A – (angl. <i>Hamilton Anxiety Scale</i> ) Hamil- tono nerimo skalės rezultatai	Efektyvumas	
					HAM-A balų sumažėjimas procentais	Bendras efektyvumas
Lyginimas su alprazolamu (A), Dimitriou ir kt.	30	B (bušpi- rono) 15-25	4	26,2	45	B=A
	30	A 1,5-2,5		25,9	43	
Lyginimas su bromazepamu (Br), Sacchetti ir kt.	56	B 15-30	4	29,7	55	B=Br
	53	Br 9-18		30,7	46	
Lyginimas su klorazepatu (K), Goldberg ir Finnerty	98	B 16	4	24,3	37	B=K
	31	K 20,4		25,6	29	
Lyginimas su diazepamu (D), Cohn ir Rickels	92	B 10-60	4	26,0	57	B=D>Pla
	85	D 10-60		26,0	57	
	74	Pla (placebas)		25,8	35	
Feighner ir kt.	77	B 10-50	5	26,4	39	B=D
	23	D 10-50		27,1	38	
Lyginimas su lorazepamu (L), Sacchetti ir kt.	58	B 15-30	4	30,7	60	B=L
	55	L 3-6		32,2	59	
Lyginimas su oksazepamu (O), Strand ir kt.	100	B 15-30	6	23,9	56	B=O
	106	O 30-60		23,8	52	

alkoholio nei placebo vartojujos grupės pacientai; bendras suvaroto alkoholio kiekis bušpirono grupėje buvo mažesnis nei placebo grupėje.

miegistumas (10 proc.), pykinimas (8 proc.), galvos skausmas (6 proc.), nervingumas (5 proc.), nemiga (3 proc.), nuovargis (4 proc.), burnos džiūvimas (3 proc.), sujaudinimas (2 proc.).

### Bušpironas ir panika

Bušpirono veiksmingumas gydant panikos sutrikimą nedidelis, du palyginamieji 8 sav. trukmės tyrimai parodė, kad bušpironas (57-61 mg/p.), skirtingai nei alprazolamas (vidutinė dozė 5,2 mg) ir imipraminas (vidutinė dozė 292 mg), panikos priepuolius retino panašiai kaip placebas.

### Bušpironas ir rūkymas

Preliminarūs tyrimai rodo, kad bušpironas efektyvus nikotino absinčijos simptomams mažinti ir nerūkymo laikotarpiui prailginti tik taip atvejais, kai pacientų nerimas buna didelis.

### Depresijos ir socialinės fobijos gydymo augmentacija (sustiprinimas)

Bušpirono 30-90 mg/p. buvo papildomai paskirta pacientams, sergantiems didžiaja depresija ir gydomiems SSRI (fluoksetinu, paroksetinu, fluvoksaminu, citalopramu), kai anksčiau skirtų vaistų poveikis buvo nepakankamas: Bendro klinikinio vertinimo – CGI (angl. *Clinical Global Impression*) skalės rezultatas sumažėjo 2-3 balais. Bušpironas (30-60 mg/p.), papildomai paskirtas socialine fobia sergantiems ir SSRI gydomiems pacientams, pacientų būklę taip pat pagerino: CGI skalės rezultatai sumažėjo 2-3 balais.

### Nepageidaujami bušpirono poveikiai

17 klinikinių tyrimų (iš viso tirti 477 pacientai, vartojo bušpirono, ir 464, vartojo placebo) rezultatai parodė, kad dažniausiai pasitaikė šiu šalutinių bušpirono poveikių: galvos svaigimas (12 proc.),

## BUŠPIRONO DOZAVIMAS IR VARTOJIMAS

Rekomenduojama pradinė dozė yra 15 mg/p., padalinta į 2 dalis. Dozė turi būti padidinama iki 30 mg/p. (dozė didinti po 5-10 mg kas 3 dienas). Rekomenduojama paros dozė Didžiojoje Britanijoje – 45 mg, JAV – 60 mg. Dozė koreguotina pacientams, kurių kepenys ir inkstai pažeisti.

### KĄ SVARBU PRISIMINTI APIE BUŠPIRONĄ

- Tai kol kas vienintelis nebenzodiazepininis naujos kartos anksiolitikas, nesukeliantis priklausomybės. Staiga nutraukus jo vartojimą, nutraukimo sindromo nebūna.

- Bušpironas toks pat veiksminges kaip benzodiazepinai, tačiau sukelia mažiau šalutinių poveikių, netrikdo atminties bei nesukelia kitų kognityvinės funkcijos sutrikimų.

- Bušpironas pradeda veikti iš léto, jo poveikis pasireiškia vartojant vaisto reguliariai keletą savaičių, taigi jis netinka panikos sutrikimui gydyti bei kitais atvejais, kai reikalingas staigus anksiolitinis poveikis. Pirmąsias gydymo bušpironu savaites galiama kartu skirti benzodiazepininių anksiolitikų.

- Tai idealus vaistas létiniams nerimo sutrikimams gydyti.
- Bušpironas pasižymi antidepresiniu poveikiu.
- Bušpironui nebūdinga sąveika su alkoholiu.

Parengė gyd. D.Deltuvienė  
Medicinos centras "Neuromeda"

### LITERATŪRA:

- Janicak P.G. Principles and practice of psychopharmacotherapy. – Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p. 483-525.
- Bazire S. Psychotropic drug directory. – 1999.
- Shilon R., Nutt D., Weizman A. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. – 1999.
- Blier L.I. International symposium on serotonin. – 1992.

## Reboksetinas: noradrenerginė alternatyva

Toliau tēsiame pažintį su selektyviuoju noradrenalinio reabsorbcijos inhibitoriumi (SNRI) reboksetinu (*Edronax®*). Straipsnyje lyginamas jo veiksmingumas su kitais antidepresantais, toleravimas, vartojimas deriniuose bei ilgalaikio gydymo galimybės.

### PREPARATO VEIKSMINGUMAS

Bendra tyrimų analizė parodė, kad reboksetinas yra toks pat veiksmingesnės kaip imipraminas (HAMD – angl. *Hamilton Depression Rating Scale* bendra balų suma jais gydant sumažėja panašiai), o gydant sunkia depresija sergančius pacientus statistiškai daug veiksmingesnis už fluoksetiną.

Tai atitinka paplitusią nuomonę, kad antidepresantai, turintys noradrenerginę komponentą, gali būti veiksmingesni gydant pacientus, kuriems pasireiškia sunkesni simptomai.

JAV atliktame tyrime reboksetinas buvo lyginamas su paroksetinu. Pacientai (18–65 m.), sergantys didžiaja depresija, dalyvavo 8 savaičių dvigubai aklame tyrime. Jie vartojo reboksetino (8–10 mg/p.), placebo ar paroksetino (20–40 mg/p.). Vaistų veiksmingumas vertintas pagal Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalę (angl. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* – MADRS). Abu preparatai nuo tyrimo pradžios iki 56 gydymo dienos labai sumažino bendrą MADRS balų sumą, palyginti su placebo grupe (žr. pav.).

56-ają tyrimo dieną 53,4 proc. pacientų, vartojuis reboksetino, gydymas buvo įvertintas kaip veiksmingesnis (MADRS bendra balų suma sumažėjo 50 proc.), palyginti su 45,2 proc. placebo grupės pacientų ir su 61,6 proc. vartojuis paroksetino.

Tyrimų ir klinikinėje praktikoje nustatyta, kad reboksetinas ne tik veiksmingai gydo pagrindinius depresijos

simptomus (depresinę nuotaiką, energijos, motyvacijos ir interesų trūkumą), bet daro tai nedidindamas nerimo, ažitacijos ir suicidinių tendencijų.

“Pacientus, sergančius depresija, dažnai vargina ažitacija ir nerimas, kaip vieni iš esminių ligos simptomų ar kaip psichofarmakologinio gydymo rezultatas, – teigia St. Stahl. Abiem šiems simptomams šalinti yra veiksmingesnis SNRI reboksetinas, pasižymintis geru toleravimu.”

Pagrindinis artimiausias depresijos gydymo uždavinys visada yra suicido rizikos mažinimas. Daugelis trumpalaikių, dvigubai aklų tyrimų su 785 atsitiktiniu būdu atrinktais pacientais, sirkusiais depresija, parodė, kad reboksetinas pagerina nuotaiką ir sumažina suicidines tendencijas.

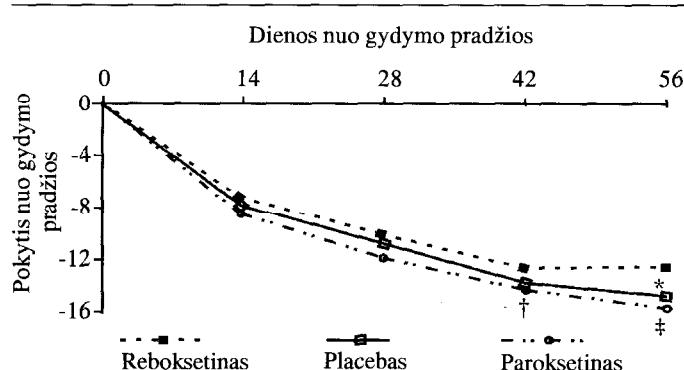
Nustatyta, kad depresinė pacientų nuotaiką ir suicidines tendencijas reboksetinas labai sumažina pradedant jau antrają gydymo savaitę.

### ANTIDEPRESANTO TOLERAVIMAS

Tai yra lemiamas veiksnyς parenkant depresijos gydymo būdą. Reboksetino toleravimas, palyginti su placebo, imipraminu, dezipraminu ir fluoksetinu, buvo vertintas skirtiant jų daugiau nei 2600 pacientų (Mucci, 1997). Paaiškėjo, kad reboksetinas praktiškai nesąveikauja su daugeliu centrinės ir periferinės nervų sistemos receptoriu, išskaitant  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ir  $\beta$  adrenoreceptorius, H1 histaminerginius bei muskarininius cholinerginius receptorius. Todėl jis sukelia mažiau nepageidaujamų poveikių, palyginti su TCA. Dauguma nepageidaujamų reboksetino poveikių yra vidutinio intensyvumo ir pacientų, dėl jų nepabaigusio gydymo, dalis panaši į placebo grupės. Dažniausiai simptomai (sujaudinimas, dirglumas, nerimas, virškinimo sutrikimai) linkę pasireikšti ankstyvoje gydymo fazėje ir vėliau – mažėti. Reboksetinas nėra kardiotoksiškas, jis nesusijęs su traukulinio aktyvumo padidėjimu ir ortostazine hipotenzija.

Reboksetinas buvo taip pat geriau toleruojamas nei paroksetinas. Apie nepageidaujamus poveikius pranešė 87,2 proc. tirtų pacientų, gydytų reboksetinu, palyginti su 91,5 proc. paroksetinu gydytų pacientų ir 79,8 proc. pacientų, vartojuis placebo.

Mėginant dar sumažinti reboksetino nepageidaujamų poveikių, turi būti titruojama dozė. Viename tyrime į reboksetino grupę atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai vartoję 4 mg/p. vaisto pirmąją savaitę, prieš padidinant dozę iki optimalios 8 mg/p. ar iki 10 mg/p. dozės (jei tai atrodė reikalinga tyrejui) antrąją savaitę. Šio tyrimo metu gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų poveikių procentas per pirmąją savaitę reboksetino grupėje buvo daug mažesnis (1,2 proc.) nei kitų dviejų JAV atliktų tyrimų metu be dozės titravimo (5,9 proc.). Kai buvo laikomasi dozės didinimo kas savaitę strategijos, bendras nepageidaujamų poveikių skaičius ir sunkumas buvo mažesni bei greitai išnykdavo.



\* p=0,016 reboksetinas, palyginti su placebo,

† p=0,03 paroksetinas, palyginti su placebo,

‡ p=0,001 paroksetinas, palyginti su placebo.

