

ISSN 1648-293X

BIOLOGINĒ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

T.11, Nr. 1, 2009 m. rugpjūtis
Vol. 11, No 1, 2009, August





**KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETO PSICHOFIZIOLOGIJOS IR
REABILITACIJOS INSTITUTO KLINIKA**

STRESO LIGŲ SKYRIAUS DIENOS STACIONARAS

***Žmonės gyvena vienas kito prieglobstyje
(Airių patarlė)***

Nerimas, padidėjęs jautrumas ar dirglumas, sutrikęs miegas, slegiančio liūdesio jausmas, įsitempęs kūnas, nemalonūs pojūčiai širdies srityje, žarnyno bei skrandžio diskomfortas, nepaliaujantys galvos skausmai, kurių priežasties nerodo daugelis tyrimų ir kurie lieka neaiškūs įvairių specialybių gydytojams. Tai simptomai ir būsenos, sukeltos ūminio ar lėtinio streso, kuris sąlygoja nerimo, depresinius, somatoforminius ir kitus neurozinius sutrikimus.

2007m. rugpjūčio mėn. įkurto Streso ligų skyriaus su dienos stacionaru tikslas – padėti žmonėms, išgyvenantiems gyvenimo krizes, kenčiantiems nuo minėtų sutrikimų.

Skyriuje sukurta originali psichoterapinė psichologinė programa, kurioje viena kitą papildo ir praturtina grupinė, asmeninė psichoterapijos, dailės terapija, biblioterapija, šokio ir judesio terapija, šviesos terapija, įvairios relaksacijos rūšys. Prireikus skiriama ir medikamentų.

Skyriuje kvalifikuotą pagalbą teikia devyni darbuotojai, kurių dauguma turi psichoterapinį psichologinį pasirengimą: trys gydytojai psichiatrai (du iš jų turintys ir psichoterapeuto kvalifikaciją), trys psichologai, trys darbuotojai tęsia psichoterapijos studijas. Skyriaus vedėjas – aukščiausios kvalifikacijos gydytojas psichiatras Saulius Liutkus, pacientus konsultuoja prof.habil.dr. Robertas Bunevičius.



Streso ligų skyriaus dienos stacionaras savo gydomajai programai yra sudaręs sutartis su Kauno, Šiaulių, Klaipėdos TLK. Šių kraštų gydymo paslaugas apmoka teritorinės ligonių kasos.

Atvykstantiems iš Vilniaus ir Panevėžio kraštų bei neturintiems Lietuvoje galiojančio socialinio draudimo gydymosi programos vienos dienos kaina 68,80 Lt.

Į mūsų terapinę programą pacientus gali siųsti psichikos sveikatos, šeimos gydytojai, rekomenduoti atvykti gali ir psichologai, socialiniai darbuotojai, ergoterapeutai. Jeigu siuntimo neturite, tuomet reikia susitarti dėl konsultacijos mūsų ambulatoriniame skyriuje, paskambinus tel. 8(460) 30033 arba 8 (460) 3039. Būtume dėkingi, jei, prieš atvykdami, mus informuotumėte.

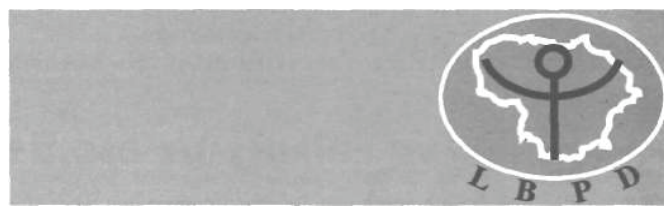
Dienos stacionare taikomos terapijos trukmė – 14-30 dienų (gydymo laikotarpiu pacientams išduodamas nedarbingumo pažymėjimas).

Galimos papildomos paslaugos: kambarys, pusryčiai, pietūs, vakarienė (49 Lt/parai).

Mes stengiamės užtikrinti saugią aplinką bei konfidencialumą. Remiamės pacientų ir terapeutų bendradarbiavimo principu.

ATVIRI JUMS

Vydūno al. 4 / J. Šliūpo 7 LT-00135 Palanga, Lietuva
Streso ligų skyrius tel.: (8 460) 30039
Registatūra tel.: (+370 460) 30033
Mob. (8 618) 41860
Faksas (+370 460) 30014
El. paštas: klinika@ktl.mii.lt



VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS
Robertas BUNEVIČIUS, Palanga, Lietuva

EDITOR-IN-CHIEF
Robertas BUNEVIČIUS, Palanga, Lithuania

ATSAKINGOJI REDAKTORĖ
Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lietuva

ASSISTANT EDITOR
Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lithuania

SRITIES REDAKTORIAI

Klinikinės psichiatrijos
Leo SHER, New York, USA

Psichofarmakologijos
Jaanus HARRO, Tartu, Estija

FIELD EDITORS

Clinical Psychiatry
Leo SHER, New York, USA

Psychopharmacology
Jaanus HARRO, Tartu, Estonia

REGIONINIAI REDAKTORIAI

Estijai
Eduard MARON, Talinas, Estija

Latvijai
Elmars RANCANS, Riga, Latvija

Lietuvai
Solveiga BLAŽIENĖ, Kaunas, Lietuva

Lenkijai
Wieslaw J. CUBALA, Gdanskas, Lenkija

REGIONAL EDITORS

For Estonia
Eduard MARON, Talin, Estonia

For Latvia
Elmars RANCANS, Riga, Latvia

For Lithuania
Solveiga BLAŽIENĖ, Kaunas, Lithuania

For Poland
Wieslaw J. CUBALA, Gdansk, Poland

REDAKCIJINĖ KOLEGIJA

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lietuva

Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estija

Vita DANILEVIČIŪTĖ, Vilnius, Lietuva

Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lietuva

Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lietuva

Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lietuva

Darius LESKAUSKAS, Kaunas, Lietuva

Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lietuva

Alvydas NAVICKAS, Vilnius, Lietuva

Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lietuva

Artūras PETRONIS, Torontas, Ontarijas, Kanada

Sigita PLIOPYLS, Čikaga, Iliinois, JAV

Arthur J. PRANGE, Čapel Hilas, Šiaurės Karolina, JAV

Dainius PŪRAS, Vilnius, Lietuva

Robert STERN, Providensas, Rod Ailendas, JAV

Roma ŠERKŠNIENĖ, Kaunas, Lietuva

Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lietuva

EDITORIAL BOARD

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lithuania

Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estonia

Vita DANILEVIČIŪTĖ, Vilnius, Lithuania

Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lithuania

Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lithuania

Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lithuania

Darius LESKAUSKAS, Kaunas, Lithuania

Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lithuania

Alvydas NAVICKAS, Vilnius, Lithuania

Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lithuania

Artūras PETRONIS, Toronto, Ontario, Canada

Sigita PLIOPYLS, Chicago, Illinois, USA

Arthur J. PRANGE, Chapel Hill, North Carolina, USA

Dainius PŪRAS, Vilnius, Lithuania

Robert STERN, Providence, Rhode Island, USA

Roma ŠERKŠNIENĖ, Kaunas, Lithuania

Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lithuania

LIETUVIŲ KALBOS REDAKTORĖ

Teresė LESKAUSKIENĖ

LITHUANIAN LANGUAGE EDITOR

Teresė LESKAUSKIENĖ

MAKETUOTOJAS

Rokas RAŠKAUSKAS

LAYOUT

Rokas RAŠKAUSKAS

Oficialus Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD) leidinys
Remiamas Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutu
LEIDĖJAS © UAB „Sveikatos ir medicinos informacijos agentūra“
Tvirtovės al. 90A LT-50185 Kaunas. Tel. (8 37) 331009, faksas (8 37) 331534
ir Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas
Vydūno al. 4 LT-00135 Palanga. Tel. (8460) 30017, faksas (8 460) 30014
VIRŠELYJE – „Bičiulių“ klubo narės Nedos Daugulienės paveikslas
PUSLAPIS INTERNETE <http://www.pri.kmu.lt/biological-psychiatry.htm>
SPAUSDINO IĮ S. Jokužio leidykla-spaustuė

T U R I N Y S
C O N T E N T S

REDAKCIJOS SKILTIS

Ar reikia destigmatizuoti savižudybes?.....2

MOKSLO DARBAI

Dalia STROPUTĖ, Albinas STANKUS, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS

Dvyliktokų nuovargis ir jo sąsaja su paros laiko biudžetu..... 3

APŽVALGOS

Albinas STANKUS, Anžela SLUŠNIENĖ

Kortizolis ir streso pasekmės. Literatūros apžvalga.....9

Violeta MOCKELIŪNIENĖ, Vida

LIUTKEVIČIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS

Borna ligos viruso paplitimas tarp sergančiųjų psichikos sutrikimais. Literatūros apžvalga.....21

Ieva BIELIAUSKAITĖ, Aidas PERMINAS, Mindaugas JASULAITIS, Julius NEVERAUSKAS

Fiziologinių rodiklių pokyčiai, taikant biogrįžtamojo ryšio relaksaciją asmenims, turintiems nerimo ir depresijos simptomų. Literatūros apžvalga..... 25

GYDYMO REKMENDACIJOS

Sabine C. HERPERTZ, Mary ZANARINI, Charles S. SCHULZ, Larry SIEVER, Klaus LIEB, Hans JÜRGEN MÖLLER ir WFSBP asmenybės sutrikimo gydymo rekomendacijų sudarymo darbo grupė

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinio asmenybės sutrikimo gydymo rekomendacijos.....30

INSTRUMENTUOTĖ

Teresė KAMINSKAITĖ, Robertas BUNEVIČIUS

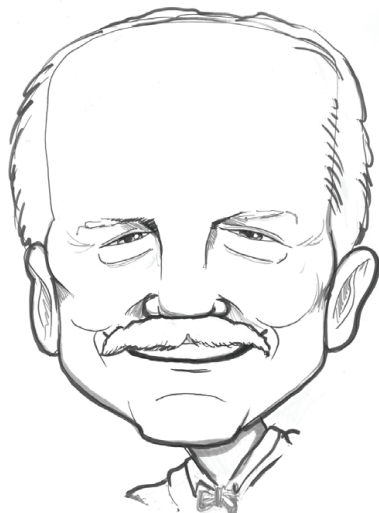
Hamiltono nerimo skalė ir jos naudojimo galimybės.....53

DISERTACIJOS

J. Stanislavovienės daktaro disertacija „Psichosocialinių darbo veiksnių, susijusių su depresija ir depresiškumu, išaiškinimas“.....58

S. Saudargienės daktaro disertacija „Fizinės mankštos poveikis gydant sergančiuosius sunkia depresija“.....59

INFORMACIJA AUTORIAM.....60



Ar reikia destigmatizuoti savižudybes?

KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos institute šią vasarą sulaukėme garbaus svečio iš Kolumbijos universiteto Psichiatrijos instituto (Niujorkas) profesoriaus Leo Sher, kuris Palangoje pravedė seminarą, skirtą savižudybių klinikiniam ir biologiniam įvertinimui bei prevencijai. Lietuvoje savižudybių problema labai aktuali, nes mes vis dar pirmaujame pasaulyje pagal šį liūdną rodiklį. Šiame komentare nesigilinsiu į medicininius savižudybių aspektus, kurie buvo plačiai aptarti profesoriaus Sher paskaitose, bet atkreipsiu dėmesį į seminarų metu vykusią diskusiją, kuri nukrypo į platesnius vandenis.

Kai kalbame apie psichikos sutrikimų toleranciją visuomenėje, paprastai iškyla psichikos sutrikimų destigmatizacijos klausimas. Sirgti psichikos sutrikimu neturėtų būti gėda, kaip nėra gėda sirgti, tarkime, plaučių uždegimu ar miokardo infarktu. Su šiuo teiginiu negalima nesutikti, nes bet kuri liga, tarp jų ir psichikos, mažai priklauso nuo mūsų valios. Taigi, negali būti smerkiama ar vertinama morališkai ar etiškai. Tačiau ar galima taip pat medikalizuoti kai kuriuos su psichikos patologija daugiau ar mažiau susijusius valingus veiksmus, tokius kaip smurtas, savižudybė? Matyt, ne. Jau vien dėl to, kad daugelis smurtinių veiksmų nėra susiję su psichikos sutrikimais, kaip nemažai savižudybių nėra sąlygotos vien psichikos ligos. Čia greta biologinių medicininių veiksmų svarbų vaidmenį atlieka asmens valia, moralinės nuostatos ir vertybės.

Moralines visuomenės vertybes koncentruoja religiniai įsitikinimai. Moksliniai tyrimai rodo, kad religingi žmonės rečiau žudosi. Savižudybė krikščioniškoje, ypač katalikiškoje tradicijoje yra laikoma didžiąja nuodėme. Netolimoje praeityje savižudybės užtraukta gėda buvo tokia didelė, kad savižudžio nelaidodavo bendrose kapinėse, jo karsto neleisdavo įnešti į bažnyčią. Nė viena kita nuodėmė neužtraukdavo tokios gėdos ir ši stigma galėjo būti tam tikru moraliniu savižudybių prevencijos saugikliu.

Šiais laikais tiek religinis, tiek pasaulietiškas požiūris į savižudybę ir savižudžius pasikeitė. Destigmatizacija pasiekė ir šią sritį. Seminare šiuo klausimu buvo išsakyti du požiūriai.

Diskusija prasidėjo nuo teiginio, jog savižudybės krikščioniškoji stigma prieškario Lietuvoje ir sovietinė ideologija okupuotoje Lietuvoje maskavo tikrąjį savižudybių mastą. Žmonės žudėsi ir tada, tik mes nežinojome problemos masto. Statistinius duomenis galėjo iškreipti pirmuoju atveju nenoras pranešti apie savižudybę; antruoju – statistikos klastojimas ideologiniu pagrindu. Atviroje ir laisvoje visuomenėje mes matome tikrąją situaciją.

Šiam teiginiui buvo stipriai oponuojama išsakant mintį, jog sovietmečiu mes praradome tikrąjį religingumą ir moralines nuostatas, kurias saugoja religija, tarp jų ir savižudybės stigma. Atgavę nepriklausomybę, pasinėrėme į laisvės sukūrį, kurio nesaisto religingumas ir kitos moralinės nuostatos. Pradėjome tikėti, kad laisvam žmogui yra viskas leistina, kad savižudybė yra kone prigimtine žmogaus teisė. Kai toks žmogus susiduria su netektimi, kai jį apima neviltis ir iškyla egzistencinės mintys apie gyvenimo prasmę ir savižudybę, jų realizavimui moralinių kliūčių nelieta. Gal tuo iš dalies galėtume paaiškinti tokią didelę savižudybių bangą atgavus nepriklausomybę. Tiek kainuoja laisvė, netekusi moralinio pagrindo.

Robertas Bunevičius
Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos prezidentas

Dvyliktokų nuovargis ir jo sąsaja su paros laiko biudžetu

Fatigue and its relationship with daily time budget in high school seniors

Dalia STROPUTĖ, Albinas STANKUS, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS
Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas. Iširti dvyliktokų nuovargį ir įvertinti jo sąsają su paros laiko biudžetu.

Metodika. Atlikta anoniminė anketinė apklausa. Tiriamųjų grupę sudarė 101 dvyliktokas, tarp jų: 48 vaikinai ir 53 merginos. Kontrolinė grupė – 101 vienuoliktokas, iš jų 46 vaikinai ir 55 merginos. Nuovargiui įvertinti buvo pasirinktas daugiamačis nuovargio instrumentas (angl. *The Multidimensional Fatigue Inventory*, MFI–20). Apklausos metu tiriamųjų buvo klausama, kaip jie paskirsto savo paros laiko biudžetą darbo dienomis ir savaitgaliais (miego trukmė, laikas, praleistas mokykloje, laikas, skirtas mokymuisi namuose, papildomiems užsiėmimams, namų ruošai, laisvalaikiui), išsiaiškinta subjektyvi moksleivių nuomonė apie tai, ar jie pastaruoju metu jaučiasi pavargę.

Rezultatai. MFI–20 tyrimo duomenimis, dvyliktokų grupėje didžiausi yra bendrojo ir protinio nuovargio skalių vidurkiai, o mažiausi – fizinio ir motyvacijos sumažėjimo. Abiejose grupėse merginų bendrojo bei fizinio nuovargio rodikliai buvo statistiškai reikšmingai aukštesni nei vaikinų ($p < 0,01$). Palyginus paros laiko biudžetą tarp klasių, nustatyta, kad dvyliktokai daugiau nei vienuoliktokai skiria laiko mokymuisi namuose savaitgaliais ($p < 0,01$) ir mažiau laiko laisvalaikiui darbo dienomis ($p < 0,05$) bei savaitgaliais ($p < 0,01$). Tačiau nuovargio rodikliai tarp klasių skyrėsi nereikšmingai. Dviejų trečdalių tiek vienuoliktokų, tiek dvyliktokų mokymosi krūvis buvo per didelis ir viršijo higienos normos reikalavimus (48 val. per savaitę). Bendras mokymuisi skirtas laikas, viršijantis higienos normą buvo susijęs su dvyliktokų vaikinų motyvacijos sumažėjimu ($p < 0,01$). Merginų ir bendrasis ($p < 0,01$), ir fizinis ($p < 0,01$) nuovargis buvo susijęs su ilgesniu laiku, skiriamu mokymuisi namuose darbo dienomis.

Išvados. 1. Nuovargio rodikliai vienuoliktokų ir dvyliktokų grupėse reikšmingai nesiskyrė. 2. Dvyliktokų grupėje aukščiau buvo MFI–20 bendrojo ir protinio nuovargio rodikliai. Subjektyviai pavargę jautėsi 66 proc. dvyliktokų. 3. Abiejų grupių merginos buvo labiau pavargusios nei vaikinai. 4. Dvyliktokų nuovargis labiausiai buvo susijęs su laiku, skirtu mokymuisi.

Raktažodžiai: dvyliktokai, nuovargis, mokymosi krūvis, paros laiko biudžetas.

SUMMARY

Aim of the study: To evaluate fatigue and its relationship with daily time budget in high school seniors.

Methods. 101 high school seniors, 48 males and 53 females, and control group of 101 high school juniors, 46 males and 55 females, were evaluated anonymously for fatigue level, using Multidimensional Fatigue Inventory (MFI–20). They also filled the questionnaire on working day and week-end time budget (duration of sleep, time at school, studying at home, tutorials, housekeeping, leisure time). They also were asked do they feel tired in last two weeks.

Results. Among seniors highest scores were found on MFI–20 scales of general and mental fatigue; and lowest scores, on physical fatigue and reduced motivation. In senior group and junior group female students in comparison to male students have shown higher scores on scales of general ($p < 0.01$) and mental ($p < 0.01$) fatigue. As regards to daily time budget it was found that seniors in comparison to juniors spend more time studying during weekends ($p < 0.01$) and less time for leisure activities on working days ($p < 0.05$) and weekends ($p < 0.01$). However, differences in scores on fatigue scales were statistically insignificant. Total learning load in two-thirds of seniors and in two-thirds of juniors was too high (> 48 hours/week). Time exceeding recommendations spend for studying was related with reduced motivation in senior male students ($p < 0.01$). In female students, senior and junior, general ($p < 0.01$) and physical ($p < 0.01$) fatigue was related to time spend for studying at home during working days.

Conclusions. 1. Levels of fatigue were similar in high school seniors and juniors. 2. In seniors general and mental fatigue was most prevalent. 3. Fatigue was more expressed in female students compared to male students. 4. Fatigue in seniors was related to time spend studying.

Key words: high school seniors, fatigue, learning load, daily time budget.

ĮVADAS

Pastaruoju metu vis dažniau keliami per didelio mokymosi krūvio problema, kuri siejama su blogėjančia moksleivių sveikata [1, 2]. Gyvenimo laikotarpis, praleistas mokykloje, yra labai svarbus formuojantis gyvensenai, požiūriui į gyvenimo vertybes, sveikatą. Šie veiksniai lemia asmens ateitį, gerbūvį ir gyvenimo kokybę. Deja, mokykla gali turėti neigiamos įtakos sveikatai [3]. Moksleiviai neretai skundžiasi, kad mokymosi krūvis per didelis. 2002 m. atlikto tarptautinio moksleivių sveikatos ir gyvensenos tyrimo (*Health Behaviour*

in School-aged Children – HBSC) duomenimis tarp 35 šalių Lietuvos moksleivių labiausiai jaučia didelį mokymosi krūvį [4]. Kad mokymosi krūvis, darbo ir poilsio režimas turi įtakos moksleivių ir studentų sveikatai, psichologinei ir emocinei savijautai, darbingumui, atlikta daug tų įrodančių tyrimų Lietuvoje ir užsienyje [1, 3, 5–12].

Apžvelgti moksliniai darbai rodo, kad nuo didelio mokymosi krūvio tiesiogiai priklauso moksleivių dienos režimas. Atlikti tyrimai [7, 8, 9] parodė, kad didelės dalies moksleivių mokymosi krūvis viršija higienos normas, kai

kurių tirtų moksleivių užimtumas darbo dienomis 11 valandų. Akivaizdu, kad laiko poilsiu ir savo poreikių tenkinimui lieka labai nedaug. Dėl to didėja fizinis ir psichinis nuovargis, silpnėja imuninis reaktyvumas, moksleiviai skundžiasi galvos skausmais, didesniu dirglumu, irzlumu, nuovargiu rytą [8]. G. Šurkienės ir A. Jociutės. atliktas tyrimas [13], kurio metu įvertintas moksleivių nuovargio pasireiškimo dažnis, parodė, kad vos ne kasdien pavargę po pamokų jaučiasi apie 40 proc. moksleivių. Pastebima tendencija, kad vyresnių klasių moksleiviai jaučia didesnį nuovargį. Šiaurės Švedijoje atliktas 6–13 metų moksleivių tyrimas parodė, kad nuovargis buvo dažniausias skundas. Vienas trečdalis (31 proc.) vaikų jautėsi nuvargę rytais bent kartą per savaitę, 16 proc. jautėsi nuvargę beveik kiekvieną dieną [14].

Mokymosi krūvis ypač padidėja paskutiniaisiais mokslo metais: moksleiviai ruošiasi egzaminams, renkasi profesiją. Padidėja moksleivių psichoemocinė įtampa, daugėja negalavimų [1]. Tuo tarpu mokslinėje literatūroje duomenų apie dvyliktokų mokymosi krūvį, jų darbo ir poilsio režimą, sveikata yra nedaug.

Tyrimo tikslas – ištirti dvyliktokų nuovargį ir įvertinti jo sąsają su paros laiko biudžetu.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Anoniminės anketinės apklausos būdu apklausti trijų vidurinių mokyklų dvyliktokai. Kontrolinę grupę sudarė tu pačių mokyklų vienuoliktokai. Anketos išdalytos visiems tyrimo atlikimo dieną mokykloje buvusiems moksleiviams. Anketas moksleiviai pildė tyrėjo akivaizdoje (atsako dažnis – 100 proc.). Iš viso tyrime dalyvavo po 101 vienuoliktosios ir dvyliktosios klasių moksleivį. Iš 101 dvyliktosios klasės moksleivio buvo 48 vaikinai ir 53 merginos, iš 101 vienuoliktosios klasės moksleivio buvo 46 vaikinai ir 55 merginos.

Nuovargiui įvertinti buvo pasirinktas daugiamatis nuovargio instrumentas (angl. *The Multidimensional Fatigue Inventory*, MFI-20), kuris išskiria šias penkias skales: bendrasis nuovargis, fizinis nuovargis, protinis nuovargis, sumažėjusi motyvacija, sumažėjęs aktyvumas [15]. Tyrimui naudota lietuviška MFI-20 versija [16, 17]. Daugiamatis nuovargio instrumentas susideda iš 20 klausimų pagal atitinkamą numeraciją. Nuovargio skalių dydžiai įvertinami procentais nuo 0 iki 100. Kuo aukštesnis dydis procentais, tuo didesnis nuovargis. Šių skalių Cronbach'o α yra nuo 0,71 iki 0,77, o tai rodo gerą vidinį suderinamumą.

Buvo vertinta ir subjektyvi moksleivių nuomonė apie nuovargį. Moksleivių buvo klausama: „Ar jaučiatės pavargęs

(-usi) per pastarąsias dvi savaites?“ (atsakymų variantai: „labai“, „vidutiniškai“, „šiek tiek“, „visiškai ne“). Analizuojant rezultatus, atsakymas į klausimą buvo dichotomizuotas (atsakymų variantai „šiek tiek“, „visiškai ne“ vertinami kaip *nepavargę*; „labai“, „vidutiniškai“ – kaip *pavargę*) ir ieškota vienuoliktokų ir dvyliktokų suvokiamo nuovargio sąsajų su laiko paros biudžeto dedamosiomis taikant logistinę regresiją.

Klausimai apie moksleivių paros laiko biudžetą parengti tyrimo autorių. Anketa skirta išsiaiškinti, kaip moksleiviai paskirsto savo paros laiko biudžetą darbo dienomis ir savaitgaliais (miego trukmė, laikas praleistas mokykloje, laikas skirtas mokymuisi namuose, papildomiems užsiėmimams, fizinei veiklai, laisvalaikiui). Atsakant moksleivių buvo paršoma remtis dviejų pastarųjų savaitių laikotarpiu.

Statistinė analizė. Tyrimo duomenys įrašyti į specialiai paruoštą duomenų banką „ACCESS“ programinės įrangos bazėje. Apskaičiuota: kiekybinių parametų aritmetinis vidurkis, standartinis nuokrypis (SN), 95 proc. pasikliautinis intervalas. Normalųjį skirstinį atitinkančių nepriklausomų grupių parametų vidurkių statistiškai reikšmingi skirtumai vertinti taikant Studento (t) kriterijų, vienfaktorinę dispersinę analizę ANOVA (F statistika), neatitinkantiems normaliojo skirstinio kriterijams duomenims taikytas Mann-Whitney U testas. Kokybinių požymių pasitaikymo dažnumo skirtumams vertinti, taikytas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Statistinis reikšmingumas vertintas $p < 0,05$ lygmeniu, o $0,05 < p \leq 0,1$ traktuojama kaip tendencija. Ranginių dydžių sąsajai nustatyti taikyta Spearman'o ranginė koreliacija.

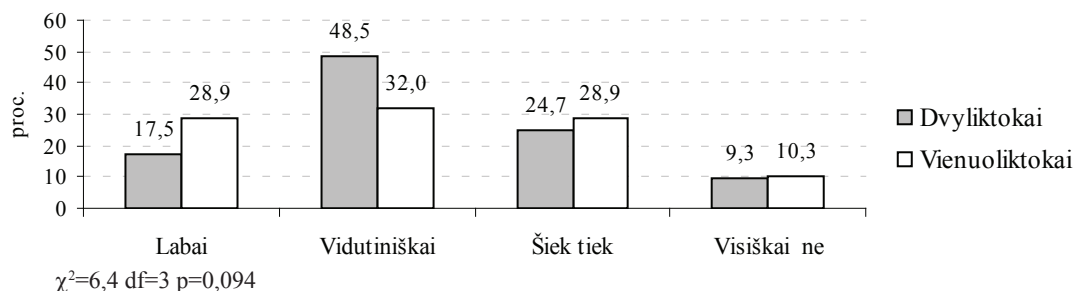
Duomenų analizė atlikta naudojant programų paketą SPSS 15.0 for Windows (*Statistical Package for Social Sciences*).

REZULTATAI

Nuovargio analizė

Subjektyvios moksleivių nuomonės apie jų nuovargį duomenys parodė, kad 18 proc. dvyliktokų jaučiasi labai pavargę, apie pusę jų (48,5 proc.) nurodė pavargę „vidutiniškai“ (1 pav.). Tarp vienuoliktokų labai pavargę jautėsi beveik trečdalis (28,9 proc.) moksleivių, tačiau vienuoliktokų ir dvyliktokų atsakymų apie patirtą nuovargį dažnio skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi ($\chi^2=6,4$ $df=3$ $p=0,094$).

Dichotomizavus atsakymus apie patiriamą nuovargį, nustatyta, kad vienuoliktokės merginos skirtingai nei vaikinai dažniau nurodė esančios „labai“ ir „vidutiniškai“ pavargusios, atitinkamai – 67,3 ir 47,8 proc. ($p < 0,05$). Tarp dvyliktokų vaikinių ir merginų nurodyto nuovargio lygio „labai ar vidutiniškai“ dažnio statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, atitinkamai – 62,3 merginų ir 64,6 proc. vaikinių, $p > 0,05$.



1 pav. Dvyliktokų ir vienuoliktokų pasiskirstymas pagal atsakymus į klausimą „Ar jaučiatės pavargęs per pastarąsias dvi savaites?“

1 lentelė. Dvyliktokų ir vienuoliktokų nuovargio dimensijų palyginimas

Nuovargio skalė (MFI-20) ^a	Procentų vidurkis (95 proc. PI) ^b	
	Dvyliktokai N=101	Vienuoliktokai N=101
Bendras nuovargis (0–100)	51,1 (46,6–55,6)	52,2 (47,9–56,7)
Fizinis nuovargis (0–100)	35,0 (30,4–39,8)	34,3 (30,3–38,6)
Aktyvumo sumažėjimas (0–100)	46,8 (42,8–50,8)	40,9 (37,3–44,5)*
Motyvacijos sumažėjimas (0–100)	33,5 (30,4–36,6)	34,6 (31,4–37,7)
Protinis nuovargis (0–100)	52,0 (47,3–56,6)	48,8 (44,3–53,3)

^a 0 proc. – nėra nuovargio, 100 proc. – didžiausias nuovargis

* p<0,05 skirtumo tarp klasių statistinis reikšmingumas, Man-Whitney U testas

^b PI – pasikliautinis intervalas

MFI-20 tyrimo rezultatai parodė, kad dvyliktokų grupėje didžiausi yra bendrojo ir protinio nuovargio skalių vidurkiai, atitinkamai – 51,1 ir 52,0 proc., o mažiausi – fizinio ir motyvacijos sumažėjimo, atitinkamai – 35,0 ir 33,4 proc. (1 lentelė).

Aktyvumo sumažėjimas buvo didesnis dvyliktokų grupėje

palyginus su vienuoliktokų (kontroliuojant lytį ŠS=1,01 (95 proc. PI 1,00–1,03); (p<0,05).

Abiejose grupėse nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp vaikinų ir merginų bendrojo bei fizinio nuovargio skalių (2 lentelė).

2 lentelė. Dvyliktokų ir vienuoliktokų MFI-20 dimensijos pagal lytį

Nuovargio skalė (MFI-20)	Procentų vidurkis (95 proc. PI) ^a		p ^b	Procentų vidurkis (95 proc. PI) ^a		p ^b
	Dvyliktokai N=101			Vienuoliktokai N=101		
	Vaikinai n=48	Merginos n=53		Vaikinai n=46	Merginos n=55	
Bendras nuovargis	42,2 (36,4–48,2)	58,9 (52,9–65,1)	<0,001	42,7 (36,3–49,2)	60,2 (54,9–65,6)	<0,001
Fizinis nuovargis	27,3 (22,0–32,9)	41,9 (35,0–49,1)	0,005	27,6 (21,6–33,5)	40,2 (34,8–45,6)	0,001
Aktyvumo sumažėjimas	45,1 (39,6–50,8)	48,1 (42,4–54,1)	0,506	39,6 (34,7–44,5)	41,9 (36,6–47,2)	0,834
Motyvacijos sumažėjimas	34,9 (29,9–40,1)	32,1 (28,3–35,9)	0,3793	35,5 (30,6–40,3)	33,8 (29,5–38,1)	0,597
Protinis nuovargis	49,1 (42,3–56,1)	54,5 (48,0–60,9)	0,263	44,8 (37,9–51,8)	52,2 (46,2–58,1)	0,102

^a 0 proc. – nėra nuovargio, 100 proc. – didžiausias nuovargis

^a PI – pasikliautinis intervalas

^b skirtumo tarp lyčių statistinis reikšmingumas

Moksleivių subjektyvi nuomonė – atsakymų į vieną klausimą apie patiriamą nuovargį per pastarąsias dvi savaites įverčiai koreliavo su MFI-20 testo bendrojo (r=0,48; p<0,01), fizinio (r=0,25; p<0,05) ir protinio (r=0,27; p<0,01) nuovargio skalėmis.

Paros laiko biudžeto palyginimas tarp klasių

Palyginus paros laiko biudžetą tarp grupių (3 lentelė), nustatyta, kad dvyliktokai daugiau nei vienuoliktokai skiria laiko mokymuisi namuose savaitgaliais (atitinkamai – 3,3±2,2 val. ir 2,2±1,4 val.; p<0,01) ir mažiau laiko laisvalaikiui darbo dienomis (atitinkamai – 2,6±1,3 val. ir 3,1±1,7 val.; p<0,05) bei savaitgaliais (atitinkamai – 6,4±2,6 val. ir 8,4±3,3 val.; p<0,01). Nustatyta ir laiko, skirto miegui savaitgaliais, galima skirtumo tendencija (atitinkamai 9,5±1,8 val. ir 9,9±1,7 val.; p<0,1). Dauguma dvyliktokų (69,1 proc., vaikinų – 66,7 proc., merginų – 71,2 proc.) nurodė lanką papildomus užsiėmimus, vienuoliktokų lankančių papildomus užsiėmimus buvo 45,4 proc. (χ²=11,1 df=1 p=0,001). Iš vienuoliktokų papildomus užsiėmimus daugiau lankė merginos (59,3 proc.) nei vaikinai (27,9 proc.) (χ²=9,49 df=1 p=0,002).

Tarp dvyliktokų merginų ir vaikinų paros laiko biudžeto rasti tik du skirtumai. Dvyliktokės merginos daugiau nei vaikinai skyrė laiko mokymuisi namuose darbo dienomis (F=4,9 p=0,029) ir savaitgaliais (F=10,7 p=0,002) (3 lentelė). Tuo tarpu tarp vienuoliktokų merginų ir vaikinų paros laiko biudžeto rasta daugiau skirtumų. Vienuoliktokės merginos daugiau nei vaikinai mokėsi namuose darbo dienomis (F=16,2 p<0,001), daugiau valandų per savaitę skyrė papildomiems užsiėmimams (atitinkamai – 1,7 (95 proc. PI 1,1–2,4) ir 1,1 (0,3–2,0); p<0,05), laisvalaikiui darbo dienomis (F=9,3 p=0,003) ir miegui savaitgaliais (F=4,9 p=0,029) Per savaitę mokymuisi jos skyrė daugiau laiko nei vaikinai (F=8,3 p=0,005) (3 lentelė).

Dvyliktokės merginos nuo vienuoliktokių skyrėsi keturiomis paros laiko biudžeto dedamosiomis: jos turėjo mažiau laisvalaikio savaitgaliais, daugiau mokėsi ir mažiau miegojo savaitgaliais, turėjo daugiau papildomų užsiėmimų nei vienuoliktokės (3 lentelė).

Miegui skirtą laiką mažiau nei 8 val. darbo dienomis nurodė 49,5 proc. vienuoliktokų ir 60,4 proc. dvyliktokų

3 lentelė. Dvyliktokų ir vienuoliktokų paros laiko biudžeto palyginimas

Paros laiko biudžeto dimensijos	Skirtas laikas, vidurkis±SN val. ^a					
	Dvyliktokai N=101			Vienuoliktokai N=101		
	Visi N=101	Vaikinai n=48	Merginos n=53	Visi N=101	Vaikinai n=46	Merginos n=55
Mokymasis mokykloje	6,9±1,1	7,0±1,4	6,4±1,6	7,1±1,5	7,1±1,1	7,1±1,0
Mokymasis namuose darbo dienomis	2,3±1,5	2,0±1,5	2,6±1,4 ^{VM}	2,2±1,4	1,6±1,2	2,6±1,3 ^{VM}
Mokymasis namuose savaitgaliais	3,3±2,2	2,4±1,9	3,8±2,3 ^{VM}	2,2±1,4**	1,8±1,2	2,4±1,5 ^{KL}
Fizinis darbas darbo dienomis	2,0±1,9	2,3±2,1	1,8±1,2	1,9±1,6	2,1±2,0	1,6±1,0
Fizinis darbas savaitgaliais	3,4±2,3	3,6±2,8	3,2±1,7	3,7±2,8	4,1±3,4	3,3±2,0
Miegas darbo dienomis	7,5±1,3	7,2±1,4	7,6±1,2	7,7±1,1	7,6±0,9	7,5±1,1
Miegas savaitgaliais	9,5±1,8	9,3±2,1	9,6±1,6	9,9±1,7	9,5±1,8	10,3±1,6 ^{VM, KL}
Laisvalaikis darbo dienomis	2,6±1,3	2,7±1,3	2,4±1,2	3,1±1,7*	3,7±1,9 ^{KL}	2,6±1,3 ^{VM}
Laisvalaikis savaitgaliais	6,4±2,6	6,4±2,5	6,3±2,6	8,4±3,3**	8,4±3,3 ^{KL}	8,3±3,2 ^{KL}
Papildomi užsiėmimai, vidurkis (95 proc. PI) val./sav.	2,5 (1,9–3,0)	2,0 (1,4–2,6)	2,9 (2,1–3,8)	1,5 (0,9–2,0)***	1,1 (0,3–2,0)	1,7 (1,1–2,4) ^{VM, KL}
Mokymosi krūvis, ^b val./sav.	52,1±14,4	50,5±13,6	53,4±15,1	51,0±10,7	47,1±9,5 ^{KL}	53,5±10,8 ^{VM}
Iš viso laisvalaikiui, ^c val./sav.	18,2±8,8	18,5±9,8	18,0±8,0	22,7±11,2**	24,7±13,2 ^{KL}	21,1±9,1

^aDuomenys pateikti: vidurkis±SN val. per parą, jei nenurodyta kitaip

SN – standartinis nuokrypis, PI – pasikliautinis intervalas

^{VM}p<0,05 skirtumo tarp tos pačios klasės vaikinių ir merginų

^{KL}p<0,05 skirtumo tarp tos pačios lyties skirtingų klasių moksleivių

* p<0,05; ** p<0,01; + p<0,1 – skirtumo tarp klasių statistinis reikšmingumas

^b mokymosi krūvis=mokykloje + namuose + papildomi užsiėmimai

^c laisvalaikis darbo dienomis + laisvalaikis savaitgaliais

(p<0,1). Dvyliktokų vaikinių tokių buvo daugiau nei merginų (atitinkamai – 70,8 proc. ir 50,9 proc., p<0,05; ŠS=2,34; 1,03–5,33). Skirtingai nei dvyliktokų, vienuoliktokų grupėje merginų, miegančių mažiau nei 8 val. darbo dienomis, buvo daugiau nei vaikinių, atitinkamai – 32 (58,2 proc.) ir 18 (39,1 proc.), p<0,05.

Miegui skirtą laiką mažiau nei 8 val. savaitgaliais nurodė vienodas skaičius vienuoliktokų ir dvyliktokų – 11,9 proc. Vienuoliktokų dauguma tokių buvo vaikinai (ŠS=7,4; 1,5–35,6), tarp dvyliktokų vaikinių ir merginų miegančių mažiau nei 8 val. savaitgaliais dažnio skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Bendras mokymuisi skirtas laikas per savaitę. Dvyliktokų mokymosi krūvis – viso mokymuisi (mokykloje, namuose, papildomi užsiėmimai) skirto laiko vidurkis buvo 52,0 (SN 14,4) val. per savaitę, vienuoliktokų – 51,0 (SN 10,8) val./sav. (kontroliuojant lytį p>0,05). Dvyliktokės merginos skyrė daugiau laiko mokymuisi nei vaikinai, atitinkamai – 50,5 (SN 13,6) ir 53,5 (SN 15,1), tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Dviejų trečdalių tiek vienuoliktokų (63,4 proc.), tiek dvyliktokų (62,4 proc.) mokymosi krūvis buvo per didelis ir viršijo higienos normos reikalavimus (<48 val. per savaitę) [18].

Laisvalaikiui skiriamas laikas per savaitę. Vienuoliktokai laisvalaikiui daugiau skyrė laiko nei dvyliktokai per savaitę, skirtumo vidurkis – 4,5 (95 proc. PI 1,7–7,3). Dvyliktokų,

vaikinių ir merginų laisvalaikiui skiriamas laikas per savaitę statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vienuoliktokai vaikinai laisvalaikiui skyrė daugiau laiko nei dvyliktokai, skirtumo vidurkis – 6,2 (1,4–11,0) val. per savaitę (3 lentelė).

Dvyliktokų nuovargio ir paros laiko biudžeto sąsajos.

Dvyliktokų nuovargio pagal MFI-20 testą ir paros laiko biudžeto sąsajos. Dvyliktokų patiriamo bendrojo ir fizinio nuovargio skalių įverčiai koreliavo su lytimi: dvyliktokės merginos patyrė didesnę bendrąją (ŠS=1,04; 95 proc. PI 1,02–1,06) ir fizinę (ŠS=1,03; 1,01–1,05) nuovargį nei vaikinai.

Vaikinų bendrasis nuovargis buvo susijęs su fiziniam darbui mažiau skiriamu laiku savaitgaliais (r=–0,35; p<0,05).

Merginų ir bendrasis (r=0,38 ;p<0,01), ir fizinis (r=0,28; p<0,01) nuovargis buvo susijęs su mokymuisi namuose darbo dienomis skiriamu ilgesniu laiku. Merginų aktyvumo sumažėjimo skalė turėjo atvirkščią koreliaciją su laiku, skiriamu mokymuisi mokykloje, t. y. didesnis pamokų skaičius mokykloje nemažino aktyvumo (r=–0,32; p<0,05). Kitų nuovargio skalių atsakymai tarp vaikinių ir merginų statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Bendras mokymuisi skirtas laikas per savaitę. Bendras mokymuisi skirtas laikas viršijantis higienos normą (48 val./sav.) buvo susijęs su dvyliktokų vaikinių motyvacijos sumažėjimu – ŠS=1,07; 1,02–1,25 (p<0,01).

Dvyliktokių merginų, kurių bendras mokymuisi skirtas laikas viršijo higienos normą (48 val./sav.), protinis nuovargis buvo mažesnis (ŠS=0,96; 0,92–0,99) nei merginų,

besimokančių mažiau, tačiau nustatyta galima tendencija didesnio fizinio nuovargio ($p < 0,1$).

Bendras laisvalaikiui skiriamas laikas per savaitę. Nenustatyta vaikinių nuovargio skalių sąsajos su laisvalaikiui skiriamo laiko trukme, tuo tarpu merginų protinis nuovargis buvo susijęs su laisvalaikiui daugiau skiriamų valandų per savaitę ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Miego trukmė per parą. Dvyliktokų miegančių ir mažiau, ir daugiau 8 val. per parą ir darbo dienomis, ir savaitgaliais nuovargis nesiskyrė. Vienuoliktokių merginų miegančių mažiau 8 val. darbo dienomis, bendrasis nuovargis buvo didesnis $\bar{S}S = 1,1$ (1,02–1,11), $p = 0,008$; buvo mažesnis fizinis nuovargis $\bar{S}S = 0,96$ (0,93–1,0) $p = 0,05$ ir motyvacijos sumažėjimas – $\bar{S}S = 0,94$ (0,89–0,99) $p = 0,017$.

Subjektyvios moksleivių nuomonės apie jų nuovargį ir paros laiko biudžeto sąsajos. Ieškant moksleivių patirto nuovargio ir paros laiko biudžeto dedamųjų sąsajos, nustatyta, kad vienuoliktokų nurodytas „labai“ ar „vidutiniškai“ išreikštas nuovargis (kontroliuojant lytį) priklausė nuo laiko, skiriamo mokymuisi namuose savaitgaliais ($\bar{S}S = 1,47$; 95 proc. PI 1,01–2,15), nuo papildomų užsiėmimų laiko ($\bar{S}S = 1,38$; 1,07–1,77) ir nuo daugiau laiko įtakos laisvalaikiui savaitgaliais ($\bar{S}S = 1,23$; 1,04–1,45) (modelio Nagelkerke $R^2 = 24,2$ proc.).

Dvyliktokams nerasta nurodyto patiriamo nuovargio sąsajos su paros laiko biudžeto dedamosiomis. Dvyliktokams nustatyta tik nuovargio lygio „labai“ didesnė tikimybė lankantiems papildomus užsiėmimus ($\bar{S}S = 1,23$; 1,02–1,48) (kontroliuojant lytį, modelio Nagelkerke $R^2 = 8,7$ proc.).

DISKUSIJA

Šio tyrimo duomenimis tarp dvyliktokų didžiausi yra bendrojo ir protinio nuovargio rodikliai. Remiantis subjektyvia moksleivių nuomone, net 66 proc. dvyliktokų jautėsi labai ar vidutiniškai pavargę. Subjektyvios nuomonės įverčiai koreliavo su bendrojo, fizinio ir protinio nuovargio skalėmis pagal MFI-20 testą. Atsižvelgiant į tai, kad mokymasis – tai sunkus darbas, todėl po darbo visada atsiranda nuovargis, tokia moksleivių savijauta baigiamaisiais metais atrodo turėtų būti savaime suprantama. Nuovargis – tai normali fiziologinė būklė, tačiau po veiklos turi būti poilsis, organizmas privalo grįžti į įprastinę būseną. Jei nesilaikoma higienos reikalavimų, nuovargis gali pereiti į pervargimą, o tai neigiamai veikia sveikatą. Šio tyrimo tikslas buvo išsiaiškinti, kokios dvyliktokų paros laiko biudžeto dedamosios labiausiai susijusios su nuovargiu.

Mūsų atliktais tyrimo duomenimis, dvyliktokai mokymuisi mokykloje ir namų darbams per dieną (darbo dienomis, neįskaitant savaitgalių ir papildomų užsiėmimų) vidutiniškai skyrė daugiau kaip 9 val., per savaitę – 52 val. Beveik dviejų trečdalių (62,4 proc.) dvyliktokų mokymosi krūvis viršijo higienos normos reikalavimus. Tai, kad moksleivių mokymosi krūvis viršija higienos reikalavimus, patvirtinta daugiau tyrimų Lietuvoje [1, 2, 9]. Mūsų tyrimo duomenys labai panašūs į analogiškus duomenis pateikiamus A. Petrauskienės ir D. Matulevičiūtės [1], tyrusių dvyliktokų mokymosi krūvį Kauno mokyklose. Jų tyrimo duomenimis dvyliktokų bendrasis mokymosi krūvis įskaitant mokymosi mokykloje, pamokų ruošos, papildomo ugdymo laiką, vidurkis buvo $54,8 \pm 1,0$ val. ir 61,4 proc. dvyliktokų mokymosi krūvis viršijo higienos normos reikalavimus. V. Juškelienė ir kt. [9]

tyrė vienuoliktųjų – dvyliktųjų klasių moksleivių psichologinę bei emocinę savijautą, ugdymo proceso veiksnius keturiuose didžiuosiuose Lietuvos miestuose. Moksleivių bendrasis mokymosi krūvis buvo $53,8 \pm 10,1$ valandų per savaitę.

Vertinant vieną pagrindinių paros režimo elementų – miegą, beveik du trečdaliai dvyliktokų (60,4 proc.) nurodė darbo dienomis miegantys mažiau nei 8 val. V. Obelenio ir kt. [19] tyrimo duomenimis, miegas mažiau kaip 8 val. per parą yra vienas reikšmingiausių stresorių vyresnių klasių moksleiviams. Tačiau šiuo tyrimu nerasta reikšmingos sąsajos tarp dvyliktokų miego trukmės ir jų nuovargio rodiklių.

Mūsų tyrimo duomenimis, abiejų grupių merginos buvo labiau pavargusios nei vaikinai, ypač reikšmingai didesnis buvo bendrasis ir fizinis nuovargis ir šie nuovargio rodikliai tarp dvyliktokių merginų buvo susiję su ilgesniu mokymuisi skiriamu laiku. A. Petrauskienės, D. Matulevičiūtės atlikto tyrimo rezultatai taip pat rodo merginų dukart didesnę mokymosi krūvį nei vaikinių. Prof. M. Barkauskaitės ir kt. atlikto mokymosi krūvių bendrojo lavinimo mokykloje tyrimas [20] parodė, kad vaikinai mažiau už merginas skiria laiko savarankiškiems namų darbams atlikti. Abiejų tyrimų autoriai tokius rezultatus aiškina panašiai: didesnis merginų kruopštumas, stropumas ir pareigingumas sąlygoja ir didesnę jų mokymosi krūvį po pamokų. Tai taip pat būtų galima paaiškinti skirtingomis vaikinių ir merginų savybėmis, požiūriu į mokymąsi. Minėto tyrimo rezultatai parodė, kad merginos dažniau nurodo, kad neparengia pamokų, nes jaučiasi pavargusios, berniukams, jų teigimu, labiau būdinga, neparengti pamokų, nes jems nuobodu ir neįdomu, tingi mokytis, nemato mokymosi prasmės arba turi užsidirbti pinigų [20].

Nustatyta, jog dvyliktokų vaikinių didesnis mokymosi krūvis (kurių mokymosi krūvis viršijo 48 val. per savaitę) buvo susijęs su motyvacijos mažėjimu. Tai taip pat galima būtų paaiškinti skirtingomis merginų ir vaikinių savybėmis. Be to, manoma, kad sudėtingas ir intensyvus darbas be galimybės pailsėti, atsipalaiduoti gali būti viena iš svarbiausių priežasčių asmeninei ir tarpusavio santykių įtampai atsirasti ir su tuo susijusiai neigiamai nuostatai į mokymosi veiklos nepatrauklumą, sunkumą ir kt. [20]. Teigiama, kad namų darbų trukmė priklauso nuo vaiko prigimtinių gebėjimų, jo požiūrio į mokomąjį dalyką, motyvacijos, mokytojo kompetencijos, darbo metodų, asmeninių savybių ir kt. [21].

Atliekant tyrimą buvo atrinkta kontrolinė grupė – tų pačių mokyklų vienuoliktokai ir iškelta hipotezė, kad dvyliktokai yra labiau pavargę nei vienuoliktokai. Nors dvyliktokai daugiau laiko skyrė mokymuisi savaitgaliais bei papildomiems užsiėmimams ir turėjo mažiau laisvalaikio tiek darbo dienomis, tiek savaitgaliais, mes nenustatėme tyrimo reikšmingo skirtumo tarp tirtųjų grupių nuovargio rodiklių. Tačiau įdomu tai, kad tarp grupių buvo nurodomas vienodas patiriamas nuovargis, tačiau skyrėsi jo sąsajos su paros laiko biudžeto dedamosiomis. Kontroliuojant lytį, vienuoliktokų nurodomas nuovargis priklausė nuo laiko, skirto mokymuisi namuose savaitgaliais ir papildomiems užsiėmimams, jausdamiesi pavargę, jie daugiau laiko skyrė laisvalaikiui savaitgaliais. Tarp dvyliktokų, kurie nurodė esą labai ar vidutiniškai pavargę, ir likusių nerasta skirtumo tarp paros laiko biudžeto dedamųjų. Todėl galima daryti prielaidą, kad skirtingai nei vienuoliktokų, dvyliktokų nuovargio priežastys kitokios. Dvyliktokai daugiau dėmesio skiria mokymuisi,

artėjantiems egzaminams, didėja įsisavinamos informacijos kiekis, todėl nuovargiui įtakos turi ne tik mokymosi krūvis, bet ir individualios moksleivių savybės įsisavinti informaciją, tarpusavio santykiai tiek mokykloje, tiek šeimoje, psichologinė aplinka ir kt. Švietimo ir mokslo ministerijos užsakymu 2006 m. Vilniaus pedagoginio universiteto ir Higienos instituto mokslininkai atliko tyrimą „11–12 klasių moksleivių sveikata ir jos pokyčiai per penkis metus“ [22]. Tyrimo rezultatai parodė, kad dėl moksleivių savijautos mokykloje ir sveikatos sutrikimų kalti ne tiek mokymosi krūviai, kiek moksleivių nesugebėjimas tvarkytis su mokykliniais išbandymais: nerimas dėl egzaminų, jų pasirinkimo ir rezultatų įtakos tolesnio mokymosi galimybės, nerimas dėl ateities; stresas, susijęs su mokytojų vertinimo neobjektyvumu, nepagrįstais reikalavimais; per didelis srautas informacijos, kurią reikia suvokti ir prisiminti, dalykų išmokimo sunkumas. Be to, nustatyta, kad moksleivių nuovargis didėja su amžiumi. Prof. M. Barkauskaitės ir kt. atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad su amžiumi didėja namų darbų krūviai (5 klasė nurodo 30,9 proc., 11 klasė – 57 proc.), nuovargis (5 klasė – 24,5 proc., 11 klasė – 48,4 proc.), tingumas (5 klasė – 16,4 proc., 11 klasė – 42,4 proc.).

Apibendrinus, darytina išvada, kad iš paros laiko

biudžeto dedamųjų mokymosi krūvis turėjo stipriausią sąsają su dvyliktokų nuovargiu. Tačiau, įvertinę tai, kad nuovargio rodikliai tarp dvyliktokų ir vienuoliktokų statistiškai reikšmingai nesiskyrė, manome, kad dvyliktokų nuovargiui įtakos turi ne tik mokymosi krūvis. Daroma prielaida, kad tai gali priklausyti ir nuo moksleivio savybių: pažangumo, požiūrio į mokymąsi, gebėjimų įsisavinti informaciją, emocinės savijautos, nuo santykių su mokytojais, nuo bendrojo ugdymo proceso ir kt. Atsakyti į šį klausimą padės išsamesnis tyrimas.