**Pav. Vidutiniai MADRS balų sumos pokyčiai, palyginti su pradine būkle, didžiaja depresija sirkusius pacientus gydant reboksetinu, placebo ar paroksetinu**

# Psichofarmakologijos aktualijos

Gyvybiškai svarbūs dalykai yra pacientų supažindinimas su šalutiniais poveikiais (dažnai juos tenka nedelsiant aptarti), pvz., pasunkėjusių šlapinimusi ar jo susilaikymu, kaip kartais pasitaiko pacientams vyrams, vartojantiems reboksetino. Papildomai paskyrus  $\alpha$ 1a-receptorių antagonistu tamsulosino, sumažėja ir pasunkėjusio šlapinimosi, ir šlapimo susilaikymo simptomai, susiję su gydymu reboksetinu.

## DERINIAI

Paskutiniu metu teigama, kad ilgas SSRI skyrimas yra laipsniško NA (noradrenerginių) neuronų aktyvumo mažėjimo pilkuosiuose smegenų branduoliuose priežastis, tai lygiagrečiai létina antidepresantų veikimo pradžią pacientams, sergantiems didžiąja depresija ar panikos sutrikimu (Szabo ir aut. 1999, 2000). Taigi antidepresantai, "selektyvūs" vienai sistemai, gali sukelti permainų kitoje neuronų sistemoje, o tai siejasi su terapiniu ar nepageidaujamu poveikių profiliu.

Vis dėlto kol kas manoma, kad SSRI ir SNRI daro įtaką depresijai lygiagrečiai, nepriklausomais keliais.

Tiriant vaisto poveikio pasireiškimo greitį buvo atlikti bandymai su gyvūnais duodant reboksetino, sertralino ar jų derinio. Rezultatai parodė, kad gaunamas daug greitesnis poveikis duodant abiejų preparatų kartu nei kiekvieno jų atskirai (Harkin ir aut., 1999).

Kadangi santykinių didelei (20-45 proc.) pacientų, sergančių didžiąja depresija, daliai nepakankama pradinio gydymo SSRI, bandyta taikyti derinius su SNRI.

6 savaičių atviras tyrimas su 24 suaugusiais pacientais, kurie nepasiekė remisijos gydant adekvacia SSRI doze mažiausiai 4 savaites, buvo gydomi reboksetinu, 4 mg/p., antrą savaitę dozė didinant iki 8 mg/p., kartu su anksčiau vartotu SSRI. Iš SSRI grupės vartoti: paroksetinas (20-40 mg/p.), sertralinės (50-100 mg/p.), fluoksetinas (20 mg/p.) arba citalopramas (20-40 mg/p.). Veiksmingumas vertintas naudojant MADRS. Gautais duomenimis, iš 20 pacientų, kurie baigė tyrimą (tie, kuriems šeštają gydymo savaitę bendra MADRS balų suma sumažėjo nuo 24 iki 15), devyni pasiekė remisiją (jų MADRS balų suma buvo mažiau 10).

Reboksetino ir SSRI derinys pasirodė veiksminges ir gerai toleruojančios tuo atveju, kai pacientai buvo rezistentiški gydymui SSRI.

## ILGALAIKIO GYDYS GALIMYBĖS

Kadangi didžioji depresija – létinė būsena, linkusi pasikartoti, todėl sékmės raktas yra "ištikimybė" gydymui, o ankstyvas vaistų vartojimo nutraukimas pranašauja ankstyvą atkrytį net iki 50 proc. pacientų.

Depresiniams sutrikimui progresuojant, kartoja vis sun-

kesni, ilgesnės trukmės ir mažiau pasiduodantys gydymui epizodai, bloginantys gyvenimo kokybę. Tiksliausias depresijos pasikartojimo pranašas – anksčiau patirtų depresijos epizodų skaičius. 15 metų vykdomo Bendro depresijų tyrimo (CDS) duomenimis, vidutinis laiko tarpas nuo būklės pagerėjimo po pradinio depresinio epizodo iki kito pasikartojimo ("gerasis laikotarpis") buvo vidutiniškai 20 mén. Apskaičiuota, kad depresijos pasikartojimo tikimybė yra 80 proc. Faktoriai, lemiantys tokį didelį pasikartojimo procentą, yra menkas ligos supratimas, liekamieji simptomių ir psichosocialinės problemos.

Ankstį pradėjus veiksmingai gydyti, poveikis išlieka pakankamai ilgą laikotarpį. Profilaktinis antidepresantų vartojimas sumažina depresijos pasikartojimų riziką. Reboksetinas pasirodė veiksminges ir gerai toleruojančios atliekant 1 metų trukmės tyrimą su pacientais, kuriems pasikartojo didžioji depresija. Tyime dalyvavo 283 pacientai, 90,8 proc. jų siigo vidutinė ar sunkia depresija. Reboksetinas siejosi su labai sumažėjusių atkrytių skaičiumi, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 22 proc. ir 56 proc.). Pasikartojojimai taip pat buvo retesni pacientams, vartojusiems preparato (depresija nepasikartojo 88 proc. pacientų, gydytų reboksetinu, ir 59 proc. gydytų placebo). Dar daugiau, 78 proc. pacientų, vartojusių reboksetino, išliko remisija, palyginti su 45 proc. placebo grupėje. Reikšminga, kad reboksetinas per visą ilgą gydymo laikotarpį buvo gerai toleruojančias.

Svorio didėjimas yra vienas iš didžiausių antidepresantų trūkumų, nepalankiai veikiantis norą gydytis bei sukeliantis papildomų sveikatos sutrikimų. Buvo tirtas ilgalaičio gydymo reboksetinu poveikis svorio kitimui. Ilgalaičio gydymo metu nei gydant reboksetinu, nei placebo nebuvo pastebėta reikšmingų vidutinio kūno svorio ar kūno masės indekso (KMI) pasikeitimų.

## APIBENDRINIMAS

Reboksetinas pasirodė ne mažiau veiksminges gydant suaugusių didžiosios depresijos sutrikimą nei placebas, TCA, imipraminas ir dezipraminas bei SSRI fluoksetinas, o paskutiniaisiais duomenimis – ir paroksetinas. Vaistas iš esmės buvo gerai toleruojančios. Preparato toleravimą padėjo pagerinti dozės titravimo metodas. Taip pat reboksetinas įrodė veiksmingumą ir gerą toleravimą ilgalaikio gydymo metu, be aiškaus poveikio kūno masei ar kognityviniams ir psichomotoriniams procesams.

Vaisto gali būti skiriama gydant atsparias bei sunkias depresijas ir vartojant kaip monoterapiją, ir derinant su SSRI.

Parengė gyd. V.Steiblienė  
Žiegždrių psichiatrijos ligoninė

## LITERATŪRA:

1. Szabo S.T., Blier P. Effect of the SNRI reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons // European Journal of Neuroscience. - 2001, vol. 13, p. 1-14.
2. Fava M. Davidson K. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression // Psychiatr. Clin. North. Am. - 1999, p. 179-200.
3. Montgomery S.A. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient // J.Psychopharmacology. - 1997, vol. 11, Suppl. 4, p. S9-S15.
4. Kasper S. Reboxetine: the Evidence and the Myths // Reboxetine in the Treatment of Depression: Getting Patients Well. - Malta, March 30-31, 2001.
5. Massana J. Reboxetine: The Noradrenergic Alternative // Reboxetine in the Treatment of Depression: Getting Patients Well. - Malta, March 30-31, 2001.
6. Frazer A. Noradrenaline in the New millennium: The Latest Preclinical Findings // Reboxetine in the Treatment of Depression: Getting Patients Well. - Malta, March 30-31, 2001.

## Nemigos rūšys ir zolpidemo (stilnokso) pritaikymas jų korekcijai

**Miegas, kaip ir paauglystė arba senatvė, keičia ne vieno organo veiklą, o turi įtaką visam organizmui visose gyvenimo fazėse. Nuo vaikystės iki gilių senatvės miegas nuolat kinta.**

Nemiga gali atsirasti įvairiame amžiuje, ir jos priežastys bus skirtingos. Senant nervų sistemoje atsirandantys pokyčiai apima cirkadinio miego ritmo kitimus. Miego ir budrumo kaita būna vienfazė ir pasireiškia kaip naktis ir diena tik subrendus nervų sistemai. Vaikystėje dar esantys ultradiniai (trumpesni nei 4-6 val.) miego ir budrumo ritmai yra embrioninių nervų sistemas poilsio-aktyvumo ritminių procesų liekana. Jie pasireiškia nevienodai, tai lemia individualų poreikių atsigulti vienu ar kitu laiku bei pamiegoti dienos metu. Vaikystėje ir paauglystėje miegą labiausiai trikdo specifiniai nervų sistemos sutrikimai, aktyvėjantys miego metu. Vieni iš dažniausių 6-7 m. amžiuje yra epilepsijos priepluoliai miego metu (ypač pirminiai generalizuoti ir idiopatiniai daliniai, pvz., Rolando epilepsija), kvėpavimo sutrikimai miego metu ir parasomnijos. Parasomnijos pasireiškia tiek lėto miego fazėje (LM) (pirmojoje nakties pusėje – somnambulizmas), tiek viso miego metu – enurezė. Rečiau parasomnijos vaikams pasireiškia paradoksinio miego metu.

Suaugusių asmenų miegas dažniausiai kenčia dėl dirbtinės (priverstinės) jo kaitos. Tai nepastovus atsigulimo laikas, pamaininis ar naktinis darbas, laiko zonas pakeitimai dėl greitų skrydžių į Rytus ar Vakarus. Šio, darbingiausio kontingento – 30-50 m. amžiaus žmonių, – miegas yra labiausiai trikdomas fizinių ir psichinių apkrovų, atsiranda trumpalaikių nemigų, sukeliančių stresą dėl poilsio stokos ir darbingumo kokybės. Tokiais atvejais neretai dėl baimės blogai išsimiegoti sukeliamos antrinės nemigos, tokios kaip miego suvokimo sutrikimai ir psichologinės nemigos. Dalis nemigos atvejų atsiranda kaip nesugebėjimas prisitaikyti prie naujo miego ir budrumo ritmo. Tai adaptacijos sutrikimai, lydimi vegetacinės reguliacijos sutrikimui bei nerimo ir depresijos.

Brandaus amžiaus asmenims, t.y. po 55-60 m., ypač vyrams, miegas yra sutrikuomas kvėpavimo sutrikimų miego metu dėl antsvorio, hipertonus ligos. Šiame amžiuje pagrindinės nemigos priežastys yra tiek somatinės ligos, tiek psichikos ligos.

Po 60-65 m. miego kokybė keičiasi dėl neurocheminių nervų sistemos kitimų, nulemtų amžiaus. Užmigimo laikas ankstyvėja (reikia anksčiau eiti gulti), sutrinka miego vientisumas. Nemigos šiame amžiuje dažnai atsiranda dėl neurodegeneracinių ir kraujotakos sutrikimų. Literatūroje aprašoma, kad prabudimų skaičius koreliuoja su smegenų perfuzijos kitimu miegant. Mažėjant neurosubstratui ir silpnėjant nervinio impulso perdavimui atsiranda nervo ir raumens impulso perdavimo sutrikimų, kurie sukelia spontaninius motorinius simptomus (judesius), trukdančius užmigimą ir miego palaikymą. Šiame amžiuje vyrauja miego sutrikimai dėl neramių kojų sindromo, periodinių kojų judesiuų miego metu. Jų priežastys dažnai būna keleriopos

– periferinės, dėl polineuropatijos, ir antrinės, dėl degeneracių ligų: Parkinsono ligos ir kt. Neuromotorinių sutrikimų miego metu būna 5 proc. apie 30 m. amžiaus asmenų ir didėja iki 90 proc. 50-60 m. amžiuje. Periodiniai kojų judesiai ir paradoskinio miego elgesiniai sutrikimai (su agresija miego antrojoje pusėje) vyresniems nei 65 m. amžiaus žmonėms sudaro 50 proc. miego sutrikimų priežasčių.