IŠVADOS

1. Nuovargio rodikliai vienuoliktokų ir dvyliktokų grupėse reikšmingai nesiskyrė.

2. Dvyliktokų grupėje didžiausi buvo MFI–20 bendrojo ir protinio nuovargio rodikliai. Subjektyviai pavargę jautėsi 66 proc. dvyliktokų.

3. Abiejų grupių merginos buvo labiau pavargusios nei vaikinai.

4. Dvyliktokų nuovargis labiausiai buvo susijęs su laiku, skirtu mokymuisi.

LITERATŪRA

1. Petrauskienė A., Matulevičiūtė D. Abiturientų mokymosi krūvio ir savijautos sąsajos // *Medicina*. – 2007, vol. 43(4), p. 332–337.
2. Sketerskienė R., Šurkienė G., Žaminas K. Lietuvos bendrojo lavinimo mokyklų pagrindinio ugdymo programos mokinių mokymosi krūvis mokinių, mokytojų ir tėvų vertinimu // *Visuomenės sveikata*. – 2008, vol. 1(40), p. 22–30.
3. Nutbeam D., Smith C., Moore L. et al. Warning! Schools can damage your health. Alienation from school and its impact on health behaviour // *J. Pediat. Child Health*. – 1993, vol. 29, p. 25–30.
4. Young people's health in context. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2001/2002 survey. In: Currie C., Roberts C., Morgan A. et al. (eds). *Health Policy for Children and Adolescents*. No. 4, 2004, p. 237.
5. Bunevicius A., Katkute A., Bunevicius R. Symptoms of anxiety and depression in medical students and in humanities students: relationship with big-five personality dimensions and vulnerability to stress // *Int J Soc Psychiatry*. – 2008, vol. 6, p. 494–501.
6. Burba B., Grigaliūnienė V., Laukienė I. ir kt. Kauno miesto ir rajono vyresniųjų klasių mokinių mokymosi krūvis ir jo ryšys su mokinių nerimastingumo rodikliais // *Visuomenės sveikata*. – 2007, vol. 37, p. 11–15.
7. Dailidienė N., Juškelienė V. XI–XII klasių moksleivių mokymosi krūviai ir sveikata // *Profilinis mokymas*. – Vilnius, 2001. p. 13–20.
8. Juškelienė V., Kaliba J. Vyresniųjų klasių moksleivių ugdymo krūvis ir jo reikšmė sveikatai // *Visuomenės sveikata*. – 2002, vol. 3(18), p. 8–12.
9. Juškelienė V., Poškuvienė R., Černiauskienė M. ir kt. Mokyklų baigiančių moksleivių psichologinė bei emocinė savijauta, jos ryšys su ugdymo proceso veiksniais // *Sveikatos mokslai*. – 2003, vol. 4, p. 83–89.
10. Starkuvienė S., Zaborskis A. Moksleivių sveikata ir mokymosi krūvis // *Medicina*. – 1998, vol. 7, p. 683–687.
11. Šurkienė G., Vainauskas S., Ringevičiūtė R. Gimnazistų darbo ir poilsio režimo ypatumai // *Sveikatos mokslai*. – 2002, vol. 3, p. 59–61.
12. King A., Word B., Tudoe Smith C., Harel I. The health of Youth. A Cross-National Survey. – World Health Organization, 1996.
13. Šurkienė G., Jociūtė A. Bendrojo lavinimo mokyklų pamokų tvarkaraščių ir mokinių nuovargio tyrimas. *Acta Medica Lituanica*. – 1999, vol. 6, p. 319–322.
14. Petersen S., Bergström E., Brulin C. High prevalence of tiredness and pain in young schoolchildren // *Scand J Public Health*. – 2003, vol. 31(5), p. 367–74.
15. Smets E.M., Garssen B., Bonke B. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *J Psychosom Res*. 1995, vol. 39(3), p. 315–25.
16. Stankus A. Daugiamatės nuovargio inventorius patikimumas sergantiesiems išemine širdies liga // II KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos instituto metinės konferencijos pranešimai, 2002 m. gruodžio 20 d. – Palanga, 2002, p. 39.
17. Stankus, Albinas. Daugiamatės nuovargio inventorius // *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*. (Instrumentuotė). – 2007, vol. 2, p. 86–87.
18. Lietuvos Respublikos švietimo ir mokslo ministro 2005 m. birželio 9 d. Nr. V-476 įsakymas „Dėl Lietuvos higienos normos HN 21:2005 „Bendrojo lavinimo mokykla. Bendrieji sveikatos saugos reikalavimai“ patvirtinimo“ (Žin., 2005, Nr. 76–2770).
19. Obelenis V., Bujevičiūtė R., Malinauskienė V. Miesto ir rajono vidurinių mokyklų XI–XII klasių moksleivių psichoemocinis stresas, jo ryšys su gyvenama ir sveikata // *Sveikatos mokslai*. – 2006, vol. 4, p. 354–358.
20. Lietuvos Respublikos švietimo ir mokslo ministerija, Vilniaus pedagoginis universitetas. Tiriamojo darbo „Mokymosi krūviai bendrojo lavinimo mokykloje“ ataskaita. – Vilnius, 2004.
21. J. Armonienė. Mokinių fizinis aktyvumas ir sveikata // *Pedagogika*. – 2007, T. 85, p. 116–121.
22. Aukštesniųjų klasių mokinių sveikata: pokyčiai per penkerius metus. Švietimo problemos analizė. Švietimo ir mokslo ministerija. – Vilnius, 2007, birželis vol. 13, p. 1–12.

Gauta: 2009 07 09
Priimta spaudai: 2009 07 29

Kortizolis ir streso pasekmės. Literatūros apžvalga

Cortisol and stress effects. Review of literature

Albinas STANKUS¹, Anžela SLUŠNIENĖ²

¹Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

²Sveikatos apsaugos ministerija, Lietuva

SANTRAUKA

Šioje literatūros apžvalgoje pateikiami naujais duomenys apie antinksčių nepakankamumo priežastis ir pasekmes skirtingiems ligoniams. Hipotalamo-hipofizės-antinksčio ašies (HHA) aktyvavimas yra vienas svarbiausių atsakų į stresą ir kritines būkles. HPA ašies funkcija svarbi homeostazės palaikymui, atkūrimui, be to, izoliacijoje ji nefunkcionuoja. HPA ašis moduluoja ir reaguoja į endokrininės, nervų, ir imuninės sistemų signalus. Kortizolis yra pagrindinis gliukokortikoidas, išskiriamas žmogaus antinksčių žievėje ir jo poveikis didelia dalimi priklauso nuo gliukokortikoidų receptorių. Kortizolis yra būtinas bendrajai adaptacijai, lemia širdies ir kraujagyslių, medžiagų apykaitos ir imunologinės homeostazės reguliaciją. Veikiant kritinėms būklėms, besitęsianti HHA ašies aktyvacija gali būti hipokortizolemijos priežastimi, be to gali būti žalinga organizmo būklei normalizuoti. Mažas kortizolio kiekis nustatytas pacientams, turintiems sutrikimų, susijusių su stresu, tokių kaip, potrauminis streso sutrikimas, lėtinis nuovargio sindromas ir fibromialgija. Duomenys rodo, kad šiems sutrikimams būdingi tokie simptomai: padidėjęs jautrumas stresui, skausmas ir nuovargis. Hipokortizolizmas gali pasireikšti po HHA ašies užsitęsusių hiperaktyvumo laikotarpio, pereinančio į lėtinį stresą. Antinksčių disfunkcijos diagnozavimas yra sudėtingas todėl, kad patikimi tyrimai sunkiai pasiekiami, o laboratorinių tyrimų rodmenis sudėtinga interpretuoti. Kortikosteroidų nepakankamumas galimas dėl antinksčių nepakankamumo kartu su audiniu pasipriešinimu jiems. Papildomi tyrimų duomenys rodo, kad, nepaisant tokių simptomų, kaip skausmas, nuovargis ir didelis jautrumas stresui, hipokortizolizmas gali turėti ir naudingą poveikį organizmui. Pagrindinių studijų duomenimis, hipokortizolizmas pasireiškia kaip apsauginis procesas. Tokiems pacientams HHA ašies nepakankamumo diagnostikos klausimas lieka atviras.

Raktažodžiai: stresas, kortizolis, hipotalamo-hipofizės-antinksčio ašis, hipokortizolizmas, potrauminis streso sutrikimas, lėtinis nuovargio sindromas.

SUMMARY

The review summarizes our current understanding of the causes and consequences of adrenal function in critically ill patients. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) represents one of several important responses to stressful events and critical illnesses. HPA axis function is crucial to maintain and restore homeostasis and does not function in isolation. Rather, the HPA axis modulates and reacts to signals from endocrine, neural, and immune systems. Cortisol is the major glucocorticoid secreted by the human adrenal cortex and its actions are largely mediated by the glucocorticoid receptor. Cortisol is essential for general adaptation to stress and plays a crucial role in cardiovascular, metabolic, and immunologic homeostasis. During critical illness, prolonged activation of the HPA axis can result in hypocortisolemia and can be detrimental to recovery from critical illness.

Low cortisol levels have been observed in patients with different stress-related disorders such as post-traumatic stress disorder, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. Data suggest that these disorders are characterized by a symptom: of enhanced stress sensitivity, pain, and fatigue. Phenomenon of hypocortisolism may occur after a prolonged period of hyperactivity of the HPA due to chronic stress. Recognition of adrenal dysfunction in critically ill patients is difficult because a reliable history is not available and laboratory results are difficult to interpret. The review in this article will illustrate how adrenal dysfunction presents in critically ill patients. Critical illness-related corticosteroid insufficiency is caused by adrenal insufficiency together with tissue corticosteroid resistance. Further evidence suggests that despite symptoms such as pain, fatigue and high stress sensitivity, hypocortisolism may also have beneficial effects on the organism. This assumption will be underlined by some studies suggesting protective effects of hypocortisolism for the individual. Diagnosing HPA axis insufficiency in the critically ill patient remains challenging.

Key words: stress, cortisol, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypocortisolism, post-traumatic stress disorder, chronic fatigue syndrome.

Psichosomatinė medicina, prisilaikydama sisteminės koncepcijos, apibrėžiama kaip mokslas, kuris išryškina ryšius tarp sielos ir kūno, protinio darbo ir atskirų organizmo sistemų reakcijų, bendrųjų ir individualių dėsnų, aplinkos veiksnių ir organizmo, amžiaus ir reproduktyvaus elgesio, psichoterapijos ir organizmo pokyčių. Manoma, kad šioms problemoms labai artima psichoendokrinologija, kuri daugiau nei kitos mokslo sritys vykdo tarpinę funkciją tarp psichologinės veiklos ir kūno atsako į ją. Ryškiausia reakcija yra stresas, kai organizmas panaudoja filogenetiškai susiklosčiusius šablonus ir per patirtį įgytomis reagavimo schemomis maksimaliai sutelkia visas savo reakcijas. Savaime aišku, kad šioje reakcijoje dalyvauja visos organizmo sistemos,

iš kurių prioritinės yra endokrininė, autonominė, širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo, gastrointestinalinė ir kitos. Tuo metu nukenčia silpniausia, nebūtinai turinti genetinių sutrikimų grandis. Sparčiai tobulėjant genetiniam mokslui, jų vaidmuo pastaraisiais metais labai išaugo.

STRESAS IR HIPOTALAMO-HIPOFIZĖS-ANTINKSČIO AŠIS

Stresas yra susijęs (Selye, 1936) su hipotalamo-hipofizės-antinksčio (HHA ašies aktyvacija), dėl to vyksta kortizolio sekrecijos padidėjimas. Kortizolio fiziologinis poveikis padeda organizmui įvairiomis sąlygomis palaikyti homeostazę. Ryšys

Adresas susirašinėti: Dr. Albinas Stankus, Vydūno al. 4, LT-00135 Palanga, el. paštas albstan@ktl.mii.lt

tarp streso ir kortizolio sekrecijos padidėjimo tapo sinonimu mokslinėje literatūroje ir jo hipersekrecija buvo kaip įrodymas apibrėžiant stresą.

Pagrindinė tarpinė grandis tarp nervinio ir endokrininio streso komponentų yra hipotalaminės srities branduolys *n. paraventricularis* (nPV). Streso metu jo ląstelėse, (ir ne tik jose) sintezuojasi kortikotropiną išlaisvinantis hormonas (KIH). Tai peptidas susidedantis iš 41 aminorūgščių sekos. Jis ir yra visų hormonalinių pokyčių pradžia, kuriuos sukelia nervinės HHA ašies aktyvacija. Patekęs per hipofizės portalinę kraujotakos sistemą į priekinę hipofizės dalį, jis jungiasi su KIH receptoriais ir per keletą biocheminių etapų ląstelėje padidina arp streso ir kortizolio sekrecijos padidėjimo tapo sinonimu mokslinėje literatūroje ir jo hipersekrecija buvo kaip įrodymas apibrėžiant stresą.

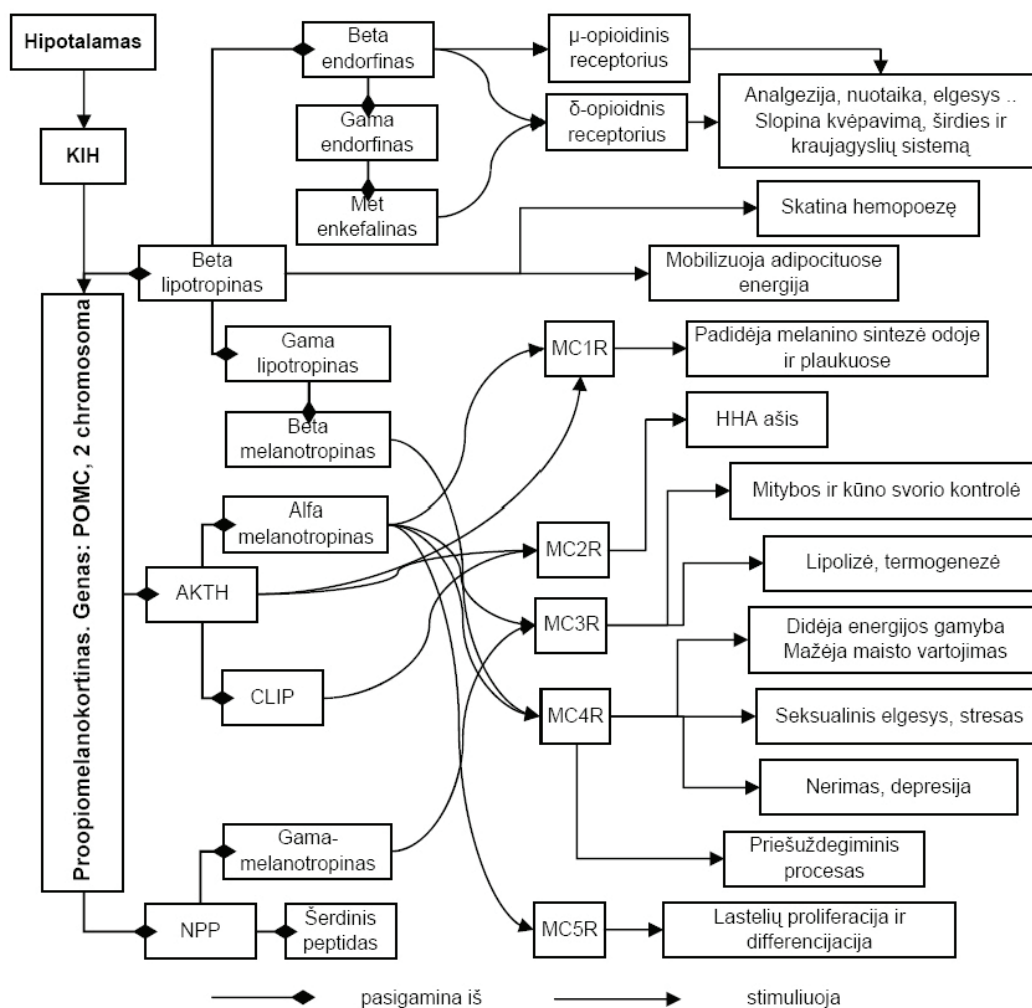
Pagrindinė tarpinė grandis tarp nervinio ir endokrininio streso komponentų yra hipotalaminės srities branduolys *n. paraventricularis* (nPV). Streso metu jo ląstelėse, (ir ne tik jose) sintezuojasi kortikotropiną išlaisvinantis hormonas (KIH). Tai peptidas susidedantis iš 41 aminorūgščių sekos. Jis ir yra visų hormonalinių pokyčių pradžia, kuriuos sukelia nervinės HHA ašies aktyvacija. Patekęs per hipofizės portalinę kraujotakos sistemą į priekinę hipofizės dalį, jis jungiasi su KIH receptoriais ir per keletą biocheminių etapų ląstelėje padidina proopiomelanokortino geno ekspresiją (1 pav.). Atsiradęs

polipeptidas (267 aminorūgštys) skaidosi į 11 peptidų, kurie, veikdami per savo receptorius, organizme sukelia daugybę atsakų. Šis poveikis rodo, kad stresas savo reakcijų sudėtingumu iš prigimties yra vientisas procesas. Dėl šio proceso sintezuojasi adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), β-endorfinas ir kiti peptidai, dalyvaujantys endokrininėje streso reguliacijoje.

KIH gaminančių neuronų rasta ir kitose galvos smegenų srityse: žievėje, *amygdala, n. raphe, locus coeruleus* (LC) ir kitur. KIH turi didelę reikšmę koordinuojant ir integruojant centrinės nervų (CNS), endokrininės, autonominės nervų (ANS) ir imuninės sistemų reakcijas į fiziologinius, psichologinius, imunologinius stimulus ir stresą. KIH gali abipusiškai moduluoti per jo paties receptorius smegenyse ir hipofizėje [1].

KIH dalyvauja apetito ir medžiagų apykaitos spartinime [2], kasos endokrininės funkcijos veikloje, todėl kontroliuojama gliukagono, insulino ir gliukozės apykaita [3], slopinama skrandžio rūgšties sekrecija [4], per AKTH turi grįžtamąjį ryšį leptino sekrecijai [5].

Nustatytos dvi skirtingos KIH receptorių rūšys, KIH1 ir KIH2 jautrūs guaninio nukleotidams ir turintys pozityvų ryšį su adenociklazijų kompleksu. KIH1 receptorių didžiausias tankis randamas priekinėje hipofizėje, *bulbus olfactorius, amygdala*, smegenėlėse ir smegenų žievėje. KIH2 receptoriai



1 pav. Proopiomelanokortinas ir jo skilimo produktai, kurie veikia per melanokortino (MC1R - MC5R) ir opioidinius receptorius, keisdami organizmo funkcijas

po depresijos gydymo fluoksetinu [11], nors po atkryčio vėl padidėjo. Nustatyta, kad KIH kiekis smegenų skystyje daugiau rodo ekstrahipotalaminę nei hipotalaminę KIH funkciją [12].

Kompiuterinis tomografinis tyrimas patvirtino, kad depresija daugiau susijusi su hipotalaminės kilmės KIH sekrecijos padidėjimu. Ligoniams, turintiems suicidalinių ketinimų, nustatytas ryškus KIH receptorių surišimo sumažėjimas priefrontalinėse srityse [13]. Pacientų, mėginusių žudyti, plazmoje rastas padidėjęs kortizolio ir KIH kiekis ir sumažėjęs neuropeptidas Y (NPY) ($p < 0,001$). Pakartotinai bandžiusiems žudyti NPY kiekis rastas dar mažesnis. Esant depresijai, pastebėta koreliacija tarp kortizolio ir NPY, kai tuo tarpu sergantiesiems didžiaja depresija su kortizoliu koreliavo β -endorfinas. Deksametazonas ligoniams nepakeitė NPY kiekio, nors sveikiems jis sumažėjo. Šie rezultatai rodo, kad pacientams, linkusiems į savižudybę, yra rasta patologija HHA ašies sistemoje.

Apibendrinus galima teigti, kad centrinis KIH turi įtakos depresijos pasireiškimui. Tai rodo: a) padidėjęs KIH kiekis smegenų skystyje; b) jos normalizavimasis po antidepresinio gydymo; c) sumažėjęs KIH receptorių surišimas jungtyse priefrontalinėse srityse; d) HHA ašies hiperaktyvumas; e) padidėjęs KIH kiekis n. paraventricularis.

Aptiktas KIH padidėjimas n raphe srityse turi didelę įtaką plačiai paplitusiai priekinėse smegenų srityse serotoninergeinei inervacijai. Jos pažeidimas yra vienas pagrindinių depresijos patogenezės veiksnių ir turi didelę įtaką gydymui antidepresantais [14].

Neuroendokrininio aktyvumo nustatymas yra svarbus metodinis aspektas įvertinant informacijos apdorojimą ir toleranciją stresui įvairiose žmogaus veiklos srityse. Dažniausiai tam atliekamas AKTH, β -endorfino, kortizolio, prolaktino, Adr ir NAdr matavimas plazmoje. Lakūnams rasta, kad prieš skrydį padidėdavo AKTH, kortizolio, β -endorfino kiekis, o po skrydžio padidėdavo AKTH, kortizolio, prolaktino, NAdr ir Adr. Didelis AKTH, kortizolio, prolaktino ir Adr kiekis koreliavo su blogai atliktu uždaviniu. Stipri neuroendokrininė reakcija, vykdamas informacinę krūvį, interpretuojama kaip sumažėjusi tolerancija stresui [15].

Nustatytas ryšys tarp streso ir alkoholinių gėrimų vartojimo. Įrodyta, kad KIH moduliuoja ilgalaikio alkoholio vartojimo kontrolę. Tai lemia pokyčiai KIH receptoriaus gene, todėl galima manyti, kad rastas genetinis alkoholio vartojimo ir alkoholizmo rizikos veiksnys [16].

Kitas idomus faktas, kad centrinė amigdala atlieka didelį vaidmenį tarp streso, KIH ir alkoholio vartojimo. Alkoholis šiame branduolyje didina GABA aktyvumą, kuris suaktyvina KIH receptorių. Šie rezultatai rodo, kad alkoholis tarpininkauja per GABA receptorių, paveikdamas KIH ir taip gali moduluoti atitinkamą elgesį ir motyvaciją [17].

Autonominės sistemos moduliacija

Didelis KIH tankis rastas strija terminalis, kuri rišasi su kamieno vagusiniu kompleksu ir gali turėti įtakos autonominei reguliacijai [18]. Tai streso metu moduluojanti autonominės sistemos atsako grandis. Eksperimente KIH infuzija į amydalą, sukėlė širdies ritmo padažnėjimą be adrenalino (Adr) ir NAdr pokyčių plazmoje [19]. Šis veikimas buvo nutrauktas KIH receptorių blokatoriais. Išvada: poveikis vyko per parasimpatinę nervų sistemą (PNS). Ilgalaikis AKTH

vartojimas reikšmingai sumažino substancijos P kiekį n. vagus sensoriniuose ganglijuose, taip moduliudamas autonominės sistemos reflektorinę reguliaciją [20]. Streso metu AKTH padidino simpatinį raumenų kraujagyslių aktyvumą [21]. N. paraventricularis aktyvacija su glutamatu sukėlė AKTH, vazopresino ir oksitocino kiekio padidėjimą plazmoje ir bradikardiją [22].

Tiriant AKTH derivatais, nustatyta, kad jie turi presorinį, širdies veiklą skatinantį ir natriodiuretinį poveikį [23]. Skiriant alfaadrenerginių ir betaadrenerginių blokatorių, nustatyta kad šis AKTH fragmentų poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai reguliuojamas per katecholaminų gamybą. Gama melanocito stimuliuojamasis hormonas (gMSH) sukelia 100 kartų stipresnį širdies ir kraujagyslių sistemos aktyvumą ir 1000 kartų natriodiuretinį palyginti su AKTH. Vyraujant psichologiniam stresui plazmoje padidėja šių peptidų kiekis. Intracerebroskilvelinis gMSH vartojimas sukeldavo ilgesnį kraujo spaudimo padidėjimą. Jis taip pat gali pretenduoti į tarpininko vaidmenį reguliuojant, tiriant svarbią humoralinę ir neurogeninę centrinę širdies ir kraujagyslių sistemos kontrolę.

Aritmetinis testas (>15 min.) padidindavo sistolinį ir diastolinį kraujo spaudimą, širdies dažnį ir adrenalino kiekį (nuo 11 iki 152 proc. plazmoje). Kortizolio ir NAdr kiekis nekito, tačiau vėliau jų kiekis padidėjo – atitinkamai 23 ir 19 proc.. Tai rodo, kad ANS dalyvavo šioje bendrojoje reakcijoje [24].

Tarp kitų paprastų testų, sukėlusiu kortizolio pokyčius, buvo tiriama kūno padėties įtaka. D. S. Goldstein [25] paskelbė, kad atsistojus padidėja NAdr kiekis. Daugelis tyrimų rodo, kad atsistojus atsiranda CNS aktyvacijos požymių, širdies dažnio, diastolinio ir vidutinio kraujo spaudimo pokyčių, padidėja NAdr kiekis.

Ortostatinis mėginys buvo naudojamas diagnostiniais tikslais atrinkti ligonius, sergančius nerimu [26]. Nustatyti individualių skirtumų, rodančių skirtingą simpatinę disreguliaciją tarp ligonių, sergančių nerimu Be to, NAdr kiekis labiau padidėjo vyresnio amžiaus žmonių grupėje (64 metų), palyginti su jaunesniais. (24 metų). Po 45 min. stovėjimo pakilo kraujo spaudimas kartu su argininu-vazopresinu [27]. Ortostatinio mėginio metu padidėdavo hematokrito, hemoglobino ir bendrojo baltymo kiekis kraujyje [28]. Centrinė hipovolemija buvo pasiekta padidinus HHA ašies aktyvumą, dėl to pakilo AKTH, β -endorfino, prolaktino, augimo hormono ir kortizolio kiekiai. Po 40 min. stovėjimo kortizolio kiekis padidėdavo daugiau kaip 30 proc. [29]. Tai paaiškinama kaip kraujo tūrio persiskirstymo dėl trumpalaikės hipotenzijos pasėkmė.

Tiriant 24 jaunos studentus, kurie 40 min. gulėjo, nustatytas kortizolio kiekio seilėse sumažėjimas, o atsistojus – padidėjimas. Šis sumažėjimas ir padidėjimas turėjo stiprią koreliaciją ($r=0,549$ ir $r=0,624$) atitinkamai su sistolinio kraujo spaudimo sumažėjimo laipsniu ir silpną koreliaciją su širdies ritmo padažnėjimu ($r=0,217$). Širdies ritmo pokytis daugiau koreliavo su diastolinio kraujo spaudimo padidėjimu ($r=0,429$) [30].

Tyrimai rodo, kad endokrininė sekrecija labai priklauso nuo endokrininių liaukų inervacijos. Steroidogeninės antinksčių žievės atsakuose į AKTH, vazointestinalinį peptidą (VIP), kalcitonino geno peptidą (CGRP) ir Ach realizuojasi

per muskarino receptorius. Periferinė n. splanchnicus dx. stimuliacija žymiai sustiprina šį atsaką į AKTH ir rodo, kad inervacija turi didelę įtaką kortizolio sekrecijai [31].

Simpatinė antinksčių žievės inervacija turi didelę įtaką gliukokortikoidų išėjimui sensitizuojant ląstelių atsaką į AKTH, galimai per VIP išskirimą nervo galūnėse. Rezultatai patvirtina, kad antinksčių medulinės funkcijos slenkstis į stresą yra žymiai aukštesnis nei kitų SNS komponentų. Elektrinė stimuliacija parodė skirtingus greičio kelius, sukeldami katecholaminų, enkefalinų, KIH ir AKTH sekreciją [32].

Pastebėta, kad leptino kiekio sumažėjimas sąlygoja NPY išsiskyrimą iš neuronų. Šis yra plačiai paplitęs smegenyse ir dalyvauja per Y2 receptorius svorio bei širdies kraujagyslių sistemos reguliavime. Jų inaktyvacija sąlygoja kūno svorio priaugimą, širdies ritmo pakitimą, bet neveikia kraujo spaudimo regulavimas [33].

Priklausomai nuo kiekio, leptinas slopina AKTH sukeltą aldosterono, kortizolio ir dehydroepiandrosterono sekreciją ir neveikia katecholaminų išlaisvinimo iš chromafilinių žmogaus antinksčių ląstelių [34]. Leptinas mažina kortizolio sintezę, sukeldamas antinksčių žievės ląstelių reguliaciją vidun.

Pats kortizolis mažina leptino kiekį serume ir didina NPY išsiskyrimą iš neuronų. Streso metu, kai yra padidėjęs HHA ašies aktyvumas, didėjant kortizolio kiekiui plazmoje, leptino kiekis turėtų mažėti. Čia gali būti inversiškas ryšys tarp kortizolio ir leptino. Tiriant ligonius, sergančius depresija, miego metu, tarp kortizolio ir leptino pastebėta neigiama koreliacija [35]. Gauti priešingi rezultatai [36]. Leptino sekrecija turi pulsuojamąjį pobūdį. Labiausiai pakyla rytą tarp 4.00–12.00 val. Esant depresijai, šis pakilimas būna mažesnis. Pulsuojanti sekrecija sukelia metodinius sunkumus, todėl patvirtinti rastus dėsningumus bus galima atlikus daugiau tyrimų. Leptino ir kortizolio cirkadinis ritmas yra inversiškas ir reguliuojasi grįžtamuju ryšiu. Tyrimai rodo, kad yra abipusis ryšys tarp HHA ašies ir adipozinių ląstelių funkcijų. Galima manyti, kad reakcija į stresą priklauso nuo nutukimo fenotipo.

Leptinas mažina nerimą ir gali keisti depresijos simptomus. Padidėjęs jo kiekis stimuliuoja somatotropino ašį, kurią depresijos metu slopina KIH hipersekrecija. Dauguma tyrėjų teigia, kad leptino sekrecija depresijos metu yra pakitusi. Leptinas slopina KIH išsiskyrimą hipotalame. Nepakankamas arba padidėjęs kiekis keičia HHA ašies atsaką į stresą, nes KIH yra principinis jos reguliatorius ir ANS modulatorius. Yra įrodymų, jog hipotalamo melanokortino sistema yra pagrindinė reguliuojanti išotinią ir simpatinę leptino aktyvaciją. Tireoidiną stimuliuojamasis hormonas arba TTH mažina leptino gamybą ir stimuliuoja lipolizę.

Jautrumas insulinui atsiranda nuolat dirginant HHA ašį psichoneuroendokrininiu keliu. Pastebėta, kad grupėje asmenų, kuriems nustatyta rigidiška dienos kortizolio kreivė ir blogas grįžtamasis ryšys, buvo nenormali kortizolio reakcija į stresą; prislopinta lytinių ir augimo hormonų sekrecija; padidėjęs jautrumas insulinui, padidėjęs leptino kiekis; hiperglikemija; dislipidemija, hipertenzija ir dažnas širdies ritmas. Kraujagysliniai sutrikimai gali būti sukelti centrinės SNS aktyvacijos, kuri aktyvuoja HHA ašį.

Endokrininiai nukrypimai, matyt, sukelia antropometrinius ir metabolinius sutrikimus. Visi streso veiksniai, kurie yra identifikuoti, skatina hipotalamo centrų aktyvaciją. Kitapus, periferiniai mechanizmai, pavyzdžiui, gliukokortikoidų

receptorių genų poliformizmas su 13,7 proc. homozigotų tarp Švedijos tautybės vyrų gali būti susiję su jautrumu insulinui, centrinės kilmės nutukimu ir hipertenzija. Todėl šiems asmenims HHA ašies dirginimas, įtraukiant SNS, gali būti disfunkcijų ir genetinių sutrikimų jautriems asmenims priežastimi [37].

Galima daryti išvadą, kad somatinė sveikata priklauso nuo aplinkos dirgiklių, psichoneuroendokrininių procesų ir genetinės populiacijos, kuriai priklauso tas ar kitas individas.

Kortizolis ir apsauginės funkcijos

Kortizolio sekrecija streso metu vykdo organizmo apsauginę funkciją. Kortizolis dalyvauja gliukoneogenezėje, mobilizuoja laisvasias riebalines rūgštis, mažina aminorūgščių sunaudojimą proteinų sintezei, taip padidindamas energijos šaltinius [38].

Gliukokortikoidai slopina imunitetą, limfocitų funkciją, makrofagų aktyvumą, T-ląstelių proliferaciją, mažina ląstelių-žudikių aktyvumą, slopina citokininų sekreciją, tokių kaip interleukino ir interferono, tumoro nekrozės faktoriaus [39]. Jie yra svarbus uždegimo mediatorius ir dalyvauja ląstelių imunitete [40].

Kiti mediatoriai yra leukotrienai (leukotrienas ir prostaglandinai), reguliuojantys uždegiminį procesą, anafilaksinę reakciją ir skausmo percepciją. Prostaglandinai didina nociceptorių jautrumą žalingiems veiksniams [41]. Jie ir leukotrienai yra arachidoninės rūgšties pirmtakai, kuriuos išlaisvina fosfolipazė, pvz., aspirinas slopina šios rūgšties metabolizmą ir mažina HHA ašies reakciją į vazopresiną [42].

Gliukokortikoidai slopina arachidoninės rūgšties išlaisvinimą antifosfolipazės proteino – likortino pagalba. Nustatyta, kad nežymūs fiziologiniai antinksčių aktyvumo pokyčiai gali stipriai veikti arachidoninės rūgšties metabolizmą [43].

Asmenims, patyrusiems traumą, arba nuolat veikiamiems streso, permanentinio protektyvinio kortizolio stygius gali sukelti imuninės sistemos disfunkciją, dėl to sumažėja organizmo atsparumas autoimuniniams susirgimams, uždegimams, lėtiniam skausmo sindromams, alergijoms ir astmai. Gliukokortikoidai keičia ląstelių imuniteto savybes. Sumažėjęs atsparumas streso metu galimas esant ir normaliai antinksčių funkcijai, bet kitų biologiškai aktyvių kortizolio frakcijų kiekis būna sumažėjęs dėl padidėjusio kortikosteroidus surišančio globulino (KSG) kiekio, pvz., dėl genetinio KSG padidėjimo padidėja citokininų aktyvumas, todėl pasireiškia spontaniškas autoimuninis tiroiditas.

HIPOKORTIZOLIZMAS – STRESO PASEKMĖ

Pastaraisiais metais pasirodė naujų darbų apie streso poveikį organizmui. Santykinai didėja įrodymų, kad kortizolio sekrecijos sumažėjimas turi didesnę reikšmę psichosomatiniams sutrikimams nei jo padidėjimas. Šis neuroendokrininis poveikis streso koncepcijoje tampa dominuojančiu [44]. Mažas kortizolio kiekis rastas ligoniams, sergantiems lėtiniais nuovargiais, fibromialgija ir potraumatiniu sindromu. Tyrėjai, atlikę duomenų apžvalgą, nurodo tris hipokortizolizmui būdingus simptomus: padidėjęs jautrumas stresui, skausmas ir nuovargis, kurie gali turėti apsauginę funkciją organizmui.

Yehuda ir jo bendraautoriai aprašė hipokortizolizmo sindromą ligoniams, patyrusiems traumą, kuriems po to pasireiškė trauminis stresas. Šios studijos ištyrė hipokortizolizmo pasireiškimą sveikiems žmonėms, veikiantiems streso. Hipokortizolizmas nustatytas ligoniams, turintiems įvairių organizmo pažeidimų bei sutrikimų, pvz., nudegimai, lėtinis silpnumas, fibromialgijos, lėtiniai skausmai, astma ir kiti. Taigi, galima daryti išvadą, kad hipokortizolizmas yra nespecifinis šalutinis sindromas, pasireiškiantis su daugeliu susirgimų, taip pat su potrauminio streso sindromu (PTSS).

Kitų tyrimų duomenimis, stiprūs pergyvenimai, didelis seksualinis ir fizinis piktnaudžiavimas yra susijęs su fibromialgijomis arba lėtiniais skausmais. Panašus ryšys pastebėtas ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu ir astma. Tai rodo, kad šie sutrikimai priskiriami atskirai streso sukeltai sutrikimų šeimai, kurios pagrindas yra pirminis psichologinis ir antrinis endokrininis hipokortizolizmo požymis. Aiškinant hipokortizolizmo mechanizmą, galimi netikslumai. Kiekvienas HHA pokytis ašies lygmenyje gali sukelti hipokortizolizmą, tuo labiau, kad tam reikšmės turi genetiniai, amžiaus ir kiti veiksniai, besikeičiantys skirtingose ligonių populiacijose.

Hipokortizolizmas yra fenomenas, kuris rodo ankstyvą streso pasireiškimą ir optimalų atsaką į jį, dalyvaujant specifiniam neuroendokrininiam paternui. Jis apibūdinamas tokiais veiksniais: a) sumažėjusiu antinksčio baziniu aktyvumu; b) padidėjusiu atskirų autonominiu HHA ašies komponentų reagavimu; c) susilpnėjusiu visos HHA ašies atsaku į stresą; d) greitai šių reakcijų nutraukimu [45]. Optimaliai pritaikant organizmo fizinę būklę streso sąlygomis, šis paternas fiziologiškai didina streso toleravimą.

Fiziologinės sistemos skirtingai prisitaiko prie pakitusių sąlygų. Stabilumo ir apsaugos siekiama adaptuojantis. B. S. McEwen [46] hipokortizolizmą apibūdina kaip bendrą hipoaktyvios sistemos normalaus atsako stygių. Tai randama esant fibromialgijoms, lėtiniam silpnumo sindromui ir atopiniams sutrikimams. Jis nurodo, kad sumažėjusi HHA ašies reakcija yra dėl kitų sistemų, pvz., imuninės sistemos padidėjusio aktyvumo. Hipokortizolizmą gali sukelti trauma ar užsitęsęs netrauminis stresas arba gali būti kaip lėtinio psichosocialinio streso pasekmė [47]. Tai apibūdinama kaip ilgesnė hipotalaminės srities KIH sekrecijos aktyvacija, esant pradiniam hipofizės-antinksčio hiperaktyvumui ir hipofizės KIH receptorių reguliacijai vidun. Dėl to sumažėja AKTH sekrecija, po to kortizolio. Wang ir kt. [48], atlikę ilgalaikį klinikinę eigos stebėjimą, matavo kortizolio išskyrimą ir išskyrė PTSS atskiras funkcionavimo stadijas, kurios buvo susijusios su skirtinga neuroendokrine aktyvacija.

Remiantis gautais duomenimis, galima teigti, kad hipokortizolizmas yra svarbus patogenezės veiksnys organizmo sutrikimams atsirasti. Trūkstant kortizolio, gali pasireikšti tokie organizmo sutrikimai, kaip autoimuniniai uždegimai, lėtiniai skausmai, astma, alergija ir kiti psichosomatiniai susirgimai. Hipokortizolizmas – tai kortizolio stygius, kuris atsiranda dėl: a) sumažėjusios antinksčių sekrecijos; b) sumažėjusio antinksčių reaktyvumo; c) padidėjusio neigiamo grįžtamojo ryšio poveikio HHA ašiai. Esant normaliam arba net padidėjusiam kortizolio kiekiui, sumažėjęs jo poveikis ląstelėms gali būti dėl padidėjusio jo pašalinimo arba susijungimo su KSG, taip pat dėl sumažėjusio ląstelių jautrumo kortizoliui.

Hipokortizolizmo koncepcija dar nepakankamai išvystyta. Tolesnės diskusijos leis geriau suprasti jo fenomeną ir išskels medicininės hipotezės tolesniems tyrinėjimams.

HHA AŠIS IR POTRAUMINIS STRESO SINDROMAS

Dažnai PTSS pasireiškia kartu su sunkia depresija. Išsamesnės studijos, atliktos tiriant kortizolio kiekį plazmoje ir seilėse, parodė, kad mažas kortizolio kiekis šiems ligoniams yra dažnesnis nei didelis. Nustatyta, kad ligoniams, esant PTSS, rastas padidėjęs gliukokortikoidų receptorių (GR) skaičius limfocituose lyginant su sveikais asmenimis [49]. Kadangi GR skaičius limfocituose gali būti smegenų receptorių pokyčių rodiklis, buvo iškelta hipotezė, kad PTSS susijęs su padidėjusiu HHA ašies jautrumu į neigiamą grįžtamojo ryšio slopinimą. Tai patvirtina deksametazono mėginys ligoniams, kuriems nustatytas PTSS ir rastas padidėjęs kortizolio slopinimas. Kartu nustatytas žymiai sumažėjęs surišimas su GR. Jį rodo aktyvuotų GR padidėjusi translokacija nuo citoplazmos ląstelės iki branduolio, kur genų transkripciją veikia hormono-receptorinis kompleksas.

Naujausių studijų duomenimis cirkuliuojančio kortizolio padidėjęs grįžtamojo ryšio poveikis HHA ašiai ligoniams, kuriems nustatytas PTSS, buvo patvirtintas AKTH perdėtu atsaku į b-hidroksilasės inhibitorį – metiraponą, kuris sukelia farmakologinę adrenalektomiją. Vėlesni tyrimai parodė, kad šiems pacientams yra padidėjęs centrinis KIH aktyvumas, nepaisant esamo hipokortizolizmo. Be to, rastas padidėjęs KIH imunoreaktyvumas smegenų skystyje. Galima teigti, kad neuroendokrininiai PTSS koreliatai yra: a) silpna bazinė kortizolio sekrecija; b) GR surišimas padidėjęs limfocituose; c) kortizolio nuslopinimas deksametazonu; d) perdėtas AKTH atsakas į metiraponą; e) žemas AKTH atsakas į KIH; f) padidėjęs KIH kiekis smegenų skystyje.

Šie duomenys gali būti interpretuojami kaip hipokortizolizmas ir padidėjęs grįžtamojo ryšio HHA ašies slopinimas hipofizės-antinksčio lygmenyje, o KIH sistema yra pakankamai hiperaktyvuota. Hipokortizolizmas ir padidėjęs grįžtamojo ryšio jautrumas yra priešingybė tyrimams, kurie buvo atlikti su ligoniais, sergančiais didžiąja depresija, o pastarajai labiau būdinga hiperkortizolemija, sumažėjęs GR surišimas limfocituose ir kortizolio neslopinimas deksametazonu.

Trauminiai arba lėtiniai stresai gali aktyvuoti specifinę HHA ašies disfunkciją, sąlygodami antinksčių aktyvumo sumažėjimą. Skirtingi mechanizmai gali būti įtraukti įvairiuose ašies lygmenyse, dėl to sumažėja arba padidėja KIH sekrecija. Manoma, kad dėl HHA ašies disfunkcijos gali paūmėti streso sukeltas organizmo sutrikimas, ypač jau esant psichosomatiniam susirgimui.

Gyvūnams suleidus KIH į smegenis, atsirado elgesio ir fiziologinių pokyčių, tokių kaip, širdies ritmo padažnėjimas, vidutinio kraujo spaudimo padidėjimas, miego sutrikimai, sumažėjo apetitas, HHG sistemos slopinimas, sumažėjo reproduktyvus elgesys, pakito skrandžio ir žarnyno motorika [50]. KIH aktyvumo padidėjimas centrinėje grandyje traumuotiems ir stresą patyrusiems asmenims gali sukelti širdies ir kraujagyslių sistemos ligas, miego ir valgymo sutrikimus, seksualinę disfunkciją, nevaisingumą ir skausmingą žarnyno

sindromą. Sąveikos su centrine noradrenaline sistema KIH gali reguliuoti budrumą ir sujaudinimą. Sumažėjęs centrinis KIH aktyvumas ligoniams, sergantiems lėtiniu silpnumo sindromu, gali sukelti nuovargį ir išsekimą. Tyrimai su gyvūnais patvirtino hipokortizolizmo ir padidėjusio polinkio sirgti įvairiomis ligomis ryšį [51].

KORTIZOLIS IR LĒTINIS NUOVARGIS BEI SKAUSMAS

Hipokortizolizmo fenomenas pastebėtas ligoniams, turintiems įvairių somatinių sutrikimų ir patyrusiems pergyvenimus. Pradžioje bazinis kortizolio kiekis seilėse rytais buvo santykinai didelis lyginant su kiekiu po pietų ir vakarais grupėse slaugomų ligonių, sergančių įvairiomis ligomis. Tiriant lėtinio nuovargio sindromą, nustatytas mažas kortizolio kiekis organizme pacientų, kurie gyvenime dažnai patyrė stresą. M. A. Demitrack ir kt. [52] duomenimis, 24 val. buvo sumažėjęs kortizolio išskyrimas, mažas jo kiekis plazmoje, sumažėjusi AKTH reakcija į KIH stimuliaciją. Antinksčio žievės atsakas į AKTH1–24 (250 mg) ligoniams, sergantiems lėtiniu nuovargio sindromu, taip pat buvo sumažėjęs. Tiriant juos, rastas sumažėjęs kortizolio atsakas į mažą 1mg AKTH1–24 dozę. Priešingai, padidėjęs jautrumas minimaliai AKTH1–24 dozei (0,01 mg/kg) buvo antinksčio žievės, matyt, dėl antinksčio AKTH receptorių reguliacijos viršun į hipofizės hipoktyvumą arba pokytį aukštesniame HHA ašies lygmenyje.

Panašūs rezultatai nustatyti ligoniams, sergantiems fibromialgijomis ir kitais lėtiniais skausmo sindromais. Keletas šios studijos atvejų rodė padidėjusį kortizolio kiekį plazmoje. Taigi, galima daryti išvadą, kad gali būti sutrikęs kortizolio cirkadinis ritmas. Keletas tyrimų parodė sumažėjusį kortizolio kiekį rytais ligoniams, sergantiems idiopatiniais, skirtingos lokalizacijos skausmais, o vaikams su besikartojančiais pilvo skausmais. Nustatytas sumažėjęs bazinis kortizolio kiekis serume ir smegenų skystyje ligoniams, varginamiems lėtiniu galvos skausmu [53]. Įrodyta, kad moterims, kurioms nustatytas lėtinis pilvo skausmas be organinių sutrikimų, kortizolio kiekis seilėse buvo sumažėjęs.

Ištyrus 63 moteris, kuriems diagnozuota pirminė fibromialgija, rastas reikšmingas kortizolio sumažėjimas lyginant su kontroline grupe. Reikšmingas jo sumažėjimas nustatytas moterims, kurioms diagnozuota išreikšta depresija, nuovargis ir miego sutrikimai [54].

Skiriant KIH, buvo užfiksuotas normalus AKTH kiekis plazmoje ir sumažėjęs kortizolio kiekis seilėse. Davus mažą deksametazono kiekį (0,5 mg) kortizolio slopinimas seilėse buvo padidėjęs mokytojams, patiriantiems pastovų stresą. I. C. Chikanza ir kiti [55] rado subnormalų kortizolio dienos kiekį plazmoje ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, ypač jo paūmėjimo metu. Ligonų, sergančių reumatoidiniu artritu, buvo sumažėjęs adrenokortikalinis atsakas į KIH stimuliacijos testą. Aišku ir tai, kad ligoniai buvo gydomi kortikosteroidais, o šie vaistai mažina adrenalinį aktyvumą. Šiuo atveju sumažėjęs kortizolio kiekis rastas tiems ligoniams, kurie negydyti kortikosteroidais. Ligoniams, sergantiems astma, nustatytas bazinis antinksčių aktyvumas ir maža reakcija į KIH ir į psichologinį streso testą. Hipokortizolizmą patvirtina ir ligonių, sergančių atopiniu dermatitu, padidėjęs GR surišimas.

Šie duomenys patvirtina, kad sumažėjęs antinksčių

aktyvumas randamas ligoniams, kenčiantiems nuo organizmo sutrikimų, patiriantiems stresą arba traumą. Daugelis simptomų tarpusavyje persidengia. Iš to galima daryti išvadą, kad daug ligų turi panašią koreliaciją su neuroendokrininiais sutrikimais [56].

STRESORIŲ CHARAKTERISTIKA

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad HHA ašies adaptacija priklauso nuo streso veiksnių prigimties, dažnio, intensyvumo, nepastovumo ir prognozavimo [57, 58, 59]. Klinikinių tyrimų duomenimis, PTSS pasireiškimas priklauso nuo traumos sunkumo ir didelio skaičiaus streso veiksnių prieš, ligos metu ir po traumos [60].

Lėtiniais atvejais tokiais rizikos veiksniais gali būti: a) gaunamos informacijos kiekis (per didelis arba per mažas); b) informacijos modalumas arba sensorinis kanalas, per kurį ji gaunama; c) motyvacijos stiprumas; d) laiko ir vietos stygius priimant sprendimus; e) situacijos, kurioje reikia priimti sprendimą, neapibrėžtumas. Sunku pasakyti, kurie iš šių veiksnių ar jų deriniai yra svarbiausi.

Dauguma emocinio streso įtakos neuroendokrininei funkcijai laboratorinėmis sąlygomis susiduria su streso veiksnių standartizacija ir optimalia jų kontrole. Tam naudojama: mintinė aritmetika, kalbos uždaviniai, Stroop testas, vaizdo žaidimai, filmai ir interviu. Laboratorių duomenis sunku apibendrinti.

Kita tyrimų strategija yra studijos, ieškančios neuroendokrininių reakcijų į realaus gyvenimo streso veiksnius, tokius kaip netektis arba jos laukimas, akademiniai egzaminai, kasdienis darbas, šuolis su parašiu ir kt. Skirtingų streso veiksnių poveikis įvairiomis sistemos ašimis priklauso nuo amžiaus, lyties, asmenybės bruožų, susivaldymo būdo, socialinio palaikymo, biologinių ir nebiologinių intervencijų. Subjektyvus situacijos suvokimas, galbūt, yra pagrindinis psichoendokrininių atsakų determinantas. Dažnai nustatomas ryškus individualių reakcijų variabilumas. Aišku, kad objektyviai įvertinti šiuos įvykius yra sudėtinga. Manoma, kad palaipsniui bus įveikta ši nelanksti dichotomija tarp psichologinių ir biologinių procesų prisilaikant sisteminių metodų [61].

Nepaisant streso prigimties, reakcijų kokybė gali daryti skirtingą įtaką hipokortizolizmo pasireiškimui. Nustatyta, kad pasyvi pozicija, atsisakymas kovoti su stresu ar jo vidinis malšinimas gali turėti įtakos hipokortizolizmui, pvz., moterims, kurios darbe pasižymėjo kuklumu, atliekant biopsiją dėl krūties vėžio, kortizolio kiekis rastas mažesnis [62]. Yra duomenų, kad aktyvi savitvarda taip pat mažina antinksčių aktyvumą. Dėl to, kad tokių tyrimų atlikta nedaug, negalima psichometriniu būdu įvertinti savitvardos įtakos.

Taip pat parodyta, kad adaptyvi savitvarda turėjo ryšį su mažu paros kortizolio kiekiu. Daroma išvada, kad, palaikant neuroendokrininę funkciją, galimas teigiamas ryšys tarp savitvardos ir sveikatos [63]. Pacientai, turintys stuburo juosmens diskų sutrikimų ir kuriems nustatytas mažas dienos kortizolio variabilumas, daugiau buvo linke į katastrofišką ligos eigą palyginti su turinčiais didelį dienos kortizolio variabilumą [64].

Ištirta, kad identiškiems dvyniams yra didesnis atitikimas nustatant bazinį kortizolio kiekį nei skirtingiems dvyniams. Todėl galima manyti, kad HHA ašies funkcijai įtakos

turi genetiniai veiksniai. Tiesioginių, genetinių tyrimų, patvirtinančių hipokortizolizmo pasireiškimą žmonėms, nėra. Taip pat įrodyta, kad egzistuoja šeiminiis gliukokortikoidų nepakankamumas, kurį sąlygoja adrenokortikotropino receptoriaus geno mutacijos VIII chromosomoje [65].

De Kloet ER, Derijk R. [66] teigia, kad smegenyse kortikosteroidų hormonai yra susiję su dviem skirtingais receptorių tipais – MR ir GR. Atsižvelgiant į tai, kad MR palaiko neuronų homeostazę ir riboja streso sukeltus padarinius, GR padeda atsigaivinti po streso ir kaupti patirtį siekiant susidoroti su būsimaisiais dirgikliais. MR/GR pusiausvyros sutrikimas iškreipia homeostatinius procesus neuronuose, kurie, kaip manoma, sukelia iškreiptą elgesį ir HHA ašies disreguliaciją. MR/GR balansas priklauso nuo kortikosteroidų funkcionalumo, prieinamumo prie receptorių, stochiometrijos pagalbinių medžiagų ir kitų baltymų, kurie yra genetinės kilmės. Šių GR nukleotidų polimorfizmas yra pakankamai ištirtas ir dokumentuotas. Stresas gali iškreipti receptorių signalinius kelius, keisdamas „gerus“ kortikosteroidų veiksmus į „blogus“.

Atlikti tyrimai parodė, kad MR ir GR genų polimorfizmas gali sukelti skirtingus organizmo reagavimo į stresą gebėjimus ir jo pažeidžiamumą. Šie receptoriai yra potencialūs vaistų taikiniai normalizuojant homeostazę ir sveikatą [67, 68].

Reikėtų atkreipti dėmesį į veiksnius, kurie dalyvauja kortizolio sintezės ir skilimo kelyje. Kortizolio biosintezėje dalyvauja keturi skirtingi citochromai CYP450, fermentai ir kitos molekulės, kurių sintezę reguliuoja atitinkami genai. Įrodyta, kad CYP17, kuris reguliuoja steroidų konversijas, gali sukelti hipokortizolizmą [69].

Vis daugiau įrodymų, kad asmenybinės aleksitimijos būdingas bruožas yra hipokortizolizmas. J. P., Henry, M. G. Haviland ir kt., [70] stebėjo noradrenalino padidėjimą ir kortizolio kiekio sumažėjimą vyrams. Pacientai, kuriems nustatyta aleksitimija, skundėsi dauginais organizmo sutrikimais, maža tolerancija skausmui [71]. Tai rodo, kad yra ryšys tarp streso, aleksitimijos, hipokortizolizmo ir PTSS ir organizmo sutrikimų. Papildomai nustatyta, kad hipokortizolizmas ir fiziniai sutrikimai susiję su žema savivarba, aukšta išorinės kontrole ir intraversija [72].

Apibendrinę galime teigti, kad daugybė mechanizmų ir prielaidų dalyvauja hipokortizolizmo pasireiškime ir dėl to gali būti daug netikslumų. Vaizdas gali būti dar klaidingesnis dėl to, kad skirtingi mechanizmai ir determinantai abipusiškai sąveikauja. Dauguma duomenų yra koreliatyvūs ir pasidaro neaišku, kurie pokyčiai yra pirminiai, o kurie yra streso arba patologijos padariniai. Pagrindiniai tarpusavio ryšiai gali būti sąlygoti kito požymio, pvz., ryšys tarp aleksitimijos ir hipokortizolizmo yra dėl smegenų nenormalios lateralizacijos. Esant hipokortizolizmui, mechanizmai gali kisti laike, pvz., pradinis mažas kortizolio kiekis dėl padidėjusio HHA ašies slopinimo per ilgą laiką gali sukelti adrenokortikalinį nepakankamumą ir atrofiją. Mechanizmai ir determinantai grupėse gali būti nevienodi ir tarp grupinių pacientų, sergančių hipokortizolizmu. Greičiausiai reikia pripažinti heterogeninį šio mechanizmo kompleksą [73].

Atlikta nepakankamai tyrimų su žmonėmis, patiriančiais pastovų stresą, kurio metu būtų rastas sumažėjęs adrenokortikalinis aktyvumas arba reaktyvumas. S.B. Friedman ir kt. [74] keletą mėnesių matavo kortizolio metabolitą šlapime, 17-hidroksikortikosteroną (17-HOKS) tėvų, turinčių sunkiai

sergančių vaikų. Tyrimo duomenys parodė sumažėjusį jo išskyrimą. Panašūs duomenys kareivių, kovojančių Vietname, ypač laukiant prieš atakos. Bosnijos belaisvių plazmoje kortizolio kiekis taip pat buvo sumažėjęs. Hipokortizolizmas buvo nustatytas kasdien dirbantiems stresinėse situacijose [75]. Taikant lėtinio streso modelį, pastebėtas laipsniškas gyvūnų bazinio antinksčio aktyvumo mažėjimas [58], o jo latentinis laikotarpis buvo skirtingas (3–5 savaitės). Streso metu rastas padidėjęs 17-HOKS išskyrimas. Tarp tėvų, turinčių vaiką su negalia, rasti individualūs skirtumai, vaikų stresas.

W. Saltzman, BK. Hogan, DH. Abbott. [76] skyrę metiraponą ir KIH moterimis, patvirtino ankstesnį mažą kortizolio kiekį ir sumažėjusias antinksčių atsakas, nors joms buvo rasta padidėjusi hipotalamo įtaką hipofizei. Taigi, kortizolio ir AKTH santykis rastas mažesnis.

Tikrinant immobilizacinio streso įtaką HHA ašies funkcijai, nustatyta, kad po padidėjusios AKTH ir kortizolio sekrecijos prasideda jos mažėjimas ir jis nepriklauso nuo grįžtamojo ryšio, tai patvirtina antinksčių pašalinimas [77]. Vis daugiau atliekama tyrimų, kurių metu įrodomas sumažėjęs adrenalinis aktyvumas ir hormonų gamyba žmonėms, patiriantiems nuolatinį stresą.

HIPOKORTIZOLIZMO PASIREIŠKIMO MECHANIZMAI

Pagrindiniai hipokortizolizmo pasireiškimo mechanizmai yra: a) sumažėjimas įvairiuose HHA ašies lygiuose (KIH, AKTH, kortizolis hormonų biosintezė arba sunaudojimas); b) KIH hipersekrecija ir adaptacinė hipofizės KIH receptorių reguliacija vidun; c) padidėjęs HHA ašies jautrumas grįžtamajam ryšiui; d) morfologiniai pokyčiai [73].

Be šių pagrindinių mechanizmų yra papildomi veiksniai, tokie kaip, stresorių prigimtis, susivaldymo būdas ir polinkis, kurie gali sąlygoti hipokortizolizmo pasireiškimą.

Sumažėjusi biosintezė

Vienas iš mechanizmų, kuriuo galima paaiškinti hipokortizolizmo fenomeną, gali būti sumažėjusi hormonų KIH, AKTH, kortizolio sintezė įvairiuose HHA ašies lygiuose. Sumažėjęs kortizolio kiekis gali būti dėl sutrikusios biosintezės arba liaukų išsekimo. Esant įvairiems streso sukeltiems sutrikimams, užfiksuoti reliatyvūs adrenokortikalinio reaktyvumo svyravimai, patvirtinantys antinksčių nepakankamumą. Šis pirminis arba antrinis nepakankamumas gali atsirasti dėl pokyčių aukštesniame HHA ašies lygyje. Pirminį nepakankamumą patvirtina mažas bazinis kortizolio kiekis esant padidėjusiam AKTH kiekiui pacientams, sergantiems lėtiniu nuovargio sindromu net stimuliuojant didelėmis AKTH ir KIH dozėmis [78]. Normalus arba padidėjęs kortizolio atsakas į minimalią AKTH dozę ligoniams, sergantiems fibromialgijomis arba lėtiniu nuovargiu, dažniausiai yra dėl antinksčių AKTH receptorių reguliacijos viršun ir gali būti antriniu dėl mažos AKTH sekrecijos [52].

Kadangi KIH dalyvauja reguliuojant budrumą ir sujaudinimą, todėl nežymus jo stygius gali sukelti silpnumą ir išsekimo sutrikimus. Tačiau vienoje studijoje ligoniams, sergantiems nuovargio sindromu, rastas normalus KIH kiekis smegenų skystyje. Nors tai galėjo būti neadekvati hipotalamo arba atskirų smegenų sričių, įtrauktų į sujaudinimo reguliaciją, reakcija [52]. Seksualiai pažeistiems ir didelės traumos

rizikos vaikams rastas padidėjęs AKTH kiekis ir normalus kortizolio atsakas į KIH testą. Tai rodo, kad yra sumažėjęs adrenokortikalinis reaktyvumas [79].

KIH hipersekrecija ir hipofizės KIH receptorių reguliacija vidun

Hipokortizolizmą gali sąlygoti KIH hipersekrecija iš hipotalaminės srities ir hipofizės KIH receptorių adaptyvi reguliacija vidun. Jei antinksčiai nėra hiperreaktyvūs, kaip būna sergant didžiąja depresija, KIH receptorių reguliacija vidun sumažina AKTH, atitinkamai ir kortizolio sekrecijos kiekį. Įvairių gyvūnų tyrimai parodė, kad lėtinio streso sąlygomis atsiranda KIH hipersekrecija ir hipofizės KIH receptorių reguliacija vidun [80]. Žmonėms įvertinti KIH sekreciją ir nustatyti hipofizės receptorių būklę sudėtinga. Tarp ligonių, sergančių PTSS, nustatytas KIH kiekio padidėjimas smegenų skystyje ir elgesio pokyčių požymiai, o tai gali būti dėl padidėjusio centrinio KIH aktyvumo [81]. Reikalingi nauji metodai, kuriais būtų galima įvertinti KIH kiekį hipotalame ir hipofizės KIH receptorių būklę.

Padidėjęs grįžtamojo ryšio jautrumas

Sumažėjęs HHA ašies reaktyvumas lėtinio streso ir depresijos metu dažnai per grįžtamąjį ryšį gali didinti kortikosteroidų kiekį kraujyje [82]. Padidėjęs šios ašies jautrumas per neigiamą grįžtamąjį ryšį gali būti hipokortizolizmo priežastimi. Nuolat veikiant beždžionės streso dirgikliais, pastebėta, kad hipokortizolizmas pasireiškia ne dėl antinksčių išsekimo, bet greičiau rodo slopinimo mechanizmo įsitraukimą į procesą [83]. Tai patvirtino padidėjęs AKTH atsakas į metiraponą. Padidėjęs GR surišimas limfocituose tarp PTSS taip pat rodo padidėjusį grįžtamojo ryšio jautrumą [73, 84]. Tiriant sąveiką tarp HHA ašies mineralokortikoidų receptorių (MR ir GR), galima gauti papildomų duomenų apie hipokortizolizmą. Tiriant žiurkes, kurių hipokampe išbalansuotas MR/GR, būna mažas bazinis kortikosterono kiekis ir sumažėjęs HHA ašies reaktyvumas [85]. Patvirtinta, kad padidėjęs HHA ašies grįžtamojo ryšio jautrumas yra vienas iš hipokortizolizmo pasireiškimo mechanizmų. Ištyrus 194 18-30 metų moteris, sergančias netipiška depresija, rasta, kad dažnas kortizolio sekrecijos padidėjimas sukėlė ilgalaikį apsauginį jo sumažėjimą. Autoriai pabrėžia, kad šie rezultatai turi ypatingą reikšmę psichinės sveikatos problemų sprendimui [86].

Morfologiniai pokyčiai

Hipokortizolizmui pasireikšti įtakos gali turėti morfologiniai pokyčiai įvairiose HHA ašies lygiuose. Kol kas neatlikta studijų, patvirtinančių antinksčių dydžio sumažėjimą ligoniams, sergantiems hipokortizolizmu. Atvirkščiai, ligoniams, sergantiems depresija, ir hiperkortizolemija, buvo padidėję antinksčiai [87]. Nepaisant įvairių kontraversiškų atvejų klinikinėse studijose, tyrimai su gyvūnais rodo, kad, esant pastoviam dirgikliui, antinksčių tūris padidėja, o HHA ašies hipokortizolizmo atveju sumažėja [51]. Pranašumas pastebėtas ir aukštesniame HHA ašies lygyje. Yra įrodymų, kad ligoniams, sergantiems PTSS, randamas hipokampo dydžio sumažėjimas, kuris dominuojančiai susijęs su slopinančia HHA ašies reguliacija [81, 88]. Šiems pacientams nustatytas sumažėjęs kortizolio bazinis kiekis. Bet Sapolsky ir kt. [89] nustatė, kad streso sukeltas gliukokortikoidų kiekio padidėjimas turi toksinį poveikį hipokampo neuronams, kurie nuo to žūva. Jis daro

prielaidą, kad tai gali atpalaiduoti HHA ašį ir taip padidinti gliukokortikoidų sekreciją. Galima teigti, kad pas PTSS, esant hipokampo atrofijai, gali būti individualus pažeidžiamumas, padidėjęs kortizolio kiekis, HHA ašies reakcija į kasdienius streso veiksnius, be to, esant padidėjusiam hipokampo GR jautrumui, padidėja mažo kortizolio kiekio sukeltas poveikis [90, 91].

Tačiau hipokampo atrofija netolygi jo neuronų žūčiai. Gliukokortikoidai dalyvauja reguliuojant gyrus dentatus neurogenezę, kuri, kaip žinoma, gali būti grįžtamosios hipokampo CA3 regiono atrofijos priežastimi. Adaptacinė reakcija į stresą, apsaugant hipokampo neuronus nuo didesnės žalos, gali būti apibūdinama kaip grįžtamoji dendritų atrofija [46]. Paaiškinti hipokampo atrofiją tarp PTSS sunku, nes neaišku, ar tai adaptacinė reakcija, ar negrįžtamosios žūties rezultatas. Nuo šio atsakymo labai priklauso gydymo taktika.

LAŠTELIŲ GLIUKOKORTIKOIDŲ RECEPTORIAI IR HIPOKORTIZOLIZMO POVEIKIS

Gliukokortikoidai citoplazmoje konformuojasi, pakinta. Pasiekę ląstelės branduolį, dalyvauja genų transkripcijoje. Nustatyta, kad padidėjęs ląstelėse GR kiekis ligoniams, sergantiems PTSS, gali būti interpretuojamas kaip kompensatorinė receptorių reguliacija viršun, taip sureaguodama į mažą kortizolio kiekį [91].

Protektinio kortizolio poveikio stoka, esant lėtiniam stresui, yra dalinė. Jeigu mažas kortizolio kiekis kompensatoriškai neatsveriamas receptorių reguliacijos viršun, tai gali būti dėl sumažėjusio šių receptorių skaičiaus. Daugelio studijų duomenimis, ligoniams, turintiems įvairių streso sukeltų organizmo sutrikimų, kurie susiję su hipokortizolizmu, yra normalus arba sumažėjęs GR skaičius ir jų funkcija. Ligoniams, varginamiems lėtinio pilvo skausmų, nustatytas normalus arba sumažėjęs GR skaičius limfocituose [92], sumažėjęs GR skaičius ir jų panašumas ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu ir astma [93, 94]. Pacientams, sergantiems lėtine astma, buvo susilpnėjęs T-ląstelių proliferacijos slopinimas gliukokortikoidais [95]. Alergenai sumažina GR surišimo panašumą.

Visi šie susirgimai nustatyti ligoniams, kuriems sumažėjusi adrenaline funkcija. Hipokortizolizmas didina streso keliamų organizmo sutrikimų riziką. Remiantis šia prielaida, buvo stebimi ligoniai, kuriems nustatytas genetiškai determinuotas jautrumas gliukokortikoidams, lėtinio nuovargio sindromas ir fibromialgijos [96].

Lokalus GR jautrumas gali determinuoti įvairius organizmo susirgimo pasireiškimus [96]. Tai paaiškinama kaip disociacija tarp padidėjusio HHA ašies grįžtamojo ryšio ir sumažėjusio GR skaičiaus [92]. Kyla klausimas, kodėl, esant mažam kortizolio kiekiui, sumažėja GR skaičius, panašumas arba funkcija. Daugėja studijų įrodymų, kad gydymas citokiniais sukelia GR skaičiaus mažėjimą, jų panašumą arba funkciją skirtingose kūno ląstelėse ir audiniuose [97]. Taip pat patvirtintas perdėtas imuninės sistemos aktyvacijos atsakas į traumą arba į lėtinį stresą. Tai gali turėti įtakos GR jautrumui atsirasti, nepaisant greito adrenalino aktyvumo sumažėjimo, dėl kurio gali atsirasti organizmo sutrikimų.

Žmogaus organizme rasti trys skirtingi GR izomorfai: GR α , GR β ir GR γ , GR α daugiau turi įtakos gliukokortikoidų

genų ekspresijai, GR β veikia negatyvų GR α funkcijos slopinimą. Patvirtinama, kad patologiškai maža GR α ir didelė GR β ekspresija dalyvauja GR jautrumo atsiradimo procese ir sąlygoja autoimuninius sutrikimus [98]. Tokiais atvejais gydymas gliukokortikoidais gali būti neveiksmingas [99].

E. Charmandari ir kt. [100] apžvelgė pirminio generalizuoto jautrumo gliukokortikoidams klinikinius aspektus ir molekulinis mechanizmus. Jie nustatė, kad gliukokortikoidų receptorių mutacijos susilpnina gliukokortikoidų signalų perdavimą ir sumažina audinių jautrumą jiems. Dėl to padidėja HHA ašies kompensacinė funkcija, sąlygojanti AKTH hipersekreciją. Ši studija įrodė, kad funkcinis mutuočių GR defektas išryškina svarbius molekulinis signalų ir ląstelių mechanizmus palaikant homeostazę ir normalią fiziologiją [100].

Tyrimais nustatytas antidepresantų moduluojamasis poveikis GR funkcijai ir ekspresijai [101]. Taip pat nustatyta, kad motinos streso reakcijos gali paveikti epigenetinę GR geno (Nr3c1) reguliaciją. Naujagimių geno NR3C1 methiliacijos grandis yra jautri priešgimdyvinei motinos nuotakai ir gali pakeisti kūdikio HHA ašies reaktyvumą [102].

IŠVADOS IR BŪSIMOSIOS KRYPTYS

KIH dalyvauja integruoja neuroendokrininę, autonominę, širdies ir kraujagyslių bei metabolinę funkcijas formuojant atsaką į stresą. Tai tarpinė grandis realizuojant nervines ir humoralines streso pasekmes, apimančias beveik visas organizmo sistemas.

Suprantama, gali atsirasti padidėjusi ir sumažėjusi HHA ašies reakcija. Hiperkortizolizmas, kaip sindromas, pasireiškia esant didžiajai depresijai, pradinei streso būklei ir antinksčių hipertrofijai.

Hipokortizolizmo fenomenas sudomino daugelį tyrėjų. Tačiau dauguma jo aspektų lieka neišskūs. Galima daryti tokias išvadas: hipokortizolizmas yra nespecifinis postrauminio streso sindromo koreliatas ir jis gali pasireikšti sveikiems, patiriantiems nuolatinį stresą ir pacientams, turintiems streso sukeltų organizmo sutrikimų, tokių kaip, lėtinio silpnumo sindromas, fibromialgija, lėtiniai skausmo sindromai, reumatoidinis artritas, astma, alergijos ir kitos psichosomatinės ligos.

LITERATŪRA

- Grigoriadis DE, Heroux JA, De Souza EB. Characterization and regulation of corticotropin-releasing factor receptors in the central nervous, endocrine and immune systems // Ciba Found Symp. – 1993, 17285–101;discussion 101–107.
- Bornstein SR, Webster EL, Torpy DJ. et al. Chronic effects of a nonpeptide corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary-adrenal function, body weight, and metabolic regulation // Endocrinology. 1998, 139(4), p. 1546–1555.
- Moltz JH, Fawcett CP. Corticotropin-releasing factor inhibits insulin release from perfused rat pancreas // Am J Physiol. – 1985, 248(6 Pt 1), p. E741–743.
- Tache Y, Guinon M. Corticotropin-releasing factor: central action to influence gastric secretion // Fed Proc. – 1985, 44(1 Pt 2), p. 255–258.
- Spinedi E, Gaillard RC. A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and circulating leptin: a physiological role of ACTH // Endocrinology. – 1998, 139(9), p. 4016–4020.
- Gray TS. Amygdaloid CRF pathways. Role in autonomic, neuroendocrine, and behavioral responses to stress // Ann N Y Acad Sci. – 1993, 69753–69760.
- Lariviere WR, Melzack R. The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia // Pain. – 2000, 84(1), p. 1–12.
- Brown MR, Gray TS, Fisher LA. Corticotropin-releasing factor receptor antagonist: effects on the autonomic nervous system and cardiovascular function // Regul Pept. – 1986, 16(3–4), p. 321–329.
- Brown MR, Fisher LA. Glucocorticoid suppression of the sympathetic nervous system and adrenal medulla // Life Sci. – 1986, 39(11), p. 1003–1012.
- Brenner JD, Krystal JH, Southwick SM. et al. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies // Synapse. – 1996, 23(1), p. 28–38.
- De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TDJ. et al. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression // Am J Psychiatry. – 1993, 150(4), p. 656–657.
- Carnes M, Barksdale CM, Kalin NH. et al. Effects of dexamethasone on central and peripheral ACTH systems in the rat // Neuroendocrinology. – 1987, 45(2), p. 160–164.
- Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G. et al. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims // Arch Gen Psychiatry. – 1988, 45(6), p. 577–579.
- Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter // Clin Chem. – 1994, 40(2), p. 288–295.
- Leino TK, Leppaluoto J, Ruokonen A. et al. Neuroendocrine responses and psychomotor test results in subjects participating in military pilot selection // Aviat Space Environ Med. – 1999, 70(6), p. 571–576.
- Sillaber I, Rammes G, Zimmermann S. et al. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors // Science. – 2002, 296(5569), p. 931–933.
- Nie Z, Schweitzer P, Roberts AJ. et al. Ethanol augments GABAergic transmission in the central amygdala via CRF1 receptors // Science. – 2004, 303(5663), p. 1512–1514.
- Gray TS, Bingaman EW. The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress // Crit Rev Neurobiol. – 1996, 10(2), p. 155–168.
- Wiersma A, Bohus B, Koolhaas JM. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic outflow under stress-free conditions // Brain Res. – 1993, 625(2), p. 219–227.
- MacLean DB. Adrenocorticotropin-adrenal regulation of transported substance P in the vagus nerve of the rat // Endocrinology. – 1987, 121(4), p. 1540–1547.
- Dotz C, Wallin G, Fehm HL. et al. The stress hormone adrenocorticotropin enhances sympathetic

- outflow to the muscle vascular bed in humans // *J Hypertens.* – 1998, 16(2), p. 195–201.
22. Darlington DN, Miyamoto M, Keil LC. et al. Paraventricular stimulation with glutamate elicits bradycardia and pituitary responses // *Am J Physiol.* – 1989, 256(1 Pt 2), p. R112–119.
 23. Gruber KA, Eskridge-Sloop SL, Eldridge JC. et al. ACTH-induced hypertension in rats: fact or artifact? // *Am J Physiol.* – 1989, 256(6 Pt 2), p. R1308–1312.
 24. Jorgensen LS, Christiansen P, Raundahl U. et al. Autonomic response to an experimental psychological stressor in healthy subjects: measurement of sympathetic, parasympathetic, and pituitary-adrenal parameters: test-retest reliability // *Scand J Clin Lab Invest.* – 1990, 50(8), p. 823–829.
 25. Goldstein DS. Plasma norepinephrine during stress in essential hypertension // *Hypertension.* – 1981, 3(5), p. 551–556.
 26. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992, 49(4), p. 311–317.
 27. Cignarelli M, De Pergola G, Paternostro A. et al. Arginine-vasopressin response to supine-erect posture change: an index for evaluation of the integrity of the afferent component of baroregulatory system in diabetic neuropathy // *Diabetic Metab.* – 1986, 12(1), p. 28–33.
 28. Hagan RD, Diaz FJ, Horvath SM. Plasma volume changes with movement to supine and standing positions // *J Appl Physiol.* – 1978, 45(3), p. 414–417.
 29. Abalan F, Hui Bon Hoa A, Guillonneau D. et al. Effect of posture on total cortisol plasma concentration // *Horm Metab Res.* – 1992, 24(12), p. 595–596.
 30. Kafka-Lutzow A, Litschauer B. [Personal variables and their effects on physiologic stress reactions] // *Z Gesamte Hyg.* – 1990, 36(8), p. 407–410.
 31. Edwards AV, Jones CT. Autonomic control of adrenal function // *J Anat.* – 1993, 183 (Pt 2)291–307.
 32. Edwards AV, Garrett JR, Proctor GB. Secretory interactions between the sympathetic and parasympathetic innervations of the submandibular gland in the anesthetized cat // *Exp Physiol.* – 1997, 82(4), p. 697–708.
 33. Naveilhan P, Hassani H, Canals JM. et al. Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neurotrophic Y2 receptor // *Nat Med.* – 1999, 5(10), p. 1188–1193.
 34. Glasow A, Haidan A, Hilbers U. et al. Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998, 83(12), p. 4459–4466.
 35. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM. et al. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression // *J Psychiatr Res.* – 1998, 32(6), p. 403–410.
 36. Deuschle M, Blum WF, Englaro P. et al. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls // *Horm Metab Res.* – 1996, 28(12), p. 714–717.
 37. Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus // *Diabet Med.* – 1999, 16(5), p. 373–383.
 38. Brillou DJ, Zheng B, Campbell RGet al. Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans // *Am J Physiol.* – 1995, 268(3 Pt 1), p. E501–513.
 39. Gatti G, Cavallo R, Sartori MLet al. Inhibition by cortisol of human natural killer (NK) cell activity // *J Steroid Biochem.* – 1987, 26(1), p. 49–58.
 40. Bateman A, Singh A, Kral T. et al. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Endocr Rev.* – 1998, 10(1), p. 92–112.
 41. Hingtgen CM, Vasko MR. Prostacyclin enhances the evoked-release of substance P and calcitonin gene-related peptide from rat sensory neurons // *Brain Res.* – 1994, 655(1–2), p. 51–60.
 42. Nye EJ, Hockings GI, Grice JE. et al. Aspirin inhibits vasopressin-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activity in normal humans // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997, 82(3), p. 812–817.
 43. Blackwell GJ, Carnuccio R, Di Rosa M. et al. Glucocorticoids induce the formation and release of anti-inflammatory and anti-phospholipase proteins into the peritoneal cavity of the rat // *Br J Pharmacol.* – 1982, 76(1), p. 185–194.
 44. Fries E, Hesse J, Hellhammer J. et al. A new view on hypocortisolism // *Psychoneuroendocrinology.* – 2005, 30(10), p. 1010–1016.
 45. Dienstbier RA. Arousal and physiological toughness: implications for mental and physical health // *Psychol Rev.* – 1989, 96(1), p. 84–100.
 46. McEwen BS. Stress and the aging hippocampus // *Front Neuroendocrinol.* – 1999, 20(1), p. 49–70.
 47. Hellhammer DH, Wade S. Endocrine correlates of stress vulnerability // *Psychother Psychosom.* – 1993, 60(1), p. 8–17.
 48. Wang S, Wilson JP, Mason JW. Stages of decompensation in combat-related posttraumatic stress disorder: a new conceptual model // *Integr Physiol Behav Sci.* – 1996, 31(3), p. 237–253.
 49. Yehuda R, Boissoneau D, Mason JW. et al. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders // *Biol Psychiatry.* – 1993, 34(1–2), p. 18–25.
 50. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor // *Pharmacol Rev.* – 1991, 43(4), p. 425–473.
 51. Sternberg EM, Young WS 3rd, Bernardini R. et al. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1989, 86(12), p. 4771–4775.
 52. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE. et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1991, 73(6), p. 1224–1234.
 53. Elwan O, Abdella M, el Bayad AB. et al. Hormonal changes in headache patients // *J Neurol Sci.* – 1991, 106(1), p. 75–81.
 54. Gur A, Cevik R, Sarac AJ. et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism // *Ann Rheum Dis.* – 2004, 63(11), p. 1504–1506.
 55. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley Get al. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1992, 35(11), p. 1281–1288.
 56. Waylonis GW, Heck W. Fibromyalgia syndrome. New associations // *Am J Phys Med Rehabil.* – 1992, 71(6), p. 343–348.
 57. Murison R, Overmier JB, Skoglund EJ. Serial stressors: prior exposure to a stressor modulates its later effectiveness on gastric ulceration and corticosterone release // *Behav Neural Biol.* – 1986, 45(2), p. 185–195.
 58. Natelson BH, Ottenweller JE, Cook JA. et al. Effect of stressor intensity on habituation of the adrenocortical stress response // *Physiol Behav.* – 1988, 43(1), p. 41–46.
 59. Orr TE, Meyerhoff JL, Mougey EH. et al. Hyperresponsiveness of the rat neuroendocrine system due to repeated exposure to stress // *Psychoneuroendocrinology.* – 1990, 15(5–6), p. 317–328.
 60. Yehuda R, Kahana B, Schmeidler J. et al. Impact of cumulative lifetime trauma and recent stress on current posttraumatic stress disorder symptoms in holocaust survivors // *Am J Psychiatry.* – 1995, 152(12), p. 1815–1818.
 61. Biondi A, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research // *Psychother Psychosom.* – 1999, 68(3), p. 114–150.
 62. Katz JL, Weiner H, Gallagher TF. et al. Stress, distress, and ego defenses. Psychoendocrine response to impending breast tumor biopsy // *Arch Gen Psychiatry.* – 1970, 23(2), p. 131–142.
 63. O'Donnell K, Badrick E, Kumari M. et al. Psychological coping styles and cortisol over the day in healthy older adults // *Psychoneuroendocrinology.* – 2008, 33(5), p. 601–611.
 64. Johansson AC, Gunnarsson LG, Linton SJ. et al. Pain, disability and coping reflected in the diurnal cortisol variability in patients scheduled for lumbar disc surgery // *Eur J Pain.* – 2008, 12(5), p. 633–640.
 65. Genin E, Huebner A, Jaillard C. et al. Linkage of one gene for familial glucocorticoid deficiency type 2 (FGD2) to chromosome 8q and further evidence of heterogeneity // *Hum Genet.* – 2002, 111(4–5), p. 428–434.
 66. De Kloet ER, Derijk R. Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance // *Ann N Y Acad Sci.* – 2004, 1032/14–1032/34.
 67. DeRijk R, de Kloet ER. Corticosteroid receptor genetic polymorphisms and stress responsivity // *Endocrine.* – 2005, 28(3), p. 263–270.
 68. Derijk RH, de Kloet ER. Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience // *Eur J Pharmacol.* – 2008, 583(2–3), p. 303–311.
 69. Storbeck KH, Swart AC, Swart P. CYP17 causes hypocortisolism in the South African Angora goat // *Mol Cell Endocrinol.* – 2009, 300(1–2), p. 121–125.
 70. Henry JP, Haviland MG, Cummings MAet al. Shared neuroendocrine patterns of post-traumatic stress disorder and alexithymia // *Psychosom Med.* – 1992, 54(4), p. 407–415.
 71. Nyklicek I, Vingerhoets AJ. Alexithymia is associated with low tolerance to experimental painful stimulation // *Pain.* – 2000, 85(3), p. 471–475.
 72. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening // *Psychosom Med.* – 1999, 61(2), p. 197–204.
 73. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders // *Psychoneuroendocrinology.* – 2000, 25(1), p. 1–35.
 74. Friedman SB, Mason JW, Hamburg DA. Urinary 17-hydroxycorticosteroid levels in parents of children with neoplastic disease: a study of chronic psychological stress // *Psychosom Med.* – 1963, 25/364–25/376.
 75. Caplan RD, Cobb S, French JRJ. White collar work load and cortisol: disruption of a circadian rhythm by job stress? // *J Psychosom Res.* – 1979, 23(3), p. 181–192.
 76. Saltzman W, Hogan BK, Abbott DH. Diminished cortisol levels in subordinate female marmosets are associated with altered central drive to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Biol Psychiatry.* – 2006, 60(8), p. 843–849.
 77. Hauger RL, Lorang M, Irwin M. et al. CRF receptor regulation and sensitization of ACTH responses to acute ether stress during chronic intermittent immobilization stress // *Brain Res.* – 1990, 532(1–2), p. 34–40.
 78. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG. et al. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain // *J Rheumatol.* – 1998, 25(7), p. 1374–1381.
 79. Kaufman J, Birmaher B, Perel J. et al. The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children // *Biol Psychiatry.* – 1997, 42(8), p. 669–679.
 80. Makino S, Gold PW, Schulkin J. Corticosterone effects on corticotropin-releasing hormone mRNA in the central nucleus of the amygdala and the parvocellular region of the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *Brain Res.* – 1994, 640(1–2), p. 105–112.
 81. Bremner JD, Licinio J, Darnell A. et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry.* – 1997, 154(5), p. 624–629.
 82. Holsboer F, Gerken A, Stalla GK. et al. ACTH, cortisol, and corticosterone output after ovine corticotropin-releasing factor challenge during depression and after recovery // *Biol Psychiatry.* – 1985, 20(3), p. 276–286.
 83. Mason JW, Brady JV, Tolliver GA. Plasma and urinary 17-hydroxycorticosteroid responses to 72-hr. avoidance sessions in the monkey // *Psychosom Med.* – 1968, 30(5), p. 608–630.
 84. Heim C, Ehler U, Hanker JP. et al. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain // *Psychosom Med.* – 1998, 60(3), p. 309–318.
 85. Walker CD, Rivest RW, Meaney MJ. et al. Differential activation of the pituitary-adrenocortical axis after stress in the rat: use of two genetically selected lines (Roman low- and high-avoidance rats) as a model // *J Endocrinol.* – 1989, 123(3), p. 477–485.
 86. Tops M, Riese H, Oldehinkel AJ. et al. Rejection sensitivity relates to hypocortisolism and depressed mood state in young women // *Psychoneuroendocrinology.* – 2008, 33(5), p. 551–559.
 87. Nemeroff CB, Krishnan KR, Reed D. et al. Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992, 49(5), p. 384–387.
 88. Bremner JD, Randall P, Scott TM. et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry.* – 1995, 152(7), p. 973–981.
 89. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging // *J Neurosci.* – 1985, 5(5), p. 1222–1227.
 90. Stein MB, Koverola C, Hanna C. et al. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse // *Psychol Med.* – 1997, 27(4), p. 951–959.
 91. Yehuda R, Lowy MT, Southwick SM. et al. Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder // *Am J Psychiatry.* – 1991, 148(4), p. 499–504.
 92. Heim C, Ehler U, Rexhausen J. et al. Psychoendocrinological observations in women with chronic pelvic pain // *Ann N Y Acad Sci.* – 1997, 821/456–821/458.
 93. Schlaghecke R, Kornely E, Wollenhaupt J. et al. Glucocorticoid receptors in rheumatoid arthritis

- // Arthritis Rheum. – 1992, 35(7), p. 740–744.
94. Sher ER, Leung DY, Surs W/ et al. Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy // *J Clin Invest.* – 1994, 93(1), p. 33–39.
 95. Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC. et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma. Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T cell proliferation by glucocorticoids in vitro // *Am Rev Respir Dis.* – 1991, 144(5), p. 1016–1025.
 96. Stratakis CA, Karl M, Schulte HM. et al. Glucocorticosteroid resistance in humans. Elucidation of the molecular mechanisms and implications for pathophysiology // *Ann NY Acad Sci.* – 1994, 746362-74; discussion 374–376
 97. Verheggen MM, van Hal PT, Adriaansen-Soeting PW. et al. Modulation of glucocorticoid receptor expression in human bronchial epithelial cell lines by IL-1 beta, TNF-alpha and LPS // *Eur Respir J.* – 1996, 9(10), p. 2036–2043.
 98. de Castro M, Elliot S, Kino T. et al. The non-ligand binding beta-isoform of the human glucocorticoid receptor (hGR beta): tissue levels, mechanism of action, and potential physiologic role // *Mol Med.* – 1996, 2(5), p. 597–607.
 99. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J. et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 1998, 280(12), p. 1061–1066.
 100. Charmandari E, Kino T, Ichijo T. et al. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008, 93(5), p. 1563–1572.
 101. Carvalho LA, Juruena MF, Papadopoulos AS. et al. Clomipramine in vitro reduces glucocorticoid receptor function in healthy subjects but not in patients with major depression // *Neuropsychopharmacology.* – 2008, 33(13), p. 3182–3189.
 102. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M. et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses // *Epigenetics.* – 2008, 3 (2), p. 97–106.
 103. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia // *Arthritis Rheum.* – 1994, 37(11), p. 1583–1592.
 104. Gunnar MR, Vazquez DM. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development // *Dev Psychopathol.* – 2001, 13(3), p. 515–538.
 105. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E. et al. Pediatric stress: hormonal mediators and human development // *Horm Res.* – 2003, 59(4), p. 161–179.
 106. Pavcovich LA, Valentino RJ. Regulation of a putative neurotransmitter effect of corticotropin-releasing factor: effects of adrenalectomy // *J Neurosci.* – 1997, 17(1), p. 401–408.
 107. Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the co-ordination of emotional and cognitive limbs of the stress response // *J Neuroendocrinol.* – 1998, 10(10), p. 743–757.
 108. Marinelli M, Piazza PV. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs // *Eur J Neurosci.* – 2002, 16(3), p. 387–394.
 109. Contarino A, Dellu F, Koob GF. et al. Reduced anxiety-like and cognitive performance in mice lacking the corticotropin-releasing factor receptor 1 // *Brain Res.* – 1999, 835(1), p. 1–9.

Gauta: 2009 06 16
Priimta spaudai: 2009 08 07

Borna ligos viruso paplitimas tarp sergančiųjų psichikos sutrikimais. Literatūros apžvalga

Prevalence of Borna disease virus among patients with Mental disorders. Review of literature

Violeta MOCKELIŪNIENĖ¹, Vida LIUTKEVIČIENĖ², Robertas BUNEVIČIUS¹

¹Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva,

²Lietuvos veterinarijos akademija, Lietuva

SANTRAUKA

Borna ligą (BL) sukeliantis neurotropinis virusas priklauso *Mononegavirales* eilei, *Bornaviridae* šeimai, *Bornavirus* genčiai ir yra sudarytas iš viengrandės neigiamos RNR. Borna ligos viruso (BLV) patekimo į organizmą keliai iki galo neišaiškinti. Manoma, kad BLV perduodamas tiesiogiai per seiles, nosies bei akies junginės sekretą arba netiesiogiai per užterštą vandenį ir maistą bei pieną. Ši liga plačiai paplitusi tarp įvairių gyvūnų rūšių ir sukelia elgesio sutrikimus, o kai kada gali baigtis net mirtimi. Manoma, kad BLV pirmiausia paveikia limbinės sistemos ląsteles ir, persistuosdamas CNS, sutrikdo neuronų funkciją, nors tiesiogiai ir neardo smegenų audinio. Žmonių populiacijoje didelės apimties serologiniai ir molekuliniai tyrinėjimai su psichikos sutrikimų turinčiais pacientais siekė nustatyti, ar BLV gali inspiruoti neuropsichikos sutrikimus. Kai kurie tyrimai nustatė, kad psichikos sutrikimų turintiems pacientams labai padaugėja specifinių antikūnų prieš BLV. Kiti tyrimai nustatė BLV RNR arba BLV antigeną periferinio kraujo mėginiuose, taip pat pavyko izoluoti virusą ir iš šizofrenija sergusio paciento smegenų. Šitokie tyrimų rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad virusų sukelta BL gali būti zoonozė. Tačiau kitoms mokslininkų grupėms, deja, nepavyko pakartoti šių tyrimų rezultatų, jų tirtuose mėginiuose neaptikus jokių BL žymenų, tokių kaip specifiniai cirkuliuojantys imuniniai kompleksai, antikūnai bei antigenai. Taigi tyrimų rezultatai yra skirtingi. Jie rodo, kad specifinių antikūnų prieš BLV paplitimas arba koreliuoja su psichikos sutrikimais, arba ne, t.y. svyruoja nuo 66 iki 0 proc. psichikos sutrikimais sergantiems ligoniams ir nuo 57 iki 0 proc. kontrolinėse grupėse. Manoma, kad toks procentų skirtumas gali būti dėl nevienodai specifiskų ir jautrių tyrimo metodų bei kitų metodologinių problemų. Iki šiol nėra vieningos nuomonės ir dėl Borna ligos diagnostinio testo „auksinio standarto“. Taigi hipotezė, jog BL gali būti įvairių psichikos sutrikimų priežastis žmonėms, iki šiol yra ginčytina ir reikalauja tolimesnių išsamių tyrinėjimų.

Raktažodžiai: borna liga, borna ligos virusas, neuropsichikos sutrikimai, seropaplitimas.

SUMMARY

Borna disease virus (BDV) is a small neurotropic, non-segmented, negative – strand RNA genome virus, belonging to the *Bornaviridae* family within the *Mononegavirales* order. Routes of transmission are unproven, but virus is assumed to be transmitted either directly through nasal, saliva and conjunctival secretions or indirectly through contaminated food and water. Milk has also been incriminated. BDV infects a wide variety of mammals, causing disturbances in behaviour and, even, fatal outcome. In animals, this highly neurotropic BDV targets cells in the limbic system by intraaxonal migration and compromises their neuronal function without causing direct damage. A large number of recent serological and molecular studies on human patients have been performed to determine whether BDV may cause neuropsychiatric disease. Most widespread findings have found elevated levels of antibodies recognizing BDV antigens in the blood of psychiatric patients compared with healthy subjects. Other studies have reported the presence of BDV RNA or BDV antigens in the peripheral blood samples, as well as in autopsied brain tissue of psychiatric patients. These data support the BDV as a possible co-factor in human mental disorders and that BD could be as an emerging zoonosis. However, other research groups have been unable to replicate these findings, reporting a complete absence of such BDV key markers as specific circulating immune complexes, antigens and antibodies from their samples.

Key words: Borna disease, Borna disease virus, neuropsychiatric disorders, prevalence

Borna ligos sukėlėjas. Borna ligos virusas (BLV) priklauso *Mononegavirales* eilei, *Bornaviridae* šeimai, *Bornavirus* genčiai [1, 2, 3, 4]. Virusas turi superkapsidę ir sudarytas iš viengrandės neigiamos RNR, kurios dydis apie 9 kb. [5, 6, 3]. Virusų replikacija ir transkripcija vyksta ląstelės branduolyje [7, 8], kuriame susiformuoja eozinofiliniai intarpai [9]. Virusas kultivuojamas embrioninėse smegenų ląstelėse, besidaugindamas citopatogeniniu poveikiu (CPP) nepasižymi [10, 11].

Borna liga (BL) pirmą kartą buvo paminėta pietų Vokietijoje daugiau kaip prieš 200 metų kaip mirtina arklių

ir avių neurologinė liga, gavusi vardą iš Borna miesto Saksonijoje, kur per šio viruso sukeltą epidemiją 1885 m. krito didelis skaičius arklių [12]. BL etiologija buvo įrodyta 1900, kai Zwick su bendraautoriais iš Giessen (Vokietija) [13] pavyko iš infekuotų arklių smegenų paruošta suspensija užkrėsti eksperimentinius gyvulius. Vėliau įvyko daug labai svarbių mokslinių atradimų, ypač molekulinės biologijos srityje, įrodžiusių, kad BLV yra neurotropinis virusas [1, 2, 7, 14, 15], kuris patenka į organizmą per nosies gleivinėje esantį *nervus Olfactorius* [16]. Virusas randamas limbinėje sistemoje [17, 18, 19]. Virusas taip pat aptiktas ir pogumburyje, kur

Adresas susirašinėti: Violeta Mockeliūnienė, Vydūno al. 4/ J.Šliūpo g.7, 00135 Palanga, Faksas: 8 460 30014

sutrikdoma dopamino sekrecija [16, 18]. Šiuo poveikiu galima paaiškinti BLV įtaką gyvūnų elgesiui. Yra žinoma, kad virusai, persistuojantys centrinėje nervų sistemoje (CNS), gali būti ūminių ir lėtinių uždegimų priežastis. Ir CNS vykstančios imunopatologinės reakcijos gali vaidinti svarbų vaidmenį įvairių smegenų funkcijų sutrikimų patogenezėje [20], nors virusai tiesiogiai ir neardo smegenų audinio [21]. Iki šiol viruso perdavimo keliai nėra iki galo aiškūs [22, 23, 24]. Manoma, kad virusas perduodamas per seiles, nosies bei akies junginės sekretą, kuriuo gali būti užterštas vanduo ar maistas [25]. Kliniškai sveiki, bet turėję kontaktą su BLV gyvuliai ir graužikai gali būti šio viruso nešiotojai ir vektorius [10]. Yra paskelbta duomenų, kad *Borna* virusas (BV) perduodamas ne tik horizontaliai – tiesioginio kontakto metu, bet ir vertikaliai, t.y. BL gali būti paveldima [26, 27]. Virusų išplitimą įrodo serologiniais tyrimais nustatomi specifiniai BLV antikūnai ne tik kliniškai sveikiems arkliai [28], bet ir kitiems gyvūnams, kurie gali būti natūraliai infekuoti BLV [7, 14, 15, 28, 29]. Nors gamtinis šaltinis ir viruso pernešimo būdai iki šiol iki galo neišaiškinti [30], BLV eksperimentiniu būdu pavyksta perduoti daugeliui gyvūnų rūšių: nuo viščiukų iki primatų [10, 14, 28, 29]. Epidemiologiniai tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad BL gali būti zoonozė, t.y. kad šią ligą natūraliu būdu tiesiogiai arba netiesiogiai gyvūnai gali perduoti žmonėms [30, 31, 32, 33, 34].

Borna ligos virusas ir psichikos sutrikimai. Infekcinio sukėlėjo ryšys psichikos sutrikimų etiologijoje vis dar sunkiai įrodomas [31, 36]. Tačiau vis dažniau iškeliama prielaida, kad genetiškai imliems individams infekcinio sukėlėjo veikla smegenų neuronuose gali sukelti šizofreniją [35]. Platus Borna ligos virusų nešiotojų spektras bei akivaizdus ryšys su elgesio sutrikimais nustatytas bengališkosioms makakoms (*rhesus macaques*) [12], medžių kirstukams (*Tupaia glis*) [37] ir žiurkėms [14]. Vis dėlto dar nėra vieningos nuomonės, ar BL virusinė infekcija gali sukelti psichikos sutrikimus ir žmonėms [30].

Ryšiui tarp BL ir psichikos sutrikimų patvirtinti reikia išsamesnių serologinių, molekulinų bei epidemiologinių tyrimų. Pirmieji duomenys apie BL virusinio antigeno aptikimą leukocituose tarp hospitalizuotų depresija bei kitais psichikos sutrikimais sergančių pacientų paskelbti 1985 metais, o po dešimtmečio buvo paskelbta ir apie Borna virusinės RNR aptikimą įvairiais psichikos sutrikimais sergantiems ligoniams [38]. Specifinių antikūnų prieš BLV nustatymas žmonėms, sergantiems depresija bei kitais psichikos sutrikimais [39], humoralinį atsaką sukeliančio S-antigeno (p40 ir p24 kompleksas) nustatymas [40] ir sėkmingas BLV izoliavimas iš šizofrenija sirgusio paciento smegenų audinio [41] paskatino atlikti didesnės apimties serologinius tyrimus.

Seroepidemiologiniai tyrimai su psichikos ir neurologinėmis ligomis sergančiais pacientais Vokietijoje, Japonijoje bei JAV rodo specifinių antikūnų prieš BLV kraujo serume buvimą [15, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. Didelės apimties tyrimai, atlikti su hospitalizuotais psichikos sutrikimais sergančiais pacientais, parodė daug didesnį antikūnų prieš BLV paplitimą kraujo serume bei vidutiniškai didelį seropaplitimą tarp neurologinių pacientų, palyginti su kontroline, t.y. sveikų žmonių, grupe [15, 42, 44]. Didelės apimties epidemiologiniai tyrimai atlikti Vokietijoje, kurių imtį sudarė chirurginiai (kontrolinė grupė), neurologiniai bei psichikos ligoniai, parodė

ženkliai didesnį seroteigiamų mėginių skaičių BL virusinės infekcijos atžvilgiu, atsižvelgiant į amžių tiek kontrolinėje, tiek neurologinių pacientų grupėje [49]. Tačiau seroteigiamų dinamika skyrėsi psichikos sutrikimais sergančių pacientų grupėje, palyginti su kontroline grupe: du kartus didesnis seropaplitimas nustatytas pacientams su psichikos sutrikimais bei jauniems neurologiniams pacientams [42]. Ypač didelis seropaplitimas nustatytas tarp 17–30 metų amžiaus psichikos sutrikimų turinčių pacientų, kuris buvo 600 proc. didesnis, palyginti su kontroline grupe (chirurginiai pacientai) [49]. Tai leidžia daryti prielaidą, jog BLV gali turėti įtakos psichikos sutrikimų patogenezėje, ypač turint omeny, kad psichikos sutrikimai dažnai pasireiškia jauniems asmenims. Tačiau kito tyrimo, atlikto nediferencijuojant pagal konkrečius psichikos sutrikimus sutrikusios psichikos pacientų grupėje, metu nebuvo nustatyta nei BL virusinės RNR, nei specifinio antigeno ar BL virusinę infekciją įrodančių specifinių antikūnų [30, 50, 51]. Taivano mokslininkai tyrinėjo šizofrenija sergančius pacientus, jų šeimos narius, medicinos darbuotojus, kurie turėjo kontaktų su pacientais, bei kontroline grupe. Visose trijose tiriamosiose grupėse buvo nustatytas didesnis seropaplitimas, palyginti su kontroline grupe [52], todėl rezultatai leidžia daryti prielaidą apie galimą BLV žmogaus žmogui perdavimo kelią [10]. Japonijoje [64] taip pat išaiškintas didesnis antikūnų procentas (45 proc.) tarp šizofrenija sergančių pacientų, palyginti su kontroline grupe (medicinos personalas). Nebuvo nustatyta ryšio tarp užsikrėtimo Borna virusine infekcija ir amžiaus, gautų psichotropinių vaistų dozės ar kontakto su gyvūnais [10]. Tačiau didelis kiekis specifinių antikūnų prieš BLV ir Borna virusinės RNR buvimas šizofrenija bei kitais psichikos sutrikimais sergantiems pacientams, palyginti su kontroline grupe, daugumos tyrimų metu buvo nustatytas (žr. 1 lentelė) [23, 38, 53, 54, 64]. Reikia pažymėti, kad BL virusinės infekcijos žymenų aptikimas kraujo serume gali būti susijęs ir su autizmu, šizofrenija bei įvairiais emociniais sutrikimais. Infekciniai žymenys, nustatyti pacientams, kuriems pasireiškia ryškūs simptomai, dar neįrodo ligos priežasties [10, 55, 56]. Dažnai tyrimų rezultatai yra skirtingi, kai kalbama apie paplitimą. Pavyzdžiui, vienu šaltinių duomenimis, seropaplitimas svyruoja nuo 0 iki 66 proc. psichikos sutrikimais sergančių pacientų ir nuo 0 iki 57 proc. kontrolinėje grupėje [50]. Kitų serologinių tyrimų rezultatai rodo, kad specifinių antikūnų prieš BLV paplitimas arba koreliuoja su psichikos sutrikimais, arba ne, t.y. svyruoja nuo 30 iki 0 proc. [33].

Mokslinėje literatūroje randama įvairiausių hipotezių tokiems prieštarangiems rezultatams paaiškinti. Manoma, kad tas procentų skirtumas gali būti dėl nevienodai specifiskų ir jautrių tyrimo metodų. Iki šiol nėra vieningos nuomonės dėl Borna ligos diagnostinio testo „auksinio standarto“ ir dėl šios priežasties išlieka abejonių dėl pastaruoju metu naudojamų metodų specifiskumo [57, 58, 59]. Serologiniai tyrimai antikūnų atžvilgiu suteikia informaciją ir įrodymus apie latenciją arba buvusį sąlytį su sukėlėju, tuo tarpu epidemiologiniai paplitimo tyrimai yra esamos infekcijos proporcijos matas [25]. Neatmetama galimybė, kad BL virusinės infekcijos nustatymas žmonėms, sergantiems šizofrenija bei kitais psichikos sutrikimais, gali būti ir kaip paklaidos rezultatas [60, 61] parenkant kontrolinę grupę [25]. Taip pat paklaidos rezultatuose gali būti ir dėl kraujo paėmimo netinkamoje ligos stadijoje [59], nes kai kurie tyrėjai rado, kad viremija

1 lentelė. Skirtingų tyrimų apie BLV paplitimą bei antikūnų prieš BLV seropaplitimą rezultatų suvestinė

Sutrikimo pavadinimas	Antikūnų prieš BLV seropaplitimas		BLV paplitimas	
	Teigiami tyrimai/iš viso tyrimų	Mediana (intervalas)	Teigiamos studijos/iš viso tyrimų	Mediana (intervalas)
Hospitalizuoti psichikos ligoniai	9/11	7 proc. (0–30 proc.)	6/7	11 proc. (0–54 proc.)
Šizofrenija	10/13	5 proc. (0–45 proc.)	6/14	0 proc. (0–82 proc.)
Didžioji depresija	6/6	4 proc. (1–12 proc.)	2/9	0 proc. (0–40 proc.)
Neuroziniai, asmenybės, adaptacijos ir nuotaikos sutrikimai	3/4	6 proc. (0–15 proc.)	1/1	4 proc. (4 proc.)
Psichikos sutrikimai, susiję su alkoholio ir narkotikų vartojimu	2/2	4 proc. (2–5 proc.)	nėra duomenų	nėra duomenų
Protinis atsilikimas	0/2	0 proc. (0 proc.)	nėra duomenų	nėra duomenų
Alzheimerio liga	1/1	1 proc. (1 proc.)	1/3	0 proc. (0–11 proc.)

koreliuoja su ūminiais psichikos sutrikimais [62]. Paklaidos tyrimų rezultatuose galimos ir dėl kryžminių reakcijų [50, 63], kurios gali atsirasti dėl žmogaus serume esančių antikūnų įvairiems BL virusinių antigenų epitopams, kurie būtent ir sukelia tų antikūnų gamybą kaip atsaką į BLV ar panašaus agento poveikį [64]. Antikūnai prieš BLV aptinkami kaip žymenys ne tik pacientams, kuriems pasireiškia neuropsichikos sutrikimų simptomų, bet ir sveikiems [38]. Didelis postūmis diagnostikos srityje įvyko dėl cirkuliuojančių Borna ligos viruso specifinių imuninių kompleksų ir jų sąveikos su laisvais antikūnais bei plazmos antigenais nustatymo, kas pirmą kartą paaiškino rezultatų skirtumų priežastį [65]. Naujoviška trijų pakopų imunofermentinė reakcija parodė, kad BLV paveikti cirkuliuojantys imuniniai kompleksai rodo 10 kartų didesnę

infekcijos buvimo procentą nei buvo nustatyta ankstesniais tyrimais [38]. Ir tas didelis cirkuliuojančių imuninių kompleksų ir antigenų kiekis koreliavo su depresijos sunkumu [65].