Iš viso atsiskirtinės nemigos pasitaiko 2/3 gyventojų, tačiau epidemiologiniai įvairių šalių tyrimai rodo, kad dėl nuolatinės nemigos kenčia apie 30 proc. gyventojų.

### Miego sutrikimai, sukeliančių nemigą

#### Praeinantys (kelios naktys)

- situacinis stresas,
- laiko juostos pakeitimas,
- pamaininės darbas ar slenkantis grafikas.

#### Trumpalaikiai (1-3 savaitės)

- medicininės ar psichologinės priežastys,
- pasikartojantys stresai.

#### Ilgalaikiai-lėtiniai (> 1 mén.)

- psichofiziologinė nemiga,
- neadekvati miego higiena,
- nemiga dėl nerimo ar depresijos,
- miego apnėjos sindromas,
- medikamentų ar alkoholio sukeliamą nemigą,
- miego ritmo pakitimai,
- periodiniai kojų judesiai,
- fibromiozito sindromas.

### Nemiga ir nervų ligos

- degeneracinių galvos smegenų ligos,
- demencijos,
- Parkinsono liga,
- letalų šeiminė nemiga,
- miego epilepsijos formos,
- naktinės migrenos.

### Nemiga ir somatinės ligos

- naktinė stenokardija,
- lėtinės obstrukcinės plaučių ligos,
- naktiniai bronchinės astmos priepluoliai,
- gastroezofaginis refluksas miegant,
- opinė liga (peptinės opos),
- fibromialgijos sindromas,
- infekcinė miego liga.

Nemiga, kad ir kokios jos priežastys, yra didelis rizikos veiksnys, bloginantis daugelio ligų eigą. Riziką didina lėtinis nuovargis po nemigos naktį, psichikos sutrikimai, pripratimas prie vaistų arba intoksikacija, organizmo atsparumo ligoms sumažėjimas dėl imuninės sistemos susilpnėjimo ilgesnės nemigos metu.

# Psichofarmakologijos aktualijos

Norint išvengti nemigos pasekmių pirmiausia svarbu nu statyti jos priežastį, trukmę, sutrikimo tipą. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad nemigos medicininis gydymas yra efektyvus tik 26,5 proc. atvejų, kiti yra gydomi neselektyviai, o apie 35,7 proc. ligonių gydos patys (Stanfordo universiteto tyrimo centro duomenys, 2000 m.).

Bendrosios praktikos gydytojui turėtų kilti klausimų ar nėra somatinės ligos (skausmas, dusulys ir kt.) esant nemigai, psichiatrui, neurologui – kokios galimos trumpalaikės ar ilgalaikeis nemigos priežastys. Visais atvejais svarbu įvertinti vartoja-  
mų vaistų saveiką, kuri gali bloginti miegą ir ligą.

Mažiausiai pavojingas vaistas bet kokios nemigos atveju (somaticinės, nervų ar psichikos ligos) yra imidazopiridino grupės preparatas (zolpidem) stilnokas. Vartojant 10 mg vienkartinę dozę vakare užiniegama labai greitai (10-20 min.), miego struktūra prilygsta fiziologinei. Nesant aktyviųjų skilimo produktų bei dėl trumpos stilnokso pusinės eliminacijos (2,4 val.) vaistas nesukelia rytinių nervų sistemos slopinimo simptomų. Vaistas, veikdamas per vieną GABA (angl. *gamma-ami-*

*no butyric acid*) tipo ( $\omega_1$ ) receptorių, nesuklia slopinimo procesų smegenų kamiene. Dėl šių savybių jis skirtinas net įtarus miego apnėją. Stilnokso rekomenduojama skirti gydant apnėjā nuolatinio oro įpūtimo aparatais, nes taip palengvinamas prisitaikymas prie veido kaukės užmigimo metu. Gydant praeinančias nemigas (situacinis stresas, laiko juostos pakeitimai, darbo laiko pakeitimai) stilnokas yra pirmiausia pasirenka-  
mas vaistas. Tokius miego sutrikimus tikslinėja pradēti gydinti vienkartine 10 mg stilnokso doze arba 5 mg vyresniems nei 65 m. amžiaus žmonėms. Ilgalaikės nemigos atveju tenka var-  
toti kelių vaistų derinius. Visais atvejais stilnoksa, kaip “užmigimo starteri”, galima derinti su miegą palaikančiais vaistais, pvz., antidepresantais bei vaistais nuo traukulių esant naktiniams epilepsijos priepuoliams. Ypač geras vaisto (stilnokso) poveikis buvo nustatytas esant ciklinei-alternuojancių miego kreivei, kuri būdinga psichofiziologinei nemigai ir miego su-  
vokimo sutrikimui, nes nutraukus stilnokso vartojimą nebūna “nutraukimo” nemigos.

Prof. V.Liesienė

## LITERATŪRA:

1. Licienė V., Pauza V. Miego medicina. – Kaunas, 1999, p. 246.
2. Poceta J.S., Mitler M. Sleep disorders: diagnosis and treatment // Humana Press. – 1999, p. 225.
3. Kupfer D., Reynolds C. Current concepts: management of insomnia // N. Engl. J. Med. – 1997, 336, p. 341-346.
4. Culebras Ch. Update on disorders of sleep and the sleep-wake cycle // Psychiatr. Clin. North. Am. – 1992, p.15-467.
5. Janz D. Epilepsy and the sleeping-waking cycle. In: Winken P., Bruyn G. eds. Handbook of Clinical Neurology: North Holland Publish. Comp. – 1974, p. 457-490.
6. Mendelson W.B. Effects of flurazepam and zolpidem on the perception of sleep in insomniacs // Sleep. – 1995, p. 18-92.
7. Chokroverty. Sleep disorders medicine: Basic Science, technical considerations, and clinical aspects. Butterworth-Heinemann, Boston. – 1999, p. 62.
8. Kirschner N.T. Medication and dreams: changes in dream content after drug treatment // Dreaming. – 1999, 9, p. 195-200.
9. Pace-Schott E., Gersh T. et al. SSRI treatment suppresses dream recall frequency but increases subjective dream intensity in normal subjects // J. Sleep Res. – 2001, 10 p. 129-142.
10. Manfridi R., Kales A. Clinical neuropharmacology of sleep disorders // Sem. Neurol. – 1997, 7, p. 286-295.

## Kas slypi už termino "atipinis neuroleptikas"?

**Atipinių neuroleptikų veikimo mechanizmą  
gali paaiškinti naujausia mokslinė laikinos D<sub>2</sub>  
neuroreceptoriu blokados hipotezė**

### NEROLEPTIKŲ ATIPIŠKUMO KLINIKINĖ SVARBA

Pastaruoju metu mokslinėje biologinės psichiatrijos literatūroje pripažystama, kad neuroleptikų atipiškumas gali būti laikomas viena iš esminių antipsichozinio vaisto savybių, lemiančių vaisto veiksmingumą ir kartu sanitiniai gerą toleravimą. Tai turi didžiulę terapinę reikšmę, ypač gydant psichoziniais sutrikimais sergančius pacientus, kai šalutinių poveikių atsiradimas gali pabloginti terapinį kontaktą, pacientas gali nutraukti gydymą ar dėl šalutinių poveikių gali pablogėti paciento gyvenimo kokybę. Dėl to jau *circulus vitiosus* principu gali pablogėti paciento psichikos būklė. Galutinis šio proceso rezultatas – padidėjė ekonominiai ir moraliniai gydymo ir slaugos kaštai visuomenei. Atipinių neuroleptikų klinikinę bei farmakoekonominę svarbą pripažino ir Pasaulio psichiatrių asociacija 2001 m. ruošiamame spaudai dokumente [1].

### NEROLEPTIKŲ ATIPIŠKUMO KRITERIJAI

Atipiškumo koncepcija yra glaudžiai susijusi su klozapino įdiegimu į psichiatriją nuo 1970 m. Visi naujujų antipsichotikų farmakodinamikos parametrai iki šiol yra lyginami su atipiškumo "aukso standartu" – klozapinu. Apžvelgę naujausius užsienio autorų mokslinius straipsnius matome, kad neuroleptiko atipiškumui apibrėžti autorai sutaria tik dėl dviejų kriterijų: mažos šalutinių poveikių, tokų kaip ekstrapiramidinių simptomų (EPS) ir hiperprolaktinemijos, atsiradimo rizikos [2-8]. 1999 m. S.Leucht ir kt. paskelbė daugiau kaip 7000 pacientų, gydytų klasikiniais ar naujaisiais neuroleptikais (kvetiapinu, olanzapinu, risperidonu ar sertindoliu), metaanalizės rezultatus. Paaikėjo, kad skirtumas tarp šių dviejų vaistų grupių buvo didžiausias pagal EPS (30 proc. skirtumas), ir visi keturi naujieji neuroleptikai reikšmingai skyrėsi nuo klasikinių [9]. Antras skirtinguo požymis yra hiperprolaktinemija, ir visi naujieji neuroleptikai, išskyrus risperidoną, reikšmingai skiriasi nuo klasikinių, labai retai ją sukeldami [10]. Nebuvo nustatyta reikšmingo skirtinimo tarp klasikinių ir naujujų neuroleptikų pagal jų poveikių negatyviesiems ar pozityviesiems schizofrenijos simptomams.

### ANTIPSICHOZINIS VAISTO POVEIKIS, ATIPIŠKUMAS IR NEURORECEPTORIŲ TYRIMAI

Visi iki šiol atliliki bandymai pasiekti antipsichozinį poveikį neveikiant dofamino receptorų baigėsi nesėkmės. Dar praėjusio amžiaus VIII-IX dešimtmeciais įrodyta, kad visi neuroleptikai pasižymi antagonistu dofamino receptoriams. Vėliau naujujų neuroleptikų atipiškumą bandyta aiškinti tuo, jog jie pasižymi didesniu afinitetu serotonino (ypač 5-HT<sub>2</sub>) receptoriams, tačiau ši hipotezė nepasitvirtino, nes ir klasikiniai neuroleptikai, tokie kaip chlorpromazinas ar loksapinas, pasižymi dideliu afinitetu šiemis receptoriams [11]. Pastarajį dešimtmetį užsienio šalyse naujodant pozitronų emisijos tomografiją (PET) patvirtinta, kad išskirtinė visų neuroleptikų savybė yra blokuoti D<sub>2</sub> neuroreceptorius. Naujai sukurti vaistai, veikiantys vien 5-HT<sub>2</sub> receptorius, tokie kaip fananserinas ar kt., deja, nepasižymėjo antipsichoziniu poveikiu [12].

Iki PET atsiradimo psichiatrijoje vyravo nuomonė, kad neuroleptiko antipsichozinis veiksmingumas tiesiogiai susijęs su EPS. Tačiau 1992 m. L.Farde ir kt. įrodė, kad klinikinio veiksmingumo ir EPS atsiradimo ribos skiriasi, pagal tai, kokią dalį D<sub>2</sub> neuroreceptorų vaistas užblokuoja. Vėliau ir kiti autoriai patvirtino, kad pvz., haloperidoliu blokuojant nuo 65 proc. iki 78 proc. D<sub>2</sub> neuroreceptorų, nustatomas reikšmingas antipsichozinis poveikis, ir nė vienam pacientui nepasireiškia EPS. Taip pat buvo nustatyta hiperprolaktinemijos riba, kuri atsiranda vaistui blokovus daugiau kaip 72 proc. visų D<sub>2</sub> neuroreceptorų [13]. Taigi net klasikiniai neuroleptikai, tokie kaip chlorpromazinas ar haloperidolis, gali būti veiksmingi ir nesukelti jokių EPS, optimizavus D<sub>2</sub> neuroreceptorų blokavimą. Deja, praktikoje dažniausiai tai nepasiekiamā.