IŠVADA

Nepaisant didelių pasiekimų diagnostikos srityje ir atsižvelgiant į tai, kad psichikos sutrikimais sergančiųjų skaičius, kuris siejamas su aktyvėjančiu BLV plitimu, akivaizdžiai didėja [32, 66, 67, 68, 69, 70, 71], hipotezė apie BLV, kaip galimą įtakos turintį veiksnį žmonių psichikos sutrikimų išsivystymui, iki šiol yra ginčytina ir reikalauja tolimesnių išsamių tyrinėjimų.

LITERATŪRA

- Cubitt B., Oldstone C., de la Torre J.C. Sequence and genome organization of Borna disease virus // *The Journal of Virology*. – 1994, vol. 68, p. 1382–1396.
- Schneeman A., Schnider P.A., Lamb R.A., Lipkin W.I. The remarkable coding strategy of Borna disease virus: a new member of the non-sequenced negative strand RNA viruses // *Virology*. – 1995, vol. 210, p. 1–8.
- Malik T.H., Kishi M., Kobayashi T., Lai P.K. Nuclear localization of the protein from the open reading frame x1 of the Borna disease virus was through interactions with the viral nucleoprotein // *Virology*. – 1999, vol. 258, p. 65–72.
- De la Torre J.C., Bode L., Carbone K.M., Dietzschold B., Ikuta K., Lipkin W.I. et al. Family Bornaviridae // *Virus Taxonomy*. Academic press: London – 2000, p. 531–538.
- Cubitt B., de la Torre J.C. Borna Disease virus (BDV) a nonsegmented RNA virus, replicates in the nuclei of infected cells where infectious BDV ribonucleoproteins are present // *Journal of Virology*. – 1994, vol. 68, p. 1371–1381.
- Wehner T., Ruppert A., Herden C., Frese K., Becht H., Richt J.A. Detection of a novel Borna disease virus–encoded 10 kDa protein in infected cells and tissues // *Journal of general Virology*. – 1997, vol. 78, p. 2459–2466.
- De la Torre J.C. Molecular biology of Borna disease virus: prototype of a new group of animal viruses // *The Journal of Virology*. – 1994, vol. 68, p. 7669–7675.
- Gonzalez–Dunja D., Sauder C., de la Torre J.C. Borna Disease Virus and the brain // *Brain research Bulletin*. 1997, vol. 44, p. 647–664.
- Joest E., Degen K. Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und post-mortale Diagnose der seuchenhaften gGehirn–ückenmarksentzündung (Bormaschen Krankheit) des Pferdes. *Z Infkrkh Haustiere*. – 1911, vol. 9, p. 1–98.
- Taieb O., Baleyte J.M., Mazet P., Fillet A.M. Borna disease virus and psychiatry // *European Psychiatry*. – 2001, vol. 16, p. 3–10.
- Schneider U., Schwemmler M., Staeheli P. Genome trimming: A unique strategy for replication control employed by Borna disease virus // *Proceedings of the National Academy of Science USA*. – 2005, vol. 102, p. 3441–3446.
- Richt J.A., Pfeuffer I., Christ M., Frese K., Bechter K., Herzog S. Borna disease virus infection in animals and humans // *Emerging Infectious Diseases*. – 1997, vol. 3 (3), p. 343–352.
- Zwick W. Bormasche Krankheit und Encephalomyelitis der Tiere // *Handbuch der Viruserkrankungen*. Gustav Fischer verlag, Jena. – 1939, p. 252–354.
- Richt J.A., VandeWoude S., Zink M.C., Clements J.E., Herzog S., Stitz L., et al. Infection with Borna disease virus: molecular and immunobiological characterization of the agent // *Clinical Infectious Diseases*. – 1992, vol. 14, p. 1240–1250.
- Richt J.A., Herzog S., Pyper J.M., Clements J.E., Narayan O., Bechter K., Rott R. Borna disease virus: nature of the etiologic agent and significance of infection in man // *Archives of Virology*. – 1993, suppl. 7, p. 101–109.
- Morales J.A., Herzog S., Kompter C., Frese K., Rott R. Axonal transport of borna disease virus along olfactory pathways in spontaneously and experimentally infected rats // *Medical Microbiology and Immunology*. – 1988, vol. 12, p. 938–946.
- Gosztony G., Ludwig H. Borna disease of horses // *Acta Neuropathology*. 1984, vol. 64, p. 213–221.
- Gonzalez–Dunja D., Sauder C., de la Torre J.C. Borna Disease Virus and the brain // *Brain research Bulletin*. 1997, vol. 44, p. 647–664.
- Hatalski C.G., Lewis A.J., Lipkin W.I. Borna disease // *Emerging Infectious Disease*. – 1997, vol. 3, p. 129–135.
- Carbone K.M., Park S.W., Rubin S.A., Waltrip R.W., Vogelsang G.B. Borna disease: association with a maturation defect in the cellular immune response // *Journal of Virology*. – 1991, vol. 65, p. 6154–6164.
- Shanker V., Kao M., Hamir A., Sheng H., Koprowski H., Dietzschold B. Kinetics of virus spread and changes in levels of several cytokine mRNA in the brain after intranasal infection of rats with Borna disease virus // *Journal of Virology*. – 1998, vol. 66, p. 992–998.
- Gow J., Behan W., de la Torre J.C., Dinan T., McGill M., Simpson K., Behan P. Borna disease virus and chronic fatigue syndrome // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1997, vol. 150, S225.
- Ishoshima G., Iwahashi K., Ameno K., Nakamura K., Ikuta K. Detection of Borna disease virus RNR in autopsied brain samples of schizophrenia patients // *Journal of Brain Science*. – 1998, vol. 24, p. 73–80.
- Fukuda K., Takahashi K., Iwata Y., Mori N., Gonda K., Ogawa T., Osonoe K., Sato M., Ogata S., Horimoto T., Sawada T., Tashiro M., Yamaguchi K., Niwa S., Shigeta S. Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors in Japan // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2001, vol. 39, p. 419–429.
- Chalmers R.M., Thomas D.R., Salmon R.L. Borna disease virus and the evidence for human pathogenicity: a systematic review // *Quarterly Journal of Medicine*. – 2005, vol. 98, p. 255–274.
- Patti A.M., Vulcano A., Canderoli E., Donfrancesco R., Ludwig H., Bode L. Borna disease virus infection in Italian children. A potential risk for the developing brain? // *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. – 2008, suppl. 124, vol. 116, p. 70–73.
- Schölbach T., Bode L. Borna disease virus infection in young children // *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. – 2008, suppl. 124, vol. 116, p. 83–88.

28. Becht H., Richt J.A. Borna disease // *Virus diseases of equines*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV. – 1996, p. 235–244.
29. Rott R., Becht H. Natural and experimental Borna disease in animals. *Borna disease // Current Topics in Microbiology and Immunology.* – 1995, vol. 190, p. 17–30.
30. Richt J.A., Alexander R.C., Herzog S., Hooper D.C., Kean R., Spitsin S., et al. Failure to associate human psychiatric disorders with Borna disease virus infection // *Journal for Neurovirology.* – 1997, vol. 3, p. 174–178.
31. Torrey E.F., Yolken R.H. could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats? // *Schizophrenia Bulletin.* – 1995, vol. 21, p. 167–171.
32. Bode L., Ludwig H. Borna disease virus infection, a human mental-health risk // *Clinical Microbiological Reviews.* – 2003, vol. 16, p. 534–545.
33. Ikuta K., Ibrahim M.S., Kobayashi T., Tomonaga K. Borna disease virus and infection in humans // *Frontiers in Bioscience.* – 2002, vol. 1(7), p. 470–495
34. Kinnunen P.M., Billich C., Ek-Kommonen C., Henttonen H., Kallio R.K., Niemimaa J., Palva A., Staeheli P., Vaheri A., Vapalahti O. Serological evidence for Borna disease virus infection in humans, wild rodents and other vertebrates in Finland // *Journal of Clinical Virology.* – 2007, vol.38(1), p. 64–69.
35. Lewis D.A., Lieberman J.A. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology // *Neuron.* – 2000, vol. 28, p. 325–334.
36. Mortensen P.B., Pedersen C.B., Westergaard T. Et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia // *The New England Journal of medicine.* – 1999, vol. 340, p. 603–608.
37. Sprankel H., Richarz K., Ludwig H., Rott R. Behaviour alteration in tree shrews (*Tupaia glis*, Diard 1920) induced by Borna disease virus // *Medical Microbiology and Immunology.* – 1978, vol. 165, p. 1–18.
38. Bode L. Human infection with Borna Disease Virus (BDV) and potential pathogenic implications // In : Koprowski H.L.(Ed.), *Current Topics in Microbiology and Immunology.* – 1995, vol. 190, p. 103–130.
39. Amsterdam J.D., Winokur A., Dyson W., Herzog S., Gonzalez F., Rott R., Koprowski H. Borna disease virus: a possible etiological factor in human affective disorders? // *Archives of General Psychiatry.* – 1985, vol. 42, p. 1093–1096.
40. Ludwig H., Furuya k., Bode L., Durrwald R., Lee D.S. Biology and neurobiology of Borna disease virus (BDV), defined by antibodies, neutralizability and their pathogenic potential // *Archives of Virology.* – 1993, vol.7, p. 111–133.
41. Nakamura Y., Takahashi H., Shoya Y. Et al. Isolation of Borna disease virus from human brain tissue // *Journal of Virology.* – 2000, vol. 74, p. 4601 – 4611.
42. Bechter K., Herzog S., Schuttler R. Possible significance of Borna disease for humans // *Neurology Psychiatry Brain Research.* – 1992, vol. 1, p. 23–29.
43. Bode L., Riegel S., Lange W., Ludwig H. Human infections with Borna disease virus: seroprevalence in patients with chronic diseases and healthy individuals // *Journal of Medical Virology.* – 1992, vol. 36, p. 309–315.
44. Bechter K., Herzog S., Schuttler R. Borna disease –possible cause of human neuropsychiatric disorders // *Neurology Psychiatry Brain Research.* – 1996, vol. 4, p. 45–52.
45. Rott R., Herzog S., Fleischer B., Winokur A., Amsterdam J., Dyson W. Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders // *Science.* – 1985, vol. 228, p. 755–7756.
46. Sauder C., Muller A., Cubitt B., Mayer J., Steinmetz J., Trabert W. et al. Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation and human blood-derived BDV RNR // *Journal of Virology.* – 1997, vol. 70, p. 7713–7724.
47. Waltrip R.W. II, Buchanan R.W., Summerfelt A., Breier A., Carpenter W.T., Bryant N.L., et al. Borna disease virus and schizophrenia // *Psychiatry Research.* – 1995, vol. 56, p. 33–34.
48. Bode L., Steinbach F., Ludwig H. A novel marker for Borna disease virus infection // *Lancet.* – 1994, vol. 343, p. 297–298.
49. Bechter K. Borna disease virus–mögliche Ursache neurologischer und psychiatrischer Störungen des Menschen // *Habilitationsschrift der fakultat für Klinische Medizin der Universität Ulm.* – 1995.
50. Lieb K., Staeheli P. Borna disease virus – does it infect humans and cause psychiatric disorders? // *Journal of Clinical Virology.* – 2001, vol. 21, p. 119–127.
51. Waltrip II R.W., Buchanan R.W., Carpenter W.T., Kirkpatrick B., Summerfelt A., Breier A., et al. Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 1997, vol. 23, p. 253–257.
52. Chen C.H., Chiu Y.L., Wei F.C., Koong F.J., Liu H.C., Shaw C.K., et al. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan // *Molecular Psychiatry.* – 1999, vol.4, p. 33–38.
53. Iwahashi K., Watanabe M., Nakamura K., Suwaki H., Ikuta K. clinical investigation of the relationship between Borna disease virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 1997, vol. 96, p. 412–415.
54. Bode L., Durrwald R., Rantam F.A., Ferszt R., Ludwig H. First isolates of infectious human borna disease virus from patients with mood disorders // *Molecular Psychiatry.* – 1996, vol. 1, p. 200–212.
55. Pletnikov M.V., Rubin S.A., Carbone K.M., Moran T.H., Schwartz G.J. Neonatal Borna disease virus infection (BDV)–induced damage to the cerebellum is associated with sensorimotor deficits in developing Lewis rats // *Brain Research.* – 2001, vol. 126, p. 1–2.
56. Tomonaga K. Virus–induced neurobehavioral disorders: Mechanisms and implications // *Trends in Molecular Medicine.* – 2004, vol. 10, p. 71 – 77.
57. Sauder C., de la Torre J.C. Sensitivity and reproducibility of RT–PCR to detect Borna disease virus (BDV) RNA in blood: implications for BDV epidemiology // *Journal of Virological Methods.* – 1998, vol. 71, p. 229–245.
58. Bode L., Stoyloff R., Ludwig H. Human bornaviruses and laboratory strains // *Lancet.* – 2000, vol. 355, p. 1462.
59. Nowotny N., Kolodziejek. Demonstration of Borna Disease Virus Nucleic Acid in a patient with Chronic Fatigue Syndrome // *Journal of Infectious Disease.* – 2000, vol. 181, p. 1860–1861.
60. Schwemmle M., Jehle C., Formella S., Staeheli P. Sequence similarities between human bornavirus isolates and laboratory strains question human origin // *Lancet.* – 1999, vol. 354, p. 1973–1974.
61. Allmang U., Hofer M., Herzog S., Bechter K., Staeheli P. Low avidity of human serum antibodies for Borna disease virus antigens questions their diagnostic value // *Molecular Psychiatry.* – 2001, vol. 6, p. 329–333.
62. Lieb K., Hallensleben W., Czygan M., Stitz L., Staeheli P. Et al. No Borna disease virus specific RNA detected in blood from psychiatric patients in different regions of Germany // *Lancet.* – 1997, vol. 350, p. 1002.
63. Richt J.A., Rott R. Borna disease virus: a mystery as an emerging zoonotic pathogen // *Veterinary Journal.* – 2001, vol. 161, p. 24–40.
64. Billich C., Sauder C., Frank R., Herzog S., Bechter K., Takahashi K. et al. High – avidity human serum antibodies recognizing linear epitopes of Borna disease virus proteins // *Biological Psychiatry.* – 2002, vol. 51, p. 979–987.
65. Bode L., Reckwald P., Severus W.E., Stoyloff R., Ferszt R., Dietrich D.E., Ludwig H. Borna disease virus specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies –the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders // *Molecular Psychiatry.* – 2001, Vol. 6, p. 481–191.
66. Norrild B., Skoblo R. The International Berlin Symposium on Bornavirus Infections – from Animals to Man – 50 Years of Development. Introduction // *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica.* – 2008, suppl. 124, vol. 116, p. 3–4.
67. Durrwald R., Ludwig H. Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography // *Journal of Veterinary Medicine B.* – 1997, vol. 44, p. 147–184.
68. Flower R.L.P., Kamhieh S., McLean L., Bode L., Ludwig H., Ward C.M. Human Borna Disease Virus Infection in Australia: Serological Markers of Infection in Multi–transfused Patients // *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica.* – 2008, vol.124, p. 89–93.
69. Brundland G.H. Message from the Director General // *Mental health: new understanding, new hope: the World Health Report 2001.* World Health Organization. – 2001.
70. Chalmers R.M., Thomas D.Rh., Salmon R.L. Borna disease virus and the evidence for human pathogenicity: a systematic review // *QJM: An International Journal of Medicine.* – 2005, vol. 98, p. 255–274.
71. Durrwald R., Kolodziejek J., Herzog S., Nowotny N. Meta-analysis of putative human bornavirus sequences fails to provide evidence implicating Borna disease virus in mental illness // *Reviews in Medical Virology.* – 2007, vol.17, p. 181–203.

Gauta: 2009 06 17
Priimta spaudai: 2009 08 14

Fiziologinių rodiklių pokyčiai, taikant biogrįžtamojo ryšio relaksaciją asmenims, turintiems nerimo ir depresijos simptomų. Literatūros apžvalga

The changes of physiological parameters applying biofeedback relaxation for patients with anxiety and depression symptoms. Review of literature

Ieva BIELIAUSKAITĖ¹, Aidas PERMINAS¹, Mindaugas JASULAITIS², Julius NEVERAUSKAS^{2,3}

¹Vytauto Didžiojo universitetas, Lietuva, ²Medicinos centras „Neuromeda“, Lietuva

³Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas. Straipsnyje apžvelgiamas biogrįžtamojo ryšio relaksacijos poveikis mažinant psichofiziologinę įtampą. Didesnis dėmesys skiriamas tokiems psichofiziologinės įtampos rodikliams, kaip odos galvaninė reakcija (OGR), kūno temperatūra, širdies pulsas ir kvėpavimo dažnis bei su šia įtampa susijusiems emociniams rodikliams, tai nerimas, depresija ir kt.

Apibendrinimas, išvados. Apžvelgę literatūrą, galime teigti, jog didesnis dėmesys skiriamas pagrindiniams fiziologinės įtampos rodikliams: OGR, odos temperatūros, kvėpavimo dažnio ir pulso rodikliams. Dažniausiai taikomi terminio, odos elektrinio aktyvumo ir elektromiogramos biogrįžtamojo ryšio mokymai. Daugelio autorių nuomone biogrįžtamojo ryšio relaksacija gali sumažinti fiziologinę įtampą, tačiau ne visų tyrimų metu nustatyti statistikai reikšmingi skirtumai. Atlikus biogrįžtamojo ryšio relaksacijos poveikio tyrimus, ne visada nustatomas psichologinių įtampos rodiklių sumažėjimas. Taip pat ne visų tyrėjų atlikti tyrimai yra išsamūs ir tenkina visas tokiems tyrimams keliamas sąlygas, todėl reikalingi tolesni tyrimai, atitinkantys reikalavimus, keliamus tokio pobūdžio tyrimams.

Raktažodžiai: psichofiziologiniai pokyčiai, biogrįžtamasis ryšys, relaksacija.

SUMMARY

The aim of the research. In this article is analyzed the effectiveness of biofeedback relaxation by reducing the rate of physiological tension, such as galvanic skin response (GSR), skin temperature, pulse, breathing frequency and muscle tension rates and closely related to this tension emotional factors like anxiety, depression et ect.

The discussion, conclusions. After literature review, one can come to the conclusion that the main focus is on rate of physiological tension: GSR, skin temperature, pulse, breathing frequency and muscle tension rates. Thermal, skin conductance and electromyogram biofeedback training is used most commonly. According to many writers on the subject biofeedback relaxation can reduce the physiological tension, but not in all cases the results where statistically significant. The analysis of biofeedback relaxation not always detects decrease of physiological factors. Also, previous researches are not thorough because of lack suitable conditions. Hence, further study is needed which complies with given conditions that are required for such analysis.

Key words: psychophysiological changes, biofeedback, relaxation.

ĮVADAS

Biogrįžtamojo ryšio tyrinėjimai vykdomi apie 30 metų. Jie rodo, jog žmonės gali kontroliuoti tam tikras autonominės nervų sistemos funkcijas, t. y. kraujo spaudimą, seilių išsiskyrimą, šlapimo formavimąsi, prakaito liaukų aktyvumą, širdies aktyvumą ir kt. Šiandien biogrįžtamasis ryšys taikomas klinikose, laboratorijose, darbovietėse ir kitur, kur susiduriama su streso valdymo problemomis [1, 2]. Biogrįžtamasis ryšys – tai grupė terapinių procedūrų, kurių metu naudojamos elektroninės ir elektromechaninės priemonės, skirtos tiksliai išmatuoti fiziologinius žmogaus signalus ir juos pateikti paprasta forma, padedančia reguliuoti tuos fiziologinius parametrus. Paprasčiausiai biogrįžtamasis ryšys gali būti apibrėžiamas kaip procesas, kurio pagalba žmogus išmoksta kontroliuoti savo fiziologinius procesus, pasinaudodamas įvairiomis biogrįžtamojo ryšio aparato programomis [1, 3]. Lavinant sąmoningos savireguliacijos įgūdžius, svarbu užtikrinti grįžtamąjį ryšį, tai yra registruoti organizmo fiziologines reakcijas, jas vizualizuojant kreivėmis ar garsinėmis priemonėmis ir parodant tai pačiam individui [4].

Panaudojant biogrįžtamojo ryšio techniką, gaunama svarbi informacija apie širdies veiklą, raumenų įtampą, kvėpavimo reguliavimą, taip pat vegetacinės nervų sistemos būklę, kuri valdo nevalingus organizmo procesus [5, 6]. Vienu metu gali būti registruojama informacija iš 8–16 daviklių. Visi signalai apdorojami kompiuteriniu būdu specialia programine įranga. Naudojant šią programą, galima vaizdžiai, išsamiai ir tiksliai pateikti daug informacijos apie tiriamojo nervų sistemos būklę bei vidaus organų nervinę reguliaciją. Individas gali stebėti savo atsipalaidavimo lygį ekrane ir pasistengti jį kontroliuoti (sumažinti arba padidinti). Jis nuolat mato fiziologinių procesų intensyvumą ir pobūdį, norėdamas juos suprasti, turi atsižvelgti į tai, kaip tuo metu jaučiasi, ką galvoja, ką įsivaizduoja [7, 8]? Taigi, galima nuolatos stebėti, kaip kinta raumenų įtampa, galvos smegenų elektrinis aktyvumas, odos laidumas ir kiti rodikliai keičiantis mintims, pavyzdžiui, įsivaizduojant malonius įvykius ar taikant raumenų atpalaidavimo pratimus [5, 7, 3].

Stresas sukelia tam tikrus autonominės sistemos pokyčius, tokius, kaip padidėjęs širdies ritmas, kraujo spaudimas,

kvėpavimas, raumenų įtampa, padidėjęs prakaito liaukų aktyvumas ir periferinė vazokonstrikcija susijusi su šaltomis rankomis ir pėdomis [1, 9]. Individai gali išmokti valdyti šias funkcijas, reaguojančias į stresą. Biogrižtamojo ryšio terapija gali būti ypač veiksminga silpninant streso atsaką sumažinus ar sušvelninus neigiamus įtampos sukeltus simptomus [1, 2, 6, 10].

Biogrižtamojo ryšio gydymas valdant stresą, gali būti taikomas turint du pagrindinius tikslus. Pirma, gali būti naudojamas norint palengvinti pacientų atsipalaidavimą, pvz., kai jų raumenys yra įsitempę. Tokiu būdu biogrižtamasis ryšys gali padėti pacientams sustiprinti savikontrolės jausmą bei sukelti saviefektyvumo jausmą. Antra, biogrižtamasis ryšys yra naudojamas norint parodyti pacientams sąsajas tarp psichologinių įvykių (pvz., stresas) ir fiziologinio atsako (pvz., padidėjęs raumenų įsitempimas) [11, 12, 13, 14]. Biogrižtamojo ryšio terapija padeda individams geriau valdyti savo fiziologinį aktyvumą, taip pat padeda juos įtikinti, kad yra galimybė kontroliuoti autonominės sistemos procesus [13]. Biogrižtamojo ryšio mokymas susideda iš trijų etapų: pirma, individai turi išsiugdyti supratimą, jog tam tikros mintys ir fiziologiniai pokyčiai daro įtaką relaksacijos atsakui, antra, mokymasis kontroliuoti atsaką, trečia, mokymasis perkelti išmoktą kontroliavimą į kasdienio gyvenimo situacijas. Per pirmąjį etapą, individas turi suprasti (įsisąmoninti) savo fiziologinę reakciją į stresą. Pavyzdžiui, tai gali būti raumenų įtempimas tam tikrą laikotarpį, stebimą kompiuterio ekrane; padidėjęs širdies ritmas ir paviršutiniškas kvėpavimas, kol ginčijamasi (diskutuojama); šalti, prakaituoti delnai, kai kalbama didesnei grupei. Šie ir daugelis kitų pavyzdžių parodo, ką individai turi įsisavinti pirmame biogrižtamojo ryšio mokymosi etape [1, 10].

Per antrąjį etapą individai turi išmokti kontroliuoti tam tikras savo fiziologines reakcijas į stresą, tokias kaip, raumenų įsitempimas, padidėjęs širdies ritmas, vazokonstrikcija (šalti pirštai ir pėdos), greitas, paviršutiniškas kvėpavimas, prakaituoti delnai, arba visų šių reakcijų darinys. Šios stadijos metu biogrižtamojo ryšio mokymas derinamas su kokia nors relaksacijos terapija ar technika, kuri padeda individui išmokti kontroliuoti šiuos fiziologinius rodiklius. Pagrindinis tikslas – sužadinti parasimpatinės nervų sistemos veiklą ir susilpninti reakcijas į stresą [1, 6, 10].

Per trečiąjį etapą, išmokus kontroliuoti fiziologines reakcijas, jos pritaikomos visoms situacijoms, sukeliančioms pirmame etape minėtus fiziologinius pokyčius [1, 10].

BIOGRĮŽTAMOJO RYŠIO RELAKSACIJOS POVEIKIS PSICHOFIZIOLOGINIAMS PROCESAMS

Dabartiniame gyvenime, stresas ir nerimas tapo kiekvieno žmogaus kasdienybės dalimi. Patiriamas streso dažnai sukelia įvairias lėtines ligas, tokias kaip, hipertenzija ar širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, lėtinis skausmas, nemiga, migrena, nerimas, depresija ir kt. Visa tai kelia pavojų asmenybės formavimuisi [1, 15, 16, 17]. Biogrižtamojo ryšio technika suteikia galimybę naudotis įvairiais biogrižtamojo ryšio signalais, norint valdyti savo psichofiziologinius procesus [6]. Terminis, odos elektrinio aktyvumo ar elektromiogramos grižtamasis ryšys – tai tik keletas iš biogrižtamojo ryšio aparato

galimybių, nurodančių simpatinės nervų sistemos sujaudinimą ir tuo naudingas bendram relaksacijos mokymui [18, 19, 12].

Straipsnyje apžvelgiamas biogrižtamojo ryšio relaksacijos poveikis mažinant psichofiziologinės įtampos rodiklius, tokius kaip, odos elektrinis aktyvumas arba odos galvaninė reakcija (OGR), kūno temperatūra, širdies pulsas ir kvėpavimo dažnis, nerimas, depresija ir kt.

ODOS ELEKTRINIO AKTYVUMO IR TERMINIO BIOGRĮŽTAMOJO RYŠIO RELAKSACIJŲ POVEIKIS

Odos elektrinio aktyvumo lygis ir odos temperatūra gali būti matuojami biogrižtamojo ryšio aparatu ir parodomi pacientams monitoriuje. Šie periferiniai matavimai (rodikliai) rodo autonominių sujaudinimą ir yra jautrūs emocinei būsenai [21, 22]. Khanna ir kiti (2007) atliko tyrimą, norėdami palyginti dviejų atsipalaidavimo technikų veiksmingumą didesnį streso lygį patiriančioms studentėms. Tyrimo tikslas buvo sumažinti vieną iš streso ir nerimo simptomų – tai aukštą pulso dažnį naudojant gerai žinomas atsipalaidavimo technikas: progresuojančią raumenų relaksaciją ir odos elektrinio aktyvumo biogrižtamąjį ryšį ir palyginti šių technikų efektyvumą [22, 23]. Naudojant savižinos metodikas buvo išmatuotas nerimo lygis. Pulso dažnis buvo matuojamas ranka (čiuopiant arteriją, prieš ir po užsiėmimo). Psichologiniai ir fiziologiniai rodikliai buvo fiksuojami pirmąją ir dešimtąją dieną. Kontrolinės grupės tiriamųjų buvo prašoma pasėdėti ramiai 20 minučių. Išanalizavus tyrimo duomenis, nustatyta, jog po atsipalaidavimo užsiėmimų abiejuose eksperimentinėse grupėse sumažėjo nerimo ir pulso dažnio rodikliai, tačiau, lyginant sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo rodmenis po relaksacijų mokymosi ciklo, biogrižtamojo ryšio relaksacijos grupėje nerasta statistiškai reikšmingų skirtumų (sistolinis kraujo spaudimas net padidėjo), o progresuojančios raumenų relaksacijos grupėje sumažėjo tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujo spaudimas. Lyginant nerimo rodiklius, statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta abiejose grupėse, tačiau biogrižtamojo ryšio relaksacijos grupėje nerimo rodikliai sumažėjo labiau [23]. Apibendrinus šio tyrimo duomenis, galima teigti, jog progresuojanti raumenų relaksacija efektyviau sumažina fiziologinius rodiklius, pvz., pulso dažnį, o biogrižtamojo ryšio relaksacija efektyviau veikia psichologinius parametrus, pvz., nerimą.

Dauguma autorių tyrimus atliko su asmenimis, sergančiais tam tikromis ligomis, dažniausiai turinčiais širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, patiriančiais skausmą, nerimą, depresiją ir kt. [15, 16, 17, 23, 24]. Taikant biogrižtamojo ryšio relaksaciją, normalizuojasi širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliai (sumažėja širdies ritmas, pulso dažnis, kraujo spaudimas), o tai svarbu gydant hipertenziją ir kitas širdies ir kraujagyslių sistemos ligas, nes, veikiant stresui pirmiausia sureagoja širdies ir kraujagyslių sistema [25].

Autorių, tyrinėjusių hipertenziją, teigimu, stresas labai susijęs su aukštu kraujo spaudimu [10, 26]. Datey (1980) atliktame tyrime dalyvavo asmenys, turintys aukštą kraujo spaudimą. Tiriamieji buvo padalyti į dvi grupes: biogrižtamojo ryšio relaksacijos ir kontrolinę. Atsipalaidavimo metu pacientams buvo prijungti specialūs biogrižtamojo ryšio aparato davikliai, kuriais išmatuotas elektrinis odos aktyvumas.

Abiejų grupių tiriamiesiems buvo taikomas šaltas įtampos testas, kai dalyviai 30 sekundžių turėjo įmerkti ranką į ledo šaltumo vandenį (4 laipsnių šilumos), po to buvo stebima, kaip kraujo spaudimas normalizuojasi iki pradinės būsenos. Tuo buvo norima parodyti, jog taikant atsipalaidavimo mokymus, organizmas greičiau atgauna pradinę būseną po streso [17, 20]. Lyginamosios grupės tiriamiesiems kraujo spaudimas buvo matuojamas 30 minučių ramiai pagulėjus. Datey atliktas tyrimas parodė, jog abiejose grupėse sumažėjo kraujo spaudimas, tačiau statistiškai reikšmingi rezultatai nustatyti tik relaksacijos grupėje. Analizuojant duomenis pagal šalto testo rezultatus, pastebėta, jog biogrižtamojo ryšio mokymų grupėje kraujo spaudimo normalizavimosi laikas buvo trumpesnis lyginant su kontrolinės grupės tiriamųjų analogiškais duomenimis. Taip pat pacientai teigė, jog jaučiasi ir miega geriau, kad sumažėjo galvos skausmai, svaigimas, nuovargis ir skausmas krūtinėje [17].

McGrady teigimu, biogrižtamoju ryšiu pagrįsta relaksacija yra efektyvi, norint sumažinti vieną iš fiziologinės įtampos rodiklių – aukštą kraujo spaudimą [16, 27]. Ši tyrėja (1994) dirbo su pacientais, kuriems diagnozuota hipertenzija. 80 proc. visų tiriamųjų vartojo vaistus. Eksperimentinei grupei buvo taikomas grupinis atsipalaidavimo mokymas ir biogrižtamojo ryšio relaksacija fiksuojant kūno temperatūrą. Taip pat panaudojant biogrižtamojo ryšio techniką, buvo matuojami ir kiti fiziologiniai rodikliai – tai širdies ritmas, dilbio raumenų įtampa, pirštų temperatūra. O naudojant savižinos metodikas, tiriamiesiems buvo išmatuotas nerimo ir depresijos lygis. Atlikus statistinę analizę, paaiškėjo, jog eksperimentinėje grupėje sumažėjo nerimo, kaip būsenos ir depresiškumo rodikliai. Po atsipalaidavimo mokymų taip pat sumažėjo arterinis kraujo spaudimas, dilbio raumenų įtampa bei padidėjo pirštų temperatūra. Autorius, norėdamas įvertinti ilgalaikį biogrižtamojo ryšio atsipalaidavimo mokymo efektyvumą, maždaug po 10 mėn. gydymo dar kartą išmatavo visus rodiklius 36 pacientams (tai sudaro 51 proc. visų tiriamųjų). 20 pacientų iš 36 užfiksuotas trumpalaikis poveikis, 16 – ilgalaikis atsipalaidavimo mokymų poveikis mažinant kraujo spaudimą. Šis tyrimas rodo, jog biogrižtamojo ryšio atsipalaidavimo užsiėmimai gali būti taikomi, norint pasiekti tiek trumpalaikį, tiek ilgalaikį poveikį gydant hipertenziją [16, 28, 26].

Barton ir Blanchard (2001) tyrinėjo terminio biogrižtamojo ryšio, progresuojančios raumenų relaksacijos ir streso įveikimo gydymo veiksmingumą, taikant jas asmenims, kenčiantiems lėtinį galvos skausmą. Autorių teigimu, tokio pobūdžio tyrimai rodo menkus rezultatus mažinant galvos skausmus, todėl jie nusprendė atlikti tyrimą suintensyvinti relaksacijas ir pasirinko didesnę užsiėmimų skaičių, tikėdamiesi, jog bus geresni rezultatai. Taip pat pirmojo ir paskutinio užsiėmimo pradžioje tiriamieji užpildė Becko depresijos klausimynus bei Spielberger nerimo klausimyną. Tačiau gauti rezultatai tik patvirtino ankstesnių tyrimų duomenis. Tik dviem tiriamiesiems iš 16 žymiai sumažėjo galvos skausmai, apie 60 proc. tiriamųjų išmoko sušildyti savo rankas. Gauti psichologiniai rodikliai (depresijos ir nerimo) po užsiėmimų ciklo sumažėjo, tačiau skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi. Suintensyvinus relaksacijų kursą bei derinant tris gydymo formas, buvo tikimasi pasiekti geresnių rezultatų. Deja autoriams nepavyko to padaryti.

Hawkins ir Hart (2003) atliktame tyrime dalyvavo moterys, kurioms buvo diagnozuota endometriozė. Joms buvo taikomos biogrižtamojo ryšio relaksacijos naudojant terminį grižtamąjį ryšį. Tyrimo tikslas buvo, išmokyti moteris atsipalaiduoti padidinant periferinę kūno temperatūrą. Pirmiausia dalyvių buvo prašoma atsipalaiduoti klausantis atpalaiduojančiųjų instrukcijų, susijusių su diafragminiu kvėpavimu, vizualizacija ir kt., o vėliau buvo siūloma atsipalaiduoti patiems, naudojantis girdėtomis technikomis. Autoriai, atlikę statistinę analizę pastebėjo, jog dauguma dalyvių išmoko sušildyti savo rankas naudodamiesi temperatūros biogrižtamoju ryšiu. Taip pat dalyvės teigė, jog sumažėjo skausmas bei pagerėjo gyvenimo kokybė.

Kaip rašo Wickramasekera (1999), dar 1978 m. Taub ir School nustatė, kad temperatūros biogrižtamojo ryšio mokymas yra stipriai susijęs su socialiniais santykiais (šiltais ar šaltais) tarp gydytojo ir paciento. Atlikus tyrimą, paaiškėjo, jog esant šaltiems ir nuasmenintiems santykiams, tik 2 iš 22 tiriamųjų išmoko sušildyti savo rankas, bet, esant šiltiems ar neformaliems (nevaržomiems) santykiams, 19 iš 21 tiriamųjų išmoko sušildyti savo rankas [29]. Tai rodo, jog santykis tarp gydytojo ir paciento labai svarbus atliekant tokio pobūdžio tyrimus, priešingu atveju tai gali daryti didelę įtaką tyrimo rezultatams.

ELEKTROMIOGRAMOS BIOGRIŽTAMOJO RYŠIO RELAKSACIJOS POVEIKIS

Klinikinio gydymo programos dažnai pristato pacientams biogrižtamojo ryšio ir progresuojančios raumenų relaksacijos mokymų derinį, kaip visavertę streso valdymo programą. Kappes (1983) atliktame tyrime dalyvavo 37 savanoriai, kuriems naudota biogrižtamojo ryšio aparato programinė įranga. Vienai grupei buvo taikoma progresuojanti raumenų relaksacija ir temperatūros bei elektromiogramos biogrižtamojo ryšio mokymai, kita grupė mokėsi atsipalaiduoti tik su temperatūros ir elektromiogramos biogrižtamoju ryšiu. Gauti rezultatai parodė, jog progresuojančios raumenų relaksacijos užsiėmimai ir atsipalaidavimo mokymas, panaudojant biogrižtamojo ryšio aparatą, tiek pat efektyvūs norint sumažinti kaktinės srities raumenų įtampą bei padidinti kūno temperatūrą, tačiau buvo pastebėta, jog abi tiriamųjų grupės skiriasi pagal poveikį psichologiniams įtampos rodikliams. Kompleksiškos relaksacijos grupėje nerimo, kaip bruožo ir kaip būsenos, rodikliai bei psichosomatiniai simptomai statistiškai reikšmingai sumažėjo lyginant su tos grupės tiriamųjų analogiškais rezultatais, kurie mokėsi atsipalaiduoti tik su biogrižtamojo ryšio aparatu [30]. Jones (1981) taip pat atliko tyrimą, taikydamas kaktinės srities elektromiogramos biogrižtamąjį ryšį. Gauti rezultatai parodė, jog statistiškai reikšmingai sumažėjo kaktos įtampos rodikliai, tačiau nebuvo gauta statistiškai reikšmingų skirtumų matuojant širdies pulsą, odos elektrinį aktyvumą bei kvėpavimo dažnį [31].

Daugelis autorių teigia, jog tada, kai žmogus mokosi atsipalaiduoti savo noru ir tai daro reguliariai, subjektyviai patiriamas nerimas taip pat įtampa sumažėja [32]. Reed ir Saslow (1980) teigimu, asmenybės savybės, ypač nerimas stipriai sumažėja su raumenų įtampa. Gilus raumenų atpalaidavimas ir nerimas tarpusavyje yra nesuderinami. Tad šie autoriai bandė

panagrinėti, kaip raumenų įtampa susijusi su nerimu taikant skirtingas atsipalaidavimo technikas. Visi tiriamieji buvo padalyti į dvi grupes. Vienai grupei buvo taikoma sutrumpinta progresuojanti raumenų relaksacija bei autogeninė treniruotė, kitai – biogrižtamojo ryšio relaksacija. Kaktos raumenų įtampa buvo išmatuojama biogrižtamojo ryšio aparatu. Išanalizavus rezultatus, nustatyti statistiškai reikšmingai sumažėję nerimo, kaip būsenos ir nerimo rodikliai lyginant abiejų eksperimentinių grupių rezultatus. Elektromiogramos analizė parodė, jog abi eksperimentinės grupės sėkmingai sumažino kaktinės srities įtampą [33]. Apibendrinti rezultatai rodo, jog abi relaksacinės technikos tinka mažinti nerimo rodiklius bei raumenų įtampą. Tačiau, norint labiau atskleisti analizuojamus reiškinius, būtų naudinga įtraukti į tyrimą lyginamąją grupę, kuriai nebūtų taikomas relaksacinis poveikis. Passchier (1981) teigimu, elektromiogramos biogrižtamasis ryšys gali būti panaudotas klinikinėje praktikoje gydant su stresu siejamus sutrikimus [34].

Raumenų atpalaidavimas, kartais sustiprinamas biogrižtamojo ryšio. Tai dažnai naudojama nerimui ir nemigai gydyti, manant, kad pacientai gali nuraminti savo mintis, mokydamiesi atpalaiduoti savo kūną. Taigi, kaip visa tai veikia? Standartinė teorija teigia, jog raumenų atpalaidavimas mažina nerimą sukeliant fiziologinę būseną, kuri yra priešinga „kaukis arba bėk“ atsakai [35]. Kai raumenys atpalaiduojami, širdies plakimas, kraujo spaudimas ir streso hormonų kiekis yra mažesni [36]. Emocijų ir minčių pokyčiai su tuo yra susiję. Raumenų elektrinis aktyvumas yra aukščiausias, kai jie yra aktyvūs arba įtempti, mažesnis, kai jie yra atpalaiduoti arba neaktyvūs [Jones]. Biogrižtamojo ryšio relaksacijai, pacientai naudoja elektromiografijos duomenis, kaip rodiklius, kurie moko juos pačius atsipalaiduoti. Raumenų atpalaidavimo terapija rodo, jog nerimastingi ir nemigos varginami žmonės kenčia nuo įtemptų raumenų ir ši įtampa susijusi su kitais nerimo požymiais, tokiais kaip, tachikardija ar ekstracistolės ir didelis streso hormonų kiekis. Nerimas susilpnės, kai bus atpalaiduoti raumenys. To pasiekti pacientai gali mokydamiesi atsipalaidavimo bei praktikuodamiesi [35].

Nepaisant kitų autorių skepticizmo, Conrad ir Roth (2007) mano, jog raumenų atpalaidavimas veikia nerimastingus ir nemigos varginamus žmones. Jie tiki, jog tai kognityvinė technika, keičianti pacientų mąstymo stilių, leidžiant jiems manyti, jog jie gali valdyti savo fiziologinius atsakus. Daugelis pacientų mano, jog raumenų įtampa yra lygi emocinei įtampai. Tačiau sveikatos specialistai, kurie nori naudoti šią techniką

teisingai ir tinkamiems pacientams, turėtų atlikti tolimesnius tyrimus, patvirtinančius šitą paslaptinę veikimą [35].

IŠVADOS

Atsipalaidavimą galima apibrėžti kaip psichologinės ir fiziologinės įtampos sumažėjimą. Daugelio autorių teigimu atsipalaidavimo metu, organizme vyksta tam tikri fiziologiniai ir psichologiniai procesai. Apibendrinant galima sakyti, jog biogrižtamojo ryšio relaksacija yra gana plačiai nagrinėjama, tačiau skiriasi tyrimuose taikomi metodai, procedūros, tiriamieji ir kt.

Apžvelgus literatūrą galime teigti, jog didesnis dėmesys skiriamas pagrindiniams fiziologinės įtampos rodikliams: OGR, odos temperatūros ir pulso rodikliams. Dažniausiai taikomi terminio, odos elektrinio aktyvumo ir elektromiogramos biogrižtamojo ryšio mokymai.

Taigi, daugelio autorių atliktų tyrimų rezultatai rodo, jog biogrižtamojo ryšio relaksacija teigiamai veikia fiziologinius žmogaus parametrus. Taikant šią techniką normalizuojasi širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliai (sumažėja širdies ritmas, pulso dažnis, kraujo spaudimas), kas ypač svarbu gydant hipertenziją ir kitas širdies ligas. Tyrimai rodo, jog šį metodą galima taikyti norint pasiekti tiek trumpalaikį, tiek ilgalaikį poveikį gydant hipertenziją. Taip pat sumažėja prakaito liaukų aktyvumas (OGR), kuris yra proporcingas simpatinės nervų sistemos aktyvumui, raumenų įtampa bei padidėja pirštų temperatūra, kas rodo didesnę individo atsipalaidavimo lygį. Įvairūs biogrižtamojo ryšio metodai efektyviai veikia psichologinius individo parametrus. Mokantis atsipalaiduoti su biogrižtamojo ryšio technika, galima sumažinti nerimo, depresijos ar streso sukeltus simptomus. Taigi, ši biogrižtamojo ryšio atsipalaidavimo technika gali būti pritaikoma tiek klinikinėje sveikatos srityje, tiek norint pagerinti savo fizinę bei psichinę savijautą.

Daugelio autorių teigimu biogrižtamojo ryšio relaksacija gali sumažinti fiziologinę įtampą, tačiau ne visuose tyrimuose buvo gauti statistiškai reikšmingi skirtumai. Biogrižtamojo ryšio relaksacijos poveikio tyrimai ne visada aptinka psichologinių įtampos rodiklių sumažėjimą. [23, 37]. Taip pat būtų galima teigti, jog ne visų autorių atlikti tyrimai yra išsamūs ir tenkina visas tokiems tyrimams keliamas sąlygas (kontrolinės grupės nebuvimas, medikamentų vartojimas, maža tiriamųjų imtis ir kt.), todėl reikalingi tolimesni, atitinkantys visus šiuos reikalavimus, tyrimai.

LITERATŪRA

1. Calderon, K.S., Thompson, W.W. Biofeedback relaxation training: A rediscovered Mind-Body tool in Public Health // *American Journal of Health Studies*. – 2004, vol. 19(4), p. 185–194.
2. Gorini A., Riva G. The potential of Virtual reality as anxiety management tool: a randomized controlled study in a sample of patients affected by generalized Anxiety Disorder // *Trials*. – 2008, vol. 5, p. 9–25.
3. Repetto C., Gorini A., Algeri D., Gaggioli A.M., Riva G. The use of biofeedback in clinical virtual reality: the intrepid project // *Studies in health technology and informatics*. – 2009, vol. 144, p. 128–132.
4. Kriščiūnas A. Reabilitacijos pagrindai. Kaunas: Vitae Litera. 2008.
5. Schwatz, M.S., Andrasik, F. Biofeedback: a practitioner's guide (3rd ed.). New York: Guilford Press. 2003.
6. Shusterman V., Barnia O. Sympathetic nervous system activity in stress and biofeedback relaxation. Monitoring SNS activity with the photoplethysmographic-wave envelope and temperature-variability signals // *IEEE engineering in medicine and biology magazine*. – 2005, vol. 24(2), p. 52–57.
7. Harrington K., Culbert T. Hypnosis and Biofeedback in the Treatment of Tics and Tourette Syndrome // *Biofeedback*. – 2005, vol. 29(2), p. 69–72.
8. Stein, F. Occupational stress, relaxation therapies, exercise and biofeedback. *Work: A Journal of Prevention // Assessment and Rehabilitation*. – 2001, vol. 17(3), p. 235–245.
9. Stankus A. Fazinė odos galvaninė reakcija kaip CNS įsitemimo indikatorius // *Biomedicininė inžinerija: tarptautinės konferencijos pranešimų medžiaga*. – 2004, Kaunas: KTU, p. 45–48.
10. Yucha C.B., Tsai P.S., Calderon K.S., Tian L. Biofeedback-assisted relaxation training for essential hypertension: who is most likely to benefit? // *The Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2005, vol. 20(3), p. 198–205.
11. Weise C., Heinecke K., Rief W. Biofeedback-Based Behavioral Treatment for Chronic Tinnitus: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2008, vol. 76(6), p. 1046–1057
12. Heinecke K., Weise C., Schwartz K., Rief W. Physiological and psychological stress reactivity in chronic tinnitus // *Journal of Behavioral medicine*. – 2008, vol. 31(3), p. 179–188.
13. Weise C., Heinecke K., Rief W. Stability of physiological variables in chronic tinnitus sufferers // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. – 2008, vol. 33(3), p. 149–159.
14. Jeong I.S. Affect of progressive muscle relaxation using biofeedback on perceived stress, stress response, immune response and climacteric symptoms of middle-age women // *Taehan Kanho Hakhoe Chi*. – 2004, vol. 34(2), p. 213–224.
15. Barton K.A., Blanchard E.B. () The Failure of Intensive Self-Regulatory Treatment With Chronic Daily Headache: A Prospective Study // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. – 2001,

- 26(4), p. 311–318.
16. McGrady, A. Effects of group relaxation training and thermal biofeedback on blood pressure and related physiological and psychological variables in essential hypertension // *Biofeedback and self-regulation*. – 1994, vol. 19(1), p. 51–66.
17. Dacey, K. K. Role of biofeedback training in hypertension and stress // *Journal of postgraduate medicine*. – 1980, vol. 26(1), p. 68–73.
18. Nestoriuc Y., Martin A., Rief W., Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorder: a comprehensive efficacy review // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. – 2008, vol. 33(3), p. 125–140.
19. Nestoriuc Y., Rief W., Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2008, vol. 76(3), p. 379–396.
20. Tasorelli, C., Micieli, G., Osipova, V., Rossi, F. Nappi, G. Papillary and cardiovascular responses to cold-pressor test // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 1995, vol. 55(2), p. 45–49.
21. Peek, C. J. A primer of biofeedback instrumentation. In M. S. Schwartz & F. Andrasik (Eds.), *Biofeedback: A practitioner's guide* (3rd ed., p. 43–87). New York: Guilford Press. 2003.
22. Khanna A., Paul M., Sandhu J.S. A study to compare the effectiveness of GSR biofeedback training and progressive muscle relaxation training in reducing blood pressure and respiratory rate among highly stressed individuals // *Indian Journal of Physiology and pharmacology*. – 2007, vol. 51(3), p. 196–300.
23. Khanna, A., Paul, M., Sandhu, J.S. Efficacy of two relaxation techniques in reducing pulse rate among highly stressed females // *Calicut Medical Journal*. – 2007, vol. 5(2), p. 23–25.
24. Hawkins, S.R., Hart, D.A. The Use of Thermal Biofeedback in the Treatment of Pain Associated With Endometriosis: Preliminary Findings // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. – 2003, vol. 28(4), p. 279–289.
25. Stankus, A., Būta, A., Meižienė, R., Žukauskas, A. Relaksacijos su valdomu kvėpavimu poveikis sergančių išemine širdies liga širdies ritmo variabilškumui // *Medicina*. – 1995, vol. 31(2), p. 161–167.
26. Abgrall-Barbry G., Consoli S.M. Psychological approaches in hypertension management // *Presse Medicale*. – 2006, vol. 35(6Pt2), p. 1088–1094.
27. McGrady A. Good news-bad press: applied psychophysiology in cardiovascular disorders // *Biofeedback and self-regulation*. – 1996, vol. 21(4), p. 335–346.
28. Schwickert m., Langhorst J., Paul A., Michalsen A., Dobos G.J. Stress management in the treatment of essential arterial hypertension // *MMW Fortschritte der Medizin*. – 2006, vol. 148(47), p. 40–42.
29. Wickramasekera, I. How Does Biofeedback Reduce Clinical Symptoms and Do Memories and Beliefs Have Biological Consequences? Toward a Model of Mind-Body Healing // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. – 1999, vol. 24(2), p. 91–105.
30. Kappes, B.M. Sequence effects of relaxation training, EMG and temperature biofeedback on anxiety symptom report, and self-concept // *Journal of Clinical Psychology*. – 1983, vol. 39(2), p. 203–208.
31. Jones G.E., Evans P.A. Effectiveness of frontalis feedback training in producing general body relaxation // *Biological Psychology*. – 1981, vol. 12(4), p. 313–320.
32. Reiner R. Integrating a portable biofeedback device into clinical practice for patients with anxiety disorders: results of a pilot study // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. – 2008, vol. 33(1), p. 55–61
33. Reed, M., Saslow, C. The effects of relaxation instructions and EMG biofeedback on test anxiety, general anxiety, and locus of control // *Journal of Clinical Psychology*. – 1980, vol. 36(3), p. 683–690.
34. Passcier J., Helm-Hylkema H. The effect of stress imagery on arousal and its implicating for biofeedback of the frontalis muscles // *Biofeedback and Self-regulation*. – 1981, vol. 6(30), p. 295–303.
35. Conrad, A, Roth, W.T. Muscle Relaxation Therapy for Anxiety Disorders: It Works but How? // *Journal of Anxiety Disorders*. – 2007, vol. 21, p. 243–264.
36. Žemaitytė D. Širdies ritmo autonominis reguliavimas: mechanizmai, vertinimas, klinikinė reikšmė. Kaunas: KMA. 1997.
37. Webb, M., Beckstead, J., Meininger, J., Robinson, S. Stress Management for African American Women With Elevated Blood Pressure: A Pilot Study // *Biological Research for Nursing*. – 2006, vol. 7(3), p. 187–196.

Gauta: 2009 07 06
Priimta spaudai: 2009 08 19

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) asmenybės sutrikimų biologinio gydymo rekomendacijos

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2007, 8(4), p. 212–244.

Sabine C. HERPERTZ¹, Mary ZANARINI², Charles S. SCHULZ³, Larry SIEVER⁴, Klaus LIEB⁵, Hans Jürgen MÖLLER⁶ ir WFSBP asmenybės sutrikimo gydymo rekomendacijų sudarymo darbo grupė*

¹Rostoko universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Rostokas, Vokietija,

²McLean ligoninė, 115 Mill g., Belmontas, MA, JAV,

³Minesotos universiteto medicinos mokyklos Psichiatrijos departamentas, MN, JAV,

⁴Bronkso medicinos centro Mt. Sinai medicinos mokyklos Psichiatrijos departamentas, NY, JAV,

⁵Mainz universiteto Psichiatrijos departamentas, Mainz, Vokietija,

⁶Liudviko-Maksimiliano universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

SANTRAUKA

Šias asmenybės sutrikimų biologinio gydymo praktines rekomendacijas parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) sudaryta tarptautinė darbo grupė. Grupės darbo tikslas – sistemingai apžvelgti visus esamus įrodymus, susijusius su trijų specifinių asmenybės sutrikimų – ribinio tipo, šizotipinio, nerimastingo (vengiančio) tipo – gydymu ir, remiantis jais, pateikti kliniškai bei moksliai paremtas praktines gydymo rekomendacijas. Jos apima dabartines žinias apie biologinius šių sutrikimų pagrindus, jų apibrėžimą, klasifikavimą, epidemiologiją, eigą ir taip pat pateikia išsamią naujausio klinikinio gydymo apžvalgą. Šiose rekomendacijose daugiausia nagrinėjamas biologinis gydymas (antidepresantais, neuroleptikais, nuotaikos stabilizatoriais ir kai kuriais kitais farmakologiniais preparatais) ir aptariama medikamentų, iki dabar taikomų įvairiose gydymo strategijose, gydant asmenybės sutrikimų turinčius pacientus, svarba. Rekomendacijos turėtų padėti gydytojams įvertinti įvairių psichotropinių vaistų efektyvumą ir taip pasirinkti individualaus paciento specifinei psichopatologijai gydyti tinkamiausią medikamentą.

Raktažodžiai: ribinio tipo asmenybės sutrikimas, šizotipinis asmenybės sutrikimas, nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas, įrodymais pagrįstos rekomendacijos, biologinis gydymas, farmakoterapija, antidepresantai, neuroleptikai, nuotaikos stabilizatoriai

ABSTRACT

These practical guidelines for the biological treatment of personality disorders in primary care settings were developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). They embody the results of a systematic review of all available clinical and scientific evidence pertaining to the biological treatment of three specific personality disorders, namely borderline, schizotypal and anxious/avoidant personality disorder in addition to some general recommendations for the whole field. The guidelines cover disease definition, classification, epidemiology, course and current knowledge on biological underpinnings, and provide a detailed overview on the state of the art of clinical management. They deal primarily with biological treatment (including antidepressants, neuroleptics, mood stabilizers and some further pharmacological agents) and discuss the relative significance of medication within the spectrum of treatment strategies that have been tested for patients with personality disorders, up to now. The recommendations should help the clinician to evaluate the efficacy spectrum of psychotropic drugs and therefore to select the drug best suited to the specific psychopathology of an individual patient diagnosed for a personality disorder.

Key words: high school seniors, fatigue, learning load, daily time budget.

Adresas susirašinėti: Sabine C. Herpertz, MD, Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Rostock University, Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock, Germany. Tel: +49 381 494 9500. Faksas: +49 381 494 9502. El. paštas: sabine-herpertz@med.uni-rostock.de

*Mary Zanarini (pirmininkas; JAV), Charles S. Schulz (pirmininko pavaduotojas; JAV), Larry Siever (pirmininko pavaduotojas; JAV), Sabine C. Herpertz (sekretorė; Vokietija), Hans-Jürgen Möller (WFSBP Komiteto mokslinių publikacijų pirmininkas; Vokietija), Anthony W. Bateman (JK), Martin Bohus (Vokietija), Jose Luis Carrasco (Ispanija), Alexandre Daillet (Belgija), Frances Frankenburg (JAV), John Gunderson (JAV), Natsuko Hirashima (Japonija), Eric Hollander (JAV), Miro Jakovlievic (Kroatija), Hans-Peter Kapfhammer (Austrija), Harold W. Koenigsberg (JAV), Klaus Lieb (Vokietija), Paul J. Markovitz (JAV), Josef Marksteiner (Austrija), Antonia New (JAV), Joel Paris (Kanada), Thomas Rinne (Olandija), Kenneth Silk (JAV), Joaquín Soler (Ispanija), Dan Stein (Pietų Afrikos respublika), Jutta Stoffers (Vokietija), Siu Wa Tang (Hong Kongas).

VYKDOMOJI REKOMENDACIJŲ SANTRAUKA

Nors asmenybės sutrikimams bendroje gyventojų populiacijoje tenka apie 10 proc., o tarp psichikos ligomis sergančių pacientų – iki 40 proc., ir nors šių sutrikimų turintys pacientai dažnai naudojami specializuotomis psichiatrinėmis paslaugomis, informacijos apie įrodymais pagrįstą jų gydymą yra nedaug. Toliau bus pateiktos specifinės rekomendacijos apie ribinio tipo asmenybės sutrikimo (RTAS), šizotipinio (STAS) ir nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo (NVAS) gydymą. Kitų tipų asmenybės sutrikimų farmakologinio gydymo tyrimai praktiškai beveik neatliekami.

Duomenys, panaudoti rengiant šias rekomendacijas, paimti iš visų originaliųjų anglų kalba paskelbtų straipsnių nuo 1980 m. (DSM–III publikacija) iki 2007 m., kurie buvo rasti MEDLINE duomenų bazėje. Išskirtinis dėmesys buvo skiriamas atsitiktinių imčių kontroliuojamiems tyrimams (AIKT), t.y. kryžminiai ir atviri tyrimai buvo vertinami tik tais atvejais, kai tinkamų įrodymų iš AIKT nepakako atskiriems rekomendacijų patikimumo lygiams.

RTAS atveju tėra nedidelis vidutiniškos kokybės nedidelių imčių ir trumpos stebėjimo trukmės AIKT skaičius. Atrodo, kad nė vienos klasės farmakologinis preparatas apskritai negali susilpninti RTAS psichopatologijos, nors tyrimų metu, be specifinių psichopatologijos aspektų, buvo vertinamas ir bendras funkcionavimas. Gydymo tikslu medikamentai dažniausiai buvo pasirenkami pagal vyraujančius konkretaus paciento simptomus. Esama vidutiniškų įrodymų apie antros kartos antipsichotikų poveikį kognityviniams-suvokimo simptomams ir nekontroliuojamam impulsyviam elgesiui, pvz., pykčiui, esant asmenybės sutrikimams. Atrodo, kad šie medikamentai veikia skiriant juos mažesnėmis dozėmis nei šizofrenijos atveju. Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) geriausiai veikia tokius emocijų sutrikimus, kaip depresinė nuotaika, nerimas ir nuotaikų kaita ir, atrodo, taip pat pagerina būklę sergant gretutiniais nuotaikos ir nerimo sutrikimais. Tačiau nėra įrodymų, kad SSRI veiksmingi esant tokiems simptomams, kaip emocinis tuštumo, vienatvės, monotonijos pojūtis ar lėtinė disforija. Be to, nėra patikimų įrodymų, kad, esant RTAS, antidepresantai sumažina impulsyvų, agresyvų ar save žalojančių elgesį. Pacientams, esant RTAS ir gretutiniam intermisiniam eksplozyvaus elgesio sutrikimui (IEES), gydymas SSRI mažina impulsyvią agresiją, tačiau koks SSRI efektas, kai nesergama IEES, duomenų nepakanka. Nors vienas tyrimas parodė, kad gydant impulsyvią agresiją olanzapino monoterapija pranašesnė už fluoksetino, reikia daugiau tyrimų, norint kaip pirmąjį vyraujančio impulsyvumo ir (auto)agresijos gydymo metodą rekomenduoti atipinius neuroleptikus. Jei gydymo poveikis nepakankamas, galima skirti nuotaikos stabilizatorių, tokių kaip valproatai, topiramatas ar lamotriginas, kurių efektyvumas, gydant impulsyvų, agresyvų elgesį, buvo įrodytas kai kuriais kontroliuojamais tyrimais. Deja, bet nuotaikos stabilizatorių tyrimų metu pacientų imčių dydžiai apskritai buvo nedideli, o duomenų apie jų ilgalaikį veiksmingumą visiškai nėra.

Be to, kad neatidėliojant būtina atlikti daugiau geros kokybės kontroliuojamų RTAS gydymo tyrimų apskritai, reikia ir daugiau tyrimų, kurie telktų dėmesį į afektinio nestabilumo mažinimą. Ši RTAS psichopatologija ne tik žinoma kaip

stabiliausias RTAS požymis, bet jis taip pat daug sunkiau, palyginti su impulsyvumu, gydomas. Dar daugiau, visiškai nėra tinkamai ištirtas vaistų poveikis RTAS turinčių pacientų tarpasmeniniams santykiams.

Kadangi turintieji RTAS prastai laikosi gydymosi režimo, jie gali būti labai jautrūs net ir švelniems nepageidaujamiems poveikiams. Atitinkamai klasikiniai neuroleptikai nėra indikuotini daugiausia todėl, kad esama nedaug duomenų, jog jie mažina nerimą, depresiją, pyktį ar pagerina bendrą funkcionavimą gydant RTAS. Galiausiai RTAS turintiems pacientams reikia saugių vaistų su mažesne perdozavimo dėl galimų suicidinių poelgių rizika, o tai reiškia, kad negrįžtamo veikimo monoaminooksidazės (MAO) inhibitoriai ir litis, nepaisant kai kurių veiksmingumo įrodymų, negali būti plačiau taikomi RTAS gydyti. Jokių patikimų pasiūlymų nėra pateikta apie farmakologinio gydymo trukmę, kuri dar priklauso ir nuo to, kokia psichopatologija yra gydoma. Tačiau galima rekomenduoti ne trumpesnę kaip 3 mėn. gydymą, tinkamai įvertinus pradinę psichopatologiją, tiksliai nustačius gydymo tikslus ir įvertinus gydymo nutraukimo galimybes, negavus teigiamo rezultato.

Apibendrinant reikia pasakyti, jog joks vaistas nėra registruotas asmenybės sutrikimams gydyti ir nėra jokių įrodymų, kad tokiems pacientams gydyti efektyvi polifarmakoterapija. Nors ir esama kai kurių įrodymų apie selektyvų veikimą, psichotropinių preparatų grupės visgi labiau veikia platų simptomų spektrą, o duomenų apie kelių vaistų derinio poveikį atskiriems simptomams nėra. Pacientus, turinčius RTAS, derėtų informuoti, jog bet kurio vaisto paskyrimas nėra patikimai pagrįstas įrodymais. Tačiau receptiniai psichotropiniai vaistai gali padėti esant RTAS palengvinti afektinius simptomus ir sumažinti impulsyvumą. Taip pat farmakoterapija gali būti skiriama esant sunkiems atvejams, siekiant palengvinti psichosocialines intervencijas ar tiesiog padaryti jas įmanomas, nors įrodymų apie tai, kada/kaip derinti farmakoterapiją/psichoterapiją, nėra daug. Kadangi farmakoterapija tampa multimodalinio gydymo programos dalimi, drauge su individualia ir/ar grupine psichoterapija, tai psichoterapijos specialistai turėtų būti įtraukti į gydymo procesą kiek galima anksčiau.

Iki šiol atlikta labai nedaug šizotipinio asmenybės sutrikimo (STAS) tyrimų. Esama kai kurių įrodymų apie teigiamą atipinių neuroleptikų poveikį pacientams, turintiems STAS ir gretutinių STAS bei RTAS sutrikimų.

Farmakologinio NVAS gydymo rekomendacijas riboja tai, kad didžioji dalis naudojamų duomenų yra gauti AIKT, kurie buvo atliekami su sergančiaisiais (generalizuota) socialine fobija. Tačiau tai leidžia pagrįsti ekstrapoliavimą duomenų, pirmiausia gautų tiriant nerimo, o ne asmenybės sutrikimus, ir rekomenduoti analogišką taktiką gydant asmenis, sergančius šiomis glaudžiai susijusiomis/giminingomis ligomis. Išskyrus šį trūkumą, yra nemažai duomenų apie SSRI ir selektyviojo serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriaus (SNRI) venlafaksino efektyvumą ir nedidelį nepageidaujamų poveikių skaičių gydant šiais vaistais. Ekspertų nuomone, medikamentai turi būti vartojami mažiausiai 1 metus. Negrįžtamo veikimo MAO inhibitoriai taip pat veiksmingi, bet dėl saugumo aspektų gali būti rekomenduojami tik kaip alternatyva, negavus atsako į gydymą pirmos eilės antidepresantais ir kruopščiai įvertinus rimtų nepageidaujamų poveikių prielaidas. Vaisto nuo

epilepsijos gabapentino ir gama aminosviesto rūgšties (GASR) analogo pregabalino veiksmingumas turi būti intensyviau tiriama ateityje.

TRŪKUMAI/IŠLYGOS

Asmenybės sutrikimų farmakologiniai tyrimai tebėra pradinių stadijų ir ateityje turi būti atliekami daug intensyviau. RTAS tyrimai atliekami dalyvaujant mažoms poliklinikos, o ne ūminės būklės stacionaro pacientų imtims. Taigi dauguma turimų įrodymų gauti tiriant poliklinikų pacientus. Reikia pridurti, kad šios praktikai skirtos rekomendacijos pirmiausia grindžiamos atsitiktinių imčių kontroliuojamais dvigubai aklais tyrimais, nors panaudoti ir atvirų tyrimų duomenys. Vertinant atvirų tyrimų rezultatus, reikia turėti omenyje, kad farmakologiniuose tyrimuose dalyvauja asmenų grupės, kuriose menkas simptomų stabilumas laikui bėgant, pvz., esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui. Be to, reikia įvertinti ir bendrus kontroliuojamų tyrimų trūkumus, pvz., tai, kad atmetami tokie sunkiai sergantys pacientai, kuriems pasireiškia keletas gretutinių ligų ir polinkis į savižudybę. Tai yra didelis iki šiol atliktų farmakologinių tyrimų trūkumas, nes tarp turinčiųjų asmenybės sutrikimų praktiškai didžiausia yra ta dalis pacientų, kurie skundžiasi keliomis gretutinėmis ligomis ir latentiniu ar net ūminiu suicidiškumu. Didžiosios dalies kontroliuojamų farmakologinių RTAS tyrimų trukmė buvo neilga, tik kai kurių truko 6 mėn., o duomenų apie ilgalaikį poveikį visai nėra. Ilgos trukmės tyrimų poreikis kertasi su dideliais pasitraukimo iš RTAS tyrimų, kuriuose stebėjimo trukmė ilgesnė nei 10 sav., rodikliais (iki >50 proc.). Dėl to gali būti sunku gauti duomenų apie ilgalaikį veiksmingumą. Pagaliau tėra vos keletas tyrimų apie preparatų, derinamų su psichoterapija, poveikį, nors tokia kombinuota terapija yra plačiai taikoma psichiatrijoje, gydant pacientus, turinčius asmenybės sutrikimų.

1. ASMENYBĖS SUTRIKIMAI

1.1 Įvadas

Šiuolaikinėje praktinėje psichiatrijoje asmenybės sutrikimai užima pagrindinę vietą. Jie apibūdinami kaip asmenybės charakterio struktūros ir elgesio tendencijų pasireiškimas, sukkeliantis stresą ir trikdamas funkcionavimą emocijų, pažinimo, tarpasmeninių santykių ir impulsų kontrolės srityje. Pagal TLK-10, asmenybės sutrikimai skirstomi į 9 skirtingas diagnostines grupes, šiek tiek besiskiriančias nuo DSM-IV (pvz., papildomai pateikia šizotipinį asmenybės sutrikimą II ašyje). Iki šiol buvo tiriamos tik trijų asmenybės sutrikimų farmakologinio gydymo strategijos; todėl specifinės rekomendacijos bus pateikiamos tik apie ribinio tipo (RTAS), šizotipinio (STAS) ir nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo (NVAS) gydymą.

Asmenybės sutrikimų turintys asmenys gydomi sveikatos priežiūros įstaigose ne tik dėl būdingų tiems sutrikimams požymių, bet ir dėl padidėjusios kitų psichikos ligų, tokių kaip nuotaikos sutrikimai, nerimas ir priklausomybės nuo psichotropikų, rizikos. Be to, asmenybės sutrikimai daro poveikį somatinių ligų eigai (tai gali būti bendradarbiavimo problemos, neadaptyvūs psichologinės gynybos mechanizmai).

Epidemiologiniai asmenybės sutrikimų dažnumo bendrojoje populiacijoje tyrimai rodo, kad šie sutrikimai

pasitaiko nuo 6,7 proc. (Lenzenweger ir kt., 1999) iki 14,6 proc. (Zimmermann ir oryell, 1989). Skelbiama, kad tarp psichikos ligonių šis rodiklis daug aukštesnis – tarp 40 ir 60 proc. (Oldham ir kt., 1992). Plačiame Pasaulinės sveikatos organizacijos tyrime (Loranger ir kt., 1994) skelbiama, kad tarpe visų dėl psichikos sveikatos problemų besikreipusių į poliklinikas ir stacionarus ligonių 39,5 proc. buvo bent vieno asmenybės sutrikimo simptomų. Dažniausiai buvo diagnozuojamas nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas – 15,2 proc. Naujaisi duomenys rodo, kad gydymo rezultatai yra geresni nei tikėtasi. Kolaboratyvinis ilgos trukmės asmenybės sutrikimų tyrimas (angl. *The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study*, CLPS) rodo, kad trumpu laikotarpiu (1 metai) diagnozių stabilumas siekia nuo 35 iki 55 proc., vidutiniškai – 44 proc. (Shea ir kt., 2002). Tačiau, nepaisant didesnių nei tikėtasi diagnozės pakeitimų, funkcionavimo sutrikimas gana reikšmingas. Po 2 tyrimo metų CLPS autoriai teigia, kad galima atskirti gana stabilius asmenybės bruožus nuo besikeičiančių/permainingų elgsenos, reakcijos savybių (McGlashan ir kt., 2005). Psichosocialinis funkcionavimas pagerėja ribotai (Skodel ir kt., 2005), o savižudybės rizika yra tris kartus didesnė nei bendroje populiacijoje ir dar labiau didėja, susirgus gretutiniais nuotaikos sutrikimais ar priklausomybėmis nuo psichotropikų (Stone ir kt., 1987). Apskritai turintieji asmenybės sutrikimų sukelia daug problemų sveikatos priežiūros sistemai ir sunaudoja nemažai jos išteklių (Skodol ir kt., 2005). Ilgą laiką asmenybės sutrikimai buvo laikomi labai atspariais, sunkiai pasiduodančiais gydymui. Be to, dėl diagnostinių kategorijų daugiaprasmiškumo atsiranda daug skirtumų/neatitikimų diagnozėse; laikui bėgant, išryškėja dažni įvairūs ir skirtingi klinikinės eigos ir ligos sunkumo variantai; didelis gretutinio sergamumo lygis tarp I ašies sutrikimų, vėlgi priklausomas nuo laiko; didelis suicidiškumo lygis; sunkiai suformuojamas ir palaikomas bendradarbiavimas ir pagaliau didelis ilgalaikių pasekmių tyrimų poreikis sukelia nemažų sunkumų, norint įvertinti gydymo efektyvumą ar net atlikti kontroliuojamus klininius tyrimus. Dėl to vokiškai kalbančiose šalyse 2005 m. paskelbti duomenys apie psichofarmakologinių preparatų skyrimą asmenybės sutrikimų turintiems pacientams pateikia informaciją apie simptominių, labai pragmatišką, dažnai nepagrįstą jokiais įrodymais psichotropinių preparatų vartojimą (Heinze ir kt., 2005). Neatrodė, kad gydymo kokybė kitose šalyse būtų geresnė (Bender ir kt., 2006).

Farmakoterapija gali daryti poveikį konkreitiems asmenybės sutrikimo simptomams, tokiems kaip nerimas, emocijų ar kognityviniai-suvokimo sutrikimai. Todėl dažnai atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu (AIKT) rezultatams įvertinti pasirenkamas ribotas simptomų skaičius, o rekomendacijose, pvz., tokiose, kurias paskelbė APA (Amerikos psichiatrų asociacija) (2001), pateikiami skirtingi farmakoterapijos tikslai. Kadangi gydytojams svarbu žinoti apie asmenybės sutrikimų turinčių pacientų bendro funkcionavimo pagerėjimą, o įvairios psichotropinių preparatų klasės dažnai veikia platų simptomų spektrą, neseniai pirmenybė pradėta teikti nozologiniam pirminių pasiekimų įvertinimo požiūriui, bent jau kalbant apie ribinio tipo (RTAS) ir šizotipinio (STAS) asmenybės sutrikimo gydymą. Tai, žinoma, nereiškia, kad vaistai neveikia viso sudėtingo asmenybės sutrikimo komplekso.

Nors į psichiatrinės įstaigas dažnai kreipiamasi dėl asmenybės sutrikimų, iki šiol nėra patvirtintų vaistų jiems gydyti. Todėl šiose rekomendacijose rašoma tik apie vaistų vartojimą nepatvirtintoms indikacijoms (angl. *off-label use*). Be to, nemažas skaičius tyrimų buvo atliekamas su mažomis pacientų imtimis. Tai reiškia, kad AIKT gautą reikšmingą rezultatą, nors ir su maža imtimi, galima traktuoti kaip gerai tyrimais pagrįstą įrodymą, o tuo atveju, kai veiksmingumo nenustatoma, galima manyti, kad tyrimas tiesiog buvo nepakankamos imties/nepakankamai pagrįstas (β klaidos problema). Taip pat būtina atsižvelgti į tai, kad ši metodologinė problema greičiau implikuoja didesnę klaidingai negatyvių nei pozityvių duomenų riziką, vertinant turimą asmenybės sutrikimų duomenų bazę.

Kadangi beveik nėra farmakologinių tyrimų apie daugelį asmenybės sutrikimų, kurie nėra išsamiai aptariami šiose rekomendacijose, visais tais atvejais psichofarmakologija gali būti išimtinai nukreipta į gretutinių būklių gydymą, t.y. gretutinių nerimo ir depresijos būsenų, kurios dažnai išsivysto asmenims, turintiems, pvz., narcisistinio, histrioninio ir priklausomo tipo asmenybės sutrikimų. Tokiais atvejais SSRI gali būti pranašesni už triciklius antidepresantus (TCA), nes tvirtinama, kad jie nepriklausomai veikia asmenybės sutrikimo simptomus (Reich ir kt., 2002). Kalbant apie gretutinius nerimo sutrikimus, įrodyta, kad visi šiuo metu prieinami SSRI drauge su venlafaksinu yra pranašesni gydant panikos sutrikimą ir agorafobiją (Bakker ir kt., 2000). Teigiama, kad venlafaksinas ir mirtazapinas yra veiksmingi gydant dažnai pasitaikantį depresijos ir nerimo derinį (Rudolph ir kt., 1998; Fawcett ir Barkin, 1998). Kadangi medikamentai gali sukelti laikiną nerimo simptomų pasunkėjimą, reikėtų pradėti gydyti mažomis dozėmis, lėtai didinant jas iki reikiamos terapinės dozės. Pacientams, turintiems asmenybės sutrikimų, visiškai nerekomenduojami benzodiazepinai, nes jie gali sukelti sedaciją, kognityvinę ir motorinę negalią bei negatyviai sąveikauti su psichoterapija. Papildomai pranešama apie paradoksinį, slopinamąjį poveikį (Cowdry ir Gardner, 1998). Kadangi asmenybės sutrikimai yra lėtiniai, psichologinės ir fizinės priklausomybės rizika gali būti didesnė nei epizodinių I ašies sutrikimų atveju. Ribinio tipo asmenybės sutrikimo atveju rizika ypač išauga, nes pacientai gali piktnaudžiauti benzodiazepiniais dėl dažnų disforijos būsenų. Esant asmenybės sutrikimams dėl priklausomybių, drauge su psichoterapijos priemonėmis galima skirti potraukį slopinančių preparatų.

1.2 WFSBP rekomendacijų tikslas ir vartotojai

Šios rekomendacijos pateikia naujausią informaciją apie ribinio, šizotipinio ir nerimastingo (vengiančio) tipų asmenybės sutrikimus ir įrodymais pagrįstas gydymo rekomendacijas. Kadangi pastebėta, kad tiek ribinio, tiek nerimastingo (vengiančio) tipų asmenybės sutrikimų atvejais gali būti sėkmingai taikoma psichoterapija, asmenybės sutrikimų gydymas neturėtų apsiriboti vien tik farmakoterapija. Tačiau visų pirma šios rekomendacijos yra apie biologinį, farmakologinį pacientų gydymą. Psichoterapijos metodai yra aprašomi trumpai, pateikiant literatūrą tolimesniam skaitymui apie įrodymais pagrįstas rekomendacijas apie psichoterapiją.

Rekomendacijas rengė autorių kolektyvas, jos skelbiamos suderinus su WFSBP darbo grupe, kurią sudaro 23 tarptautiniai šios srities ekspertai. Tikslas – pateikti kliniškai ir moksliai

pagrįstas asmenybės sutrikimų gydymo rekomendacijas, atlikus sisteminę esamų geriausių įrodymų apžvalgą. Kadangi dauguma atliktų atsitiktinių imčių kontroliuojamų asmenybės sutrikimų tyrimų neatitinka išankstinės bendros WFSBP sąlygos, reikalaujančios, kad imtis būtų ne mažesnė kaip 50 tiriamųjų, todėl iš dalies buvo naudotasi ir atvirais šizotipinio ir ribinio tipo asmenybės sutrikimų tyrimais. Šiose rekomendacijose pateikiama apibendrinta tarptautinių atstovų ir ekspertų nuomonė apie naujausius asmenybės sutrikimų farmakologinio gydymo metodus. Jos yra skirtos visiems gydytojams, kurie tiria, diagnozuoja ir gydo asmenybės sutrikimų turinčius pacientus.

1.3 Literatūros paieškos ir duomenų gavimo metodikos

Rengiant rekomendacijas, naudotasi visais originaliais moksliniuose žurnaluose anglų kalba paskelbtais straipsniais, apimant laikotarpį nuo 1980 m. (DSM–III publikacija) iki 2007 m. birželio mėn. Duomenys apie „ribinio“, „šizotipinio“ ir „nerimastingo (vengiančio) tipų asmenybės sutrikimų“ farmakoterapiją rasti MEDLINE duomenų bazėje. Papildoma duomenų apie kitus DSM–IV pateikiamus asmenybės sutrikimus paieška nedavė jokių rezultatų. Taip pat buvo naudotasi tokiais papildomais informacijos šaltiniais:

- *American Psychiatric Association (2001) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder;*
- *The Cochrane Database of Systematic Reviews (2006), Issue 1, Art. No.: CD005653, DOI: 10.1002/14561858.CD005653, Pharmacological Interventionas for People with Borderline Personality Disorder;*
- *Work Group for Systematic Reviews and Metaanalyses in personality disorders at the University of Freiburg, Germany, in close cooperation with the Cochrane Collaboration (contact reviewer: K. Lieb);*
- *Draft from the German Task Force for the development of Practice Guidelines for the Treatment of Patients with personality Disorders.*

Pagrindinis dėmesys buvo skiriamas atsitiktinių imčių kontroliuojamiems tyrimams, o kryžminių ir atvirų tyrimų medžiaga buvo naudojama tik tuomet, kai AIKT duomenų nepakako atitinkamam rekomendacijų lygiui (žr. 1.4 skyrių). Taip pat buvo atsižvelgiama į individualią WFSBP darbo grupės narių klinikinę patirtį.

Buvo naudojama tik tokių tyrimų duomenimis, kurie tiesiogiai tyrė specifinio asmenybės sutrikimo gydymą, atmetant tokius, kurie tyrė mišrius asmenybės sutrikimus ir nediferencijavo rezultatų, bei tokius, kurių tikslas buvo ištirti vaistų efektyvumą gydant I ašies sutrikimus, esant gretutiniam asmenybės sutrikimui. Buvo patikrinti visų tyrimų metodologiniai aspektai ir tik tie buvo panaudoti, kurie atitiko TLK–10 ar DSM–II/DSM–IV diagnostinius RTAS kriterijus, tyrė mažiausiai 10 subjektų ir taikė patvirtintus diagnozės bei jos pakeitimo vertinimo būdus.

1.4 Įrodymais pagrįsta rekomendacijų klasifikacija

Remiantis principiniu metodologiniu WFSBP požiūriu į įrodymais grindžiamą mediciną, rekomendacijos suskirstytos į keturis lygius:

A lygis. Gerai tyrimais pagrįsti įrodymai. Įrodymai gauti iš mažiausiai trijų vidutiniškai didelių (ne mažiau nei 50 dalyvių) atsitiktinių imčių kontroliuojamų (dvigubai aklų) (AIDA)

tyrimų su teigiamais rezultatais. Be to, mažiausiai vienas iš šių trijų tyrimų gerai parengtas metodologiškai ir kontroliuojamas placebo.

B lygis. Pakankamai tyrimais pagrįsti įrodymai. Įrodymai gauti iš mažiausiai dviejų vidutiniškai didelių atsitiktinių imčių kontroliuojamų (dvigubai aklu) tyrimų (du ar daugiau palyginamųjų tyrimų arba vienas palyginamasis ir vienas placebo kontroliuojamas tyrimas, su teigiamais rezultatais) arba iš vieno vidutinio dydžio atsitiktinių imčių kontroliuojamo (dvigubai aklo) tyrimo (palyginamojo arba placebo kontroliuojamo, su teigiamais rezultatais) ir mažiausiai vieno perspektyviojo vidutinio dydžio atviro natūralistinio tyrimo.

C lygis. Rekomendacija paremta minimaliais tyrimais pagrįstais įrodymais. Įrodymai gauti iš vieno perspektyviojo atsitiktinių imčių kontroliuojamo (dvigubai aklo) tyrimo (palyginamojo arba placebo kontroliuojamo, su teigiamais rezultatais) ir vieno perspektyviojo atviro tyrimo ar atvejų analizės (mažiausia imtis – 10 dalyvių) arba iš mažiausiai dviejų perspektyviųjų atvirų tyrimų ar atvejų analizės (mažiausia imtis – 10 dalyvių).

D lygis. Rekomendacijos paremtos mažiausiai vienu perspektyviuoju atviro tyrimu ar atvejų analize (mažiausia imtis – 10 dalyvių) ir patvirtintos ekspertų (šių rekomendacijų autorių ir WFSBP asmenybės sutrikimų darbo grupės narių).

Nėra įrodymais pagrįstų įrodymų. Ekspertų nuomonė apie bendras gydymo procedūras ir principus.

1.5 Asmenybės sutrikimų gydymo indikacijos ir tikslai

Asmenybės sutrikimų turinčių asmenų psichopatologija gali pasireikšti nuo švelnių iki labai sunkių formų. Paprastai jie pradeda gydyti vaistais, skirtais trumpai trunkančioms I ašies ligoms gydyti. Trumpalaikis įrodymais pagrįstas I ašies sutrikimų (pvz., nuotaikos ir nerimo sutrikimų) farmakologinis ar psichoterapinis gydymas yra tinkamas pacientams, kurių būklė pablogėja tik po tam tikrų veiksmų poveikio, o visais kitais atvejais jų socialinis gyvenimas yra pakankamai adekvatus. Specifinis asmenybės sutrikimų ar disforijos ir dezadaptooto elgesio gydymas indikuotinas pacientams, kurių socialinio funkcionavimo problemos trunka ilgiau, o vien tik psichoterapija dažniausiai visiškai nepadeda. Specifinis farmakologinis gydymas taip pat indikuotinas, siekiant palengvinti (ar iš viso padaryti įmanomą) psichoterapiją, esant sunkiai sutrikimo eigai. Farmakoterapija ne visada yra pirmo būtinumo pasirinkimas gydant suicidinį elgesį (Lieb ir kt., 2004), nes nėra patikimų įrodymų apie medikamentų efektyvumą gydant asmenybės sutrikimų turinčiųjų suicidines krizes. Be to, esama sėkmingai suicidinį elgesį mažinančių psichoterapijos programų, pvz., esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui.

Asmenybės sutrikimų gydymo paskirtis – funkcionavimo lygį pagerinti taip, kad būtų pasiekti iš anksto numatyti tikslai, ar, geriausiu atveju, – gydant išnyksta pagrindiniai asmenybės sutrikimo simptomai. Todėl reikia tiksliai įvertinti ne tik bendrą funkcionavimą, bet ir pradinę psichopatologinę būklę – simptomus „taikinius“ ir pagal jų kitimą laikui bėgant vertinti terapijos poveikį. Praktiškai nėra duomenų apie ilgalaikį asmenybės sutrikimų gydymą. Todėl laikoma, kad asmenybės sutrikimų farmakoterapija yra indikuotina ilgesniam ar trumpesniam laikui ir gali būti nutraukta, kai pacientai išmoksta savimi pasirūpinti ir naudotis savo stipriosiomis savybėmis.

Remiantis klinikinio požiūriu, galima rekomenduoti konkretų medikamentą vartoti mažiausiai 3 mėnesius, tinkamai įvertinant jo veiksmingumą.

Prieš pradėdant gydyti reikia sudaryti glaudų bei stabilų aljansą tarp gydytojo ir paciento. Tai padeda sumažinti nutraukiančiųjų gydymą pacientų skaičių. Taip pat, pasirenkant vaistą, sprendimas turi būti priimamas drauge/pasitarus su pacientu. Pacientas turi žinoti, kokie simptomai bus gydomi, galimus šalutinius poveikius ir tikėtiną gydymo trukmę. Medikamentinis gydymas turėtų užimti tik dalį numatyto gydymo plano, drauge su psichoterapijos priemonėmis ir socialine pagalba. Gydymo planas turi būti sudaromas atsižvelgiant į individualią psichopatologiją, ligos sunkumą bei anamnezę. Apskritai gydymas turi būti gerai subalansuotas tarp paties paciento atsakomybės už gydymo rezultatą ir gydytojo teikiamos paramos.

2. RIBINIO TIPO ASMENYBĖS SUTRIKIMAS

2.1 Diagnostika, epidemiologija, etiologija ir eiga

Ribinį tipą geriausiai apibūdina keturi psichopatologiniai simptomai: afektinis nestabilumas, impulsyvumas, sutrikusi kognicija, įtempti ir nestabilūs tarpusavio santykiai (Zanarini ir kt., 1990a; Lieb ir kt., 2004).

Ribinio tipo asmenybės sutrikimo (RTAS) afektinę simptomatiką charakterizuoja disforinis afektas, paprastai pasireiškiantis vidine įtampa su įniršiu, baime, sielvartu, gėda, kaltės bei nuolatinio tuštumo jausmu. Pacientams dienos bėgyje būna intensyvi ir greita nuotaikų kaita, pasireiškianti tarpusavio santykiuose. Impulsyvumas pasireiškia stipresniais ar silpnesniais savęs žalojimo veiksmais, suicidiniu elgesiu, taip pat netvarkinga mityba, piktnaudžiavimu narkotinėmis medžiagomis, pinigų švaistymu, nesaugiu vairavimu ir t.t. Gali pasireikšti agresija prieš kitus, dėl to teismo medicinos įstaigose RTAS registruojamas dažniau nei kiti asmenybės sutrikimai (Coid ir kt., 1992).

Sutrikusios kognicijos apraiškos dažniausiai yra ne psichozinės kilmės ir pasireiškia kaip savęs pervertinimo idėjos, depersonalizacija, derealizacija ir haliucinacijos (t.y. pacientai suvokia iliuzinę jų prigimtį) (Zanarini ir kt., 1990b). Tačiau klaidėjimo idėjos ir haliucinacijos paprastai trumpalaikės, dažnai susijusios su praeityje patirta trauma ir paprastai išsivysto afektiniame kontekste (todėl vadinama kvazipsichozės simptomais). Tarpusavio santykiuose dominuoja išsiskyrimo baimė ir netikėti elgesio pokyčiai, kai idealizavimą ir artumo poreikį staiga pakeičia barniai ir staigūs santykių nutraukimai.

Tyrimų duomenimis, paplitimo dažnis siekia nuo 0,7 proc. Norvegijoje iki 18 proc. JAV. Tarp poliklinikos ligonių, RTAS diagnozuojama iki 20 proc. pacientų, vyrauja moterys (apie 75 proc.). Tačiau lyties atžvilgiu atlikti bendros populiacijos tyrimai nenustatė aiškių skirtumų. Pirmieji RTAS simptomai paprastai atsiranda ankstyvos paauglystės periodu, tačiau asmenybės sutrikimų paplitimas labai mažėja sulaukus pilnametystės (Johnson ir kt., 2000). Palyginti su sunkiomis psichikos ligomis, tokiomis kaip šizofrenija ar bipolinis sutrikimas, RTAS prognozė yra geresnė. Dviejų perspektyviųjų tyrimų metu (Zanarini ir kt., 2003; Grilo ir kt., 2004) buvo tiriami 290 ir 154 RTAS turintys pacientai. Po 2 metų tik 65 proc. būklė atitiko RTAS diagnostinius kriterijus. Zanarini ir kt.

1 lentelė. Emociškai nestabilus, ribinio tipo asmenybės sutrikimo (pagal TLK–10*) ir ribinio tipo asmenybės sutrikimo (pagal DSM–IV**) kriterijai

TLK–10 (mokslinio tyrimo kriterijai)	DSM–IV
F-60.3 Emociškai nestabilus tipo asmenybės sutrikimas	Ribinio tipo asmenybės sutrikimas
F-60.30 Impulsyvus tipas	Visur pasireiškia nestabilūs tarpasmeniniai santykiai, sutrikę afektai ir „savęs“ suvokimas bei didelis impulsyvumas; prasideda jaunystėje ir pasireiškia daugybėje situacijų; turi būti bent 5-i iš šių kriterijų:
(A) Turi būti bendri asmenybės sutrikimo (F-60) kriterijai	(1) besaikės pastangos bet kokia kaina išvengti išsiskyrimo (tikro ar įsivaizduojamo). Pastaba: neapima savižudiško ar save žalojančio elgesio, kurie įtraukti į (5) kriterijų;
(B) Vyrauja emocinis nestabilumas ir nepakankama impulsų kontrolė. Turi būti bent 3-ys iš šių kriterijų:	(2) įtempti ir nestabilūs tarpasmeniniai santykiai, kurie pasižymi kaitaliojimu kraštutinio idealizavimo ir kraštutinio nuvertinimo;
(1) ryškus polinkis elgtis impulsyviai, nesvarstant apie pasekmes;	(3) sutrikusi tapatybė (nestabilus savo asmens įvaizdžio suvokimas yra nuolatinis ir ryškus);
(2) ryškus polinkis elgtis vaidingai ir priekabiai, prieštarauti ir konfliktuoti, ypač kai impulsyvūs veiksmai yra kritikuojami arba jiems trukdoma;	(4) impulsyvumas, pasireiškiantis bent 2-jose, galimai kenksmingose pačiam asmeniui, srityse (pvz., išlaidavimas, lytiniai santykiai, piktnaudžiavimas priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis, vairavimas, persivalgymas). Pastaba: neapima savižudiško ar save žalojančio elgesio, kurie įtraukti į (5) kriterijų;
(3) polinkis pykčio ar smurto proveržiams, nesugebant valdyti pasekmių, ypač kai impulsyvūs veiksmai yra kritikuojami arba jiems trukdoma;	(5) pasikartojantis savižudiškas elgesys, gestai ar grasinimai, ar žalojantis save elgesys;
(4) sugebėjimas planuoti ateitį gali būti minimalus;	(6) emocinis nestabilumas dėl smarkių nuotaikos pokyčių (pvz., stiprios epizodinės disforijos, irzlumo ar nerimo), kurie dažniausiai trunka kelias valandas, o retai – ilgiau nei kelias dienas);
(5) kintama nuotaika ir užgaidumas.	(7) nuolatinis „tuštumo“ jausmas;
F-60.31 Ribinis tipas	(8) neadekvatus stiprumo pyktis ar sunkiai valdomas pyktis (pvz., nuolatinis pyktis, dažnas kartotinis pyktis, kartotinės muštynės);
(A) Turi būti bendri asmenybės sutrikimo (F-60) kriterijai	(9) trumpalaikės, susijusios su stresu paranoidinės mintys ar sunkūs disociaciniai simptomai.
(B) Turi būti bent 3-ys iš kriterijų, nurodytų F-60.30 (B) dalyje, ir bent 2-u iš šių:	
(6) sutrikęs ir neaiškus „savęs“ suvokimas, savo tikslų ir vidinių vertybių (įskaitant seksualines) pasirinkimas;	
(7) emocinės krizės gali kartotis dėl polinkio įtraukti į įtemptus ir kintamus savitarpio santykius;	
(8) besaikės pastangos bet kokia kaina išvengti išsiskyrimo;	
(9) pasikartojantys grasinimai susižaloti ar savęs žalojimo veiksmai;	
(10) nuolatinis „tuštumo“ jausmas.	

* Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimta redakcija (TLK–10) (angl. *International statistical classification of diseases and related health problems*, ICD–10)

** Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition, DSM–IV)

(2003, 2006) stebėjo pacientus 10 metų ir nustatė, kad po 4 metų RTAS tebeturėjo 35 proc., po 6 metų – 25 proc., o po 10 metų – 12 proc. ligonių. Atkryčių rodikliai buvo žemi, iš pasiekusių remisiją juos patyrė tik 6 proc., o 4 proc. nusižudė. 40 proc. pacientų pasiekė visišką remisiją po dvejų stebėjimo metų. Nepaisant palankios eigos, turintieji RTAS kenčia dėl sunkių simptomų, ypač dėl ilgai trunkančio afektinio nestabilumo. Be to, tarp tokių pacientų dažnai pasitaiko mėginimų žudytis, o tarp nusižudžiusių 40–65 proc. buvo asmenybės sutrikimų, daugiausia RTAS (Welch ir Linehan, 2000).

RTAS pacientai dažnai serga gretutinėmis I ir II ašies ligomis (Zanarini ir kt., 2004 a,b). Tarp gretutinių I ašies ligų didžiausia dalis tenka didžiajai depresijai, distimijai, bipoliniam sutrikimui, priklausomybėms, potrauminio streso sutrikimui, socialinei fobijai ir valgymo sutrikimams, o iš gretutinių II ašies sutrikimų dažniausiai diagnozuojami vengiančio, priklausomo ir paranoidinio tipo asmenybės sutrikimai.

Nors priežastys tik dalinai nustatytos, tačiau tikrai žinoma, kad RTAS atsiradimui turi reikšmės genetiniai ir nepalankūs psichosocialiniai veiksniai. Žinoma, kad dažnai psichosocialiniai stresoriai būna vaikystėje patirta fizinė ir seksualinė prievarta, be to, neurobiologiniais tyrimais nustatyta, kad, palyginti su sveikais asmenimis, esama tūrio ir funkcijų pokyčių smegenų struktūrose, darančiose įtaką reguliavimui ir impulsyvumui, pvz., migdoliniame kūne, Amono rage, prefrontalinėse smegenų žievės dalyse. Funkcinių neurologinių tyrimų duomenys nuolat rodo migdolinio kūno hiperreaktyvumą, drauge su

nepakankama kontrole ventromedialinėse prefrontalinėse smegenų žievės dalyse ir limbinėje sistemoje. Prefrontalinės žievės ir limbinės sistemos serotoninerginė disfunkcija, atrodo, dalyvauja sukeldami impulsyvumą ir impulsyvią agresiją.

JAV duomenimis, RTAS turintys pacientai dažnai naudojami psichiatrine pagalba poliklinikoje ir stacionaruose (Lieb ir kt., 2004). Gyvenimo eigoje, dėl RTAS simptomų į poliklinikas kreipiasi 97 proc. pacientų, kuriuos vidutiniškai (per gyvenimą) gydo 6 terapeutai, 37 proc. gydomi dienos stacionaruose ir 72 proc. – psichiatrijos stacionaruose. Vokietijoje metiniai rehospitalizacijos rodikliai siekia 80 proc. (Vokietijos gydymo rekomendacijos, angl. *German Treatment Guidelines*). Ilgalaikio 6 m. perspektyviojo RTAS tyrimo duomenimis, nustatyti aukšti intensyvios polifarmakoterapijos rodikliai; 40 proc. pacientų vartojo tris ir daugiau medikamentų, 20 proc. – keturis ir daugiau, 10 proc. – penkis ir daugiau (Zanarini ir kt., 2003). RTAS gydymo metodai yra kritikuojami dėl to, kad vaistai paprasčiausiai pasirenkami iš medikamentų, rekomenduojamų nuo I ašies ligų, kurių simptomatika daugiau ar mažiau panaši. Iki šiol niekas neužsiima specialiu RTAS gydyti skirtu vaistų kūrimu, kurie specifiskai veiktų pvz., afektinį nestabilumą, blogą streso toleravimą, disociaciją, jautrumą ir t.t.

2001 m. paskelbtos APA (Amerikos psichiatrų asociacija) praktinės rekomendacijos apie RTAS gydymą siūlo vadovautis į simptomų gydymą orientuotu požiūriu (APA, 2001). Pasiremiant palyginamąja įrodymų ir „geriausios praktikos“ RTAS gydymo strategijų analize, pirmiausia pasirenkama

laikoma psichoterapija, medikamentams paliekant pagalbinį vaidmenį, gydant atskirus simptomus. Trims pagrindinėms RTAS simptomų grupėms: kognityviniams suvokimo sutrikimų simptomams, afekciniams sutrikimams ir impulsų- elgesio kontrolės sutrikimams buvo sudaryti specifiniai gydymo algoritmai. Kognityvinių suvokimo sutrikimų simptomams gydyti pirmiausia rekomenduojamos mažos neuroleptikų dozės. Afekciniams sutrikimams gydyti skiriami selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ar panašūs antidepresantai; negavus atsako, siūloma keisti gydymą antru SSRI ar kitu antidepresantu. Impulsų elgesio kontrolės sutrikimams gydyti pirmos eilės vaistai taip pat yra SSRI, pakeičiant kitu antidepresantu ar papildant mažomis neuroleptikų dozėmis, kai atsakas nepakankamas. Atrodo, kad SSRI išrašomi gydyti gretutinėms ligoms, tokioms kaip didžioji depresija, o ne nuo RTAS impulsų elgesio kontrolės ar afekcinių sutrikimų. Neuroleptikai plačiau vartojami nekontroliuojamo impulsyvaus elgesio, o ne kognityvinių suvokimo sutrikimų simptomams gydyti. Šie duomenys vėl skatina kontroversišką diskusiją: ar į simptomus orientuotas gydymas yra pakankamai pagrįstas įrodymais, ar pagrindžia dažną polifarmakoterapiją RTAS atveju. Todėl žemiau pateikiama apžvalga apie skirtingų klasių farmakologinių preparatų gydymą potencialą tiek gydant bendrą psichopatologiją, tiek atskirus simptomus. Rekomendacijos turėtų padėti įvertinti psichotropinių vaistų efektyvumą ir taip padėti pasirinkti tinkamiausią vaistą konkretaus RTAS turinčio paciento specifinei psichopatologijai gydyti.

2.2 Gydymas antidepresantais (2 lentelė)

2.2.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

Kadangi ryškiausi RTAS požymiai yra afekto nestabilumas ir nuotaikų kaita, juos gydyti reikėtų antidepresantais. Kadangi ne kartą įrodyta, jog impulsyvumas esant RTAS ir kitiems impulsyviojo tipo asmenybės sutrikimams susijęs su sumažėjusia serotoninerge transmisija prefrontalinėje žievėje, impulsyviame elgesiui nuslopinti taip pat gali būti vartojami serotoninerginio poveikio antidepresantai. Iš tikrųjų RTAS atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu dažniausiai buvo vartojami antidepresantai, skiriant jų vidutinėmis dozėmis.

Toliau pateikiamos tyrimų metu vartotų antidepresantų klasės: tricikliai antidepresantai (TCA), selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir negrįžtamo veikimo monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI). Antidepresantų efektyvumui ir gydymo atsakui įvertinti buvo naudojamos tyrėjo klinicisto ir paties paciento pildomos skalės (Hamilton depresijos vertinimo skalė (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17), Nuotaikos profilio skalė (angl. *Profile of Mood States*, POMS), Beck depresijos skalė (angl. *Beck Depression Inventory*, BDI), Pykčio būsenos išraiškos klausimynas (angl. *State Trait Anger Expression Inventory*, STAXI) ir Overt agresijos skalė (angl. *Overt Aggression Scale*, OAS R), Spielberger nerimo skalė (angl. *Spielberger Scale of Anxiety*, STAI), disociacijos potyrių skalė (angl. *Dissociative Experiences Scale*, DES), Bendro funkcionavimo įvertinimo skalė (angl. *Global Assessment of Functioning*, GAF). Tik maža dalis tyrimų dar taikė specialius RTAS psichopatologijos įvertinimo būdus, tokius kaip RTAS sunkumo indeksas (Rinne

ir kt., 2002), Asmenybės sutrikimo vertinimo skalė (Salzmann ir kt., 1995) ir Ribinių simptomų indeksas (angl. *Borderline Symptom Index*) (Soloff ir kt., 1989, 1993).

Iki šiol yra atlikti devyni atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai (AAKT), kurių metu buvo vertinamas antidepresantų veiksmingumas (2 lentelė): vienas tyrė triciklį antidepresantą amitriptilina (Soloff ir kt., 1989), vienas – mianseriną (Montgomery ir Montgomery, 1982), du – negrįžtamo veikimo monoamino oksidazės inhibitorius (MAOI) (ūminei ligos fazei Cowdry ir Gardner (1988), Soloff ir kt. (1993); tęstinei fazei Cornelius ir kt. (1993)), penki – SSRI (keturi tyrė fluoksetiną (Salzmann ir kt., 1995; Coccaro ir Kavoussi, 1997; Simpson ir kt., 2004; Zanarini ir kt., 2004c); vienas – fluvoksaminą (Rinne ir kt., 2002)). Išskyrus mianseriną, kuris po 6 gydymo mėnesių 58-iems pacientams (30 iš jų atitiko RTAS diagnostinius kriterijus) dvigubai aklo tyrimo nebuvo veiksmingesnis už placebą (vertintas jo poveikis slopinti suicidinių elgesį), visi tyrimai atskleidė nuolatinį didelį poveikį gydant nuotaikos (depresija) ir nerimo sutrikimus. Tačiau poveikio impulsyvumui ir agresijai atžvilgiu įrodymai nevienareikšmiai. SSRI mažino RTAS impulsyvią agresiją, drauge pasireiškiant gretutiniam intermisiniam eksplozyvaus elgesio sutrikimui (IEED) (Coccaro ir Kavoussi, 1997; New ir kt., 2004), tačiau nepasireiškiant minėtam gretutiniam susirgimui, duomenys prieštaringi (Rinne ir kt., 2002). Beveik į visus tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo gretutiniais nuotaikos ir nerimo sutrikimais. Remiantis dviem tyrimais (Salzmann ir kt., 1995; Zanarini ir kt., 2004c), iš kurių buvo pašalinti pacientai, sergantys gretutine didžiąja depresija, ir Rinne su kolegomis (2002) atliktu tyrimu, tarsi būtų galima padaryti išvadą, jog antidepresantai ne tik daro poveikį gretutiniams afekciniams sutrikimams, bet ir gerina nuotaiką, mažina nerimą ir greitą nuotaikų kaitą. Tačiau visiškai nėra duomenų apie poveikį tuštumo, monotoniškumo jausmui, vienatvei ir lėtinei disforijai, o kaip tik šiais simptomais turintieji RTAS dažniausiai ir skundžiasi. Todėl gydytojui būtina atskirti tikrus depresijos simptomus nuo vienišumo, tuštumo, nuobodulio ir lėtinės disforijos. Klinikinė praktika pateikia kai kurių įrodymų, kad politerapijos priežastis gali būti klaidingas minėtų simptomų priskyrimas gydymui atspariai depresijai. Tuomet gydytojas mėgina skirti įvairių klasių vaistus ar vaistų derinius, kad paveiktų tuos simptomus, nors mums nežinoma, ar jie reaguoja į kurį nors farmakologinį preparatą. Visų trijų tyrimų rezultatai parodė, kad pagerėjo bendras funkcionavimas.