Naujieji antipsichotikai risperidonas ir olanzapinas veikia vaistui užblokovus ne mažiau kaip 65 proc. D<sub>2</sub> neuroreceptorų – panašiai kaip haloperidolis [14-18]. Tuo tarpu pasireiškus antipsichoziniam klozapino ir kvetiapino poveikiui ir PET nustatius jų blokuojamą D<sub>2</sub> neuroreceptorų dalį 12 val. po dozės pavartojimo paaikėjo, kad jie blokuoja mažiau nei 60 proc.

Tai galima paaikšinti prielaida, kad klozapino ir kvetiapino farmakokinetika skiriasi nuo kitų neuroleptikų. Be to, klinikinėje praktikoje skiriant neuroleptikų terapinėmis dozėmis, risperidonas ir olanzapinas dažniausiai peržengia

# Psichofarmakologijos aktualijos

78-80 proc. D<sub>2</sub> neuroreceptorų blokuojamos dalias ribą, todėl jų sukeliami EPS tiesiogiai priklauso nuo dozės, tuo tarpu klozapinas ir kvetiapinas niekada neperžengia šios ribos, todėl jie EPS sukelia ypač retai, ir tai nepriklauso nuo dozės [19].

Amisulpridas, neuroleptikas, savo veikimo profiliu panašus į kitus atipinius (kurie, priešingai nei jis, veikia daugelį receptorų) neuroleptikus, neigiamus schizofrenijos simptomus veikia stipriau nei haloperidolis, betgi blokuoja tik dofamino D<sub>2</sub> ir D<sub>4</sub> neuroreceptorius. Tačiau amisulprido atipiskumo vien D<sub>4</sub> blokuojančiomis savybėmis negalime paaiškinti, nes kai kurių klasikinių neuroleptikų, pvz., haloperidolio, afinitetas D<sub>4</sub> neuroreceptoriams yra stipresnis.

Taigi galima apibendrinti, kad iki šiol skelbiamas neuroleptikų atipiskumą paaiškinančios hipotezės (D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub> ar 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> neuroreceptorų blokavimo santykis) nėra išsamios. Be to, jas visas vienija "bendras vardiklis" – atipinėmis savybėmis pasižymintys neuroleptikai pasižymi silpnu afinitetu D<sub>2</sub> neuroreceptoriams [20].

## GREITAS NEUROLEPTIKŲ ATSISKYRIMAS NUO RECEPTORIŲ

Pagal dabar turimus duomenis, galima teigti, kad neuroleptiko atipiskumą nulemia silpnas afinitetas D<sub>2</sub> neuroreceptoriams ir greitas neuroleptiko atsiskyrimas nuo blokuoto receptoriaus.

Greito atipinių neuroleptikų atsiskyrimo nuo D<sub>2</sub> neuroreceptorų hipotezę 2000 m. iškėlė Kanados mokslininkai Shitij Kapur ir Philip Seeman. Jie teigia, kad afinitetas apskaičiuojamas kaip atsiskyrimo nuo receptoriaus (disociacijos) konstanta pusiausvyros būklėje. Ji nustatoma *in vitro* sumaišius audinio dalį, turinčią receptorių, su vaistu. Po 2 val. reakcijai pasiekus pusiausvyrą, afinitetas matuojamas pagal vaisto koncentraciją, kurią pasiekus, vaisto molekulės blokuoja 50 proc. visų receptorių. Tačiau *in vivo* šis procesas yra veikiamas dinamiškos neurotransmisijos, todėl jį veikia įvairūs faktoriai molekuliniu ir sistemiiniu (organizmo) lygiu, pvz., neuromediatorių tarpusavio konkurencija dėl blokuojamų receptorių. Tokio tipo sąveikos nesumodeliuojamos net moderniausiose pasaulyje laboratorijose. Ši sąveika yra labai svarbi, nes neuroleptikai, kurie greitai atsiskiria nuo D<sub>2</sub> neuroreceptorų, leidžia į neuronų metabolizmą įsijungti organizme natūraliai pa-

sigaminusiam endogeniniam dofaminui. Tai nulemia geresnę neuronų adaptaciją aplinkos stimulams, nes nustatyta, kad atliekant tam tikrus sudėtingus veiksmiss, pvz., žaidžiant kompiuterinius žaidimus, dofamino koncentracija kai kuriuose požievio branduoliuose staiga ir labai trumpam laikui padidėja. Ji tuomet prilygsta amfetaminų sukeltose dofamininės psichožės koncentracijai. Psichožės simptomų žaldžiant kompiuterinius žaidimus neatsiranda, nes endogeninio dofamino koncentracija po keleto minučių sumažėja [21].

Mokslininkai išmatavo daugelio klasikinių ir atipinių neuroleptikų afinitetą ir nustatė, kad įvairių neuroleptikų susijungimo su D<sub>2</sub> neuroreceptoriais konstanta (SK) nepaaiškina neuroleptikų afiniteto skirtumą. Visų antipsichotikų SK yra panašaus dydžio. Reikšmingas skirtumas tarp neuroleptikų nustatytas tik pagal tai, kaip greitai jie atsiskiria nuo D<sub>2</sub> neuroreceptorų [21]. Autoriai nustatė, kad greita disociacija pasižymintys neuroleptikai (klozapinas, kvetiapinas ir olanzapinas), pasižymėjo vienais atipiniams neuroleptikams būdingais pagrindiniais požymiais: maža EPS atsiradimo rizika ir trumpu bei praeinanciu prolaktino koncentracijos padidėjimu. Prolaktino koncentraciją padidina visi neuroleptikai, tačiau vartojant klozapino, kvetapiino ar olanzapino prolaktino padidėjimas būna trumpalaikis, jo koncentracija greitai mažėja ir per 12-24 val. tampa normali.

## IŠVADOS:

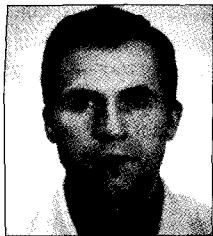
1. Neuroleptikų atipiskumas yra viena svarbiausių savybių, lemiančių gerą jų toleranciją.
2. Visuotinai pripažintų dvių atipiskumo požymių (maža rizika sukelti EPS ir hiperprolaktinemiją) negalima paaiškinti afinitetu D<sub>2</sub> neuroreceptoriams, bet galima paaiškinti greitu kai kurių neuroleptikų atsiskyrimu nuo šių receptorių.
3. Remiantis straipsnyje aptariama greito atipinių neuroleptikų atsiskyrimo nuo receptorių hipoteze, tikraisiais atipinių neuroleptikais galime pripažinti klozapiną, kvetiapiną ir olanzapiną (duomenų apie amisulpirido disociacijos greitį dar nėra).

**Dr. Arūnas Germanavičius**  
**Vilniaus universiteto psichiatrijos klinika**

## LITERATŪRA:

1. Sartorius N (ed). World Psychiatric Organization // Consensus Statement On Usefulness and Use of Second Generation Antipsychotic Medications (Second Draft. 20 March 2000) (nuoširdiama spaudai)
2. Gerlach J., Peacock L. New antipsychotics: the present status // International Clinical Psychopharmacology. - 1995, vol. 10, p. 39-48.
3. Waddington J.L., O'Callaghan E: What makes an antipsychotic "atypical"? Conserving the definition // CNS Drugs. - 1997, vol. 7 (5), p. 341-346.
4. Copolov D. New name for atypical antipsychotics? [letter] // Am. J. Psychiatry. - 1997, vol. 154 (3), p. 439.
5. Deutel A.Y., Moghaddam B., Innis R.R. et al. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs // Schizophrenia Research. - 1991, vol. 4, p. 121-156.
6. Kinon B.J., Lieberman J.A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis // Psychopharmacology. - 1996, vol. 124 (1-2), p. 2-34.
7. Lieberman J.A. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development [spaudos klausiods išstaitytos Br J Psychiatry. - 1994 May, vol. 164, p. 709] // Br. J. Psychiatry Suppl 1993 (22), p. 7-18.
8. Kerwin R.W. The New Atypical Antipsychotics - A Lack of Extrapyramidal Side-Effects and New Routes in Schizophrenia Research // British Journal of Psychiatry. - 1994, vol. 164, p. 141-148.
9. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophrenia Research. - 1999, vol. 35 (1), p. 51-68.
10. Peuskens J (ed): A Literature Review of "Prolactin in Schizophrenia". - Franklin Scientific Projects Ltd., London, 1997. p. 14.
11. Trichard C., Paillere-Martinot M.L., Attar-Levy D. et al. Binding of antipsychotic drugs to cortical 5-HT2A receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients // Am. J. Psychiatry. - 1998, vol. 155 (4), p. 505-508.
12. Truffinet P., Tamminga C.A., Fabre L.F. et al. Placebo-controlled study of the D4/5-HT2A antagonist fananserin in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. - 1999, vol. 156 (3), p. 419-425.
13. Daskalakis Z., Christensen B., Zipursky R., Zhang-Wong J., Beiser M. Relationship between D2 Occupancy and Prolactin Levels in First Episode Psychosis // Biological Psychiatry. - 1998, vol. 43, p. 1135.
14. Kapur S. A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging // Molecular Psychiatry. - 1998, vol. 3 (2), p. 135-140.
15. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy // Arch. Gen. Psychiatry. - 2000, vol. 57 (6), p. 553-559.
16. Krable M.B., Heinz A., Raedler T., Weinberger D.R. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels // Psychiatry Research and Neuroimaging. - 1997, vol. 75 (2), p. 91-101.
17. Scherer J., Tatsch K., Schwartz J. et al. Striatal D2-dopamine receptor occupancy during treatment with typical and atypical neuroleptics // Biological Psychiatry. - 1994, vol. 36 (9), p. 627-629.
18. Tauscher J., Kufferle B., Asenbaum S. et al. In vivo 123I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine D2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol // Psychopharmacology (Berl). - 1999, vol. 141 (2), p. 175-181.
19. Kapur S., Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. - 1999, vol. 156 (2), p. 286-293.
20. Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis // American Journal of Psychiatry. - 2001, vol. 158 (3), p. 360-369.
21. Kapur S., Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action // J. Psychiatry Neurosci. - 2000, vol. 25 (2), p. 161-166.

## G.Kaubrio daktaro disertacija "Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos klinikinių ypatumų priklausomybė nuo apolipoproteino E genotipo ir aterosklerozės išreikštumo"



**Gintaras Kaubrys**, gimus 1963 11 10, dirba Vilniaus universiteto Neurologijos klinikoje asistentu bei Vilniaus universiteto ligoninės "Santariškių klinikos" Neurologijos skyriuje gydytoju neurologu. 1987 m. baigė Kauno medicinos instituto Gydomosios medicinos fakultetą. 1987-1988 m. atliko neurologijos internatūrą. 2000 12 29 apgynė daktaro disertaciją "Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos klinikinių ypatumų priklausomybė nuo apolipoproteino E genotipo ir aterosklerozės išreikštumo". Darbo vadovas – doc. dr. Valmantas Budrys. G.Kaubrys yra Europos komiteto išsėtinei sklerozei gydyti ir tyrimams tarybos narys, žurnalo "Neurologijos seminarai" redaktorių kolegijos narys. Domisi demenciją sukeliančiomis neurologinėmis ligomis, kognityvinių procesų ir elgsenos neurologija, demielinizuojančiomis nervų sistemos ligomis.

**Darbo tikslas** – nustatyti Alzheimerio ligos, kraujagyslinės demencijos ir išeminės cerebrovaskulinės ligos ryšį su apolipoproteino E (apoE) genotipo polimorfizmu ir aterosklerozės laipsniu bei įvertinti minėtų veiksnių įtaką Alzheimerio ligos, kraujagyslinės demencijos ir išeminės cerebrovaskulinės ligos klinikiniams ypatumams: amžiui, kai liga prasideda, demencijos progresavimo greičiui ir pažintinių bei neuropsichiatriinių sutrikimų profiliui.

### Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti apolipoproteino E genotipo polimorfizmą Alzheimerio ligos, kraujagyslinės demencijos, išeminės cerebrovaskulinės ligos ir kontrolinėje diagnostinėje grupėje bei įvertinti jo skirtumus.
2. Patikrinti apoE ε4 ir ε2 alelių bei aterosklerozės laipsnio ir diagnostinių grupių ryšio hipotezę.
3. Įvertinti apoE ε4 alelio ir aterosklerozės laipsnio ryšį atskirose diagnostinėje grupėje.
4. Nustatyti Alzheimerio ligos ryšį su apoE ε4 aleliu skirtingo aterosklerozės laipsnio grupėse.
5. Nustatyti amžiaus, kuriame Alzheimerio liga prasidėjo, ir demencijos progresavimo greičio priklausomybę nuo apoE genotipo.
6. Įvertinti apoE ε4 alelio ir aterosklerozės laipsnio įtaką pažintinių procesų sutrikimo profiliams diagnostinėje grupėje remiantis Alzheimerio ligos įvertinimo skalės – ADAS-Cog (angl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale -Cognitive section*) testų rezultatų analize.
7. Įvertinti nekognityvinių funkcijų priklausomybę nuo demencijos gilumo, apoE genotipo ir aterosklerozės laipsnio atskirose diagnostinėje grupėje remiantis ADAS-Non-Cog (angl. *Non-Cognitive Section*) skalės rezultatais.

### Darbo naujumas

Pirmą kartą tiriant Alzheimerio ligą ir kraujagyslinę demenciją pritaikyta dviguba kontrolė – visi rezultatai lyginti tiek su kontrolinė grupe, tiek su grupe asmenų, sergančių išemine cerebrovaskulinė liga. Parengta ir naudota kognityviniam bei neuropsichiatriiniams sutrikimams įvertinti ADAS skalės lietuviška versija.

### Tiriamieji

Ištirti 104 ligoniai, kurių amžius – 52-89 metai. Tiriamieji suskirstyti į keturias diagnostines grupes: Alzheimerio ligos (AL) (n=34), kraujagyslinės demencijos (n=20), išeminės cerebrovaskulinės ligos (n=21) bei kontrolinę (n=29). AL buvo diagnozuota remiantis NINCDS-ADRDA kriterijais (angl. *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Diseases and Related Disorders Associations*). Kraujagyslinė demencija diagnozuota remiantis NINDS-AIREN kriterijais (angl. ir pranc. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke in association with the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*).

### Tyrimo metodai

Buvo atliktas struktūruotas interviu. Sergantieji demencija atrinkti remiantis klinikiniais duomenimis ir Protinės būklės mini tyrimo – MMSE (angl. *Mini Mental State Examination*) – skalės rezultatais. Visi tiriamieji ištirti ADAS skalės lietuviška versija bei Geriatrine depresijos skale. ApoE genotipas nustatytas pagal modifikuotą J.E.Hixon ir D.T.Vernier metodiką. 100-ui iš 104-ių tirtų asmenų atliki ultragarsinai dopleriniai kaklo magistralinių ir galvos kraujagyslių tyrimai bei nustatytas galūnių išemijos indeksas. Aterosklerozei visapusiskai įvertinti buvo panaudotas kompleksinis aterosklerozės rodiklis.

### Remiantis darbo rezultatais suformuluotos išvados:

1. Nustatytas statistiškai patikimas apolipoproteino E genotipo polimorfizmo skirtumas tarp Alzheimerio ligos diagnostinės grupės ir kitų tirtų diagnostinių grupių.
2. Nustatytas patikimas ryšys tarp apoE ε4 alelio ir susirgiimo Alzheimerio liga. Nustatytas patikimai mažesnis apoE ε2 aleli turinčių asmenų skaičius tarp sergančių Alzheimerio liga, palyginti su sergančiais kraujagysline demencija ir kontroliniai asmenimis. Alzheimerio liga sergančių asmenų grupė pagal aterosklerozes laipsnį nuo kontrolinės grupės patikimai nesiskyrė. Kraujagysline demencija ir išemine cerebrovaskulinė liga sergančiųjų diagnostinėje grupėje nustatyta didesnio aterosklerozės laipsnio tendencija.
3. Visose diagnostinėje grupėje negauta patikimo ryšio tarp apoE ε4 alelio ir aterosklerozės laipsnio.
4. Esant lengvai aterosklerozei, apoE ε4+ genotipo ryšys su Alzheimerio liga yra stipresnis nei esant sunkiai aterosklerozei, todėl aterosklerozė nėra tarpinis veiksnys tarp apoE genotipo polimorfizmo ir Alzheimerio ligos.
5. Ligoniams, turintiems apoE ε4 aleli, Alzheimerio liga turi tendenciją prasidėti anksciau nei jo neturintiems. Demencija sergant Alzheimerio liga greičiau progresuoja, jei ligonis turi bent vieną apoE ε4 aleli.
6. ApoE genotipo polimorfizmas turi įtaką pažinimo procesų sutrikimo profiliui sergant Alzheimerio liga. Sergantiesiems Alzheimerio liga ir turintiems apoE ε4 aleli ligoniams būdingas ryškesnis atminties fiksacijos sutrikimas bei gilesnio konstrukcinės praksių sutrikimo tendencija. Pažintinių procesų sutrikimai sergant kraujagysline demencija nepriklauso nuo apoE ε4 alelio buvimo. Aterosklerozės laipsnis neturi įtakos nei sergančiųjų Alzheimerio liga, nei kraujagysline demencija pažintinių sutrikimų profiliui.
7. Nekognityviniai simptomai sunkėjant demencijai. Nekognityvinii simptomai sunkumas sergant Alzheimerio liga ir kraujagysline demencija nepriklauso nuo apoE genotipo ir aterosklerozės laipsnio.

## A.Germanavičiaus daktaro disertacija

### “Depresiniai sutrikimai sergančių moterų gydymo prognostiniai faktoriai”



**Arūnas Germanavičius**, gimęs 1970 05 12, dirba Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinikoje gydytoju psichiatriu ir vyr. asistentu (lektoriumi) bei VĮ “Ženevos iniciatyva psichiatrijoje” psychosocialinės reabilitacijos programos direktoriu. 1994 m. su pagyrimu baigė Vilniaus universiteto Medicinos fakultetą, gydomosios medicinos specialybę. 1994-1995 m. baigė pirminę rezidentūrą, 1995-1998 m. baigė antrinę psichiatrijos specialybę rezidentūrą. Stažavosi keletoje Vokietijos, Šveicarijos neurologijos, epileptologijos, psichiatrijos ir psichoterapijos klinikų. Nuo 1998 m. iki dabar aktyviai dalyvauja Centrinės ir Rytų Europos psichiatrijos reformuotojų judėjime, mokymo seminaruose. 1999 m. išrinktas Lietuvos psichosocialinės reabilitacijos asociacijos tarybos nariu. Nuo 2000 m. yra tarptautinės “Psichikos sveikatos reformų akademijos” tarybos narys. Nuo 1997 m. iki dabar dalyvauja Lietuvos C.G.Jungo analitinės psichologijos draugijos (LAPD) ir Ciūricho C.G.Jungo instituto (Šveicarija) psichoterapeutų mokymo programe. 1996 m. įstojo į doktorantūrą Vilniaus universitete ir 2001 06 15 apgynė disertaciją “Depresiniai sutrikimai sergančių moterų gydymo prognostiniai faktoriai” biomedicinais mokslo daktaro laipsniu gauti. Doktorantūros komiteto pirmininkas ir darbo vadovas – prof. habil. dr. Algirdas Dembinskas (VU).

**Tyrimo tikslas:** ištirti įvairiai depresiniai sutrikimai (unipolines depresijos, bipolines depresijos bei mišrių nerimo ir depresijos sutrikimų) sergančių suaugusių pacienčių gydymo prognozė lemiančius veiksnius per šešis mėnesius nuo depresijos gydymo pradžios.

**Darbo naujumas.** Šis darbas – tai pirmasis sistemingas tyrimas Lietuvoje siekiant nustatyti moterų depresinių sutrikimų gydymo prognostinius faktorius. Taip pat pirmą kartą Lietuvos psichiatrijos tyrimuose panaudoti TLK-10 moksliniai-diagnostikos kriterijai ir struktūruotas depresinių sutrikimų diagnostikos bei diferencinės diagnostikos algoritmas M.I.N.I. (angl.: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; Sheehan D.V. ir LeCrubier Y., 1998).

**Metodika.** Klinikinė diagnozė buvo nustatoma pagal TLK-10 kriterijus klinikinio interviu metu, taip pat buvo naudojamas standartizuotas diagnostinis depresijos nustatymo algoritmas M.I.N.I. Depresijos sunkumas vertintas remiantis TLK-10 moksliniai diagnostiniai kriterijais.

Tyrimo metu depresinio sutrikimo diagnozė nustatyavo du psichiatriai, atskirai vienas nuo kito. I tyrimą būdavo įtraukiamos tik suaugusios moterys, nuo 18 m. amžiaus, sergančios: įvairaus sunkumo depresijos epizodu; pasikartojančiu depresiniu sutrikimu, įvairaus sunkumo depresija; bipoliniu afektiniu sutrikimu, įvairaus sunkumo depresija; mišriu nerimo ir deprecsijos sutrikimu. Bendras psichikos sutrikimo sunkumas buvo įvertinamas nestruktūruoto interviu su paciente metu, naudojant Bendro klinikinio vertinimo skalę (angl.: *Clinical Global Impression Scale for severity, CGI-S*). Diagnostinio interviu metu įvertintas depresijos simptomų intensyvumas naudojant Hamiltono depresijos vertinimo skalę (angl.: *Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17*) bei Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalę (angl.: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS*). Pacientės užpildė dvi savistabos anketas: Becko depresijos klausimyną (angl.: *Beck Depression Inventory, BDI*) bei Becko nevilčies skalę (angl.: *Beck Hopelessness Scale, BHS*). Būklė pa-kartotinai buvo įvertinama po vieno ir šešių mén. Po to buvo registruojamas gydytojo psichiatrio paskirtas gydymas, psychosocialiniu ar kitu biologinių intervencijų taikymas depresijai gydysti. Pacienčių, sulaukusių 60 m. ir daugiau, buvo įvertintos pažintinės funkcijos naudojant Protinės būklės mini tyrimą (angl.: *Mini-Mental State Examination*). Statistinė surinktų duomenų analizė buvo atliekama naudojant STATISTICA programą (versija 5.0).

#### Tirtasis kontingentas

I tyrimą iš viso mėginta įtraukti 158 pacientes, kurios kreipėsi į keleto Vilniaus miesto psichikos sveikatos priežiūros įstaigų psichiatrius gydystis. Galutinėje analizėje panaudoti 72 pacienčių duomenys.

**Pagrindiniai darbo rezultatai atsispindi išvadose** – tyrimo metu išryškėjo, kad depresiniai sutrikimai sergančių moterų gydymo prognozė yra susijusi su tokiais klinikiniais, psichologiniai ir demografiniai veiksnių:

1. Depresiniai sutrikimai sergančių moterų sveikimas priklauso nuo depresijos sunkumo prieš gydymą: kuo sunkesnis pradinis depresijos sindromas, tuo mažiau pacienčių pasveiko: po pirmojo antidepresinio gydymo mėnesio teigiamą reakciją į gydymą nustatyta 45,83 proc. pacienčių; visiškas ar dalinis pasveikimas po 1 mén. antidepresinio gydymo nustatytas 29,17 proc. tiriamujų. Po 6 mén. depresijos gydymo bendroje tiriamujų imtyje teigiamą reakciją į gydymą nustatyta 73,61 proc. pacienčių; visiškas ar dalinis pasveikimas po 6 mén. antidepresinio gydymo nustatytas 36,11 proc. tirtų moterų.