Papildomai buvo tiriamas olanzapino ir fluoksetino derinio veiksmingumas, palyginti su monoterapija fluoksetinu ir olanzapinu. Visi trys variantai efektyviai mažino RTAS turinčiųjų disforiją ir impulsyvią agresiją. Tačiau olanzapino ir fluoksetino derinys ir monoterapija olanzapinu buvo pranašesnė už fluoksetino monoterapiją (Zanarini ir kt., 2004c). Tik vieno tyrimo metu buvo tiriamas fluoksetino veiksmingumas, papildant juo efektyvų psichosocialinį gydymą (dialektinė elgesio terapija), bet nenustatyta jokio papildomo pridėto vaisto veiksmingumo (Simpson ir kt., 2004). Placebo grupėje pastebėtas smarkus depresijos ir, gydytojų vertinimu, bendro funkcionavimo pagerėjimas, tuo tarpu fluoksetino grupėje didesnių pokyčių pagal joki rodiklį nepastebėta. Kadangi šio tyrimo buvo maža imtis, tik 20 subjektų, reikia manyti, kad gauti įrodymai nepakankami. Todėl, norint įvertinti galimus

2 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai su antidepresantais esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Montgomery ir Montgomery (1982, 1983), <i>J. Affect. Disord., Br. J. Clin. Pharmacol.</i>	Pacientai, kuriems pasikartoja suicidinio elgesio epizodai n=58 (iš jų n=30 su RTAS ¹)	AAKT ² 6 mėn.	Mianserinas vs placebo	Nebuvo geresnio poveikio, palyginti su placebo, mažinant suicidinį elgesį
Cowdry ir Gardner (1988), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	RTAS n=16 – šiuo metu neserga didžiąja depresija	Atsitiktinės atrankos kryžminis tyrimas; po pirmos fazės 1 sav. palaipsniui mažinant dozę + 1 sav. be vaistų; kiekvienas tyrimas 6 sav.	1. fazė: placebo vs alprazolamas vs karbamazepinas 2. fazė: trifluoperazinas vs tranilciprominas (nMAOI ³)	Gydytojai nurodė bendrą reikšmingą pagerėjimą vartojusiems tranilciprominą ir karbamazepiną, pacientai – tik vartojusieji tranilciprominą; nekontroliuojamas elgesys sumažėjo vartojant karbamazepiną, padidėjo vartojant alprazolamą
Soloff ir kt. (1989), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS n=90, nėra bipolinio sutrikimo	5 sav. trukmės AAKT, palyginamasis vaistas haloperidolis (4–16 mg/p.)	Amitriptilinas (TCA ⁴) 100–175 mg/p. vs haloperidolis 4–16 mg/p.	Reikšmingas visų depresijos simptomų susilpnėjimas ir priešiškumo sumažėjimas; mažai pasitraukė iš tyrimo
Soloff ir kt., Corneluis ir kt. (1993), <i>Arch. Gen. Psychiatry, Am. J. Psychiatry</i>	RTAS n=108 ūminėje fazėje, n=54 besitęsiant fazei, įskaitant kartu pasireiškiančių depresijos sutrikimą	AAKT 5 sav., po to sekė 16 sav. tęstinis gydymas, palyginamasis vaistas haloperidolis (1–6 mg/p.)	Fenelzinas (nMAOI) 15–90 mg/p. vs haloperidolis	Fenelzinas geriau nei placebo ir haloperidolis veikė depresiją, nerimą, pyktį, priešiškumą, labai nedidelis poveikis tęstinio gydymo laikotarpiu irzlumui ir depresijai; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo visoje grupėje
Salzmann ir kt. (1995), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS n=22, būklė nuo vidutinės iki sunkios (be savęs žalojančio elgesio), be gretutinių ligų I ašyje	AAKT 13 sav.	Fluoksetinas (SSRI ⁵) 20–60 mg/p. vs placebo	Reikšmingas pagerėjimas gydant pyktį, nerimą ir depresiją; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo visoje grupėje
Coccaro ir Kavoussi (1997), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	Asmenybės sutrikimai su impulsyviu, agresyviu elgesiu (n=40), 33 proc. su RTAS	AAKT 12 sav.	Fluoksetinas (SSRI) 20–60 mg/p. vs placebo	Reikšmingas verbalinės ir impulsyvios agresijos ir irzlumo sumažėjimas, jokio poveikio savo agresijos suvokimui, bendro funkcionavimo pagerėjimas; daug pasitraukė iš tyrimo ir fluoksetino, ir placebo grupėse
Rinne ir kt. (2002), <i>Am. J. Psychiatry</i>	RTAS n=38 (moterys), būklė nuo vidutinės iki sunkios, dauguma su unipoline nuotaikų kaita ir nerimo sutrikimu, sergančios bipoliniu sutrikimu neįtrauktos	AAKT 6 sav., pusiau kryžminis 6 sav., po to 12 sav. atviras tyrimas	Fluvoksaminas (SSRI) 150–250 mg/p. vs placebo	Reikšmingas greitos nuotaikų kaitos sumažėjimas, bet jokios įtakos agresyvumui ir impulsyvumui; mažai pasitraukė iš tyrimo
Simpson ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS n=25 (moterys), sergančios bipoliniu sutrikimu neįtrauktos	AAKT 10–11 sav. DET ⁶ + fluoksetinas vs DET + placebo	Fluoksetinas (SSRI) 40 mg/p. vs placebo	Duomenys iš n=20 baigusiųjų tyrimą. Prie DET pridėjus fluoksetino nepagerėjo bendras funkcionavimas, nesumažėjo nerimas, disociacinis elgesys ir depresija; mažai pasitraukė iš tyrimo
Zanarini ir kt. (2004c), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS n=45 (moterys), sergančios didžiąja depresija ir bipoliniu sutrikimu neįtrauktos	8 sav. trukmės AAKT, palyginamieji vaistai: olanzapinas 2,5 mg/p., olanzapinas + fluoksetinas	Fluoksetinas (SSRI) 15 mg/p. (vidutinė), palyginamasis vaistas olanzapinas 3,3 mg/p. (vidutinė), olanzapinas + fluoksetinas	Vienas olanzapinas ir olanzapinas kartu su fluoksetinu veikė geriau mažinant impulsyvią agresiją ir depresiją, negu vienas fluoksetinas; mažai pasitraukė iš tyrimo

¹Ribinio tipo asmenybės sutrikimas; ²atsitiktinės atrankos kontroliuojamas tyrimas; ³negrįžtami monoaminooksidazės inhibitoriai; ⁴tricitikliai antidepresantai; ⁵selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai; ⁶dialektinė elgesio terapija.

Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x< 50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

privalumus antidepresantais papildant psichoterapinį gydymą, reikia tolimesnių tyrimų. Yra atliktas ir kitas 32-jų RTAS bei gretutine didžiąja depresija sergančių pacientų kombinuotos terapijos tyrimas. Gydymas psichoterapijos ir fluoksetino deriniu buvo efektyvesnis ne tik gydant didžiąją depresiją, bet ir pagerino kai kuriuos gyvenimo kokybės bei tarpasmeninio funkcionavimo aspektus (Bellino ir kt., 2006b).

Atvirų RTAS tyrimų duomenys turi būti interpretuojami atsargiai, nes jų metu dažnai būna aukšti atsako į placebo rodikliai (Salzmann ir kt., 1995; Lieb ir kt., 2004). Kalbant

apie antidepresantų atvirus tyrimus ir atvejų analizes, yra atlikti keturi SSRI tyrimai (du su fluoksetinu (Norden ir kt., 1989; Markovitz ir kt., 1991) ir vienas su venlafaksinu (Markovitz ir kt., 1995)). Atliekant visus tyrimus, kuriuose dalyvavo 1245 pacientai, nustatytas reikšmingas bendros psichopatologijos sumažėjimas, be to, dviejuose iš jų pranešama apie sumažėjusį save žalojančių elgesį. Be to, atliktas vienas kontroliuojamas, bet ne atsitiktinių imčių RTAS tyrimas, kurio metu buvo vertinamas negrįžtamo poveikio MAOI fenelzino efektyvumas, palyginti su imipraminu (Parsons ir kt., 1989). Buvo nustatyta,

kad fenelzinas pranašesnis už placebo ir gydymą tricikliais antidepresantais.

Apskritai tenka pripažinti, kad duomenų bazė nėra pakankama, imčių dydžiai maži, kartu gauti įrodymai apie triciklį antidepresantą amitriptiliną, negrįžtamo veikimo MAOI fenelziną ir SSRI fluoksetiną bei fluvoksaminą tesiekia C lygį. Tačiau amitriptilinas ir fenelzinas buvo tiriami tik vieno iš atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo metu, tuo tarpu su SSRI buvo atlikti 6 tokie tyrimai. Taigi, reliatyviai vertinant, efektyvumo įrodymai, gauti tiriant naujesnės kartos antidepresantus, yra geriausi, nes stebėjimo trukmė buvo ilgesnė (14 sav.), nors imtys neviršijo 50 subjektų. Be to, pirmosios ribinio tipo asmenybės sutrikimų AIKT metaanalizės duomenys leidžia teigti, kad antidepresantai teigiamai veikia afektų nestabilumą (Nosé ir kt., 2006).

2.2.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Praktiškai nėra pranešimų apie jokių palyginamuosius antidepresantų tyrimus, išskyrus vieną mažą placebo kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo vertinamas fenelzino efektyvumas, palyginti su imipraminu ir placebo (daugumos dalyvių būklė neatitiko visų RTAS kriterijų) (Parsons ir kt., 1989). Tai reiškia, kad nėra galimybės pateikti kokio nors patikimo apibendrinimo, ar antidepresantų klasės pagal savo efektyvumą yra lygios. Tuo atveju, kai negaunama atsako į pirmąjį SSRI, nėra žinoma, ar padės kitas preparatas, bet pacientui gali būti paskirta kitokio veikimo mechanizmo antidepresanto ar kito SSRI. Negrįžtamo veikimo MAOI nėra laikomi pirmos eilės vaistais dėl nepageidaujamų poveikių (potencialiai fatališkos hipertenzinės krizės rizikos; serotonerginio sindromo, kai vartojamas tiramino turintis maistas; dėl toksiškumo, kai, mėginant žudyti, viršijama dozė), nors jų efektyvumo įrodymų pateikiama su didžiausiu pacientų skaičiumi atliktame AAKT (Soloff ir kt., 1993). Jie, laikantis visų atsargumo priemonių, dalinai skiriami pacientams, kurie blogai bendradarbiauja ir pasižymi dideliu impulsyvumu.

Nepageidaujami poveikiai priklauso nuo antidepresantų klasės ir labai skiriasi. Parenkant vaistus RTAS gydyti, gydytojams reikia atsižvelgti, kad tokie pacientai daug dažniau kenčia dėl nutukimo, hipertenzijos ir diabeto (Frankenburg ir Zanarini, 2004). Būtina atsižvelgti ir į TCA nepageidaujamus anticholinerginius/antimuskarininius poveikius. Dėl ilgos RTAS turinčių pacientų gydymo trukmės jie gali nutraukti gydymą dėl šalutinio poveikio (Lieb ir kt., 2004). Pacientams, kurie linkę į suicidinius grasinimus ar bando žudyti, gydytojai laiko SSRI pirmos eilės vaistais, nes kiti gali veikti toksiškai, kai perdozuojama.

2.3 Gydymas neuroleptikais (3 lentelė)

2.3.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

Neuroleptikai gali būti veiksmingi, gydant kognityvinius suvokimo sutrikimus. Be to, esama įrodymų, kad atipiniai antros kartos antipsichoziniai vaistai taip pat gali turėti stabilizuojamąjį poveikį nuotakai ir nerimui, greičiausiai dėl jų antagonistinio poveikio 5-HT_{2a} receptoriams (pvz., aripiprazolis, klozapinas, olanzapinas, risperidonas, ziprazidonas), taip pat jie gali nuslopinti impulsyvumą ir agresiją. Paskelbti AAKT, kuriuose buvo tiriamas klasikinių neuroleptikų haloperidolio ir flupentiksolio, bei atipinių neuroleptikų, tokių kaip olanzapinas ir aripiprazolis, poveikis RTAS turintiems pacientams. Neuroleptikų efektyvumui

nustatyti buvo naudojami metodai, kurie įvertino platų psichopatologijos simptomų spektrą (angl. *Hopkins Symptom Checklist*, SCL-90), tarp jų psichozės simptomus, paranoidines idėjas, pyktį/priešišumą ir tarpasmeninių santykių nestabilumą/jautrumą. Taip pat dažnai buvo naudojamos GAF skalės duomenimis. Be to, buvo vertinami ir specifiniai psichopatologijos simptomai, naudojant skales pykčiui ir agresijai (STAXI, AIAQ (angl. *Assault Questionnaire*, OAS)), depresijai (BDI, HAM-D-17, Montgomery-Asberg depresijos (angl. *Montgomery-Asberg depression rating scale*, MADRS), o kartais ir disociacijos (DES) simptomams vertinti. Kliniškai sunkiausių RTAS simptomų save žalojančio ir kitokio sau kenkiančio elgesio pakitimai buvo tiriami tik vieno tyrimo metu (Soler ir kt., 2005).

Norint patikrinti neuroleptikų efektyvumą, gydant RTAS, buvo atlikti 9 tyrimai (3 lentelė). Keturiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose buvo tiriami klasikiniai neuroleptikai: tioridazinas (1 tyrimas), haloperidolis (2 tyrimai) ir trifluoperazinas (1 tyrimas) (Goldberg ir kt., 1986; Cowdry ir Gardner, 1988; Soloff ir kt., 1989; Cornelius ir kt., 1993; Soloff ir kt., 1993). Penkiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose buvo tiriami atipiniai neuroleptikai: olanzapinas (4 tyrimai) ir aripiprazolis (1 tyrimas) (Zanarini ir Frankenburg, 2001, 2004c; Bogenschutz ir Nurnberg, 2004; Soler ir kt., 2005; Nickel ir kt., 2006, 2007). Kalbant apie haloperidolį, tik Soloff su kolegomis atliktame pirmame tyrime buvo pastebėtas į psichozę panašių simptomų susilpnėjimas, nors, vėliau tyrimą pakartojus su panašaus dydžio imtimi, buvo pastebėtas veiksmingumas tik mažinant irzlumą/dirglumą. Pranešama, kad tioridazinas mažino paranoją, tačiau atliekant tyrimą nebuvo numatyta vertinti paranojos ir kitų į psichozę panašių simptomų. Taigi klasikiniai neuroleptikai nebuvo nuosekliai tiriami, vertinant poveikį į psichozę panašioms simptomams. Tik vieno trifluoperazino tyrimo, kurį atliko Cowdry ir Gardner (1988), metu nustatytas afektinių simptomų sumažėjimas. Be to, trumpalaikiai haloperidolio poveikiai neišliko atviro 11 savaičių stebėjimo metu (Soloff ir kt., 1993).

Atipiniai neuroleptikai pasižymėjo nekintamu poveikiu kognityviniams-suvokimo sutrikimams, pykčiui ir impulsyvumui. Dviejų tyrimų metu nepavyko įrodyti, kad sumažėjo depresija ir nerimas, o viename nepastebėta dar ir poveikio agresyviam elgesiui. Visų tyrimų, tiek vartojant klasikinius, tiek atipinius neuroleptikus, rezultatai dar suprastėjo dėl palikusiuoju tyrimus pacientų (vertinant skaičiais nuo vidutinių iki didelių).

Gydant ilgai (>8 sav.) iš dalies buvo dideli gydymą nutraukusiųjų skaičiai, o tai savo ruožtu neleido mokslininkams nustatyti, ar atipinių antipsichotikų poveikis buvo nuolatinis/ilgalaikis, ar jis silpnėjo/stiprėjo laikui bėgant. Atrodo, kad pirmos ir antros kartos neuroleptikai buvo veiksmingi vartojant mažesnėmis nei gydant šizofreniją dozėmis (3 lentelė), tačiau nebuvo atliekama tyrimų, kurie siektų nustatyti optimalią vaisto dozę gydant RTAS.

Be AAKT, buvo atlikta ir 10 atipinių neuroleptikų atvirų tyrimų: trys tyrė klozapiną (Frankenburg ir Zanarini, 1993; Benedetti ir kt., 1998; Chengappa ir kt., 1999), keturi – kvetiapiną (Gruetter ir Friege, 2005; Villeneuve ir Lemelin, 2005; Bellino ir kt., 2006a; Perrella ir kt., 2007), vienas – olanzapiną (Schulz ir kt., 1999), vienas – risperidoną (Rocca ir kt., 2002) ir vienas – ziprazidoną (Pascual ir kt., 2004).

3 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai gydant neuroleptikais ribinio tipo asmenybės sutrikimą

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Goldberg ir kt. (1986), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=40, RTAS – n=17, šizoidinio tipo asmenybės sutrikimas – n=13, gretutinės ligos – n=20	AAKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Tioridazinas (TN ¹) 5–40 mg/p.; 8,7 mg/p. (vidutinė) vs placebo	Grupės duomenys: reikšmingai sumažėjo paranoja, psichoze, kaip ir obsesijos ir kompulsijos, jokio poveikio depresijai, pykčiui, priešiškumui; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo
Cowdry ir Gardner (1988), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	RTAS – n=16, visiems buvo nekontroliuojamas elgesys	AAKT trukmė daugiau nei 5 sav.	Trifluoperazinas (TN) 7,8 mg/p. (vidutinė), vs placebo, vs tranilciprominas	Palyginti su placebo, reikšmingas elgesio kontrolės pagerėjimas, sumažėjęs nerimas ir depresija, bendras funkcionavimas nepagerėjo
Soloff ir kt. (1989), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS – n=90, stacionaro ligoniai	AAKT trukmė daugiau nei 5 sav. palyginamasis vaistas amitriptilinas	Haloperidolis (TN) 4–16 mg/p., amitriptilinas – 100–175 mg/p.	Reikšmingas bendro funkcionavimo, depresijos, priešiškumo, šizoidinio tipo ir impulsyvumo simptomų susilpnėjimas, palyginti su placebo; mažai pasitraukė iš tyrimo
Soloff ir kt. (1993), Cornelius ir kt. (1993), <i>Arch. Gen. Psychiatry, Am. J. Psychiatry</i>	RTAS – n=108, įtraukta gretutinė depresija	AAKT trukmė įtraukiant placebo daugiau nei 5 sav., tęstinio tyrimo trukmė – 16 sav., palyginamasis vaistas – fenelzinas (60 mg/p. vidutinė)	Haloperidolis (TN) 4 mg/p. (vidutinė), vs fenelzinas	Haloperidolis prasčiau nei fenelzinas ir placebo veikė depresiją, nerimą, pyktį, priešiškumą, sumažėjo tik irzlumas ūminėje ir tęstinio tyrimo fazėje; 64 proc. pasitraukė iš tyrimo haloperidolio grupėje per 16 sav.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo visoje grupėje
Zanarini ir Frankenburg (2001), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS – n=28 (moterys), nesergančios gretutine depresija, bipoliniu sutrikimu ar šizofrenija	AAKT trukmė daugiau nei 24 sav.	Olanzapinas (AN ²) 5,3±3,4 mg/p., vs placebo	Reikšmingas nerimo, pykčio, impulsyvumo, paranojos ir visuomeninio jautrumo sumažėjimas, jokio poveikio depresijai; daug pasitraukė iš tyrimo abiejose grupėse
Bogenschutz ir Numberg (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS – n=40 (moterys), nesergančios depresija, bipoliniu sutrikimu ar psichoze	AAKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Olanzapinas (AN) 6,9 mg/p. (vidutinė), vs placebo	Reikšmingas susilpnėjimas bendros RTAS psichopatologijos (pagerėjimo dydis =0,77) su reikšmingu poveikiu pykčiui, bet ne psichozei kaip simptomui (pagal balus), jokio poveikio depresijai, nerimui ir agresyviai elgesiui; daug pasitraukusių iš tyrimo olanzapino grupėje, vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo placebo grupėje
Zanarini ir Frankenburg (2004c), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS – n=45 (moterys), nesergančios gretutine depresija, bipoliniu sutrikimu ar šizofrenija	AAKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Olanzapinas (AN) 3,3 mg/p. (vidutinė dozė), palyginamieji vaistai: fluoksetinas – 15 mg/p. (vidutinė dozė), olanzapinas + fluoksetinas	Vienas olanzapinas ir olanzapinas kartu su fluoksetinu parodė, kad geriau veikia impulsyvią agresiją ir depresiją, palyginti su vienu fluoksetinu; mažai pasitraukė iš tyrimo
Soler ir kt. (2005), <i>Am. J. Psychiatry</i>	RTAS – n=60 (moterys), kurioms nėra nestabilių sutrikimų I ašyje	AAKT trukmė daugiau nei 12 sav.	DET + olanzapinas (AN) 8,83 mg/p. (vidutinė dozė) – vs DET + placebo	Reikšmingai pagerino poveikį slopinant depresiją, nerimą, impulsyvią agresiją; reikšmingo poveikio tendencija mažinant save žalojančių elgesį; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo abiejose grupėse
Nickel ir kt. (2006, 2007), <i>Am. J. Psychiatry, Psychopharmacology</i>	RTAS – n=57, ūminė fazė, n=52 tęstinio tyrimo fazė, daug gretutinių ligų, bet ne šizofrenija	AAKT, virš 8 sav. trukmės – ūminė fazė ir po to – 18 mėn. trukmės tęstinis tyrimas	Aripiprazolis (AN) 15 mg/p., vs placebo	Reikšmingas poveikis depresijai, nerimui, pykčiui, agresyvumui, paranojai ir bendram funkcionavimui ūminėje ir tęstinio tyrimo fazėje; ūminėje fazėje niekas nepasitraukė iš tyrimo

¹Tipiniai neuroleptikai; ²atipiniai neuroleptikai.

Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x<50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

Daugumos tyrimų imtys buvo labai nedidelės, nuo 9 iki 15 pacientų, tik Perrella ir kt. į savo tyrimą įtraukė 29 poliklinikos pacientus. Viena atvirame flupentiksolio tyrime dalyvavo 45 pacientai. Pranešama, kad visų tyrimų metu psichopatologiniai simptomai sumažėjo, labiausiai depresija, impulsyvumas, pyktis, agresija ir psichozės simptomai.

Nors duomenys apie neuroleptikų efektyvumą buvo gauti ištyrus didesnes pacientų imtis nei atliekant tyrimus su antidepresantais, duomenų bazė tebelieka ganėtinai maža. Atipinių neuroleptikų efektyvumas įprastai pagrindžiamas pakankamai tyrimais pagrįstais įrodymais (B lygis). Pirmieji

įrodymai apie skirto gydymo papildymą neuroleptikais pateikti Soler ir kt. (2005) atliktame tyrime. Jo metu dialektinė-elgesio terapija buvo papildyta olanzapinu ir pastebėtas poveikis depresijai, nerimui ir impulsyviai-agresyviai elgesiui. Tačiau patikimų šio poveikio svarbos paaiškinimų duomenų bazėse nėra.

2.3.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Iš atipinių neuroleptikų, iki šiol geriausiai ištirtas yra olanzapinas. Tačiau poveikių skirtumai negali būti įvertinti, nes iki šios dienos nėra atlikta jokių palyginamųjų atipinių neuroleptikų efektyvumo, gydant RTAS, tyrimų. Tačiau gerokai

seniau yra atliktas klasikinių neuroleptikų haloperidolio ir tiotikseno palyginamasis tyrimas (Serban ir Siegel, 1984). Vėliau buvo atliekami tyrimai, kuriuose antipsichoziniai preparatai palyginti su kitais vaistais, pvz., haloperidolis su negrįžtamo veikimo MAOI fenelzinu (Soloff ir kt., 1993) ir TCA amitriptilinu (Soloff ir kt., 1989). Amitriptilino rezultatai buvo palankesni tik gydant depresiją, o fenelzino poveikis buvo geresnis ir gydant RTAS psichopatologiją. Pagal dvigubai aklo kryžminio tyrimo, kurio metu buvo lyginami alprazolamas, karbamazepinas, trifluoperazinas ir placebo, duomenis, pacientų vertinimu, jų savijauta, palyginti su placebo, pagerėjo gydant tranilciprominu; gydytojų vertinimu, pagerėjimas pastebėtas gydant tranilciprominu ir karbamazepinu; o tiems, kurie buvo gydomi alprazolamu, pasunkėjo savikontrolės problemos (Cowdry ir Gardner, 1988). Taip pat buvo tiriamas olanzapino monoterapijos, olanzapino ir fluoksetino derinio ir fluoksetino monoterapijos efektyvumas. Nustatyta, kad gydymas olanzapino monoterapija ir derinyje su fluoksetinu yra veiksmingesnis nei fluoksetino monoterapija.

Klasikinių neuroleptikų vartojimas ribojamas ne tik dėl abejotinių efektyvumo įrodymų, bet ir dėl dažnai pasitaikančių šalutinių ekstrapiramidinių poveikių, kurie ne tik atstumia pacientus, bet gali sukelti ir rimtą negalią, tokią kaip vėlyvoji diskinezija. Todėl RTAS sukeliams kognityviniams-suvokimo simptomams gydyti pirmos eilės vaistais laikomi atipiniai neuroleptikai. Taip pat visi tyrimai patvirtina, kad jie stabiliai slopina pyktį ir impulsyvumą; vienas tyrimų nustatė, kad olanzapinas (bei olanzapino ir fluoksetino derinys) geriau gydo impulsyvią agresiją nei vien tik fluoksetinas (Zanarini ir kt., 2004c). Reikia atlikti daugiau tyrimų, norint įsitikinti, ar atipiniai neuroleptikai geriau už SSRI kaip pirmos eilės vaistai tinkami agresijai ir impulsyvumui mažinti. Priešingai nei rezultatai, rodantys stabilų poveikį kognityviniams sutrikimams ir impulsyvumui, duomenys apie poveikį RTAS metu esantiems afekciniams sutrikimams priešaringi.

Nors atipinių neuroleptikų šalutinio poveikio profilis yra geresnis nei klasikinių, vis dėlto ir jie sukelia reikšmingus nepageidaujamus poveikius. Visų olanzapino tyrimų metu nustatyta, kad jis smarkiai padidina svorį, nuo 2,7 iki 3,7 kg per 12 sav. Kadangi 29–53 proc. RTAS sergančiųjų pasireiškia (praktiškai visą gyvenimą) mitybos sutrikimai (dažniausiai bulimia nervosa) (Lieb ir kt., 2004) ir didžiausioji dalis kenčia dėl antsvorio (Frankenburg ir Zanarini, 2006), svorio didinimas turi būti laikomas rimtu vaisto trūkumu. Be to, gerai žinoma, kad svoris, gliukozė ir cholesterolis turi ilgalaikį poveikį žmogaus širdies ir kraujagyslių sistemos būklei. Tačiau neatrodo, kad smarkus svorio padidėjimas būtų pagrindinis nepageidaujamas atipinių neuroleptikų poveikis šioje populiacijoje, kadangi, RTAS sergančiuosius gydant aripiprazoliu, svoris išlieka stabilus (Nickel ir kt., 2006).

2.4 Gydymas nuotaikos stabilizatoriais (4 lentelė)

2.4.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

Pastaraisiais metais buvo atlikta nemažai AIKT, siekiant iširti visos eilės nuotaikos stabilizatorių efektyvumą gydant RTAS: karbamazepino (De la Fuente ir Lotstra, 1994), divalproekso (Hollander ir kt., 2001, 2003, 2005; Frankenburg ir Zanarini, 2002), topiramato (Nickel ir kt., 2004, 2005; Loew ir kt., 2006) ir lamotrigino (Tritt, 2005). Vienintelis mažas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas karbamazepino

poveikis psichopatologijai, nenustatė jokių teigiamų poveikių. Tačiau tyrime dalyvavo tik 20 asmenų, todėl jį galima laikyti nepakankamai svariu. Nors gydant ribinio tipo asmenybės sutrikimą (RTAS), patikimų duomenų apie divalproekso veiksmingumą nėra, tačiau sergantiesiems ir gretutiniu bipoliniu II tipo sutrikimu vieno nedidelio tyrimo metu poveikis pastebėtas (Frankenburg ir Zanarini, 2002) (C lygis). Papildomai atlikus vieną AIKT su pakankamai didele tiriamųjų imtimi, nustatyta, kad divalproeksas tinkamas agresyvumui, impulsyvumui ir depresijai mažinti esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui ir kitiems B grupės sutrikimams (Hollander, 2003, 2005) (C lygis). Papildomai buvo nustatyta (įvertinus pagal STAXI (matuojama pyktis ir agresija), kad lamotriginas ir topiramatas mažina pyktį ir reakcijos agresiją asmenims, kuriems diagnozuotas RTAS (Nickel ir kt., 2004, 2005). Trys AIKT patvirtino, kad topiramatas veiksmingas ne tik moterims, bet ir vyrams, kuriems pasireiškia RTAS, nors dalyvavo per 50 pacientų tik viename tyrime (C lygis). Kiti būdingi RTAS psichopatologiniai simptomai šių tyrimų metu nebuvo vertinami. Kalbant apie litį, 1990 m. buvo atliktas vienas kontroliuojamas tyrimas, kuris jo veiksmingumo neįrodė; nors ši empirinė bazė nepakankama ličio tinkamumo šios grupės pacientų gydymui įvertinti, jis yra pernelyg toksiškas, kad būtų galima plačiau vartoti RTAS gydyti (Links ir kt., 1990).

Be AIKT, dar buvo atlikti trys atviri tyrimai, vertinę divalproekso veiksmingumą gydant RTAS. Nors Stein ir kt. (11 pacientų; 1995), tyrė natrio divalproeksą, ir Simeon ir kt. (13 pacientų; 2007), tyrė ilgai veikiančią divalproeksą, pranešė apie reikšmingą irzlumo, agresyvumo sumažėjimą ir bendrų psichopatologinių simptomų palengvėjimą, tačiau, vertinant kitus RTAS simptomus, jokių pakeitimų nepastebėta. Wilcox ir kt. (1995), ištyręs poveikį 30 RTAS varginamų pacientų, pranešė apie tai, kad, be bendrų psichopatologinių simptomų sumažėjimo, didžiausias poveikis buvo nerimui ir depresijai. Atliekant atvirą okskarbazepino tyrimą su 17 poliklinikos pacientų, kuriems nustatyta RTAS diagnozė, pastebėta, kad vaistas mažina afekcinį nestabilumą, impulsyvumą ir pykčio protrūkius.

2.4.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Iki šiol yra paskelbtas tik vienas palyginamasis atsitiktinių imčių kryžminis Cowdry ir Gardner (žr. 2.3.2) karbamazepino tyrimas. Apskritai duomenys apie nuotaikos stabilizatorių efektyvumą gydant RTAS teigia, kad jie padeda kontroliuoti elgesio sutrikimus labai impulsyviems asmenims. Tačiau būtina išsamiau išnagrinėti jų poveikį dirglumui ir impulsyviai agresijai, esant B grupės asmenybės sutrikimams. Palyginti su divalproeksu, topiramatas pranašesnis, o lamotrigino efektyvumas turėtų būti geriau iširtas atliekant tinkamai parengtus tyrimus. Turimi įrodymai leidžia teigti, kad nuotaikos stabilizatoriai gali būti efektyvesni, gydant impulsyvią, agresyvią elgesį nei stabilizuojant nuotaiką (Paris, 2005). Kadangi daugumoje tyrimų buvo nustatomas tik poveikis pykčiui ir reakcinei agresijai, trūksta patikimų duomenų apie poveikį afekciniam nestabilumui. Taip pat nuotaikos stabilizatoriai teigiamai veikė pasireiškiant gretutiniams bipoliniams I ir II tipo sutrikimams, pasitaikantiems 10–25 proc. pacientų, kuriems nustatoma RTAS diagnozė (Gunderson ir kt., 2006), nors ryšiui tarp šių sutrikimų nustatyti reikalingi tolimesni tyrimai.

4 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami tyrimai su nuotaikos stabilizatoriais, esant ribinio tipo smenybės sutrikimui (RTAS)

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Cowdry ir Gardner (1988), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	RTAS, n=16 – šiuo metu neserga didžiąja depresija	Atsitiktinės atrankos kryžminis tyrimas; kiekvienas tyrimas – 6 sav.	1. fazė: placebo vs alprazolamas vs karbamazepinas 2. fazė: trifluoperazinas vs tranilciprominas	Gydytojai nurodė bendrą reikšmingą būklės pagerėjimą vartojusiems tranilciprominą ir karbamazepiną, pacientai – tik vartojusieji tranilciprominą; nekontroliuojamas elgesys sumažėjo vartojant karbamazepino, padidėjo vartojant alprazolamo
De la Fuente ir Lotstra (1994), <i>Eur. Neuropsychopharmacol.</i>	RTAS, n=20, jokių gretutinių susirgimų	AIKT trukmė daugiau nei 4,5 sav.	Karbamazepinas 6,44–7,07 mg/ml (vidutinė konc. plazmoje) vs placebo	Jokio efekto
Hollander ir kt. (2001), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS, n=21, sergantieji psichoze, didžiąja depresija ir tie, kuriems yra bipolinių sutrikimų, neįtraukti	AIKT trukmė daugiau nei 10 sav.	Natrio valproatas 80 mg/ml (konc. plazmoje) vs placebo	Jokio reikšmingo poveikio grupei; bet agresija ir depresija sumažėjo tik gydomiesiems natrio valproatu; mažas skaičius baigusių tyrimą; daug pasitraukė visoje grupėje
Frankenburg ir Zanarini (2002), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS, n=30 (moterys), sergančios gretutiniu bipoliniu II tipo sutrikimu, didžiąja depresija ar kurioms yra hipomanijos sutrikimų, neįtrauktos	AIKT 28 sav.	Natrio valproatas 50–100 mg/ml (konc. plazmoje) vs placebo	Reikšmingas pykčio/priešiškumo, agresijos sumažėjimas, jokio poveikio depresijai; mažas skaičius baigusių tyrimą; daug pasitraukė visoje grupėje
Hollander ir kt. (2003, 2005), <i>Neuropsychopharmacology, Am. J. Psychiatry</i>	RTAS su impulsyvia agresija, n=96 (n=52 RTAS), sergantieji bipoliniu I ir II tipo sutrikimu ir didžiąja depresija neįtraukti	AIKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Natrio valproatas 80–120 mg/ml (konc. plazmoje) vs placebo	Reikšmingas agresijos, irzlumo ir depresijos sumažėjimas, impulsyvesniems rezultatai dar geresni; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo vaisto grupėje, mažai pasitraukė iš tyrimo placebo grupėje
Tritt (2005), <i>J. Psychopharmacology</i>	RTAS, n=27 (moterys), sergančios bipoliniu sutrikimu, didžiąja depresija neįtrauktos	AIKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Lamotriginas titruotas iki 200 mg/p. vs placebo	Reikšmingas visų pykčio (PBBIK ¹) skalių balų sumažėjimas (išskyrus vidinio pykčio); mažai pasitraukė iš tyrimo
Nickel ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	RTAS, n=31 (moterys), sergančios bipoliniu sutrikimu, didžiąja depresija neįtrauktos	AIKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Topiramatas titruotas iki 250 mg/p. vs placebo	Reikšmingas visų pykčio (PBBIK) skalių balų sumažėjimas (išskyrus vidinio pykčio); mažai pasitraukė iš tyrimo
Nickel ir kt. (2005), <i>Biol. Psychiatry</i>	RTAS, n=42 (vyrai), sergantys bipoliniu sutrikimu, didžiąja depresija neįtraukti	AIKT trukmė daugiau nei 8 sav.	Topiramatas titruotas iki 250 mg/p. vs placebo	Reikšmingas visų pykčio (PBBIK) skalių balų sumažėjimas (išskyrus vidinio pykčio); niekas nepasitraukė iš tyrimo
Loew ir kt. (2006), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	RTAS, n=56 (moterys), kurioms pasireiškia nuotaikos sutrikimai, neišskirtos	AIKT trukmė – daugiau nei 10 sav.	Topiramatas titruotas iki 200 mg/p. vs placebo	Reikšmingas lėtinio nuovargio, nerimo, priešiškumo, patulinio susirūpinimo ir bendro funkcionavimo SS – 90 skalių balų sumažėjimas; mažai pasitraukė iš tyrimo

¹Pykčio būsenos bruožų išreiškimo klausimynas (angl. *The State-Trait Anger Expression Inventory*); ²Simptomų sąrašas – 90. Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutinis skaičius pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x< 50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

Būtinybė palaipsniui didinti dozę (naujos kartos nuotaikos stabilizatoriams trukmė – iki 6 sav.), kol pasiekiamas terapinė koncentracija, sunkina bendradarbiavimą ir riboja platesnį jų taikymą RTAS gydyti. Taip pat būtina įvertinti nuotaikos stabilizatorių šalutinius poveikius, ypač perdozavimo grėsmę. Preparatų nepageidaujamas veikimas skiriasi. Divalproeksas gali sukelti svorio padidėjimą, tremorą, plaukų slinkimą, kepenų funkcijos sutrikimą, alergines reakcijas ir slopinti kraujo ląstelių proliferaciją. Vartojant topiramato, dažniausiai pasitaiko galvos svaigimas, nuovargis, mieguistumas, kognityviniai sutrikimai, apetito sumažėjimas, svorio

kritimas ir parestzijos (Nickel ir kt., 2004, 2005). Galimas kognityvinių funkcijų pablogėjimas riboja ilgalaikio nuotaikos stabilizatorių vartojimo galimybę, nors nė vienas tyrimo dalyvis nepasitraukė dėl šalutinių poveikių. Tačiau pacientai gali toleruoti nepageidaujamus poveikius, net ir kognityvinių funkcijų blogėjimą, norėdami netekti svorio. Švelnūs šalutiniai efektai pastebėti Tritt ir kt. (2005) lamotrigino tyrimo metu – nedidelis išbėrimas, galvos svaigimas ir skausmai, pykinimas. Tačiau didesnių klinikinių tyrimų metu pastebėti rimtesni nepageidaujami poveikiai – sunkios alerginės reakcijos, judesių ir regos sutrikimai.

2.5 Kitos farmakologinio gydymo galimybės

2.5.1 Klasifikavimas ir efektyvumas.

RTAS gydyti skiriami ir kiti farmakologiniai preparatai. Zanarini ir Frankenburg (2003) 8 sav. AIKT (dalyvavo 30 savanorių moterų, su RTAS) tyrė omega-3 riebalų rūgščių efektyvumą, skirdami 1 g/p. Palyginti su kontroline grupe, omega-3 riebalų rūgštims gydytoms pacientėms depresija ir agresija, vertinant pagal Modifikuotą Overt agresijos skalę (angl. *Modified Overt Aggression Scale*), sumažėjo labiau. Agresiją mažinantis poveikis RTAS varginamiems pacientams nurodomas dviejuose dvigubai akluose AIKT (Hamazaki ir kt., 1996, 2002). Kadangi atskiras tyrimas nepateikia pakankamai įrodymų, kad omega-3 riebalų rūgštis būtų galima rekomenduoti kaip agresiją mažinantį preparatą (D lygis), ateityje reikėtų atlikti daugiau kontroliuojamų tyrimų. Omega-3 riebalų rūgščių poveikis gali būti paremtas proteinkinazės C slopinimu, panašiai, kaip ir nuotaikos stabilizatorių, tokių kaip litis ir valproinė rūgštis (Peet ir Stokes, 2005). Esant gretutiniam dėmesio deficito/hiperaktyvumo sutrikimui, kuris gali smarkinti impulsyvią elgseną, esant RTAS, galima skirti metilfenidatą ar atomoksetiną. Reikia tolimesnių tyrimų, siekiant išsiaiškinti, ar psichostimuliatoriai gali slopinti afektinius RTAS simptomus, nes gana sename klinikinio atvejo aprašyme teigiama, kad dvigubai aklu būdu dviem RTAS varginamiems pacientams į veną suleidus metilfenidato, išsivystė disforijos epizodai (Lucas ir kt., 1987).

Sunkūs RTAS simptomai tyrimų metu buvo gydomi ir kitais preparatais. Atviro (atsitiktinių imčių viengubai aklo) tyrimo su 14 moterų, kurioms pasireiškė RTAS, metu buvo nustatytas klonidino disforiją mažinantis poveikis (Philipsen ir kt., 2004) (D lygis). Pranešama, kad opioidų antagonistas naltreksonas mažina disociacijos simptomus RTAS atveju (Bohus ir kt., 1999), tačiau šis pastebėjimas dar nėra patvirtintas atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais (D lygis). Vienas dvigubai aklas tyrimas nenustatė intraveninio naloksono efektyvumo gydant ūmines disforijos ir disociacijos būkles (Philipsen ir kt., 2004).

RTAS gydyti visai nerekomenduojami benzodiazepinai dėl slopinimo, kognityvinio ir motorinio pažeidimo bei galimos neigiamos sąveikos su psichoterapija. Maža to, RTAS varginami pacientai praneša apie paradoksinį, disinhibicinį poveikį (Cowdry ir Gardener, 1988; Moeller, 1992) ir greičiau gali padidinti nei sumažinti sunkių suicidinių bandymų riziką. Taip pat, palyginti su epizodiniais I ašies sutrikimais, gali būti didesnė fizinės ir psichologinės priklausomybės išsivystymo rizika, nes jais gali būti piktnaudžiaujama dažnai išstinkant disforinėms būklėms.

2.6 Psichoterapija

Psichoterapijos efektyvumo tyrimai turi tam tikrų specifinių metodologinių trūkumų, kadangi jų metu netaikomi dvigubai akli ir placebo kontroliuojami metodai. Todėl, lyginant psichoterapinius ir farmakologinius tyrimus, reikia atsižvelgti į šiuos skiriamuosius bruožus. WFSBP rekomendacijų įrodymų klasifikacijos A lygis niekaip negali būti pasiektas, nes reikalingas bent vienas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas. Todėl, siekiant pašalinti skirtumus tarp įrodymų lygių, nuspręsta tas psichoterapijas, kurios šalia kitų išankstinių reikalavimų buvo tiriamos atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu ir lyginamos

su įprastiniu gydymu (kaip psichoterapinių tyrimų aukso standartas), klasifikuoti kaip atitinkančias A lygį.

Dėl aukščiau aprašytų metodologinių apribojimų ir mažo atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, vertinusių psichoterapijos efektyvumą, skaičiaus, empiriniai duomenys apie psichosocialinį RTAS gydymą yra labiau išsibarstę nei apie farmakologinį. Dialektinės elgesio terapijos (DET) veiksmingumas buvo lyginamas su įprastiniu gydymu 6 AIKT bei palygintas su kitomis psichoterapijomis dviejų kitų gerai kontroliuojamų tyrimų metu, daugumos jų trukmė siekė 1 metus (Linehan, 1991/1994, 1999, 2002, 2006; Turner, 2000; Koons ir kt., 2001; Verheul ir kt., 2003; van den Bosch ir kt., 2005). Be to, buvo atlikti dar 6 neatsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, kurių metu DET efektyvumas (taip pat ir stacionaruose) buvo palygintas su įprastiniu gydymu. Stabilus teigiamas poveikis buvo pastebėtas visuose tyrimuose. Jis dalinai pasireiškė tuo, kad sumažėjo save žalojančio elgesio ir suicidinių bandymų skaičius, sutrumpėjo gydymo ligininėje laikas, sumažėjo depresija ir beviltiškumo jausmas, o socialinis funkcionavimas pagerėjo. Esama patikimų DET efektyvumo įrodymų (A lygis) apie jos poveikį mažinant RTAS varginamų pacientų save žalojančią ir suicidinių elgesį pirmaisiais gydymo metais. Van den Bosch ir kt. (2005) pranešė apie ilgalaikį poveikį parasuicidiniams ir impulsyviams elgesiui bei alkoholio vartojimui, praėjus 6 mėn. po DET. Reikia tolimesnių tyrimų, siekiant sukaupti pakankamai informacijos apie ilgalaikį DET veiksmingumą ir kitus psichopatologijos aspektus, ypač apie afektinį nestabilumą ir tarpasmeninių santykių sutrikimus. Be to, iki šiol buvo tiriama tik pirmoji DET programos stadija, kai buvo gydomas parasuicidinis elgesys ir poveikis afektams. Turner (2000) palygino DET ir į klientą orientuotą psichoterapiją. Buvo nustatyta, kad DET pranašesnė gydant impulsyvų ir parasuicidinių elgesį bei depresiją. Taip pat kelios programos (kai kurias galima pavadinti DET ir šeimos terapijos sinteze) buvo sudarytos šeimoms, kurių nariui nustatyta RTAS diagnozė. Preliminarūs duomenys rodo teigiamą poveikį, bet iki šiol nėra atlikta AIKT.

Neseniai, dalyvaujant dideliame pacientų su RTAS skaičiui (n=88), buvo atliktas AIKT, kurio metu palygintas Young sukurtos į schemą fokusuotos terapijos (angl. *schema-focused therapy*) (SFT) ir psichodinaminės psichoterapijos (pvz., į perkėlimą fokusuotos terapijos (angl. *transference-focused therapy*) (TFT)) efektyvumas (Giesen-Bloo ir kt., 2006). 3 gydymo metų pabaigoje įvertinti klinikiniai duomenys parodė, kad būklė pagerėjo abiejose grupėse, nors daug daugiau pacientų, kuriems buvo skirta SFT, pasveiko ar jų būklė labai pagerėjo. Kai kurie SFT veiksmingumo įrodymai gauti kiek anksčiau atliktoje atvejų serijoje (Nordahl ir Nysaeter, 2005). Tai reiškia, kad turimi duomenys atitinka C lygį ir turi būti patikrinti tolimesniuose AIKT. Vertinant empirinių TFT duomenų bazę rezultatai, gauti AIKT, kuriame ši struktūrizuotos psichodinaminės terapijos rūšis buvo lyginama su SFT ir palaikomąja terapija, nurodo visų trijų gydymo metodų efektyvumą per gydymo metus (Clarkin ir kt., 2001) (C lygis).

Esama ir daugiau AIKT tirtų kognityvinių RTAS gydymo metodų, kurie buvo veiksmingesni už įprastą gydymą. Kognityvinės terapijos kryptis, kai naudojama biblioterapija (angl. *Manual assisted cognitive therapy* (MACT)) – tai trumpas individualus gydymo metodas, kuris buvo sukurtas

pacientams, kuriems būdingas parasuicidinis elgesys, gydyti. Jis buvo modifikuotas taip, kad jį būtų galima taikyti gydant RTAS varginamus ir save žalojančius pacientus (Weinberg ir kt., 2006). Nedidelio tyrimo (dalyvavo 15 pacientų su RTAS) duomenys rodo, kad šis gydymo būdas nulėmė daug retesnius ir švelnesnio pobūdžio tikslinius savęs žalojančio elgesio pasireiškimus pabaigus gydymo kursą ir po 6 mėn. stebėjimo laikotarpio; tačiau reikia tolesnių didesnės apimties tyrimų (D lygis). Gydymo papildymas kognityvine elgesio terapija (KET) buvo palyginamas su įprastine terapija, dalyvaujant 106 RTAS varginamiems asmenims (Davidson ir kt., 2006). Per 12 mėn. buvo pasiūlyti 27 gydymo seansai, ir pacientai apsilankė vidutiniškai 16-oje seansų. Įvertinus abu gydymo metodus nustatyta, kad, papildžius gydymą KET, po metų nustatyta, jog sumažėjo streso poveikis, po dvejų – nerimas, pagerėjo mąstymas ir sumažėjo suicidinių bandymų dažnis. Drauge su nekontroliuojamo klinikinio tyrimo (dalyvavo 35 pacientai su RTAS), kurio metu pastebėtas stiprus afektyvių ir ribinio tipo simptomų bei mąstymo sutrikimų sumažėjimas tyrimo pabaigoje ir po 6 mėn. (Brown ir kt., 2004), rezultatai, esami KET efektyvumo tyrimais pagrįsti įrodymai kol kas negausūs (C lygis). Įprastinio gydymo ir papildomos psichodinaminės terapijos palyginimas bendrojoje psichiatrijos praktikoje buvo atliktas Bateman ir Fonagy AIKT (1999, 2001). „Mentalizacija pagrįsta terapija“ (angl. *'Mentalization-based therapy'*) buvo įvertinta dienos stacionare 18 mėn. gydymo pabaigoje ir papildomai praėjus dar 18 mėn. Abu kartus buvo nustatyta, kad sutrumpėjo stacionare praleistas laikas, sumažėjo depresija, nerimas ir apskritai psichopatologinių simptomų sunkumas. Taip pat didelis RTAS pacientų skaičius susilaikė nuo save žalojančio elgesio ir suicidinių bandymų. Nepastebėta veiksmingumo esant specifiniams RTAS simptomams. Duomenys yra gauti tik iš vieno AIKT (D lygis).

Nors ilgalaikiai tyrimai leidžia manyti, kad, laikui bėgant, RTAS simptomai turi polinkį silpnėti, vis dėlto būtini tolimesni tyrimai, norint išsiaiškinti, ar ilgos trukmės psichoterapinis ir farmakologinis gydymas pagreitina šį procesą (Paris, 2005). Atlikus pacientų, kuriems būdingi asmenybės sutrikimai, tyrimų (kur gydymo rezultatai buvo lyginti su natūraliu atsinaujinimu) metaanalizę 1999 m., padaryta išvada, kad psichoterapija turi akivaizdų pranašumą, palyginti su natūralia sutrikimo eiga (Perry ir kt., 1999). Reikia atlikti daugiau panašių tyrimų, kuriuose būtų analizuojami kontroliuojamų tyrimų duomenys.

2.6.1 Farmakoterapijos ir psichoterapijos derinimas

Kaip ir kitų psichikos sutrikimų atvejais, gydant pacientus, kuriems pasireiškia RTAS, farmakoterapija dažnai derinama su psichoterapija. Daugiausiai farmakologinių preparatų efektyvumo AIKT dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikoma ir psichoterapija. Tačiau yra atlikti tik du RTAS tyrimai dėl papildomo farmakologinių preparatų poveikio taikomai psichoterapijai. Nors olanzapinas pasirodė veiksmingas, papildant juo gydymą DET (Soler ir kt., 2005), antidepresanto fluoksetino tyrimo metu tokio poveikio nenustatyta (Simpson ir kt., 2004); tačiau šis tyrimas buvo nepakankamai gerai parengtas. Bellino ir kt. (2006b) (2.2.1 skyrius) tyrimo metu fluoksetino monoterapija buvo lyginama su fluoksetino ir tarpasmeninės terapijos deriniu (tyrime dalyvavo 32 RTAS ir gretutine depresija sergantys pacientai). Kombinuota terapija tik efektyviau mažino depresiją ir gerino kai kuriuos

gyvenimo kokybės aspektus bei tarpasmeninį funkcionavimą. Apskritai įrodymų bazė, kaip ir kada derinti farmakoterapiją ir psichoterapiją, yra gana menka. Siekiant paaiškinti kombinuotą gydymo būdą privalumus, reikia atlikti daugiau pakankamos apimties ir tinkamai suplanuotų tyrimų bei išsiaiškinti abiejų gydymo metodų – psichofarmakoterapijos ir psichoterapijos – biologinių veikimo mechanizmų panašumus ir skirtumus

Įpaciento, kuriam pasireiškia RTAS, psichoterapinį gydymą įtraukiant medikamentą, reikia tiksliai žinoti tokio pasirinkimo tikslus ir įvertinti galimą poveikį bendradarbiavimui bei paties paciento nuomonę. Be to, kadangi tokie pacientai yra neišvengiamai linkę rinktis iš dvejų galimybių, kombinuota terapija jiems sudaro galimybę pasirinkti/kaitaliooti grynai „biologinį“ ir grynai „psichologinį“ požiūrį į sutrikimą, ir, pasinaudojant vienu gydymo metodu, paneigti kitą. Todėl gydytojai turėtų dėti pastangas integruoti abu šiuos gydymo metodus, užbėgant už akių minimai problemai (Koenigsberg, 1991). Medikamentai tikrai gali būti įtraukti į gydymo procesą taip, kad nekludytų pacientui aktyviai dalyvauti terapijos procese.

2.7 Paauglių, kuriems yra ribinio tipo asmenybės sutrikimų, gydymas

Kadangi pirmieji RTAS simptomai paprastai atsiranda ankstyvaisiais ar viduriniais paauglystės metais, o ankstyva jų diagnostika ir gydymas labai svarbus, nes pagerina ligos baigtis, reikia įvertinti specifines sąlygas, kuriomis paauglystėje pasireiškia pirmieji ar visi RTAS simptomai. Nepaisant teorinių samprotavimų apie ankstyvo RTAS gydymo privalumus, iki šiol nėra atlikta nė vieno farmakologinio paauglių gydymo mokslinio tyrimo. Atsižvelgiant į AIKT duomenis, gautus tiriant vaikų ir paauglių depresijos gydymo tricikliais antidepresantais efektyvumą, atrodo, kad jie mažiau veiksmingi nei gydant suaugusiuosius (Hazell ir kt., 2001), o poveikis mažesnis nei gydant selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) (Bauer ir kt., 2002). Tačiau padidėjęs agresyvumas ir pasireiškiantis suicidinis elgesys reikalauja rūpestingo stebėjimo, ypač gydymo pradžioje (Wong ir kt., 2004)

Dėl empirinių duomenų apie paauglių gydymą trūkumo galima naudotis suaugusiųjų RTAS gydymo rekomendacijomis, rūpestingai įvertinus galimai didesnę nepageidaujimų poveikių riziką. Negavus atsako į gydymą SSRI ir dominuojant impulsyvią-agresyvią elgesiui, gali būti indikuotini atipiniai neuroleptikai, tarp kurių geriausiai su paaugliais iširtas preparatas yra risperidonas (tačiau tik sergant psichozeimis).

3. ŠIZOTIPINIS ASMENYBĖS SUTRIKIMAS

3.1 Šizotipinio asmenybės sutrikimo diagnostika, epidemiologija ir eiga (5 lentelė)

Šizotipiniam asmenybės sutrikimui (STAS) būdinga visaapimanti socialinių ir tarpusavio santykių stoka bei subtilūs į psichozę panašūs simptomai. Socialinis pacientų neįgalumas atsiranda dėl nesugebėjimo teisingai suvokti socialinius klausimus, intensyvaus socialinio nerimo ir keistos, ekscentriškos išvaizdos. Vertinant į psichozę panašius požymius, juos galima diferencijuoti tarp panašių į pozityvius (t.y. polinkis į įtarumą, santykio kliedėjimo idėjos, paranoidinės

mintys, neįprasti potyriai ir keisti įsitikinimai) ir negatyvius (miglotą/neapibrėžta, pernelyg detali ar stereotipinė kalba, kartais pasirenkant metaforas, neadekvatus ar nepakankamas afektas, anhedonija). Sukaupti dvejų metų duomenys leidžia teigti, kad į pozityvius panašūs simptomai yra stabilesni, primena charakterio savybes, tuo tarpu nepakankamas afektas ir neadekvatus, keistas elgesys dažniausiai permainingas (McGlashan ir kt., 2005). Pacientai, kuriems nustatyta šizotipinio sutrikimo diagnozė, dažniausiai dirba prastai, net geriausiu atveju jų pareigos neatitinka turimo išsilavinimo. Ši kategorija yra pateikiama tik DSM–IV. Panašus į STAS apibūdinimas pateikiamas TLK–10, kurioje jis laikomas su šizofrenija susijusiu sutrikimu (t.y. šizotipinis sutrikimas (pagal TLK–10)). Iš tikrųjų esama nemažai genetinių ir neurobiologinių duomenų, kurie leidžia priskirti STAS šizofrenijos spektro sutrikimui.

Bendroje populiacijoje šio sutrikimo paplitimas siekia iki 3 proc. ir nulemia nemažas socialines bei visuomenės sveikatai skiriamas išlaidas (Koenigsberg ir kt., 2003). Kalbant apie gretutinius psichikos sutrikimus, šie pacientai linkę sirgti nerimo ir depresijos sutrikimais, o kai kuriems pasireiškia ir ribinio, paranoidinio ir vengiančio tipo asmenybės sutrikimų požymiai.

Egzistuoja daug biologinių duomenų, rodančių, jog STAS yra šizofrenijos spektro sutrikimas: didesnė rizika sirgti su šizofrenija susijusiomis ligomis ir specifiniais psichometrinių tyrimų pakitimais. Taip pat pranešama apie pacientų darbinės atminties sutrikimus, ypač ilgalaikio dėmesio ir vykdomojo funkcionavimo (Parc ir McTigue, 1997; Bergida ir Lenzenweger, 2006; McClure ir kt., 2007). Tačiau esama ir skirtumų. Pacientams, varginamiems šizotipinio sutrikimo, taip pat, kaip ir šizofrenija sergantiems pacientams, sumažėja temporalinės skilties tūris ir susilpnėja dryžuotojo kūno dopaminerginis aktyvumas, o STAS varginamiems pacientams, pagal galvos smegenų vaizdo duomenis, frontalinės skilties tūris išlieka nepakitęs (Siever ir Davis, 2004). Dvejų metų diagnozės nekintamumo stebėjimo duomenimis, diagnozė nėra stabili, tik 34 proc. pacientų išlieka STAS diagnozė. Tiek trumpalaikių, tiek ilgalaičių tyrimų duomenimis, STAS varginamų pacientų funkcionavimo lygis buvo prasčiausias, o gydant jų funkcionavimas gerėjo mažiau nei psichopatologija, tuo tarpu darbo sugebėjimai vis tiek išliko menki, palyginti su ribinio, vengiančio ir obsesinio-kompulsinio

tipo asmenybės sutrikimais (Skodol ir kt., 2005).

3.2 Gydymas neuroleptikais

3.2.1 Klasifikacija ir efektyvumas.

Biologiniai ir fenomenologiniai panašumai tarp STAS ir su šizofrenija susijusių sutrikimų suteikia racionalų pagrindą patikrinti neuroleptikų efektyvumui gydant STAS. Tarp vieno tiordazino tyrimo AIKT dalyvių buvo 13 pacientų, kuriems nustatytas tik STAS, bet stiprus psichozės simptomų susilpnėjimas buvo pasiektas RTAS, STAS ir gretutinėmis ligomis sergančiųjų grupėje (Goldberg ir kt., 1986). Viename gerai kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 25 pacientai, kuriems diagnozuotas STAS (tik penki iš jų su gretutiniu RTAS), pastebėtas risperidono efektyvumas mažinti „pozityvius“ ir „negatyvius“ simptomus, bet ne pacientams, kuriems buvo STAS ir depresija (Koenigsberg ir kt., 2003).

Trys atviri tyrimai paskelbė duomenis apie klasikinių neuroleptikų, tokių kaip haloperidolis ir tiotiksenas, mažų dozių vartojimą STAS gydyti. Daugumos šio tyrimo pacientų būklė atitiko ne tik STAS, bet ir RTAS kriterijus. Neseniai atliktas 26 sav. trukmės atviras kintamos olanzapino dozės tyrimas, kuriame dalyvavo 11 pacientų, su STAS diagnoze, rodo didelį depresijos, psichozės sumažėjimą ir funkcionavimo pagerėjimą; tyrimas nepateikia jokių duomenų apie sergamumą gretutinėmis II ašies ligomis (Keshavan ir kt., 2004).

Apskritai esama kai kurių įrodymų apie atipinių neuroleptikų efektyvumą mažinti STAS simptomų sunkumą (C lygis). Taip pat yra kai kurių klasikinių neuroleptikų mažų dozių efektyvumo įrodymų iš atvirų tyrimų (D lygis).

3.3 Gydymas antidepresantais

Yra atliktas vienas atviras mažos pacientų imties fluoksetino tyrimas, kuriame dalyvavo STAS, RTAS ar pacientai, turintys abu sutrikimus. Nustatyta, kad sumažėjo depresija, nerimas, tarpasmeninis nerimas, tarpasmeninis jautrumas ir psichoziškumas, bet tik 4 pacientams iš 22-jų nebuvo gretutinio RTAS (Markowitz ir kt., 1991). Todėl patikimų duomenų apie antidepresantų efektyvumą gydant šizotipinius simptomus nėra.

4. NERIMASTINGO (VENGIANČIO) TIPO ASMENYBĖS SUTRIKIMAS

4.1 Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo diagnostika, epidemiologija ir eiga (6 lentelė)

5 lentelė. Šizotipinio asmenybės sutrikimo kriterijai (pagal DSM–IV*)

Šizotipinis asmenybės sutrikimas

(A) Visur pasireiškia socialinių ir tarpasmeninių santykių trūkumas, kuriam būdingas polinkis atsiriboti socialiai (bendraudamas asmuo jaučia stiprų diskomfortą, jo gebėjimas sukurti artimus savitarpio santykius yra sumažėjęs), iškreiptas pažinimas ar suvokimas ir ekscentriškas elgesys; prasideda jaunystėje ir pasireiškia daugybėje situacijų; turi būti bent 5-i iš šių kriterijų:

- (1) santykio idėjos (išskyrus santykio klaidėjimus);
- (2) keisti įsitikinimai ar „magiškas“ mąstymas, paveikiantys elgesį ir neatitinkantys subkultūros normų (pvz., prietaringumas, tikėjimas aiškiaregyste, telepatija ar „šeštuju jausmu“; vaikams ir paaugliams – įmantri vaizduotė ar keistas rūpestis);
- (3) neįprasti suvokimo pojūčiai, tarp jų – somatosensorinės (kūno) iliuzijos;
- (4) keistas mąstymas (pvz., neaiškus, smulkmeniškas, metaforiškas, pernelyg įmantrus ar stereotipinis), pasireiškiantis keista kalba;
- (5) įtarumas ar paranoidinių idėjų susidarymas;
- (6) neadekvatus ar susiaurėjęs afektas;
- (7) elgesys ar išvaizda yra keisti, ekscentriški ar savotiški;
- (8) stoka artimų ar patikimų draugų (ne pirmos eilės giminaičių);
- (9) perteklius socialinio nerimo, kurio nesumažina jo supratimas ir kuris siejasi su paranoidinėmis baimėmis, o ne su neigiama nuomone apie save.

Neatsiranda tikrai šizofrenijos vystymosi laikotarpiu, sergant nuotaikos sutrikimu su psichozės simptomais, kitais psichoziniais sutrikimais ar pasireiškiant vystymosi sutrikimui.

*Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, DSM–IV*)

Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimui (NTAS) būdinga socialinė fobija, prastas savęs vertinimas, jausmingumo neigimas ir ryškus vengiantis elgesys. Subjektai atrodo suvaržyti įvairiausiose socialinėse situacijose, jie perdėtai jautrūs kritikai ir atstūmimui ir kenčia dėl įsitikinimo, kad yra nevisaverčiai ir blogesni už kitus. Prieš užmezgant socialinius kontaktus, jiems reikia būti įsitikinusiems, kad patiks kitiems, tokių asmenų neapleidžia gėdos ir bėgavimo jausmai.

NTAS ir RTAS yra plačiausiai paplitę asmenybės sutrikimai. Jų paplitimas bendroje populiacijoje siekia 1,5 proc., o tarp sergančiųjų psichikos ligomis svyruoja nuo 10 iki 15,2 proc. (Loranger, 1994). Pacientai labai dažnai serga gretutiniais depresiniais sutrikimais (Parker ir kt., 1998). Taip pat NTAS, kaip gretutinis sutrikimas, sutinkamas trečdaliui nerimo sutrikimais sergančių pacientų (Alden ir kt., 2002), ypač esant generalizuotam nerimo ir panikos sutrikimams. Nevisavertiškumo ir socialinio netinkamumo/neadekvatumo pojūtis, atrodo, yra stabiliausias ir charakteringiausias šio asmenybės sutrikimo bruožas. Pirmieji simptomai, tokie kaip drovumas ir varžymasis, dažnai pradeda reikštis dar vaikystėje. Neseniai gauti rezultatai leidžia teigti, kad NTAS yra labai stabilus asmenybės sutrikimas. Per dvejų metų stebėjimo laikotarpį sukaupiti empiriniai duomenys leidžia tvirtinti, kad 56 proc. pacientų būklė praktiškai nepakito, o pagerėjimas, laikui einant, buvo nedidelis (Skodol ir kt., 2005).

Egzistuoja nemažai konceptualinių ir empirinių NTAS ir socialinės fobijos persipynimų dėl pastarajam būdingo socialinio nerimo ir vengiančio elgesio, pasireiškiančių daugelyje socialinių situacijų. Sukaupiti empirinių tyrimų duomenys leidžia tvirtinti, kad, nors NTAS ir socialinė fobija kiekybiškai yra skirtingi sutrikimai, jie priklauso tų pačių ligų spektrui/tai pačiai ligai (Dolan–Sewel ir kt., 2001). Daugelis autorių tvirtina, kad pacientai, sergantys NTAS, pažeidžiami stipriau, jų socialinis nerimas ir depresijos lygis yra aukštesni nei sergančiųjų socialine fobija (Herbert ir kt., 1992). Kiti teigia, kad socialinė fobija yra NTAS komplikacija ar su NTAS susijęs požymis (Widiger ir kt., 1992). Tačiau esama ir

tokių mokslininkų, kurie siūlo NTAS iš II ašies ligų pašalinti dėl beveik visiško sutapimo su I ašies ligų diagnoze (Ralevski ir kt., 2005). Iki šiol nėra atlikta jokių neurobiologinių NTAS tyrimų. Nėra įrodymų, kad turimi socialinio nerimo sutrikimo etiologiniai modeliai (tarp jų ir su migdolinio kūno, prefrontalinės žievės, Amono rago ir dryžuotojo kūno disfunkcija) galėtų būti pritaikyti NTAS. Taip pat neaišku, ar serotonino transporterio ir katechol-O-metiltransferazės alelinis polimorfizmas, kuris, kaip manoma, yra svarbus socialinės fobijos atsiradimui, turi kokią nors etiologinę reikšmę NTAS vystymuisi.

Dėl nemažų sutapimų, egzistuojančių tarp šių sutrikimų, galima pateisinti duomenų, gautų tiriant ne asmenybės, o nerimo sutrikimus, ekstrapoliavimą ir socialinei fobijai gydyti sukurtus gydymo metodus panaudoti NTAS. Iki šiol nėra paskelbta AIKT, kur būtų tiriami pacientai, atitinkantys visus NTAS kriterijus. Daugiausia antidepresantų efektyvumo tyrimų buvo atlikta su pacientais, kurių liga atitiko socialinės fobijos kriterijus, ir mažiausiai keturiuose tyrimuose buvo atliekami asmenybės patologijos vertinimai. Šie tyrimai parodė, kad nėra jokių atsako į gydymą skirtumų gydant sergančiuosius socialine fobija be ir su gretutiniu NTAS, o grupėje su gretutiniu NTAS gautas net didesnis skirtumas tarp vaisto ir placebo.

4.2 Gydymas antidepresantais (7 lentelė)

4.2.1 Klasifikacija ir efektyvumas.

Antidepresantai vartojami keletui specifinių socialinės fobijos simptomų gydyti: socialiniam nerimui, vengimui, menkam savęs vertinimui/nevisavertiškumui ir sutrikimą lydintiems fiziologiniams simptomams. Visuose darbinio, socialinio ir šeimos funkcionavimo tyrimuose pagrindiniam rezultatų įvertinimui buvo taikoma Liebowitz socialinio nerimo skalė (angl. *Liebowitz Social Anxiety Scale*), o kaip pagalbinė/antrinė – Sheehan neįgalumo aprašas (angl. *Sheehan Disability Inventory*). Yra prieinama pakankamai didelė duomenų bazė apie selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI)

6 lentelė. Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimo (pagal TLK–10*) ir vengiančio tipo asmenybės sutrikimo (pagal DSM–IV**) kriterijai

TLK–10 (mokslinio tyrimo kriterijai)	DSM–IV
F-60.6 Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas (A) Turi būti bendri asmenybės sutrikimo (F-60) kriterijai. (B) Turi būti bent 4-i iš šių kriterijų: (1) pastovūs ir visur pasireiškiantys įtampos ir blogos nuojautos jausmai; (2) įsitikinimas, kad asmuo yra socialiniu požiūriu „niekam tikęs“, nepatrauklus ar prastesnis už kitus; (3) perdėtas susirūpinimas, kad bus kritikuojamas ar atstumtas socialinėse situacijose; (4) nenoras įsitraukti į bendravimą su kitais žmonėmis, neįsitikinus, kad yra mėgstamas; (5) gyvenimo būdo apribojimas dėl poreikio jaustis saugiam; (6) vengimas socialinės ar darbinės veiklos, kurioje svarbūs tarpasmeniniai ryšiai, nes asmuo bijo kritikos, nepritrimo ar atmetimo.	Vengiančio tipo asmenybės sutrikimas Visur pasireiškia socialinis susivaržymas, nevisavertiškumo jausmas ir pernelyg didelis jautrumas neigiamam įvertinimui; prasideda jaunystėje ir pasireiškia daugybėje situacijų; turi būti bent 4-i iš šių kriterijų: (1) vengimas darbinės veiklos, kurioje svarbūs tarpasmeniniai ryšiai, nes asmuo bijo kritikos, nepritrimo ar atmetimo; (2) nenoras įsitraukti į bendravimą su kitais žmonėmis, neįsitikinus, kad yra mėgstamas; (3) santūrumas intymiuose santykiuose, nes asmuo bijo būti sugėdytas ar išjuoktas; (4) susirūpinimas, kad bus kritikuojamas ar atstumtas socialinėse situacijose; (5) susivaržymas, pakitus tarpasmeninio bendravimo aplinkybėms, nes asmuo jaučiasi nevisavertis; (6) įsitikinimas, kad asmuo socialiniu požiūriu yra „niekam tikęs“, nepatrauklus ar prastesnis už kitus; (7) ypatingas nenoras rizikuoti ar užsiimti bet kokia nauja veikla, nes tai gali sukelti keblumą.

* Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimta redakcija (TLK–10) (angl. *International statistical classification of diseases and related health problems*, ICD–10)

** Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition, DSM–IV)

7 lentelė. Atsitiktinės atrankos kontroliuojami antidepresantų tyrimai pacientais, kuriems pasireiškia socialinės fobijos (nė viena grupė nėra apibrėžta kaip nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas)

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Versiani ir kt. (1992), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=78, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >16 sav.	Fenelzinas (negrįžtamo veikimo MAOI) 67,5 mg/p. vs moklobemidas (RIMA*) 580 mg/p. vs placebo	Abu vaistai geriau nei placebo veikė socialinę fobiją ir socialinį funkcionavimą. 82-iems proc. atsakas moklobemido grupėje ir 91 proc. – fenelzino grupėje; vidutinis skaičius pasitraukusiųjų abiejose grupėse
van Vliet ir kt. (1994), <i>Psychopharmacol.</i>	n=30, sergantys socialine fobija, 53 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Fluvoksaminas (SSRI) 150 mg/p. vs placebo	Socialinio ir generalizuoto nerimo sumažėjimas, bet ne vengimo; niekas nepasitraukė iš tyrimo
Katzelnick ir kt. (1995), <i>Am. J. Psychiatry</i>	n=12, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >10 sav. kryžminis tyrimas	Sertralinas (SSRI) 50–200 mg/p. vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas, fizinis skausmas, pagerėjo socialinis funkcionavimas; niekas nepasitraukė iš tyrimo
Fahlen ir kt. (1995), <i>Acta. Psychiatr. Scand.</i>	n=77, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Brofarominas (RIMA) 150 mg vs placebo	Nerimo, vengimo, depresijos sumažėjimas; mažai pasitraukusiųjų iš tyrimo
IMCTGMSP Katschnig (1995), <i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i>	n=578, sergantys socialine fobija, 78 proc. generalizuota forma, 49 proc. NTAS2	AIKT trukmė >12 sav.	Moklobemidas (RIMA) 300 ar 600 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas 600 mg grupėje, pagerėjo socialinis funkcionavimas, 47 proc. gautas atsakas į gydymą 600 mg grupėje (vs 34 proc. placebo grupėje), nebuvo skirtumų tarp grupių su ir be generalizuotos formos, bet didesnis vaisto/placebo skirtumas gretutinėje grupėje, kurios pacientai sirgo keliais sutrikimais vienu metu; nėra duomenų apie pasitraukusius iš tyrimo
Noyes ir kt. (1997), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=583, sergantys socialine fobija, 62,5 proc. generalizuota forma, 47,8 proc. NTAS	AIKT trukmė >12 sav.	Moklobemidas (RIMA) kontroliuojamos dozės–atsako tyrimas 75–900 mg vs placebo	Jokio pagerėjimo, nepaisant dozės, 12-tą savaitę (tik 8-tą savaitę); 35 proc. būklė labai pagerėjo; didelis atsakas į placebo; iš tyrimo iškriti vidutinis skaičius pacientų iš abiejų grupių; nebuvo skirtumo tarp grupių su ir be NTAS; didesnis skirtumas tarp vaisto ir placebo pastebėtas grupėje, kurios pacientai sirgo keliais sutrikimais vienu metu; nėra duomenų apie pasitraukusius iš tyrimo
Lott ir kt. (1997), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=102, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >10 sav.	Brofarominas (RIMA) 50–150 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas, nepakito socialinis funkcionavimas, 50-čiai proc. atsakas (vs 19 proc. placebo grupėje), bet vidutinis veiksmingumas, vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Stein ir kt. (1998), <i>J. Am. Med. Assoc.</i>	n=183, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20–50 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 55-čiai proc. atsakas (vs 23,9 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Schneier ir kt. (1998), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=77, sergantys socialine fobija, 85 proc. generalizuota forma, 38 proc. NTAS	AIKT trukmė >8 sav.	Moklobemidas (RIMA) >8 sav. 728 mg (vidutinė) vs placebo	Sumažėjo du iš 10-ies socialinio nerimo balių (vengiantis elgesys, baimė), 17,5 proc. gautas atsakas (vs 13,5 proc. placebo grupėje), veiksmingumas menkas, vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Baldwin ir kt. (1999), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=290, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20–50 mg	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 65,7 proc. gautas atsakas (vs 32,4 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse
Stein ir kt. (1999), <i>Am. J. Psychiatry</i>	n=92, sergantys socialine fobija, 91,3 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Fluvoksaminas (SSRI) 202 mg (vidutinė) vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 42,9 proc. gautas atsakas (vs 22,7 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius
Allgulander ir kt. (1999), <i>Acta. Psychiatr. Scand.</i>	n=99, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20–50 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 70,5 proc. gautas atsakas (vs 8,3 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius paroksetino grupėje
van Ameringen ir kt. (2001), <i>Am. J. Psychiatry</i>	n=204, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma, 61 proc. NTAS	AIKT trukmė >20 sav.	Sertralinas (SSRI) 50–200 mg	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 53 proc. gautas atsakas (vs 29 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusiųjų skaičius abiejose grupėse

7 lentelės tęsinys.

Autoriai/Žurnalai	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/Dozė	Rezultatai
Kobak ir kt. (2002), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=60, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >14 sav.	Fluoksetinas (SSRI) 20–60 mg vs placebo	Nebuvo skirtumo tarp fluoksetino ir placebo
Liebowitz ir kt. (2002), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=384, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas (SSRI) 20, 40 ir 60 mg (fiksuta dozė) vs placebo	20 mg labiau sumažino socialinį nerimą, tuo tarpu atsakas į gydymą didesnis buvo gavusių 40 mg dozę (pagal CGI**)
Lepola ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=372, sergantys socialine fobija	AIKT trukmė >12 sav.	Paroksetinas CR (kontroliuojamo atsipalaidavimo) (SSRI) 12,5–37,5 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 57 proc. gautas atsakas (vs 30,4 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusių skaičius
Davidson ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=279, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Fluvoksaminas CR (kontroliuojamo atsipalaidavimo) (SSRI) 100–300 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas
Rickels ir kt. (2004), <i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	n=272, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas
Stein ir kt. (2002), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=257, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., po to tęstas gydymas ~24 sav.	Paroksetinas (SSRI) vs placebo	Mažiau atkryčių paroksetino grupėje (14 proc., palyginti su 39 proc. placebo grupėje)
Lader ir kt. (2004), <i>Depress. Anxiety</i>	n=839, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., po to tęstas gydymas ~24 sav.	Escitalopramas (SSRI) 5, 10 ir 20 mg palyginamasis vaistas: paroksetinas 20 mg	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas taikant visas escitalopramo ir paroksetino dozes 24-ą sav.; 20 mg escitalopramo veiksmingumas už 20 mg paroksetino
Allgulander ir kt. (2004), <i>Hum. Psychopharmacol.</i>	n=434, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., palyginamasis vaistas paroksetinas 20–50 mg	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg vs paroksetinas vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, vienodai veiksmingas su paroksetinu. 69 proc. buvo atsakas į gydymą venlafaksino grupėje, 66 proc. – paroksetino ir 36 proc. placebo grupėje
Kasper ir kt. (2005), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=358, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė daugiau nei 12 sav.	Escitalopramas (SSRI) 10–20 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, 54 proc. gautas atsakas (vs 39 proc. placebo grupėje),
Liebowitz ir kt. (2005), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=271, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav.	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, 44 proc. gautas atsakas (vs 30 proc. placebo grupėje)
Liebowitz ir kt. (2005)	n=413, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >12 sav., palyginamasis vaistas paroksetinas 20–50 mg (46 mg vidutinė)	Venlafaksinas (SNRI) 75–225 mg (vidutinė – 201,7 mg) vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, vienodai veiksmingas su paroksetinu. 56,6 proc. buvo atsakas į gydymą venlafaksino grupėje, 62,5 proc. – paroksetino ir 36,1 proc. placebo grupėje.
Stein ir kt. (2005), <i>Psychopharmacol.</i>	n=386, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >24 sav.	Venlafaksinas (SNRI) 150–225 mg vs placebo	Sumažėjo socialinis nerimas ir pagerėjo socialinis funkcionavimas, palyginti su placebo, taikant abi dozes atsakas į gydymą buvo 58 proc. (vs 33 proc. placebo grupėje), nuolatinis pagerėjimas tęsėsi 24 savaites
Montgomery ir kt. (2005), <i>J. Clin. Psychiatry</i>	n=517, sergantys socialine fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT trukmė >24 sav.	Escitalopramas (SSRI) 10–20 mg vs placebo	Mažiau atkryčių (22 proc., palyginti su 50 proc. placebo grupėje), vidutinis pasitraukusių skaičius abiejose grupėse

¹Neišskirta generalizuota forma; ²Nerimastingo (vengiančio) tipo asmenybės sutrikimas.

Mažai pasitraukė iš tyrimo – <15 proc.; vidutiniškai pasitraukė iš tyrimo – 15 proc. <x< 50 proc.; daug pasitraukė iš tyrimo – ≥50 proc.

* RIMA (angl. *Reversible inhibitors of monoamine oxidase*) – grįžtamojo poveikio/selektyvieji monoamino oksidazės inhibitoriai

** CGI – Bendro klinikinio poveikio (angl. *Clinical Global Impression*) skalė

ir monoamino oksidazės inhibitorių (MAOI) (grįžtamo ir negrįžtamo veikimo) efektyvumą gydant generalizuotą socialinę fobiją, bet nėra atlikta jokių poveikio NTAS AIKT. 2000 m. paskelbtoje Cochrane Collaboration 36 AIKT, kuriuose dalyvavo 5264 pacientai, apžvalgoje taip pat daroma išvada, kad psichofarmakoterapija efektyviai gydo socialinę fobiją. Kadangi egzistuoja plati duomenų bazė, grindžiama

tyrimais su pakankamo dydžio pacientų imtimis, žemiau pateikiami duomenys, paimti tik iš AIKT ir metaanalizių.

Penkiolikoje paskelbtų AIKT, kurių metu buvo tiriamas SSRI (6 – paroksetinas, 3 – fluvoksaminas, 3 – escitalopramas, 2 – sertralinas, 1 – fluoksetinas) veiksmingumas gydant socialinę fobiją, pateikiami įrodymai apie reikšmingą šios antidepresantų klasės veiksmingumą. Daugumos tyrimuose

dalyvavusių pacientų būklė atitiko generalizuotos formos diagnostinius kriterijus (A lygis). Atsakas į SSRI svyravo nuo 42,9 proc. (Stein ir kt., 1999) iki 70,5 proc. (Allgulander ir kt., 1999), o atsakas į placebo – nuo 8,3 iki 36,1 proc. Šių AIKT metaanalizė parodė labai įvairius poveikio socialiniam nerimui dydžius – nuo 0,029 iki 1,214 (vidurkis 0,531) – pagal Liebowitz socialinio nerimo skalę (Hedges ir kt., 2006).

Socialinio funkcionavimo rodikliai, vertinant poveikį, svyravo nuo 0,203 iki 0,48 darbui, nuo 0,237 iki 0,786 socialiniam funkcionavimui ir nuo 0,118 iki 0,445 šeimai.

SSRI veiksmingumas buvo panašus į venlafaksino. Tai patvirtino 5 AIKT, kuriuose atsako rodikliai svyravo nuo 44 iki 69 proc. (palyginti su atsaku į placebo, kuris siekė 30 proc.) (A lygis). Paroksetino (Stein ir kt., 2002), escitalopramo (Lader ir kt., 2004) ir venlafaksino (Stein ir kt., 2005) poveikis buvo stabilus ir ilgalaikis, mažiausiai 6 mėn. Ilgalaikis poveikis ypač svarbus būklėms, kurios anksti pasireiškia ir pereina į lėtinę eigą. Be to, buvo sėkmingai patikrintos paroksetino ir escitalopramo prevencinės savybės – atkryčiai labai sumažėjo 24 sav. stebėjimo laikotarpiu (Stein ir kt., 2001; Montgomery ir kt., 2005). Dėl lėtinio ligos pobūdžio terapija antidepresantais, gavus atsaką, turėtų tęstis mažiausiai 12 mėn. (van Ameringen ir kt., 2003).

Du AIKT parodė, kad negrįžtamo veikimo MAOI po 12 ir 16 sav. pranašesni už placebo (Versiani ir kt., 1992; Heimberg ir kt., 1998). Taip pat parodyta, kad fenelzinas išsaugo savo poveikį ilgiau nei 6 mėn. Taigi esama įrodymų apie stiprų fenelzino veikimą (B lygis). Moklobemido veikimas yra silpnesnis. Trijų AIKT metu buvo skiriama 600 mg/p. moklobemido. Atsakas svyravo nuo 17,5 proc. (Schneier ir kt., 1998) iki 47 proc. (Katschnig ir kt., 1995). Vieno tyrimo (Noyes ir kt., 1997) metu jokio pranašumo, palyginti su placebo, nenustatyta. Mažesnė nei 300 mg/p. dozė pasirodė nepakankama (Katschnig ir kt., 1995).

4.2.2 Palyginamasis efektyvumas ir tolerancija.

Dar reikia patikrinti SSRI efektyvumą, palyginti su kitais farmakologiniais preparatais, ypač MAOI. Todėl tiesioginis palyginimas dar laukia ateityje. Nors turimi daugelio SSRI efektyvumo įrodymai drauge su nedideliu šalutinio poveikio profiliu (pykinimas, burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas, seksualinė disfunkcija, ažitacija, parestezija, nuovargis; labai nedaug kardiovaskulinių ir cerebrovaskulinių nepageidaujamų poveikių, maži kraujavimo iš virškinamojo trakto ir necukrinio diabeto rodikliai) leidžia priskirti juos prie pirmos eilės vaistų gydant NTAS. Nustatyta, kad efektyvus poveikis nerimui ir vengiančiam elgesiui pasiekiamas didinant serotonino aktyvumą neuronuose, o tai labai pagerina socialinį funkcionavimą.

Skirtingų SSRI poveikiai (fluvoksamino, paroksetino, escitalopramo, sertralino ir fluoksetino) tarpusavyje panašūs, išskyrus fluoksetino. Jis nebuvo veiksmingas atliekant tyrimą su 60 socialine fobija sergančių asmenų (Kobak ir kt., 2002). Truputį daugiau tyrimų (penki AIKT) atlikta su paroksetinu (20–50 mg/p.), o citalopramas nebuvo tiriamas dvigubai aukštesnės socialinės fobijos tyrimų metu. Vienas tyrimas parodė 20 mg/p. (bet ne 10 mg/p.) escitalopramo pranašumą, palyginti su 20 mg paroksetino (Lader ir kt., 2004); šios dozės, atrodo, nėra ekvivalentiškos. Kitų palyginamųjų tyrimų tarp SSRI nėra. Kadangi tyrimų skaičius su skirtingais vaistais nevienodas, o su kai kuriais vaistais jų atlikta, palyginus, mažai, nėra

galimybių patikimai palyginti atskirus SSRI preparatus tarpusavyje. Kalbant apie optimalią gydymo dozę, Liebowitz ir kt. (2002) atliko tyrimą ir palygino skirtingų paroksetino dozių poveikį. Gauti rezultatai parodė, kad aiškaus ryšio tarp atsako į dozę ir atsako į socialinės fobijos gydymą nėra. Kitų AIKT duomenys rodo, kad SNRI venlafaksinas pasižymi stabilium veiksmingumu. Kadangi šalutiniai poveikiai praktiškai nesiskiria (išskyrus burnos džiūvimą, vidurių užkietėjimą ir aukštą AKS) nuo SSRI sukeltamų, venlafaksiną taip pat būtų galima rekomenduoti kaip pirmos eilės vaistą NTAS gydyti.

Negrįžtamo veikimo MAOI, tokie kaip fenelzinas (ar tranilciprominas), taip pat yra veiksmingi. Tačiau dėl rimtų šalutinių poveikių (žr. 2.2.2 skyrių) ši antidepresantų grupė kaip pirmos eilės gydymo priemonė nėra tinkama. Jie greičiau yra reikalingi tais atvejais, kai nebūna atsako į gydymą kitais antidepresantais. Kalbant apie negrįžtamo veikimo MAOI, duomenys dar prieštaringesni nei SSRI atveju. Tai patvirtina atlikta metaanalizė, kurioje pranešama, jog atsakas į šiuos MAOI ir jų veiksmingumas mažesnis nei SSRI (van der Linden ir kt., 2000).

4.3 Kiti farmakologinio gydymo metodai

AIKT parodė, kad vaistas nuo epilepsijos gabapentinas ir gama aminosviesto rūgštis (GASR) analogas pregabalinas yra veiksmingesni už placebo. Buvo atliktas 14 sav. gabapentino efektyvumo tyrimas, kuriame dalyvavo 69 pacientai. Kasdien jiems buvo skiriamos vaisto dozės nuo 900 iki 3600 mg/p. (Pande ir kt., 1999). Dažniausi šalutiniai poveikiai buvo svaigimas, burnos džiūvimas, somnolencija, pykinimas ir sumažėjęs libido. Pregabalino efektyvumas buvo tiriamas 10 sav., dalyvaujant 135 pacientams, iš kurių tik maža dalis atitiko NTAS kriterijus (Pande ir kt., 2004). Įvertinus pirminius ir antrinius socialinės fobijos požymius, 600 mg/p. pregabalino dozė pasirodė pranašesnė už placebo. Dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo somnolencija ir galvos svaigimas. Nėra duomenų apie kitus tokio pobūdžio tyrimus (D lygis).

Dviejuose 16 sav. socialinės fobijos AIKT ištyrus β adrenoblokatoriaus atenololio efektyvumą, pranašumo, palyginti su placebo, nenustatyta (Liebowitz ir kt., 1990, 1992). Tokie patys duomenys gauti ir 12 sav. 30 pacientų AIKT metu, tiriant bupirono veiksmingumą (van Vliet ir kt., 1997). Pagaliau β blokatoriaus pindolis nebuvo veiksmingesnis už placebo, juo papildžius socialinės fobijos gydymą greta SSRI (paroksetino) (Stein ir kt., 2001).

Benzodiazepinai nerekomenduojami gydyti lėtinėms generalizuotos socialinės fobijos formoms ar NTAS dėl galimo piktnaudžiavimo ir ilgalaikės priklausomybės išsivystymo tikimybės.

4.4 Psichoterapija

Taikant KET, gydymo strategijos esmė yra *in vivo* atskleisti baimę keliančias/baizingas situacijas. Sisteminė desensibilizacijos (*in sensu*), socialinių įgūdžių ir pasitikėjimo savimi ugdymo programos, integruojant vaidmenų atlikimą ir kognityvinės restruktūrizacijos ir relaksacijos mokymasis yra tolimesnės įrodymais gerai patvirtintos intervencijos. Mažiausiai 5 atlikti AIKT demonstruoja KET pranašumą gydant sergančiuosius socialine fobija ir NTAS, palyginti su laukiančiais gydymo. Dvi metaanalizės pateikė socialinės fobijos gydymo efektyvumo rodiklius tarp 0,8 ir 1,09 (Harb

8 lentelė. Kontroluojami antidepresantų tyrimai su socialinei fobijai gydyti, su papildoma psichoterapijos atšaka

Autoriai/žurnalas	Tiriamieji	Tyrimas	Vaistas/dozė	Rezultatai
Heimberg ir kt. (1998), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=133, socialinė fobija, 70,7 proc. generalizuota forma	Kontroliuojamas tyrimas (nebuvo atsitiktinės atrankos), >12 sav.	Fenelzinas (negrįžtamo veikimo MAOI) 60–90 mg; palyginamoji terapija: placebo, kognityvinė elgesio terapija (KET), švietimo/palaikomoji terapija	Fenelzinas ir KET veiksmingesni už placebo; fenelzinas veikė daugiau simptomų, 77 proc. pasireiškė atsakas į fenelziną, 75 proc. – į KET; tyrimą nutraukė vidutinis skaičius abiejose grupėse
Liebowitz ir kt. (1999), <i>Depress. Anxiety</i>		Palaikomoji terapija ~24 sav., ir po gydymo nutraukimo sekė >24 stebėjimo savaitės		Atkrytis abiejose grupėse nesiskyrė palaikomojo gydymo metu; stebėjimo be gydymo fazėje labiau atkristi tendencija pastebėta fenelzino grupėje
Blomhoff ir kt. (2001), <i>Br. J. Psychiatry</i>	n=387, socialinė fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT, >24 sav.	Sertralinas (SSRI) 50–150 mg; palyginamoji terapija: placebo, KET; KET+sertralinas	Sertralinas ir sertralino+KET derinys pranašesnis už placebo; stipriausias veiksmingumas pastebėtas sertralino+KET grupėje, nors reikšmingo skirtumo, palyginti su vien sertralinu gydyta grupe, nebuvo
Davidson ir kt. (2004), <i>Arch. Gen. Psychiatry</i>	n=295, socialinė fobija, 100 proc. generalizuota forma	AIKT, >14 sav.	Fluoksetinas (SSRI) 10–60 mg; palyginamoji terapija: placebo, KET; KET+fluoksetinas	Visi metodai veiksmingesni už placebo ir 14-tą sav. nebuvo skirtumų tarp grupių; tolesnis kombinuotas gydymas neparodė pranašumo

ir Heimberg, 2002; Rodebaugh ir kt., 2004). Clark ir kt. (2006) kognityvinės terapijos, kurioje taikomos ekspozicijos ir relaksacijos technikos, efektyvumo rodikliai pasiekė net 2,14. Apibendrinant galima teigti, kad socialinei fobijai gydyti taikomos KET efektyvumo įrodymai yra patikimi, nors sunku priskirti juos A ar net B lygiui, nes nebuvo atlikta atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, bet pacientai buvo lyginti su laukiančiais gydymo. Norint pritaikyti gautus socialinės fobijos gydymo rezultatus NTAS, reikia žinoti, kad varginami NTAS patiria daugiau sunkumų, įsitraukdami į atsiskleidimo in vivo strategijas, o apskritai terapinis poveikis yra mažesnis nei gydant socialinę fobiją (Renneberg, spaudoje).

4.4.1 Farmakoterapijos ir psichoterapijos derinimas (8 lentelė)

Viename tyrime fenelzinas buvo palygintas su KET gydant pacientus, sergančius socialine fobija (beveik dviem trečdaliams ligonių tiko generalizuotos socialinės fobijos kriterijai) (Heimberg ir kt., 1998). Fenelzinas pasirodė esąs veiksmingesnis nei kognityvinė elgesio terapija. Tačiau, baigus gydymą fenelzinu, buvo daugiau atkryčių. Dviejų tyrimų metu buvo tiriami galimi kombinuotos terapijos pranašumai prieš SSRI monoterapiją. Nė viename iš jų nepavyko gauti kombinuotos terapijos pranašumo įrodymų, nors viename tyrime veiksmingumo rodikliai buvo didesni (Blomhoff ir kt., 2001; Davidson ir kt., 2004).

4.5 Vaikų ir paauglių gydymas

Vienas AIKT tyrė vaikų ir paauglių gydymą. Jame dalyvavo 74 pacientai, kurie sirgo socialine fobija, generalizuoto nerimo sutrikimu arba atsiskyrimo nerimo sutrikimu (Birmaher ir kt., 2003). Tyrimas parodė, kad pranašesnis buvo fluoksetinas, nes gautas 61 proc. atsakas, palyginti su 35 proc. placebo grupėje. Panašiam vėliau atliktame tyrime fluoksetino efektyvumas pasiekė 76 proc., o placebo – 29 proc. (*Research Units of Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group*, 2000). Pacientams, kuriems generalizuota socialinė fobija pirmą kartą pasireiškė suaugus, gydymas buvo veiksmingesnis sertraliniu nei tiems, kuriems pirmieji ligos simptomai pasireiškė vaikystėje ar paauglystėje (van Ameringen ir kt., 2004). Norint

patikimai įvertinti SSRI ar kitų antidepresantų potencialą vaikų ir paauglių gydymui, reikia tolesnių tyrimų.

BAIGIAMASIS ŽODIS

Šias gydymo rekomendacijas paruošė psichiatrai, kurie aktyviai dirba klinikinėje praktikoje ir/ ar tiesiogiai užsiima mokslinė tiriamąja ar kitokia akademinė veikla. Neatmestina tikimybė, kad dėl minėtos veiklos atskiri darbo grupės nariai gavo atlyginimą už darbą, kuris gali būti susijęs su šiose rekomendacijose aptariamais gydymo metodais. Darbo grupės narių yra paprašyta atskleisti bet kokią galimą interesų konfliktą, kuris galėtų turėti sąsajų su jų darbu rengiant šias rekomendacijas (kaip autorius ar apžvalgininko). Rekomendacijų projektus peržiūrėjo ne tik darbo grupės nariai, bet ir WFSBP mokslinių publikacijų komiteto pirmininkas, WFSBP priklausančių nacionalinių biologinės psichiatrijos asociacijų prezidentai ir WFSBP vykdomojo komiteto nariai. Į šių asmenų komentarus ir pasiūlymus buvo atsižvelgta ruošiant galutinį rekomendacijų projektą. Jokios komercinės organizacijos nefinansavo šių rekomendacijų parengimo.

PADĖKA

Antrasis rekomendacijų projektas buvo išsiuntinėtas visiems WFSBP priklausančių nacionalinių biologinės psichiatrijos asociacijų prezidentams. Mes dėkojame tiems iš jų, kurie atsiuntė mums savo komentarus.

Vertė gyd. Algirdas PILKAUSKAS,
gyd. Vilija ŠURKUTĖ

LITERATŪRA

1. Alden L.E., Paosa J.M., Taylor C.T., Ryder A.G. Avoidant personality disorder: current status and future directions // *J. Pers. Disord.* – 2002, 16, p. 1–29.
2. Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 1999, 100, p. 193–198.
3. Allgulander C., Mangano R., Zhang J., et al. Efficacy of venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine // *Hum. Psychopharmacol.* – 2004, 19, p. 387–396.
4. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1–52.
5. Bakker A., van Balkm A.J., van Dyck R. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder and agoraphobia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 15, p. 525–535.
6. Baldwin D., Bobes J., Stein D.J., Scharwachter I., Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomized double-blind, placebo-controlled study. *Paroxetine Study* // *Br. J. Psychiatry.* – 1999, 175, p. 120–126.
7. Bateman A., Fonagy P. Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1563–1569.
8. Bateman A., Fonagy P. Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: an 18-month follow-up // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 36–42.
9. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Moller H.J. WFSBP Task Force in Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002, 3, p. 5–43.
10. Bellino S., Paradiso E., Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66, p. 1111–1115.
11. Bellino S., Paradiso E., Bogetto F. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2006, 67, p. 1042–1046.
12. Bellino S., Zizza M., Rinaldi C., Bogetto F. Combined treatment of major depression in patients with borderline personality disorder: a comparison with pharmacotherapy // *Can. J. Psychiatry.* – 2006b, 51, p. 453–460.
13. Bender D.S., Skodol A.E., Pagano M.E. et al. Prospective assessment of treatment use by patients with personality disorders // *Psychiatr. Serv.* – 2006, 57, p. 254–247.
14. Benedetti F., Sforzini L., Colombo C., Maffei C., Smeraldi E. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 103–107.
15. Bergida H., Lenzenweger M.F. Schizotypy and sustained attention: confirming evidence from an adult community sample // *J. Abnorm. Psychol.* – 2006, 115, p. 545–551.
16. Birmaher B., Axelson D.A., Monk K. et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2003, 42, p. 415–423.
17. Blomhoff S., Haug T.T., Hellstrom K. et al. Randomized controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 179, p. 23–30.
18. Bogenschutz M.P., Nurnberg G.H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 104–109.
19. Bohus M., Stieglitz R.D., Fiedler P., Berger M. Perso` nlichkeitstypen [Personality disorders]. In: Berger M. (ed). *Psychiatrie und Psychotherapie. Urban und Schwarzenberg Munchen*, Wien, Baltimore, 1999, p. 771–846.
20. Brown G.K., Newman C.F., Charlesworth S.E., Crits-Christoph P., Beck A.T. An open clinical trial of cognitive therapy for borderline personality disorder // *J. Personal. Disord.* – 2004, 18, p. 257–271.
21. Chengappa K.N., Ebeling T., Kang J.S., Levine J., Parepally H. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 477–484.
22. Clark D.M., Ehlers A., Hackmann A. et al. Cognitive therapy and exposure plus applied relaxation in the treatment of social phobia // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2006, 74, p. 568–578.
23. Clarkin J.F., Levy K.N., Lenzenweger M.F., Kernberg O.F. The Personality Disorders Institute/Borderline Personality Disorder Research Foundation randomized control trial for borderline personality disorder: Rationale, methods, and patient characteristics // *J. Personal. Disord.* – 2004, 18, p. 52–72.
24. Clarkin J.F., Levy K.N., Lenzenweger M.F., Kernberg O.F. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study // *Am. J. Psychiatry.* – 2007, 164, p. 922–928.
25. Coccaro E.F., Kavoussi R.J. Fluoxetine and impulsive aggressive behaviour in personality-disordered subjects // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997, 54, p. 1081–1088.
26. Cochrane Database of Systematic Reviews. Pharmacological Interventions for People with Borderline Personality Disorder, issue 1, 2006. Art. No.: CD005653, DOI: 10.1002/14561858.CD005653
27. Coid J.W. DSM-III diagnosis in criminal psychopaths: a way forward // *Crim. Behav. Ment. Health.* – 1992, 2, p. 78–94.
28. Cornelius J.R., Soloff P.H., Perel J.M., Ulrich R.F. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine // *Am. J. Psychiatry.* – 1993, 150, p. 1843–1848.
29. Cowdry R.W., Gardner D.L. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlylcypromine // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988, 45, p. 111–119.
30. Davidson J., Yaryura-Tobias J., DuPont R. et al. Fluoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24, p. 118–125.
31. Davidson J.R., Foa E.B., Huppert J.D. et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioural therapy, and placebo in generalized social phobia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004, 61, p. 1005–1013.
32. Davidson K., Norrie J., Tyrer P. et al. The effectiveness of cognitive behaviour therapy for borderline personality disorder: Results from the borderline personality disorder study of cognitive therapy (BOSCOT) trial // *J. Pers. Disord.* – 2006, 20, p. 450–465.
33. de la Fuente J.M., Lotstra F. A Trial of carbamazepine in borderline personality disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1994, 4, p. 470–486.
34. Dolan-Sewell R.T., Krueger R.F., Shea M.T. Co-occurrence with syndrome disorders. In: Livesley W.J., editor. *Handbook of personality disorders: Theory, research, and treatment.* – New York, London: The Guilford Press, 2001.
35. Fahlen T., Nilsson H.L., Borg K., Humble M., Pauli U. Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. A double-blind placebo-controlled study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995, 92, p. 351–358.
36. Fawcett J., Barkin R. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 123–127.
37. Frankenburg F.R., Zanarini M.C. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study // *Compr. Psychiatry.* – 1993, 34, p. 402–405.
38. Frankenburg F.R., Zanarini M.C. 2002. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 442–446.
39. Frankenburg F.R., Zanarini M.C. The association between borderline personality disorder and chronic medical illnesses, poor health-related lifestyle choices, and costly forms of health care utilization // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1660–1665.
40. Frankenburg F.R., Zanarini M.C. Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients // *J. Pers. Disord.* – 2006, 20, p. 71–80.
41. Giesen-Bloo J., van Dyck R., Spinhoven P. et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006, 63, p. 649–658.
42. Goldberg S.C., Schulz S.C., Schulz P.M., et al. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1986, 43, p. 680–686.
43. Grilo C.M., Sanislow C.A., Gunderson J.G. et al. Two-Year stability and change of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2004, 72, p. 767–775.
44. Gruetter T., Friegle L. 2005. Quetiapine in patients with borderline personality disorder and psychosis: a case series // *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* – 2005, 9, p. 180–186.
45. Gunderson J.G., Weinberg I., Daversa M.T. et al. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2006, 163, p. 1173–1178.
46. Hazell P., O'Connell D., Heathcote D., Henry D. Tricyclics in child and adolescent depression (Cochrane Review) – The Cochrane Library, Issue 3 Update Software Oxford, 2001.
47. Hamazaki T., Sawazaki S., Itomura M. et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study // *J. Clin. Invest.* – 1996, 97, p. 1129–1133.
48. Hamazaki T., Thienprasert A., Kheovichai K. et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects – A placebo-controlled double-blind study // *Nutr. Neurosci.* – 2002, 5, p. 37–41.
49. Harb G.C., Heimberg R.G., Fresco D.M., Schneier F.R., Liebowitz M.R. The psychometric properties of the interpersonal sensitivity measure in social anxiety disorder // *Behav. Res. Ther.* – 2002, 40, p. 961–979.
50. Hedges D.W., Brown B.L., Shwalb D.A., Godfrey K., Larcher A.M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials // *J. Psychopharmacol.* – 2006, 21, p. 102–111.
51. Heimberg R.G., Liebowitz M.R., Hope D.A., et al. Cognitive behavioural group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55, p. 1133–1141.
52. Heinze M., Andreea D., Grohmann R. Pharmacotherapy of personality disorders in German speaking countries: state and changes in the last decade // *Pharmacopsychiatry.* – 2005, 38, p. 201–205.
53. Herbert J.D., Bellack D.A. Validity of the distinction between generalized social phobia and avoidant personality disorder // *J. Abnorm. Psychol.* – 1992, 101, p. 332–339.
54. Hollander E., Allen A., Lopez R.P. et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 199–203.
55. Hollander E., Tracy K.A., Swann A.C. et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster b personality disorders // *Neuropsychopharmacology.* – 2003, 28, p. 1186–1197.
56. Hollander E., Swann A.C., Coccaro E.F., Jiang P., Smith T.B. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162, p. 621–624.
57. Johnson J.G., Cohen P., Kasen S., Skodol A.E., Hamagami F., Brook J.S. Age-related change in personality disorder trait levels between early adolescence and adulthood: a community-based longitudinal investigation // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000, 102, p. 265–275.
58. Kasper S., Stein D.J., Loft H., Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study // *Br. J. Psychiatry.* – 2005, 186, p. 222–226.
59. Katschnig H., Amering M., Stolk J.M. et al. Long-term follow-up after a drug trial for panic disorder // *Br. J. Psychiatry.* – 1995, 167, p. 487–494.
60. Katzelnick D.J., Kobak K.A., Greist J.H. et al. 1995. Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1368–1371.
61. Keshavan M., Shad M., Soloff P., Schooler N. Efficacy and tolerability of olanzapine in the treatment of schizotypal personality disorder // *Schizophr. Res.* – 2004, 71, p. 97–101.
62. Kobak K.A., Greist J.H., Jefferson J.W., Katzelnick D.J. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002, 22, p. 257–262.
63. Koenigsberg H.W. Borderline personality disorder. In: Beitman BD, Klerman GL, editors. *Integrating pharmacotherapy and psychotherapy.* – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1991.
64. Koenigsberg H.W., Reynolds D., Goodman M. et al. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 628–634.
65. Koons C.R., Robins C.J., Tweed J.L. Efficacy of dialectical behavior therapy in women veterans with borderline personality disorder // *Behav. Ther.* – 2001, 32, p. 371–390.