2. Somatinis depresijos sindromas (melancholija), diagnozuotas prieš gydymą, yra neigiamas gydymo prognozės faktorius: pacientėms, kurioms prieš gydymą buvo nustatyta melancholija, po 6 mén. gydymo depresijos liekamieji simptomai buvo statistiškai reikšmingai sunkesni. Kartu analizuodami melancholijos ir visiško pasveikimo ryšį nustatėme, kad šis ryšys yra statistiškai reikšmingas ir neigiamas.

3. Prieš gydymą depresijos sindromo metu pasireiškiantis nerimas nėra prognostinis depresiniai sutrikimai sergančių moterų gydymo faktorius.

4. Pacientės, sergančios pasikartojančiu depresiniu sutrikimu, nepaisant panašaus gydymo, sveiko blogiau nei moterys, sergančios klinikinės depresijos epizodu pirmą kartą gyvenime.

5. Depresiniai sutrikimai sergančių moterų sveikimui neturėjo įtakos, ar gydyta ambulatoriškai, ar stacionare.

6. Buvo nustatyta, kad vyresnis depresiškų moterų amžius ( $\geq 60$  m.) reikšmingai susiję su lėtesne reakcija į antidepresinį gydymą, tačiau tariant gydymą vaistais, po 6 mén., statistiškai patikimų skirtumų, palyginti su jaunesnėmis, negauta.

7. Gydymui papildomai naudota trumpalaikė ir palaikomoji psychodinaminė psichoterapija buvo statistiškai reikšmingas faktorius, susijęs su didesniu pacienčių būklės pagerėjimu tiek po 1, tiek ir po 6 mén. Kartu paaiškėjo, kad liekamujų depresijos simptomų pacientėms, kurioms buvo taikyta psichoterapija, buvo nustatoma reikšmingai mažiau nei pacientėms, gydytoms vien vaistais.

# Trumpa kognityvinių funkcijų vertinimo skalė (TKFVS)

Paciento pavardė \_\_\_\_\_  
 Amžius \_\_\_\_\_ Lytis \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ V \_\_\_\_\_  
 Diagnozė: \_\_\_\_\_

Medikamentai: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Kognityvinė funkcija	Paaiškinimas
<b>I funkcija: koncentracija</b>	<p>1 = Néra koncentracijos sutrikimo nei tiriant objektyviai, nei pagal subjektyvū asmens vertinimą.</p> <p>2 = Koncentracijos galimybių sumažėjimas jaučiamas tik subjektyviai.</p> <p>3 = Silpni objektyvūs blogos koncentracijos požymiai (pvz., atimant iš 100 po 7).</p> <p>4 = Aiškus koncentracijos trūkumas, nebūdingas tos aplinkos, kuriai priklauso asmuo, žmonėms (smarkiai klysta atimdamas iš 100 po 7; dažnai suklysta atimant iš 40 po 4).</p> <p>5 = Ryškus koncentracijos sutrikimas (pvz., vardijant mėnesius atgaline tvarka arba atimant iš 20 po 2).</p> <p>6 = Pamiršta užduotį. Paprašius iš 10 atimti po vieną, dažnai pradeda skaičiuoti pridėdamas prie 10.</p> <p>7 = Smarkiai klysta skaičiuodamas nuo 10 ir toliau.</p>
<b>II kognityvinė funkcija: trumpalaikė atmintis</b>	<p>1 = Trumpalaikė atmintis nesutrikusi nei tiriant objektyviai, nei pagal subjektyvū asmens vertinimą.</p> <p>2 = Atminties sutrikimas jaučiamas tik subjektyviai (pvz., pamiršta vardus dažniau nei anksciau).</p> <p>3 = Tam tikrų įvykių atgaminimo sutrikimas pastebimas išsamiai klausinėjant. Svarbių nesenai vykusią įvykių atsiminimas nesutrikęs.</p> <p>4 = Negali prisiminti svarbių praėjusio savaitgalio ar savaitės įvykių. Skurdžios žinios (nepakankamai išsamios) apie einamuosius įvykius, mėgstamas TV laidas ir t.t.</p> <p>5 = Neužtikrintas, koks laukė oras; gali neprisiminti dabartinio šalies prezidento ar savo adreso.</p> <p>6 = Atsitiktinės žinios apie kai kuriuos nesenai vykusius įvykius. Nepakankamai žino ar visai nežino dabartinio savo adreso, koks oras ir t.t.</p> <p>7 = Visai neprisimena jokių nesenai buvusių įvykių.</p>
<b>III kognityvinė funkcija: ilgalaikė atmintis</b>	<p>1 = Nenustatoma ilgalaikės atminties sutrikimo nei tiriant objektyviai, nei pagal subjektyvū asmens vertinimą.</p> <p>2 = Tik subjektyviai jaučiamas atminties sutrikimas. Gali prisiminti vieną ar daugiau mokyklos mokytojų.</p> <p>3 = Išsamiai klausinėjant pastebimos praeities įvykių prisiminimo spragos. Sugeba atsiminti bent vieną mokyklos mokytoją ir/ar vaikystės draugą.</p> <p>4 = Aiškus atminties sutrikimas. Sutuočtinis prisimena daugiau apie asmens praeitį nei jis pats. Negali prisiminti vaikystės draugų ir/ar mokytojų, bet žino daugumos mokyklų, kuriose mokėsi, pavadinimus. Pasakodamas savo istoriją, asmuo painioja chronologinę seką.</p> <p>5 = Negali atgaminti kai kurių svarbių praeities įvykių (pvz., neprisimena mokyklos, kurią lankė, pavadinimo).</p> <p>6 = Tam tikra rezidualinė atmintis, susijusi su praeitim (pvz., prisimena, kur gimė ar ką dirbo). Atmintis, susijusi su praeitim, visai sutrikusi.</p>
<b>IV kognityvinė funkcija: orientacija</b>	<p>1 = Nesutrikusi orientacija laiko, vietos, savęs bei aplinkinių žmonių atžvilgiu.</p> <p>2 = Tik subjektyviai jaučiamas orientacijos sutrikimas. Žino laiką, likusį iki artimiausios valandos, vietą, kurioje šiuo metu yra.</p> <p>3 = Klysta sakydamas laiką daugiau kaip 2 valandų skirtumu; klysta nurodydamas savaitės dieną daugiau nei viena diena; klysta nurodydamas datą daugiau nei 3 dienų skirtumu.</p> <p>4 = Klysta nurodydamas mėnesį daugiau kaip 10 dienų ar metus daugiau nei vienu mėnesi.</p> <p>5 = Neužtikrintas, koks dabar mėnuo ir/ar metai arba metų laikas; neužtikrintas, kur dabar yra.</p> <p>6 = Nežino datos. Atpažiusta sutuočtinį, bet gali nežinoti jo (jos) vardo. Žino savo vardą.</p> <p>7 = Neatpažiusta sutuočtinio. Asmuo neužtikrintas tuo, kas jis pats yra.</p>
<b>V kognityvinė funkcija: funkcionavimas ir rūpinimasis savimi</b>	<p>1 = Néra sunkumų – nei jaučiamų subjektyviai, nei pastebimų objektyviai.</p> <p>2 = Skundžiasi, kad pamiršta, kur yra daiktai. Subjektyviai pažymi, kad sunku dirbti.</p> <p>3 = Sumažėjęs darbingumas, kurį pastebi bendradarbiai. Sunku vykti į naujas vietas.</p> <p>4 = Sumažėjusios galimybės vykdyti sudėtingesnes užduotis (pvz., planuojant vakarienę svečiams, tvarkant finansus, apsiperkant).</p> <p>5 = Reikalinga pagalba pasirenkant, ką apsirengti.</p> <p>6 = Reikalinga pagalba valgant ir/ar naudojantis tualetu, ir/ar prausiantis, ir/ar vaikštant.</p> <p>7 = Reikalinga nuolatinė pagalba visoje kasdieninėje veikloje.</p>

® Copyright, 1984 Barry Reisberg, M.D.

® Išskirtinės teisės Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija, 2001

## Trumpos kognityvinių funkcijų vertinimo skale<sup>s</sup> (TKFVS) aprašymas

**TKFVS, Trumpa kognityvinių funkcijų vertinimo skale** (angl. *Brief Cognitive Rating Scale – BCRS*) yra sukurtą specia- liuotai kognityvinių funkcijų sutrikimo sindromui įvertinti [1]. Būdama klinikinio vertinimo instrumentas, ši skalė sujungia klinicisto (tyréjo) vertinimą ir įguldžius su objektyviais vertinimo kriterijais. Taip gaunami patikimi duomenys apie asmens kognityvinius sutrikimus, net jei jie nelinkę bendradarbiauti ir jei šiu asmenų psichikos būsenos ar psichometrinio įvertinimo negalima tinkamai atlkti arba vertinimas nėra patikimas. TKFVS iš esmės skiriasi nuo visų kitų iki šiol naudotų ir naudojamų kognityvinės funkcijos vertinimo skalių, nes ji atmetą kitus sutrikimus, tokius kaip depresija, nerimas, sujaudinimas ir psichozi. Kognityvinė ir su ja susijusios funkcijos gali būti įvertintos labai specializuotai.

TKFVS, naudodama tiksliai apibrėžtus kriterijus, vertina 5 kognityvinės funkcijas: koncentracijos, trumpalaikės atminties, ilgalaikės atminties, orientacijos ir funkcionavimo/rūpi- nimosi savimi. Kiekviena funkcija vertinama naudojant struktūrizuotą klinikinį interviu, dalyvaujant tiriamojo asmens su- tuoktinui ar šeimos gydytojui, jei tai yra įmanoma. Ši interviu procedūra ypač svarbi, nes vidutinio sunkumo ar sunkų atmin- ties sutrikimą dažnai lydi neigimas, psichologinės gynybos mechanizmai.

TKFVS placiai naudojama tiriant naujus farmakologinius preparatus, skirtus kognityvinės funkcijos sutrikimui, susiju- siams su pirmine degeneracine demencija (PDD), su amžiumi susijusiam atminties sutrikimui (AAS) ar kitos etiologijos at- minties sutrikimui, gydyti. Ši skalė klinicistui suteikia objek- tyvius kriterijus, kurie padeda vertinti klinikinę informaciją bei greitu būdu nustatyti AAS ir PDD stadijas [2].

### NUORODOS, KAIP NAUDOTI TKFVS

Vertinimo skale pateikimo kartu su struktūrizuotu inter- viu tikslas yra sukurti standartizavimo priemonę klinikiniams tyrėjams. Labai didelis skalės patikimumo lygis buvo pasiek- tas todėl, kad tyrėjai iš anksto susitarė dėl:

1. Bendros interviu schemas.
2. Tikslios specifinių kriterijų reikšmės.
3. Naudingų priemonių vertinant skirtinges kriterijus.
4. Santykinio kokybinės terminologijos vertinimo.

### Pagrindinė taisyklė

Kai pacientą lydi suatuoktinis ar kitas jį slaugantis žmogus, visada geriau apklausti pacientą dalyvaujant lydinčiam asme- niui. Jei atminties sutrikimas vidutinio sunkumo ar sunkus, tai daryti tiesiog būtina. Jei neįmanoma, kad interviu kartu daly- vautų pacientą slaugantis asmuo, gali tekti bent pasikalbėti su juo/ja telefonu.

### Vertinimas

Įvertinės paciento išsilavinimą, kultūrinį lygį ir kt., tyrėjas vertina kiekvieną kognityvinę funkciją balais nuo 1 iki 7. Tai parodo sutrikimo laipsnį:

1: *Néra, normalu.* Funkcionavimas vidutinis ar geresnis už vidutinį. Turi būti atsižvelgta į asmens išsilavinimą, kultūrinį lygį it t.t. Šiuo atveju subjektyviai pažymimo sutrikimo nėra.

2: *Labai lengvas.* Subjektyviai pažymimas atminties pa- blogėjimas, palyginti su atmintimi prieš 5 ar 10 m.; objekty- viai pastebimo sutrikimo nėra ar jis labai nedidelis.

3: *Lengvas.* Sutrikimas minimalus, išryškėja išsamiai klau- sinėjant.

4: *Vidutinis.* Ryškus sutrikimas, kuris pasireiškia kliniškai.

5: *Vidutiniškai sunkus.* Vertinant pastebimas ryškus sutri- kimas.

6: *Sunkus.* Labai sunkus sutrikimas; vertinant pastebima nedidelis galimybų rezervas.

7: *Labai sunkus.* Labai sunkus sutrikimas. Vertinimo metu nepastebima jokių rezervinių klinikinių galimybių.

### Kognityvinių funkcijų vertinimas

#### I Kognityvinė funkcija: koncentracija

Geriausias būdas įvertinti šią funkciją yra patikrinti kon- centraciją ir dėmesį tiesiogiai. Vadinosios serijinės atminties operacijos yra puikus koncentracijos įvertinimo būdas. Svarbu įvertinti paciento išsilavinimą ir premorbidinį funkcionavimą. Galite pradėti taip: kiek klasų jūs baigėte? kaip jums sekėsi matematika?

Dauguma išsilavinusių žmonių gali žodžiu atimti iš 100 po 7 be rimbų klaidų.

Kita dažnai naudojama užduotis koncentracijai tikrinti yra paprašyti asmens išvardinti metų mėnesius atgaline kryptimi.

*Vertinama 1:* Nėra objektyvaus koncentracijos trūkumo. Taip pat nėra ir subjektyvių koncentracijos trūkumo simpto- my.

*Vertinama 2:* Koncentracijos sutrikimo nepastebima, bet pats asmuo gali skubtis sumažėjusiomis koncentracijos galimybėmis.

*Vertinama 3:* Pastebimi objektyvūs pablogėjusios koncen- tracijos požymiai. Pvz., paprašius iš 100 atimti po 7, asmuo gali užduoties pabaigoje pamiršti pradinį skaičių. Arba beskai čiuodami šie pacientai gali susipainioti. Vertinant svarbu ne tiek tiriamojo padarytų klaidų skaičių, kiek *klinicisto* nuomo- né apie koncentracijos sutrikimą. Šis sprendimas paremtas kli- nikiniu bei asmens aplinkos ir bazinių žinių įvertinimu.

*Vertinama 4:* Pagal išsilavinimą ir socialinį sluoksnių kon- centracijos sunkumas akivaizdus. Šiuo atveju asmeniui sunku atimti iš 40 po 4.

*Vertinama 5:* Ryškus sutrikimas. Pvz., klysta vardindamas metų mėnesius atgaline kryptimi arba atimdamas iš 40 po 4 arba iš 20 po 2.

*Vertinama 6:* Pamiršta, ko apskritai buvo prašyta padaryti dar prieš pabaigiant užduotį ir gali skaičiuoti nuo 10 į priekį, nors buvo prašyta skaičiuoti nuo 10 atgal.

*Vertinama 7:* Ryškus koncentracijos sutrikimas net skai- čiuojant į priekį nuo 1 iki 10.

## II Kognityvinė funkcija: trumpalaikės atminties sutrikimas

Kognityvinį deficitą lengva pastebėti paklausiant tokiu klausimui: ką veikėte praėjusį savaitgalį? ką valgėte šiandien pusrayı? koks šiandien oras? kas yra šalies prezidentas?

*Vertinama 1:* Nėra sutrikimo.

*Vertinama 2:* Tik subjektyviai jaučiamas sutrikimas. Specialiai klausinéjant objektyvaus koncentracijos deficitu nepastebima. Pavyzdžiu, asmenys dažnai skundžiasi, kad neprisimena vardų taip gerai kaip anksčiau.

*Vertinama 3:* Nepakankamai atgamina nesenai vykusius įvykius, pavyzdžiu, paskutinių keleto dienų; aiškiai nepakankamai prisimena smulkesnes detales, bet gerai prisimena pagrindinius įvykius.

*Vertinama 4:* Nepakankamai gerai atgamina kai kuriuos svarbius nesenai vykusius įvykius, pvz., asmenis ar vietas, kurias aplanké per nesenai buvusias atostogas. Svarbūs įvykių gali būti, pvz., šalis, kur tik ką lankési ar ten gyvenančių žmonių tautybė.

*Vertinama 5:* Negali įvardinti tokį svarbių dabarties įvykių, kaip: koks šiuo metu oras; ir/ar koks dabartinis šalies prezidentas ir/ar koks asmenis dabartinis adresas.

*Vertinama 6:* Atsitiktinės žinios apie kai kuriuos nesenai vykusius įvykius. Šiuo atveju asmenys negali pasakyti, kas šiuo metu yra šalies prezidentas (ar kitoks šalies lyderis), negali nusakyti dabartinių oro sąlygų arba pasakyti savo adreso. Tačiau asmenys gali pasakyti prezidento pavardę, jei priminsime jo vardą ir kai kurias savo adreso detales.

*Vertinama 7:* asmuo nieko nežino apie nesenai vykusius įvykius.

## III Kognityvinė funkcija: ilgalaikės atminties sutrikimas

Klausimas: kokią pradinę mokyklą Jūs lankéte? kur ta mokykla buvo? kas buvo jūsų pradinės mokyklos mokytojai? kur jūs gimete? kas buvo jūsų vaikystės draugai? ką veikdavote kartu su vaikystės draugais?

*Vertinama 1:* Išsamiai klausinéjant sutrikimo nepastebima.

*Vertinama 2:* Tik subjektyviai jaučiamas sutrikimas. Dauguma asmenų gali išvardinti bent 2 pradinės mokyklos mokytojus ir/ar bent du vaikystės draugus.

*Vertinama 3:* Išsamiai klausinéjant pastebima spragų praeities įvykiuose.

*Vertinama 4:* Aiškus ilgalaikės atminties sutrikimas. Pvz., asmenys gali neprisiminti, kiek jiems buvo metų, kai jie atvyko į šalį ar miestą, kuriame dabar gyvena. Dažniausiai sutrikimas pasirodo itin akivaizdus, jei pokalbyje dalyvauja asmens sutuoktinis/é. Sutuoktinis/é daugiau prisimena apie asmens praeitį nei jis pats.

*Vertinama 5:* Neatsimena svarbių praeities įvykių, pvz., asmenys gali būti baigę vidurinę ar aukštąjį mokyklą, bet jos pavadinimo neprisimena. Dažniausiai asmenys atsimena kai kurias įstaigas, kurias lankė, bet ne visas.

*Vertinama 6:* Atsimena kai kuriuos savo praeities įvykius. Gali prisiminti ankstesni darbą, kurį dirbo, gimimo vietą, kt.

*Vertinama 7:* Visai neprisimena praeities. Asmenys negali prisiminti, kokioje šalyje gimė, ankstesnio savo darbo, mamos vardo, tévo vardo, kt.

## IV Kognityvinė funkcija: orientacija

Paklauskite, kelinta dabar valanda, kokia savaitės diena, vieta, kokie žmonės yra aplinkui.

*Vertinama 1:* Sutrikimo nėra.

*Vertinama 2:* Tik subjektyviai jaučiamas sutrikimas. Dauguma asmenų gali pasakyti laiką iki artimiausios valandos, savaitės dieną, suklysdami ne daugiau kaip viena diena. Dauguma asmenų žino datą, plius ar minus 3 dienos.

*Vertinama 3:* Suklysta nurodydami laiką daugiau nei 2 valandomis, savaitės dienas - daugiau nei viena diena, datą - daugiau nei 3 dienomis.

*Vertinama 4:* Suklysta nurodydami mėnesį: plius ar minus 10 dienų, metus: plius ar minus 1 mėnuo, metų laiką.

*Vertinama 5:* Visiškai neužtikrinti, koks dabar mėnuo ir/ar metai ir/ar metų laikas; neužtikrinti, kur jie yra, pvz., kokiamie mieste, gydymo istaigoje.

*Vertinama 6:* Visiškai nežino datos, pažiusta sutuoktinij/ę, bet gali nežinoti vardo, atsimena savo vardą.

*Vertinama 7:* Negali užtikrintai atpažinti sutuoktinio/és, gali būti neužtikrinti tuo, kas jie patys yra.

## V Kognityvinė funkcija: funkcionavimas ir rūpinimasis savimi

*Vertinama 1:* Jokių sunkumų.

*Vertinama 2:* Subjektyviai jaučiamas sunkumas esant sudėtingesnėms situacijoms, pvz., darbo situacijoms. Skundžiasi, kad pamiršta, kur pasideda daiktus.

*Vertinama 3:* Aiškus darbinio funkcionavimo pablogėjimas, kurį pastebi bendradarbiai. Tam tikri sunkumai keliaujant į nepažistamas vietas. Nesudėtingose situacijose asmenų funkcionavimas gali būti pakankamas. Buvusios vertybės praranda prasmę.

*Vertinama 4:* Negali gerai atliki sudėtingesnių užduočių, pvz., kaip paruošti ir suplanuoti vakarienę draugams, apsipirkti, disponuoti pinigais. Sunkiai susidoroja su sudėtingomis darbo situacijomis.

*Vertinama 5:* Dažnai reikia padėti pasirinkti tinkamą drabužį apsiarengti tai dienai ar progai. Jei suteikiama pagalba ir tam tikra priežiūra, dar gali gyventi savarankiškai.

*Vertinama 6:* Nebesugeba užsivilkti rūbų ir/ar tinkamai misiprausti be pagalbos ir/ar priežiūros. Praranda galimybę naujotis stalo įrankiais, reikia padėti valgyti. Nesugeba sudaryti sakinių. Nesugeba vykdyti paprastą instrukciją. Gali būti sutrikęs vaikščiojimas.

*Vertinama 7:* Reikalinga nuolatinė pagalba kasdieniniame gyvenime. Vietoje kalbos lieka tik niurnéjimas. Vaikščiojimas gali būti sutrikęs ar gebéjimas vaikščioti prarastas.

**Parengė gyd. D.Deltuvienė  
Medicinos centras "Neuromeda"**

## LITERATŪRA:

1. Reisberg B., Ferris S.H. Brief Cognitive Rating Scale (BCRS) // *Psychopharmacology Bulletin*. – 1988, vol. 24, p. 629-636.
2. Reisberg B., Ferris S.H. Brief Cognitive Rating Scale. In: Burns A., Lawlor B., Craig S.(eds.). Assessment Scales in Old Age Psychiatry. – United Kingdom, Martin Dunitz, 1999, p. 52-53.

# Antrasis Baltijos šalių biologinės psichiatrijos simpoziumas

Tartu, 2001 m. gegužės 31 d. – birželio 2 d.

Antrasis Baltijos šalių biologinės psichiatrijos simpoziumas, skirtas afektinių ir neurodegeneracinių psichikos sutrikimų neurobiologijai ir farmakoterapijai, įvyko š.m. gegužės 31-birželio 2 dienomis Estijoje, Tartu. Konferenciją organizavo Estijos biologinės psichiatrijos draugija ir Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija kartu su Estijos farmakologijos draugija ir Tartu universitetu. Konferencijos metu buvo paminėtas dešimties metų Estijos biologinės psichiatrijos draugijos jubiliejas ir trisdešimties metų Estijos farmakologijos draugijos jubiliejas. Už didelius nuopelnus vystant eksperimentinę psichofarmakologiją Estijos biologinės psichiatrijos draugijos prezidentui prof. L. Allikmets buvo įteiktas garbingas tarptautinis apdovanojimas. Savo ruožtu garbingiausią Estijos farmakologijos apdovanojimą – Oswald'o Schmiedeberg'o vardo paskaitą perskaitė Upsalos universiteto profesorius L. Orelund. Šios paskaitos tema buvo "Kas nulemia asmenybės paveldėjimą – genai ar jų aktyvacijos ypatumai?"

Konferencijoje dalyvavo apie 250 dalyvių, kurių daugumą sudarė gydytojai psichiatriai.

Plenarines paskaitas skaitė Upsalos universiteto profesoriai L. Orelund ir M.L. Dahl bei prof. A. Halaris iš JAV, prof. B.E. Leonard iš Airijos ir prof. M. Saarma iš Suomijos. Konferencijoje buvo pateikta per aštuoniasdešimt žodinių ir stendinių pranešimų. Jos metu vyko psichofarmakologijos ir neurofarmakologijos seminarai, vienas iš posėdžių buvo skirtas slaugytojų darbo psichiatriinėse įstaigose organizavimui. Dauguma mokslinių pranešimų buvo apie įvairius psichikos sutrikimų patogenesės ir gydymo metodų molekulinių ir ląstelininių mechanizmų aspektus. Daug dėmesio buvo skirta fundamentiniams tyrimams. Gerą įspūdį paliko Estijos kolegų darbai eksperimentinės psichofarmakologijos ir neuropsychologijos srityje.

Lietuvai atstovavo ir pranešimą skaitė Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos prezidentas habil. dr. R. Bunevičius. LBPD dalyvavimą konferencijoje parėmė farmacijos kompanija "Mepha".

## Pasaulinis Biologinės psichiatrijos kongresas Berlyne



PBPDF prezidentas prof.  
Carlos Roberto Hojaij

Pasauliniai biologinės psichiatrijos kongresai visada susilaukia dideilio pasaulio psichiatrių, mokslininkų, pramoninkų bei plačiosios visuomenės dėmesio. Septintasis Biologinės psichiatrijos kongresas vyko š.m. liepos 1-6 d. Vokietijos sostinėje Berlyne. Iš kongresą susirinko per 5000 dalyvių, kuriems organizatoriai paruošė turiningą mokslinę programą, turtingą medicinos pramonės parodą, įdomią socialinę programą. Visuomenės dėmesių rodė gana gausi antipsichiatrijos šalininkų demonstracija, vykusi priešais kongresų rūmus.

Kongresas Berlyne atvėrė vartus į naujojo tūkstantmečio biologinės psichiatrijos erą. Dinamiška neuromokslo raida ir jo laimėjimų įdiegimas į klinikinę praktiką atskleidžia sudėtingus psichikos sutrikimų atsiradimo etiopatogenezinius mechanizmus, pateikia naujų gydymo metodų. Biologinė psichiatrija tampa kertiniu klinikinės psichiatrijos akmeniu. Pasauliniame kongrese buvo pateikti naujausi mokslo laimėjimai, aptartos biologinės psichiatrijos ateities perspektyvos. Mokslinė kongreso programa apėmė daugiau kaip 2000 pranešimų, kuriuos pateikė mokslininkai iš viso pasaulyo. Pranešimai buvo pateikti įvairiomis formomis. Pirmąjį kongreso paskaitą perskaitė 2000 m. Nobelio premijos laureatas prof. A. Carlsson iš Švedijos. Plenarines paskaitas skaitė garsiausi pasaulyo mokslininkai. Kongreso me-

tu įvyko 111 simpoziumų, 9 jaunųjų mokslininkų sesijos, 9 seminarių, 4 susitikimai su ekspertais, 7 "už ir prieš" diskusijos, 13 mokomųjų kursų, 59 žodinių pranešimų sesijos ir apie 1000 stendinių pranešimų. Ypač įdomiai vyko moksliniai "už ir prieš" debatai, kai du prieš du ekspertai, aktyviai dalyvaujant auditorijai, bandydavo apginti diametraliai priešingus poziūrius. Pavyzdžiui, diskutuota, ar išlieka vertinga schizofrenijos koncepcija, ar šiuolaikinė klasifikacija tink biologinei psichiatrijai, ar varotini klinikinėje praktikoje tricikliai antidepressantai ir benzodiazepinai, ar gydant depresiją svarbu įvertinti P450 sistemą.

Kongrese aktyviai dalyvavo ir nemažas Lietuvos psichiatrių būrys. Malonu, kad net trims sekcijoms pirminkavo ir pranešimus skaitė mūsų mokslininkai. Tai vilniečiai prof. G. Žukauskas ir dr. K. Dapšys bei habil. dr. R. Bunevičius iš Kauno.

Kongreso metu įvykusios generalinės asamblėjos metu buvo išrinkta nauja Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (PBPDF) vadovybė. Prezidentu išrinktas Lietuvos psichiatriams gerai pažįstamas prof. Carlos Roberto Hojaij iš Australijos, viceprezidentais – prof. Joise Luis Ayuso Guitierrez iš Ispanijos ir prof. Isaac Schweitzer iš Australijos. Sekretoriumi iždininku tapo austras W. Wolfgang Fleischhacker, o jo pavaduotojais – prancūzė Florence Thibaut ir Shigenobu Kamba iš Japonijos.

Kitas Biologinės psichiatrijos kongresas įvyks 2003 m. Argentinoje, Buenos Airėse.

LBPD dalyvavimą kongrese parėmė farmacijos kampanija "GlaxoSmithKline".



Patikimas gydymo efektas



Žurnale "Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija" skelbiami originalūs moksliniai, apžvalginiai ir gydytojams praktikams skirti straipsniai apie naujausius psichikos ligų etiopatogenezės, klinikos, diagnostikos, gydymo ir profilaktikos bei psichofarmakologijos laimėjimus. Žurnale ne spausdiname kituose moksliniuose leidiniuose pasirodžiusių straipsnių, išskyrus skelbtus kaip tezes. Moksliniai straipsniai yra recenzuojami redaktorių kolegijos ar atitinkamų medicinos sričių ekspertų.

## REIKALAVIMAI AUTORIAMS

### Rankraščių pateikimas

Straipsniai spausdinami lietuvių kalba, pateikiama angliskala santrauka (*summary*).

Rankraščio apimtis (su lentelėmis, piešiniais, nuotraukomis ir kt.) neturėtų būti didesnė nei 22 mašinraščio puslapių, o literatūros sąrašas - ne daugiau nei 50 cituojamos literatūros šaltinių.

Rankraščiai spausdinami ant A4 formato balto popieriaus, per du intervalus, paliekant plačią paraštę. Pateikiami du rankraščio bei visų jo priedų egzemplioriai ir disketė (pageidautina Word 6.0 versija). Puslapiai turi būti sunumeruoti, o rankraštis pasirašytas visų autorų. Nurodomas autorius, su kuriuo kontaktuos redakcija, adresas bei telefono numeris, taip pat kiekvieno autoriaus vardas, pavardė, darbovieta, pareigos, mokslinis laipsnis.

### Straipsnio struktūra

Straipsnio pavadinimas, autorų inicialai ir pavardės, įstaigos, kurioje darbas atliktas, pavadinimas, trumpa straipsnio santrauka lietuvių ir anglų kalbomis ne mažiau 600 spaudos ženklų; raktažodžiai lietuvių ir anglų kalbomis; straipsnio teksts; literatūros sąrašas.

Būtinas straipsnio pavadinimo vertimas į anglų kalbą (rašomas prie angliskos santraukos).

Visi tekste vartojami trumpinimai turi būti paaiškinti.

*Moksliniai straipsniai* skirstomi į tokias dalis: titulinis lapas, pavadinimas, straipsnio santrauka ir raktažodžiai lietuvių kalba, įvadas, tyrimo medžiaga ir metodai, rezultatai, jų aptarimas (gali būti rezultatai ir jų aptarimas kartu), išvados, straipsnio pavadinimas anglų kalba, raktažodžiai ir reziumė (*summary*) anglų kalba, literatūros sąrašas.

Apžvalginiai straipsnių formą pasirenka autorius. Būtina nurodyti, ar straipsnis yra apžvalginis. Turi būti raktažodžiai ir reziumė lietuvių kalba bei raktažodžiai ir reziumė anglų kalba. Po apžvalginio straipsnio turi būti naudotos literatūros sąrašas.

### Titulinis lapas

Tituliniam leape turi būti straipsnio pavadinimas, autorius (-ių) vardas (-ai) ir pavardė (-ės), įstaigų, kur atliktas darbas, pavadinimas bei tikslus adresas (nurodant pašto indeksą, telefoną, faksą, el. paštą) pirmo autoriaus ar autoriaus, su kuriuo galima būtų derinti iškilusius klausimus.

Jeigu rankraštį pateikiate ne disketėje, puslapyje, kur prasideda straipsnio tekstas, turi būti pakartotas straipsnio pavadinimas, bet neturi būti autorų pavardžių ir įstaigos pavadinimo.

### Lentelės ir iliustracijos

Kiekviena lentelė spausdinama ant atskiro lapo, numeruojama pagal eiliškumą tekste ir turi savo pavadinimą.

Illiustracijos turi būti kompaktiškos, tinkamos poligrafiškai reprodukuoti: piešiniai (brėžiniai) atlkti tušu arba kompiuteriu (atspaustinti lazeriniu spausdintuvu); fotografijų pozityvai pateikiami ant blizgančio popieriaus, kontrastingi. Kiekviena iliustracija (fotonuotrauka) turi savo pavadinimą.

Tekste pažymimos vietas, kur, autoriaus nuomone, turėtų būti įmontuoti (piešiniai, grafikai, nuotraukos).

Visi įrašai daromi standartiniu techniniu šriftu.

Kiekvienos iliustracijos (fotonuotraukos) antroje pusėje nurodoma autoriaus pavardė, straipsnio pavadinimas, iliustracijos eilės numeris, jos viršus.

### Sutrumpinimai

Straipsnio pavadinimuose neturėtų būti trumpinimų. Jei žodžiai trumpinami, pirmą kartą turi būti parašyti visi žodžiai, o santrumpa nurodoma skliausteliuose, pvz., Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija (LBDP).

### Literatūra

Literatūros sąraše pateikiami tik tekste cituojami šaltiniai. Jis spausdinamas ant atskiro lapo, originalo kalba ir numeruojamas pagal citavimo tekste eiliškumą. Literatūros šaltinio numeris tekste nurodomas laužiniuose skliaustuose.

Už literatūros sąrašo tikslumą atsako autorius.

### Kaip nurodyti literatūros šaltinius:

#### *Straipsnis:*

1. Pūras D. Vaikų psichikos sutrikimų gydymas: universitetinio vaikų psichinės sveikatos centro patirtis // Acta Medica Lituanica. – 1994, vol. 1, p. 94-97.

Jei autorų daugiau nei penki, nurodomi trys autoriai:

2. Barr W.B., Ashtari M., Bilder R.M. et al. Brain morphometric comparison of first episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy // Br. J. Psychiatry. – 1997, vol. 170, p. 515-519.

#### *Knyga:*

3. Krikščiūnas A. Neurozė. – Vilnius, "Avicena", 1994.

#### *Straipsnių rinkinys:*

4. Hegman M.R., Schiffer C.A. Platelet transfusion to patients receiving chemotherapy. In: Rosse E.C., Simon T.L., Moss G.S., Gould S.A. (eds.). Principles of transfusion medicine. 2<sup>nd</sup> ed. – Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, p. 263-273.

Straipsnių rankraščiai pateikiami žurnalo vyriausiajam redaktoriui arba "Gydymo meno" redakcijai.

Adresas: Tvirtovės al. 90<sup>A</sup>, LT-3005 Kaunas

Tel., faksas: (8\*27) 33 38 43, el. paštas: lbpd@smrc.lt

Puslapis internete: <http://www.biological-psychiatry.lt>