66. Lader M., Stender K., Burger V., Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // *Depress. Anxiety.* – 2004, 19, p. 241–248.
67. Lenzenweger M.F. Stability and change in personality disorder features: the longitudinal study of personality disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999, 56, p. 1009–1015.
68. Lepola U., Bergthold B., St Lambert J., Davy K.L., Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 222–229.
69. Lieb K., Zanarini M.C., Schmahl C., Linehan M.M., Bohus M. Borderline personality disorder // *Lancet.* – 2004, 364, p. 453–461.
70. Liebowitz M.R., Schneier F., Campeas R. et al. Phenelzine and atenolol in social phobia // *Psychopharm. Bull.* – 1990, 26, p. 123–125.
71. Liebowitz M.R., Schneier F., Campeas R. et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 290–300.
72. Liebowitz M.R., Heimberg R.G., Schneier F.R. et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome // *Depress. Anxiety.* – 1999, 10, p. 89–98.
73. Liebowitz M.R., Stein M.B., Tancer M. et al. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 66–74.
74. Liebowitz M.R., Gelenberg A.J., Munjack D. 2005. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005, 62, p. 190–198.
75. Linehan M.M., Armstrong H.E., Suarez A., Allmon D., Heard H.L. Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991, 48, p. 1060–1064.
76. Linehan M.M., Tutek D.A., Heard H.L., Armstrong H.E. Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1994, 151, p. 1771–1776.
77. Linehan M.M., Schmidt H., Dimeff L.A. et al. Dialectical behavior therapy for patients with borderline personality disorder and drug-dependence // *Am. J. Addict.* – 1999, 8, p. 279–292.
78. Linehan M.M., Dimeff L.A., Reynolds S.K. et al. Dialectical behavior therapy versus comprehensive validation therapy plus 12-step for the treatment of opioid dependent women meeting criteria for borderline personality disorder // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2002, 67, p. 13–26.
79. Linehan M.M., Comtois K.A., Murray A.M. et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs. therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006, 63, p. 757–766.
80. Links P.S., Steiner M., Boiago I., Irwin D. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings // *J. Personal. Disord.* – 1990, 4, p. 173–181.
81. Loew T.H., Nickel M.K., Muehlbacher M. et al. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006, 26, p. 61–66.
82. Loranger A.W., Sartorius N., Andreoli A. et al. The International Personality Disorders Examination // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994, 51, p. 215–224.
83. Lott M., Greist J.H., Jefferson J.W. et al. Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17, p. 255–260.
84. Lucas P.B., Garner D.L., Wolkowitz O.M., Cowdry R.W. Dysphoria associated with methylphenidate infusion in borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1987, 144, p. 1577–1579.
85. Markovitz P.J., Wagner S.C. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995, 31, p. 773–777.
86. Markovitz P.J., Calabrese J.R., Schulz S.C., Meltzer H.Y. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1991, 148, p. 1064–1067.
87. McClure M.M., Romero M.J., Bowie C.R. et al. Visual-spatial learning and memory in schizotypal personality disorder: continued evidence for the importance of working memory in the schizophrenia spectrum // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2007, 22, p. 109–116.
88. McGlashan T.H., Grilo C.M., Sanislow C.A., et al. 2005. Two-year prevalence and stability of individual DSM-IV criteria for schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders: toward a hybrid model of axis II disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162, p. 883–889.
89. Möller H.J. Antidepressants – do they decrease or increase suicidality? // *Pharmacopsychiatry.* – 1992, 25, p. 249–253.
90. Montgomery S.A., Montgomery D. Pharmacological prevention of suicidal behaviour // *J. Affect. Disord.* – 1982, 4, p. 291–298.
91. Montgomery S.A., Montgomery D. The prevention of recurrent suicidal acts // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1983, 15, p. 183–188.
92. Montgomery S.A., Nil R., Durr-Pal N., Loft H., Boulenger J.P. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66, p. 1270–1278.
93. New A.S., Buchsbaum M.S., Hazlett E.A. et al. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression // *Psychopharmacology.* – 2004, 176, p. 451–458.
94. Nickel M.K., Loew T.H., Gil F.P. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up // *Psychopharmacology.* – 2007, 191, p. 1023–1026.
95. Nickel M.K., Nickel C., Mitterlehner F.O. et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1515–1519.
96. Nickel M.K., Nickel C., Kaplan P. et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study // *Biol. Psychiatry.* – 2005, 57, p. 495–499.
97. Nickel M.K., Muehlbacher M., Nickel C. et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind placebo-controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 2006, 163, p. 833–838.
98. Nordahl H.M., Nysaeter T.E. Schema therapy patients with borderline personality disorder: a single case series // *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry.* – 2005, 26, p. 254–264.
99. Norden M.J. Fluoxetine in borderline personality disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1989, 13, p. 885–893.
100. Nose' M., Cpriani A., Biancosino B., Grassi L., Barbu C. Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006, 21, p. 345–353.
101. Noyes R., Moroz G., Davidson J.R. et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17, p. 247–254.
102. Oldham J.M., Skodol A.E., Kellmann D. et al. Diagnosis of DSM-III-R personality disorders by two structured interviews: patterns of comorbidity // *Am. J. Psychiatry.* – 1992, 149, p. 213–220.
103. Oldham J.M., Bender D.S., Skodol A.E. et al. Testing an APA practice guideline: symptom-targeted medication utilization for patients with borderline personality disorder // *J. Psychiatr. Pract.* – 2004, 10, p. 156–161.
104. Pande A.C., Davidson J.R.T., Jefferson J.W. et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacology.* – 1999, 19, p. 341–348.
105. Pande A.C., Feltner D.E., Jefferson J.W. et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder // *J. Clin. Psychopharmacology.* – 2004, 24, p. 141–149.
106. Parc S., McTigue K. Working memory and the syndromes of schizotypal personality // *Schizophr. Res.* – 1997, 29, p. 213–220.
107. Paris J. Outcome and epidemiological research on personality disorders: implications for classification // *J. Personal. Disord.* – 2005, 19, p. 557–562.
108. Parker G. Personality disorders as alien territory: classification, measurement and border issues // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 1998, 11, p. 125–129.
109. Parker G., Hadzi-Pavlovic D., Roussos J. et al. Nonmelancholic depression: the contribution of personality, anxiety and life events to subclassification // *Psychol. Med.* – 1998, 28, p. 1209–1219.
110. Parsons B., Quitkin F.M., McGrath P.J. et al. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression // *Psychopharmacol. Bull.* – 1989, 25, p. 524–534.
111. Pascual J.C., Oller S., Soler J. et al. Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1281–1282.
112. Peet M., Stokes C. Omega-3 fatty in the treatment of psychiatric disorders // *Drugs.* – 2005, 65, p. 1051–1059.
113. Perrella C., Carrus D., Costa E., Schifano F. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007, 31, p. 158–163.
114. Perry J.C., Banon E., Ianni F. 1999. Effects of psychotherapy for personality disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1312–1321.
115. Philipsen A., Richter H., Schmahl C. et al. Clonidine in acute aversive inner tension and self-injurious behavior in female patients with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1414–1419.
116. Ralevski E., Sanislow C.A., Grilo C.M. et al. Avoidant personality disorder and social phobia: distinct enough to be separate disorders? // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005, 112, p. 208–214.
117. Reich J. Drug treatment of personality disorder traits // *Psychiatr. Ann.* – 2002, 32, p. 590–596.
118. Renneberg B. In press. Psychotherapy in cluster C personality disorders. In: Herpertz S.C. Caspar F., Mundt C., editors. Disorder oriented psychotherapy. – Muenchen, New York: Elsevier.
119. Research Units of Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. A multi-site double-blind placebo-controlled trial of fluvoxamine for children and adolescents with anxiety disorders. – Presented at the 40th New Clinical Drug Evaluation Unit Annual Meeting. Boca Raton, FL, May 30–June 2, 2000.
120. Rickels K., Mangano R., Khan A. A double-blind, placebo-controlled of a flexible dose of venlafaxine in adult outpatients with generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24, p. 488–496.
121. Rinne T., van den Brink W., Wouters L., van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159, p. 2048–2054.
122. Rocca P., Marchiaro L., Cocuzza E., Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 241–244.
123. Rodebaugh T.L., Holaway R.M., Heimberg R.G. 2004. The treatment of social anxiety disorder // *Clin. Psych. Rev.* – 2004, 24, p. 883–908.
124. Rudolph R.L., Entsuah R., Chitra R. A metaanalysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 136–144.
125. Salzmann C., Wolfson A.N., Schatzberg A. et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1995, 15, p. 23–29.
126. Schneier F.R., Gortz D., Campeas R. et al. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998, 172, p. 70–77.
127. Schulz S.C., Camlin K.L., Berry S.A., Jesberger J.A. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia // *Biol. Psychiatry.* – 1999, 46, p. 1429–1435.
128. Serban G., Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* – 1984, 141, p. 1455–1458.
129. Shea M.T., Stout R., Gunderson J. et al. Short-term diagnostic stability of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive // *Am. J. Psychiatry.* – 2002, 159, p. 2036–2041.
130. Siever L.J., Davis K.L. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161, p. 398–413.
131. Simeon D., Baker B., Chaplin W., Braun A., Hollander E. An open-label trial of divalproex extended-release in the treatment of borderline personality disorder // *CNS Spectr.* – 2007, 12, p. 439–443.
132. Simpson E.B., Yen S., Cosatello E. et al. Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 379–385.
133. Skodol A.E., Gunderson J.G., Shea M.T. et al. The collaborative longitudinal personality disorders study (CLPS): overview and implications // *J. Pers. Disord.* – 2005, 19, p. 487–504.
134. Soler J., Pascual J.C., Campins J. et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162, p. 1221–1224.
135. Solloff P.H., George A., Nathan S. et al. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1989, 9, p. 238–246.

136. Soloff P.H., Cornelius J., George A. et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993, 50, p. 377–385.
137. Stein D.J., Mullen L., Islam M.N. et al. Compulsive and impulsive symptomatology in trichotillomania // *Psychopathology.* – 1995, 28, p. 208–213.
138. Stein D.J., Versiani M., Hair T., Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002, 59, p. 1111–1118.
139. Stein M.B., Liebowitz M.R., Lydiard R.B. et al. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* – 1998, 280, p. 708–713.
140. Stein M.B., Fyer A.J., Davidson J.R., Pollack M.H., Witta B. Fluoxetine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 756–760.
141. Stein M.B., Sareen J., Hami S., Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1725–1727.
142. Stein M.B., Pollack M.H., Bystritsky A., Kelsey J.E., Mangano R.M. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial // *Psychopharmacology.* – 2005, 177, p. 280–288.
143. Stone M. A psychodynamic approach: some thoughts on the dynamics and therapy of self-mutilating borderline patients // *J. Pers. Disord.* – 1987, 1, p. 347–349.
144. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 1997, 247, p. 71–80.
145. Tritt K., Nickel C., Lahmann C. et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Psychopharmacol.* – 2005, 19, p. 287–291.
146. Turner T.R.M. Naturalistic evaluation of dialectical behavior therapy-oriented treatment for borderline personality disorder // *Cognit. Behav. Practice.* – 2000, 7, p. 413–419.
147. Van Ameringen M.A., Lane R.M., Walöker J.R. et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 275.
148. Van Ameringen M., Allgulander C., Bandelow B. WCA recommendations for the long term treatment of social phobia // *CNS Spectr.* – 2003, 8, p. 40–52.
149. Van Ameringen M., Oakman J., Mancini C., Pipe B., Chung H. Predictors of response in generalized social phobia: effect of age of onset // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004, 24, p. 42–48.
150. van den Bosch L.M., Koeter M.W., Stijnen T., Verheul R., van den Brink W. Sustained efficacy of dialectical behaviour therapy for borderline personality disorder // *Behav. Res. Ther.* – 2005, 43, p. 1231–1241.
151. van der Linden G.J., Stein D.J., van Balkom A.J. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000, 2, p. 15–23.
152. van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G. Psychopharmacological treatment of social phobia: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine // *Psychopharmacology (Berlin).* – 1994, 115, p. 128–134.
153. van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G., Pian K.L. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997, 58, p. 164–168.
154. Verheul R., Van Den Bosch L.M., Koeter M.W. et al. Dialectical behaviour therapy for women with borderline personality disorder: 12-month, randomised clinical trial in the Netherlands // *Br. J. Psychiatry.* – 2003, 182, p. 135–140.
155. Versiani M., Nardi A.E., Mundim F.D. et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine // *Br. J. Psychiatry.* – 1992, 161, p. 353–360.
156. Villeneuve E., Lemelin S. Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66, p. 1298–1303.
157. Weinberg I., Gunderson J.G., Hennen J., Cutter C.J. 2006. Manual assisted cognitive treatment for deliberate selfharm in borderline personality disorder patients // *J. Pers. Disord.* – 2006, 20, p. 482–492.
158. Wlch S.S., Linehan M.M. High-risk situations associated with parasuicide and drug use in borderline personality disorder // *J. Pers. Disord.* – 2002, 16, p. 561–569.
159. Widiger T.A. Generalized social phobia versus avoidant personality disorder: a commentary on three studies // *J. Abnorm. Psychol.* – 1992, 101, p. 340–343.
160. Widiger T.A., Shea T. Differentiation of axis I and axis II disorders // *J. Abnorm. Psychol.* – 1991, 100, p. 399–406.
161. Wilcox J.A. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 1995, 7, p. 33–37.
162. Wong I.C., Besag F.M., Santosh P.J., Murray M.L. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents // *Drug Safety.* – 2004, 27, p. 991–1000.
163. Zhanarini M.C., Frankenburg F.R. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 849–854.
164. Zhanarini M.C., Gunderson J.G., Frankenburg F.R., Chauncey D.L. Discriminating borderline personality disorder from other axis II disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1990, 147, p. 161–167.
165. Zhanarini M.C., Gunderson J.G., Frankenburg F.R. Cognitive features of borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1990b, 147, p. 57–63.
166. Zhanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J., Silk K.R. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2003, 160, p. 274–283.
167. Zhanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J., Reich D.B., Silk K.R. Axis I comorbidity of borderline personality disorder: Description of six-year course and prediction to time-to-remission // *Am. J. Psychiatry.* – 2004a, 161, p. 2108–2114.
168. Zhanarini M.C., Frankenburg F.R., Vujanovic A.A. et al. Axis II comorbidity of borderline personality disorder: Description of six-year course and prediction to time-to-remission // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004b, 110, p. 416–420.
169. Zhanarini M.C., Frankenburg F.R., Parachini E.A. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004c, 65, p. 903–907.
170. Zhanarini M.C., Frankenburg F.R., Hennen J., Reich D.B., Silk K.R. Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2006, 163, p. 827–832.
171. Zimmermann M., Coryell W. DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 682–689.

Hamiltono nerimo skalė ir jos naudojimo galimybės

Teresė KAMINSKAITĖ, Robertas BUNEVIČIUS
Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

Hamiltono nerimo skalė (HAM–N) – tai 14 punktų klinikinė skalė nerimo simptomų stiprumui įvertinti. Skalė taip pat naudojama, kai norima įvertinti nerimo gydymui naudojamų psichotropinių vaistų ar psichoterapinio gydymo efektyvumą. HAM–N gali būti atliekama pradedant gydymą ir pakartotinai per sekančius vizitus, kad remiantis testo rezultatais galima būtų koreguoti medikamentų dozes. Skalė skirta naudoti suaugusiems, paaugliams ir vaikams [2, 3, 4, 5].

Skalę sukūrė Maksas Hamiltonas 1959 m., naudodamas statistinę faktoriškos analizės techniką. Skalė matuoja bendrą nerimą, psichinį nerimą ir somatinį nerimą.

HAM–N skalė buvo kritikuojama, kad ne visuomet atskiria tiriamuosius su nerimo simptomais nuo tiriamųjų su depresijos simptomais (žmonėms su depresija tai pat būdingi aukšti HAM–N skalės įvertinimai), tačiau kai kurie mokslininkai teigia, kad nerimas ir depresija yra taip glaudžiai susiję, kad tiriamieji gali rodyti aukštus abiejų tipų simptomų įvertinimus. Skalė taip pat negali pamatuoti perteklinio ar sunkiai kontroliuojamo nerimo dydžio [2]. Dar vienas skalės trūkumas – specialisto atliekančio testą subjektyvumas interpretuojant paciento atsakymus ir skiriant balus. Be to skalės įvertis priklauso nuo paciento nuoširdumo ir sąžiningumo atsakinėjant į klausimus ir nusakant savo simptomus. Kai kuriems žmonėms gana sunku nuoširdžiai atsakyti į patiektus klausimus, nes jie gėdijasi savo sutrikimo ir stengiasi „sumažinti“ simptomų sunkumo apibūdinimą. Todėl tyrėjas turi gebėti atpažinti ir objektyvizuoti paciento emocijas [2].

HAM–N skalė plačiai naudojama tiek klinikiams, tiek moksliniams tikslams iki šių dienų, nes patikimumo tyrimai parodė, kad skalė matuoja nerimą pakankamai patikimai ir specifiskai. Priemonės validumas taip pat patvirtintas mokslinių tyrimų. Tyrimų duomenys rodo, kad individai, turintys nerimo sutrikimų, yra aukštai įvertinami HAM–N skale, pvz. asmenys su generalizuotu nerimo sutrikimu ar panikos sutrikimu surenka 20 ir daugiau balų. Iš kitos pusės, žmonės neturintys nerimo sutrikimų gauna labai žemą skalės įvertį [2, 6].

HAM–N skalė užpildoma tyrėjui užduodant pusiau struktūruotus arba struktūrizuotus klausimus pacientui. Šiame skyriuje pateikiame struktūrizuotą HAM–N versiją, nes įrodyta, kad struktūrizuotas metodas padidina HAM–N skalės simptomų vertinimo patikimumą [7]. Tyrėjams gali būti naudinga, siekiant išsiaiškinti simptomo sunkumą, papildomai užduoti pacientui tokius klausimus: kiek laiko [simptomas] tęsiasi? Ar [simptomas] pasireiškia nereguliariai, ar nuolat? Ar jį lengva suvaldyti? Kokio sunkumo jis buvo pradžioje? Kiek laiko per pastarąją savaitę jis jus kamavo?

Panikos priepuoliai. Jei pacientą ištinka panikos priepuoliai, tai turės įtakos daugelio simptomų vertinimui. Rekomenduojama atsižvelgti į bendrą laikotarpį per praėjusią savaitę, kai pasireiškė panikos priepuoliai, taip pat į jų sunkumą. Todėl, pavyzdžiui, pacientas, kurį ištinka keletas sunkių, bet trumpų panikos priepuolių per savaitę, bet kuriam šiaip nepasireiškia daug nerimo simptomų, neturėtų surinkti labai didelio HAM–N bendro balų skaičiaus [7].

Pagal paciento atsakymus kiekvienas punktas vertinamas penkių balų skalėje nuo 0 iki 4. Septyni skalės punktai specifiskai subjektyviam psichiniam nerimui, likę septyni – somatiniam nerimui. Pvz. trečias punktas skirtas su nerimu susijusioms baimėms, penktas punktas skirtas nemigai ir miego sutrikimams, dešimtas punktas skirtas kvėpavimo simptomams susijusiems su nerimu ir pan. Keturiolikta punktą vertina specialistas, atliekantis testą, iš pastebėjimų interviu metu. Pasak Hamiltono, atliekant HAM–N išsiaiškinti psichikos simptomai apima bendrą nerimą su nuotaiką, sustiprėjusius būsavimus, įtampos pojūčius, koncentracijos sunkumus. Somatinių simptomų pavyzdžiai – raumenų skausmai, silpnumo jausmas, širdies ir kraujagyslių problemos. Testo atlikimas užtrunka 10–15 min. [1, 4].

Rezultatai: 14-os punktų įvertinimui skiriami balai nuo 0 iki 4: 0 reiškia, kad nėra simptomo, 1 – simptomas silpnai išreikštas, 2 – simptomas vidutiniškai išreikštas, 3 – simptomas stipriai išreikštas, 4 – simptomas labai stipriai išreikštas, trukdantis funkcionavimui simptomai. Baigus testavimą, gauti punktų balai sudedami ir gaunamas bendras skalės rezultatas, bet galima išskirti psichinio ir somatinio nerimo subskalių rezultatus. Bendras HAM–N skalės rezultatas svyruoja nuo 0 iki 56 [1]. Septynių psichinio nerimo punktų rezultatas svyruoja nuo 0 iki 28 kaip ir somatinio nerimo punktų.

Bendro rezultato vertinimas:

iki 17 balų rodo lengvą nerimo sutrikimą,

18 – 24 balai rodo vidutinio sunkumo nerimo sutrikimą,

virš 25 balų – stiprų nerimo sutrikimą.

Hamiltono nerimo skalė

PACIENTO INICIALAI: ___ PACIENTO ID: ___

TYRĖJAS: _____

HAM-N PILDYMO PRADŽIOS LAIKAS: _____

DATA: _____

Klausimai, turėtų būti užduodami tiksliai taip, kaip jie surašyti. Paprastai šie klausimai padės gauti pakankamai informacijos apie simptomo sunkumą ir dažnumą, kad galėtumėte užtikrintai jį įvertinti. Tačiau pateikiami ir paskesni klausimai, kurie užduodami, kai reikia detaliau iširti ar papildomai aiškintis simptomus. Specifiški klausimai turėtų būti užduodami tol, kol gausite pakankamai informacijos užtikrintai parinkti atitinkamą įvertinimą. Kai kuriais atvejais, siekiant gauti reikalingos informacijos, jums gali tekti papildomai užduoti savo paties suformuluotus klausimus.

Užduodamas kai kuriuos HAM–N klausimus, galite pastebėti, kad jau esate (anksčiau) klausęs apie kai kuriuos simptomus. Klausimų apie tokius simptomus kartoti nereikia, nebent, norint įvertinti jų sunkumą, jums reikalinga papildoma informacija. Apibraukite kiekvieno punkto vertinimą

Įvadinis klausimas: Norėčiau užduoti jums keletą klausimų apie pastarąją savaitę. Kaip jautėtės nuo praėjusio (SAVAITĖS DIENOS)? JEI AMBULATORINIS LIGONIS: Ar dirbote? JEI NE: Kodėl ne?

1. Nerimas

Šis punktas apima emocinę neužtikrintumo dėl ateities būseną, pradedant rūpesčiais, nesaugumu, irzlumu, nuogąstavimais ir baigiant neįveikiama baimė.

Klausimas: Kiek laiko per praėjusią savaitę nerimavote? Kiek galvojote apie blogiausią, kas gali nutikti, arba baiminotės to, kas nutiks? Ar praėjusią savaitę buvote itin dirglus?

- 0 Pacientas nėra nei daugiau, nei mažiau nesaugus ar irzlus kaip paprastai.
- 1 Abejotina, ar pacientas yra nesaugesnis arba irzlesnis nei paprastai.
- 2 Pacientas aiškiau išreiškia nerimo būseną, nuogąstavimą arba irzlumą, kurį jam/jai gali atrodyti sunku kontroliuoti. Tačiau tai dar neįtakoja kasdienio paciento gyvenimo, nes jaudinamasi tik dėl neesminių dalykų.
- 3 Nerimą ar nesaugumą kartais sunkiau kontroliuoti, nes nerimaujama dėl rimtų sužalojimų ar bėdų, kurios gali ištikti ateityje. Pvz.: nerimas gali būti išgyvenamas kaip panika, t. y. neįveikiama baimė. Kartais gali trukdyti paciento kasdieniam gyvenimui.
- 4 Didelės baimės jausmas jaučiamas taip dažnai, kad jis smarkiai trukdo paciento kasdieniam gyvenimui.

2. Įtampa

Šis punktas apima nesugebėjimą atsipalaiduoti, nervingumą, kūno įtampą, drebulį ir nerimo nuovargį.

Klausimas: Kiek laiko per praėjusią savaitę jautėtės įsitempęs? Ar greitai pavargdavote? Kiek jus kamavo kuris nors iš šių dalykų: staigus išgąstis dėl menkiausios priežasties, pravirkimas dėl menkiausios priežasties, drebulys, nenustygimas vietoje, negalėjimas atsipalaiduoti? APIE KIEKVIENĄ SIMPTOMĄ: ar jis buvo labai sunkus praėjusią savaitę?

- 0 Pacientas nėra nei daugiau, nei mažiau įsitempęs nei paprastai.
- 1 Pacientas nurodo, kad yra šiek tiek nervingesnis ar daugiau įsitempęs nei paprastai.
- 2 Pacientas aiškiai nurodo, kad negali atsipalaiduoti, sunku kontroliuoti vidinį neramumą, tačiau tai dar neturi įtakos kasdieniam paciento gyvenimui.
- 3 Vidinis neramumas ir nervingumas tokie intensyvūs arba dažni, kad tai retkarčiais trukdo kasdieniam paciento darbui.
- 4 Įtampa ir neramumas nuolat įtakoja kasdienį paciento gyvenimą ir darbą.

3. Baimė

Baimė atsirandanti, kai pacientas atsiduria ypatingose situacijose. Tai gali būti atviros ar uždaros patalpos, eilė, važiavimas autobusu ar traukiniu. Pacientas jaučia palengvėjimą, išvengęs šių situacijų. Šio vertinimo metu svarbu pastebėti, ar esamo epizodo metu buvo daugiau fobinio nerimo nei paprastai.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę bijojote tamsos, nepažįstamų žmonių, būti paliktas vienas, gyvūnų, eismo ar minios? JEI TAIP: ar labai? Ar jus kamuoja kokios nors kitos ypatingos baimės?

- 0 Nėra.
- 1 Jei ir yra, tai abejotina.
- 2 Pacientas patyrė fobinį nerimą, tačiau jam pavyko su juo susidoroti.
- 3 Pacientui buvo sunku kovoti ar įveikti savo fobinį nerimą, kuris šiek tiek trukdė paciento kasdieniam gyvenimui ir darbui.
- 4 Fobinis nerimas aiškiai trukdo kasdieniam paciento gyvenimui ir darbui.

4. Nemiga

Šis punktas apima tik subjektyvią paciento miego trukmę (miego valandos per 24 val.) ir miego gilumą (paviršutiniškas ir pertraukiamas miegas vietoje gilaus ir ramaus miego). Vertinama pagal pastarųjų trijų naktų miegą. Pastaba: neatsižvelgti į migdomųjų arba raminamųjų medikamentų vartojimą.

Klausimas: Dabar pakalbėkime apie jūsų miegą. Kada paprastai eidavote miegoti ir keldavotės prieš prasidedant šiai problemai? Kada užmigdavote ir keldavotės praėjusią savaitę?

Ar praėjusią savaitę jums būdavo sunku užmigti, ar miegodavote neramiai arba miegodavote prastai ir nubudęs (-usi) jausdavotės pavargęs (-usi)? Ar sapnuodavote blogus sapnus arba košmarus? **APIE KIEKVIENĄ SIMPTOMĄ:** Ar jis buvo labai sunkus? Ar dažnai jis pasireiškėdavo praėjusią savaitę?

- 0 Įprasta miego trukmė ir miego gilumas.
- 1 Miego trukmė abejotina arba šiek tiek sutrumpėjusi (pvz.: dėl sunkaus užmigimo), tačiau miego gylis nepakitęs.
- 2 Miego gylis dabar taip pat pablogėjęs – miegas tampa labiau paviršutiniškas. Miegas bendrai yra šiek tiek sutrikęs.
- 3 Miego trukmė ir gilumas yra pastebimai pakitę. Per parą miegama vos kelias valandas su pertraukomis.
- 4 Sunku nustatyti miego trukmę, nes miegas toks negilus, kad pacientas nurodo trumpus snaudimo ar numigimo periodus, bet ne tikrą miegą.

5. Susikaupimo ir atminties sunkumai

Šis punktas apima sunkumus susikaupti ir priimti sprendimus kasdieniame gyvenime, bei atmintį.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę jums būdavo sunku susikaupti arba prisiminti kokius nors dalykus? (Kaip labai?)

- 0 Pacientas nepatiria nei didesnių, nei mažesnių sunkumų susikaupti ir/ar atsiminti, nei paprastai..
- 1 Abejojama, ar pacientas turi sunkumų susikaupti ir/ar atsiminti.
- 2 Net ir labai stengdamasis pacientas sunkiai susikaupti savo įprastame kasdieniame darbe.
- 3 Aiškiau išreikšti susikaupimo, atminties arba sprendimų priėmimo sunkumai. Pavyzdžiui, sunku perskaityti straipsnį laikraštyje arba peržiūrėti televizijos programą iki galo. Vertinama 3, jei negalėjimas susikaupti arba prasta atmintis dar neturi aiškios įtakos pačiai apklausai.
- 4 Apklausos metu pastebima, kad pacientui sunku susikaupti ir/ar atsiminti, ir/ar sprendimai priimami su pastebimu uždelsimu.

6. Depresiška nuotaika

Šis punktas apima tiek verbalinę, tiek neverbalinę liūdesio, depresijos, nusiminimo, bejėgiškumo ir beviltiškumo išraišką.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę dienas jautėtės prislėgtas (-a)? Ar mažiau domėjotės dalykais arba nesimėgavote tuo, ką paprastai mėgstate daryti? Kelintą valandą praėjusią savaitę ryte atsibudavote ir jau neužmigdavote? (Ar atsibudavote žadintuvo pažadintas ar tiesiog pats?) Ar praėjusią savaitę kuriuo nors paros metu (ryte arba vakare) jausdavotės geriau arba blogiau? **JEI YRA SVYRAVIMŲ:** kiek blogiau jaučiatės (**RYTE ARBA VAKARE**)? **JEI NĖRA TIKRAS:** truputį blogiau ar žymiai blogiau.

- 0 Natūrali nuotaika.
- 1 Abejojama, ar pacientas labiau nusiminęs ar nuliūdęs, nei paprastai. Pvz., pacientas nežymiai parodo, kad yra šiek tiek labiau prislėgtas, nei paprastai.
- 2 Kai pacientas aiškiau yra susirūpinęs nemalonia patirtimi, nors vis dar nerodo bejėgiškumo ar beviltiškumo.
- 3 Pacientas aiškiai rodo neverbalinius depresijos ir/arba beviltiškumo požymius.
- 4 Pokalbio metu dominuoja paciento pastabos apie nusiminimą ir bejėgiškumą arba neverbalinė šių emocijų išraiška, nuo kurių paciento negalima atitraukti.

7. Bendrieji somatiniai simptomai (raumenų simptomai)

Šis punktas apima silpnumą, sustingimą, maudimą, peraugantį į tikrą skausmą, daugiau ar mažiau difuziškai jaučiamą raumenyse. Pvz., žandikaulio arba kaklo skausmas.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę jus kankino skausmai, raumenų spazmai, sąstingis ar staigūs raumenų traukuliai? Ar griežtė dantimis, ar jūsų balsas trūkčiojo, ar raumenys buvo įtempti? **JEI TAIP:** ar šie simptomai buvo labai sunkūs? (Kiek jie jus kamavo?)

- 0 Pacientas nejaučia didesnio nei paprastai raumenų maudimo ar sustingimo.
- 1 Pacientas teigia, kad jaučia šiek tiek didesni nei paprastai maudimą arba sustingimą raumenyse.
- 2 Simptomai įgavo skausmo pobūdį.
- 3 Raumenų skausmai šiek tiek trukdo paciento kasdieniam gyvenimui ir darbui.
- 4 Raumenų skausmai jaučiami beveik nuolat ir aiškiai įtakoja kasdienį paciento gyvenimą ir darbą.

8. Bendrieji somatiniai simptomai (sensoriniai)

Šis punktas apima padidėjusį nuovargį ir silpnumą, pereinantį į tikrus pojūčių funkcinis sutrikimus, įskaitant užesį ausyse, neryškų matymą, karščio ir šalčio bangas bei diegimo pojūčius.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę jums spengė ausyse, pasireiškė neryškus matymas, karščio ir šalčio bangos, silpnumas ar dilgčiojimas? JEI TAIP: ar šie simptomai buvo labai sunkūs? (Kiek jie jus kamavo?)

- 0 Nėra.
- 1 Abejotina, ar paciento nurodyti spaudimo ar diegimo pojūčiai (pvz.: ausyse, akyse ar odoje) labiau išreikšti nei paprastai.
- 2 Spaudimo ausyse pojūtis pereina į užimą, akyse – į regėjimo sutrikimus, o odoje pasireiškia diegimas ar niežulys (parestezijos).
- 3 Išplitę sensoriniai simptomai šiek tiek trukdo paciento kasdieniam gyvenimui ir darbui.
- 4 Didesnę laiko dalį jaučiami išplitę sensoriniai simptomai ir jie aiškiai trukdo paciento kasdieniam gyvenimui ir darbui.

9. Širdies ir kraujagyslių simptomai

Šis punktas apima tachikardiją, smarkų širdies plakimą, prislėgimą, skausmus krūtinėje, tvinkčiojimą kraujagyslėse ir alpimo pojūtį.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę smarkiai plakė, šokinėjo arba daužėsi širdis? Ar jums skaudėjo krūtinę, tvinkčiojo kraujagyslės arba jautėte nualpsiąs (-anti)? APIE KIEKVIENĄ SIMPTOMĄ: ar jis buvo labai sunkus praėjusią savaitę?

- 0 Nėra.
- 1 Jei ir yra, tai abejotini.
- 2 Jaučiami širdies ir kraujagyslių simptomai, tačiau pacientas dar gali juos kontroliuoti.
- 3 Pacientui dabar ir kitais kartais sunku kontroliuoti širdies ir kraujagyslių sistemos simptomus, kurie šiek tiek trukdo paciento kasdieniam gyvenimui bei darbui.
- 4 Širdies ir kraujagyslių simptomai jaučiami beveik nuolat, tai aiškiai įtakoja kasdienį paciento gyvenimą ir darbą.

10. Kvėpavimo simptomai

Šis punktas apima spaudimo arba kontrakcijos gerklėje ar krūtinėje jausmą, dusulį, peraugantį į dusulio priepuolį, dūsavimą.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę krūtinėje jautėte spaudimą ar įtampą, ar jus kamavo dusimas? Ar dūsavote, ar jautėte kad trūksta oro? APIE KIEKVIENĄ SIMPTOMĄ: ar jis buvo labai sunkus praėjusią savaitę?

- 0 Nėra.
- 1 Jei ir yra, tai abejotini.
- 2 Kvėpavimo simptomai jaučiami, tačiau pacientas dar gali juos kontroliuoti.
- 3 Pacientui dabar ir kitais kartais kyla sunkumų kontroliuojant kvėpavimo simptomus, tai šiek tiek įtakoja kasdienį paciento gyvenimą bei darbą.
- 4 Kvėpavimo simptomai jaučiami beveik nuolat, tai aiškiai įtakoja kasdienį paciento gyvenimą bei darbą.

11. Virškinimo simptomai

Šis punktas apima rijimo sunkumus, sunkumo pojūtį skrandyje, dispepsiją (rėmenį arba degimo pojūtį skrandyje, pilvo skausmus po valgio, pilnumo pojūtį, pykinimą ir vėmimą), pilvo gurgimą ir viduriavimą.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę jums buvo sunku ryti? Ar jautėte skrandžio skausmus ar pilnumą, ar kaupėsi dujos, jautėte šleikštulį, vėmėte, ar kamavo skrandžio deginimas ar gurgimas, viduriavimas ar vidurių užkietėjimas? APIE KIEKVIENĄ NURODYTĄ SIMPTOMĄ: ar jis buvo labai sunkus praėjusią savaitę? Ar praėjusią savaitę numetėte svorio? JEI TAIP: kiek? (Ar stengėtės numesti svorio?) NEVERTINKITE LAIKANTIS DIETOS NUMESTO SVORIO.

- 0 Nėra.
- 1 Jei ir yra, tai abejotini (arba jais galima abejoti, jei jie skiriasi nuo įprastų paciento virškinamojo trakto simptomų).
- 2 Jaučiamas vienas ar keli minėti virškinamojo trakto sutrikimai, tačiau pacientas dar gali juos kontroliuoti.
- 3 Pacientui dabar ir kitais kartais sunku kontroliuoti virškinimo sistemos simptomus, kurie šiek tiek trukdo paciento kasdieniam gyvenimui bei darbui, pvz., polinkis netekti tuštinimosi kontrolės.
- 4 Virškinamojo trakto sutrikimai jaučiami beveik nuolat, tai aiškiai įtakoja kasdienį paciento gyvenimą bei darbą. Pvz., nesugebėjimas kontroliuoti tuštinimosi.

12. Lytiniai ir šlapinimosi simptomai

Šis punktas apima neorganinius arba psichinius simptomus, tokius kaip dažnesnis arba labiau išreikštas poreikis šlapintis, nereguliarios menstruacijos, anorgazmija, dispareunija, prieššlaikinė ejakuliacija, erekcijos praradimas.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę jums reikėjo dažnai šlapintis? Ar jus varė šlapintis? Koks praėjusią savaitę buvo jūsų susidomėjimas seksu? (Klausimas yra ne apie tai, ar lytiškai santykiavote, o apie tai, ar jautėte susidomėjimą seksu – ar daug galvojote apie seksą.)

MOTERIMS: ar praėjusią savaitę pasikeitė jūsų lytinė funkcija? (Ar praėjusią savaitę buvo sunku patirti orgazmą?) **JEI TAIP:** kada tai prasidėjo? Ar praėjusį mėnesį arba apie tą laiką jums buvo menstruacijos? **JEI NE:** ar žinote, kodėl? **JEI TAIP:** ar jos buvo itin sunkios?

VYRAMS: ar praėjusią savaitę pasikeitė jūsų lytinė funkcija? [Ar praėjusią savaitę turėjote problemų dėl ankstyvos (per daug greitos) ejakuliacijos? Ar buvo sunku išlaikyti erekciją?] **JEI TAIP:** kada tai prasidėjo?

- 0 Nėra.
- 1 Jei ir yra, tai abejotini (arba abejojama ar skiriasi nuo įprastų lytinių ir šlapinimosi simptomų).
- 2 Jaučiamas vienas ar keli minėti lytiniai ar šlapinimosi simptomai, tačiau tai neturi įtakos kasdieniam paciento gyvenimui bei darbui.
- 3 Pacientas dabar ir kitais kartais patiria vieną ar kelis minėtus lytinius ar šlapinimosi simptomus, kurie šiek tiek įtakoja kasdienį paciento gyvenimą bei darbą. Pvz., polinkis netekti šlapinimosi kontrolės.
- 4 Lytiniai ir šlapinimosi sutrikimai jaučiami beveik nuolat, tai aiškiai įtakoja kasdienį paciento gyvenimą bei darbą. Pvz., nesugebėjimas kontroliuoti šlapinimosi.

13. Autonominiai (vegetaciniai) simptomai

Šis punktas apima burnos džiūvimą, raudonį ar pabalimą, prakaitavimą ir galvos svaigimą.

Klausimas: Ar praėjusią savaitę jums džiūvo burna? Ar raudonavote, buvote išblyškęs (-usi)? Ar jautėte svaigulį, ar jautėte įtampos galvos skausmą? Ar jautėte plaukų šiurpimą ant rankų, sprando ar galvos? Ar praėjusią savaitę buvote linkęs daug prakaituoti? **APIE KIEKVIENĄ SIMPTOMĄ:** ar jis buvo labai sunkus praėjusią savaitę?

- 0 Nėra.
- 1 Jei ir yra, tai abejotini.
- 2 Jaučiami vienas ar keli minėti autonominiai simptomai, bet jie netrukdo paciento kasdieniam gyvenimui bei darbui.
- 3 Pacientas dabar ir kitais kartais jaučia vieną ar kelis minėtus autonominius simptomus, kurie šiek tiek trukdo paciento kasdieniam gyvenimui bei darbui.
- 4 Didesnę laiko dalį jaučiami autonominiai simptomai ir jie aiškiai trukdo paciento kasdieniam gyvenimui bei darbui.

14. Elgesys pokalbio metu

Šis punktas paremtas paciento elgesiu pokalbio metu. Ar pacientas atrodė įsitemęs, nervingas, susijaudinęs, neramus, nenustygstantis, baikštus, išblyškęs, hiperventiliuojantis ar prakaituojantis? Remiantis šiais stebėjimais, pateikiamas bendras vertinamas.

- 0 Pacientas neatrodo neramus.
- 1 Abejotina, ar pacientas yra neramus.
- 2 Pacientas vidutiniškai neramus.
- 3 Pacientas yra aiškiai neramus.
- 4 Pacientas apimtas nerimo (pvz., visas virpa ir dreba).

Bendras įvertis

LITERATŪRA

1. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating // *Brit J Med Psychol.* – 1959, vol. 32, p. 50–55.
2. Belzer, K.D., Schneier, F.R. Tools for Assessing Generalized Anxiety Disorder // *Psychiatric times.* – 2006, vol.23, p. 1–2.
3. Edelstein, B. Clinical Geropsychology // *Comprehensive Clinical Psychology*, Amsterdam: Elsevier. – 1998, vol. 7, p. 55–72.
4. Maruish, M. R. The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1999.
5. Ollendick, T., Children and Adolescents: Clinical Formulation and Treatment // *Comprehensive Clinical Psychology*. Amsterdam: Elsevier, 1998. 5.
6. Schutte, N. S., and Malouff, J. M., Sourcebook of Adult Assessment Strategies. New York: Plenum Press, 1995.
7. Williams, J.B.W. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* – 1988, vol. 45, p. 742–747.

J. Stanislavovienės daktaro disertacija „Psychosocialinių darbo veiksmų, susijusių su depresija ir depresiškumu, išaiškinimas“



Jelena Stanislavovienė baigė Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto visuomenės sveikatos magistrantūros studijas ir įgijo visuomenės sveikatos magistro laipsnį 2002 metais. Mokslinį darbą tęsė dirbdama Higienos Instituto Darbo medicinos centre ir 2009 metais Vilniaus universitete apgynė daktaro disertacija tema „Psychosocialinių darbo veiksmų, susijusių su depresija ir depresiškumu, išaiškinimas“. Jelena Stanislavovienė stažavosi Suomijos mokslinėse institucijose vykdančiose veiklą priklausomybių srityje pagal Šiaurės šalių ministrų biuro stipendijų programą „Praktika šiaurės institucijose“, dalyvavo Šturės profesinės sveikatos instituto ir Šiaurės alkoholio ir narkotikų tyrimų centro organizuojamuose kursuose. Visuomenės psichikos sveikatos tema vykdo tyrimus ir praktiškai įgyvendina projektus dirbdama Higienos institute ir Valstybiniame psichikos sveikatos centre. Jos mokslinių interesų sritis – visuomenės psichikos sveikata, psichikos sveikata ir darbo aplinka.

Pasaulio sveikatos organizacija psichikos sveikatą pripažįsta viena svarbiausių XXI amžiaus pradžios visuomenės sveikatos sričių. Manoma, kad siekiant saugoti individo bei visuomenės sveikatą reikia pakankamai dėmesio skirti aplinkai, kurioje žmogus praleidžia daugiausia laiko: darbui, mokyklai, šeimai. Iš visų dirbančių asmenų psichikos sveikatos sutrikimų dažniausiai pasitaiko depresiniai. Šiame darbe pateikiami nauji duomenys apie depresiškumo, psichosocialinių darbo veiksmų paplitimą tarp dirbančių Vilniaus gyventojų ir su depresija labiausiai susijusius psichosocialinius darbo veiksmus bei jų derinius.

TYRIMO TIKSLAS

Nustatyti psichosocialinius darbo veiksmus, susijusius su depresiškumu ir kliniškai patvirtinta depresija.

UŽDAVINIAI

1. Nustatyti depresiškumo ir didelio intensyvumo psichosocialinių darbo veiksmų paplitimą tarp dirbančių Vilniaus miesto gyventojų.
2. Nustatyti psichosocialinių darbo veiksmų derinius, susijusius su depresiškumu.
3. Nustatyti psichosocialinių darbo veiksmų derinius, susijusius su kliniškai patvirtintos depresijos atvejais.

DARBO METODOLOGIJA

Šiame darbe aprašyti trijų tyrimų (bandomojo ir dviejų pagrindinių tyrimų) duomenys:

Bandomasis depresijai būdingų simptomų paplitimo tyrimas atliktas 2001–2002 metais.

Dirbančių Vilniaus gyventojų depresiškumo tyrimas atliktas 2002–2004 metais Vilniuje. Tyrime dalyvavo 1412 atsitiktinai atrinkti dirbantys asmenys, apklausti naudojant anketą, sudaryta iš trijų dalių (streso darbe anketa, *Zungo* savęs vertinimo skalė, demografiniai duomenys). Depresiškumo ir intensyvių psichosocialinių veiksmų paplitimas pateikiamas absoliučiais skaičiais ir procentais, apskaičiuoti 95 proc.

pasikliautiniai intervalai (95 proc. PI). Duomenų skirtumo patikimumui įvertinti naudotasi χ^2 arba Fišerio (kai imtys mažos) testu. Depresiškumo ir psichosocialinių darbo veiksmų ryšiui nustatyti taikyta daugiafaktorinė linijinė regresinė analizė

Kliniškai patvirtintos depresijos ir su ja susijusių psichosocialinių darbo veiksmų tyrimas suplanuotas ir atliktas kaip atvejo ir kontrolės tyrimas. Tyrime dalyvavo 873 darbuotojai, 291 – atvejų grupėje ir 582 – kontrolinėje grupėje. Ryšiams tarp psichosocialinių darbo veiksmų ir depresijos bei iškreipiamųjų veiksmų įtakos rezultatams nustatyti naudotasi logistinės regresijos metodu (binarinė logistinė regresija, laipsniško įtraukimo būdas)

PAGRINDINĖS DARBO IŠVADOS

12,5 proc. dirbančių Vilniaus gyventojų nustatytas depresiškumas. Tarp dirbančių vilniečių labiausiai paplitę šie intensyvūs psichosocialiniai darbo veiksniai: užduočių kartojimasis (68,6 proc.), karjeros stagnacija (64,1 proc.), skubus darbo tempas (52,9 proc.), nepakankamas atlyginimas (52,2 proc.), tuo pat metu atliekamos kelios užduotys (44,9 proc.). Maždaug trečdalis respondentų bijo prarasti darbą (38,8 proc.), patiria nervinę įtampą (35,3 proc.) ir sunkius darbo periodus (30,2 proc.), dirba viršvalandžius (34,0 proc.), atlieka papildomas užduotis (33,4 proc.). Protinį, fizinį ir mišraus pobūdžio darbą dirbančių vyrų ir moterų depresiškumo bei depresijos atsiradimas yra susijęs su skirtingais psichosocialinių darbo veiksmų deriniais. Išskirtini šie derinius sudarantys psichosocialiniai darbo veiksniai: nepasitenkinimas darbu, nepasinaudojimas turimomis žiniomis, nuomonės darbo klausimais nepaisymas, užduočių ir atsakomybės neaiškumas, prieštaringos darbo instrukcijos, darbo beprasmiškumas ir neužbaigtumas, blogai paskirstytas darbas, monotonija, pamaininis darbas, viršvalandžiai, diskomfortas, skubus darbo tempas, poilsio stoka ir dažnai pasikartojantys sunkūs darbo periodai, blogi santykiai su bendradarbiais ar vadovu, socialinės paramos stygius, grįžtamojo ryšio apie atliktą darbą nebuvimas ir baimė prarasti darbą.

S. Saudargienės daktaro disertacija „Fizinės mankštos poveikis gydant sergančiuosius sunkia depresija“



Sigita Saudargienė 2002 m. baigė Kauno kūno kultūros akademiją ir įgijo reabilitacijos ir slaugos magistro laipsnį. Nuo 2000 iki 2006 dirbo Telšių Psichikos sveikatos centre ir Telšių apskrities ligoninės psichiatrijos skyriuje (veiklos sritis – psichinių ligonių reabilitacija). 2009 rugpjūčio mėn. Kauno medicinos universitete apgynė disertaciją „Fizinės mankštos poveikis gydant sergančiuosius sunkia depresija“, suteiktas biomedicinos mokslų B11 (slauga) daktaro laipsnis. Nuo 2008 m. – 2009 Plungės rajono savivaldybės administracijoje – savivaldybės gydytoja. Nuo 2006 m. iki dabar dirba VšĮ „Medicinos ir finansų informacinio centro“ direktore.

Pastaruosiu metu didėja mokslininkų susidomėjimas fizine veikla ir sportu nes, fizinė veikla yra svarbus optimalios sveikatos bei teigiamų emocijų elementas. Fizinė veikla yra svarbi ir psichikos sutrikimų turintiems asmenims. Ji ne tik gerina fizinį pajėgumą, bet ir palengvina naujų įgūdžių įsisavinimą, dalijimąsi problemomis ir ypatingais interesais, leidžia pasiekti geresnę fizinę formą, geresnį savęs vertinimą, kurti strategijas kasdienių problemų sprendimui. Fizinė mankšta pripažįstama veiksminga fizinės ir psichosocialinės sveikatos pagerinimo priemonė, kuri gali padėti žmonėms tiesiog jaustis gerai. Sumažinti individualią depresijos išsivystymo riziką ir sušvelninti depresijos simptomus.

DARBO TIKSLAS

Sudaryti fizinės mankštos programą ir įvertinti jos efektyvumą depresija sergančiųjų asmenų psichinei būklei, miego bei gyvenimo kokybei ir autonomiam širdies ritmo reguliavimui.

UŽDAVINIAI

1. Sudaryti fizinės mankštos programą sergančiųjų depresija gydymui.
2. Įvertinti fizinės mankštos poveikį sergančiųjų depresija psichinei būklei, miego ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.
3. Įvertinti fizinės mankštos efektyvumą psichinei būklei, miego ir gyvenimo kokybei, priklausomai nuo paciento lyties ir amžiaus.
4. Įvertinti fizinės mankštos poveikį kardiovaskulinei funkcijai.

KONTINGENTAS IR METODAI

Tiriamąjį kontingentą sudarė 192 Telšių apskrities ligoninės psichiatrijos skyriaus pacientai (amžiaus vidurkis 45,5 m., intervalas 20–67 metai), atvykę stacionariam depresijos gydymui. Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į fizinės mankštos ir kontrolinę grupes. Fizinės mankštos grupė keturias savaites dalyvavo mankštos

užsiėmimuose, o kontrolinė grupė buvo gydoma įprastai, nedalyvaujant jokioje papildomoje fiziniame veikloje. Abi grupės buvo gydomos medikamentais. Pacientai buvo tiriami pirmąją gydymo dieną ir po 30 dienų.

Psichinė būklė buvo vertinta naudojant Becko depresijos (BDI) ir HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) skales, miego kokybė – Pitsburgo miego kybės indeksą, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė – SF-36 klausimyną, širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinė būklė – aktyvios ortostazės mėginį.

IŠVADOS

1. Sudaryta fizinės mankštos programa iš aerobinio pobūdžio vidutinio intensyvumo ir trukmės kasdienių fizinių pratimų, kurios taikymas sergantiesiems sunkia depresija mažina depresijos ir nerimo simptomus bei gerina subjektyvią miego ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, o taip pat širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinę būklę.

2. Žymesnis depresijos, nerimo, miego ir gyvenimo kokybės rodiklių gerėjimas gydymo metu stebimas fizinės mankštos grupėje jaunesnių asmenų tarpe. Lytis neturi esminės įtakos depresijos lygio mažėjimui, tačiau subjektyvi miego kokybė ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė fizinės mankštos poveikyje statistiškai reikšmingai labiau gerėja vyrams nei moterims.

3. Sergantiesiems sunkia depresija be somatikos simptomų fizinė mankšta gerina širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinę būklę, ką nusako autonominio širdies ritmo reguliavimo atsigavimas, ypač parasimpatinis, ir pagerėjęs širdies ritmo variabilumas – sumažėjusi labai lėtų dažnumų komponentė ir padidėjusi aukštų dažnumų komponentė, o taip pat pagerėjusi maksimali širdies ritmo reakcija aktyvaus ortostatinio mėginio metu.

4. Sergantiesiems sunkia depresija su somatikos simptomais fizinė mankšta mažina depresijos ir nerimo simptomus, subjektyvią miego ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, tačiau negerina širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinės būklės.

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

REIKALAVIMAI AUTORIAM

Rankraščių pateikimas

Straipsniai spausdinami lietuvių arba anglų kalba, atitinkamai pateikiama angliška arba lietuviška santrauka. Rankraščio apimtis (su lentelėmis, piešiniais, nuotraukomis ir kt.) neturėtų būti didesnė nei 25 000 spaudos ženklų be tarpų, santrauka – ne mažiau nei 600 spaudos ženklų be tarpų, o literatūros sąrašas – ne daugiau nei 50 cituojamos literatūros šaltinių. Rankraščiai pateikiami tik elektroniniu būdu (el. paštu) MS Word formatu.

SVARBU: turi būti pateikiami du rankraščio variantai pagal nurodytus reikalavimus, tačiau vienas iš jų turi būti pateiktas bei autorių vardų, pavardžių ir darboviečių. Elektroniniu būdu siunčiamų bylų pavadinimuose taip pat neturi būti pavardžių ir darboviečių. Kiekvieną kartą gavus recenzento pastabas ir pagal jas pataisius straipsnį, taip pat reikia atsiųsti du straipsnio variantus – vieną iš jų be autorių pavardžių ir darboviečių, kuriame būtų pažymėta, kurios vietos pagal recenzento pastabas pakeistos, kita – su autorių pavardėmis, darbovietėmis ir be žymėjimų.

Mokslinio straipsnio struktūra:

- titulinis lapas: straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalba), autoriaus(-ų) vardas(-ai) ir pavardė(-ės) bei įstaigos(-ų), kurioje(-se) darbas atliktas, pavadinimas(-ai) (lietuvių ir anglų kalba), taip pat autoriaus, su kuriuo būtų galima vykdyti susirašinėjimą (*corresponding author*), tikslus adresas (nurodant pašto indeksą, telefoną, faksą, el. paštą);
- trumpa straipsnio santrauka ir raktažodžiai lietuvių kalba;
- santrauka (*Summary*) ir raktažodžiai (*Key words*) anglų kalba;
- straipsnio tekstas (įvadas, tyrimo medžiaga ir metodai, rezultatai, jų aptarimas (gali būti rezultatai ir jų aptarimas kartu), išvados);
- literatūros sąrašas.

Apžvalginių straipsnių formą pasirenka autorius. Būtina nurodyti, kad straipsnis yra apžvalginis. Tituliniame lape turi būti parašyta straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalba), autorių vardai ir pavardės bei darbo atlikimo vietos (lietuvių ir anglų kalba) ir autoriaus, su kuriuo būtų galima vykdyti susirašinėjimą, tikslus adresas (nurodant pašto indeksą, telefoną, faksą, el. paštą). Taip pat turi būti santrauka ir raktažodžiai lietuvių kalba bei santrauka ir raktažodžiai anglų kalba. Po apžvalginio straipsnio turi būti naudotos literatūros sąrašas.

Lentelės ir iliustracijos

Kiekviena lentelė numeruojama pagal eiliškumą tekste. Iliustracijos turi būti tinkamos kokybės. Kiekviena lentelė, iliustracija (fotonuotrauka) turi savo pavadinimą. Tekste pažymimos vietos, kur, autoriaus nuomone, turėtų būti lentelės (piešiniai, grafikai, nuotraukos).

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 (LBPD).

Literatūra

Literatūros sąraše pateikiami tik tekste cituojami šaltiniai. Jis spausdinamas originalo kalba ir numeruojamas pagal citavimo tekste eiliškumą. Literatūros šaltinio numeris tekste nurodomas laužtiniuose skliaustuose. Už literatūros sąrašo tikslumą atsako autorius.

Literatūros šaltinių pateikimo pavyzdžiai:

Straipsnis:

1. Pūras D. Vaikų psichikos sutrikimų gydymas: universitetinio vaikų psichinės sveikatos centro patirtis // Acta Medica Lituanica. – 1994, vol. 1, p. 94–97.

Jei autorių daugiau nei penki, nurodomi trys autoriai: Barr W.B., Ashtari M., Bilder R.M. et al.

Knyga:

2. Krikščiūnas A. Neurozė. – Vilnius, „Avicena“, 1994.

Straipsnių rinkinys:

3. 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. 2nd ed. – Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, p. 263–273.

Straipsnių rankraščiai pateikiami el. paštu: aurelija@ktl.mii.lt

In the Journal „Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija“ („Biological Psychiatry and Psychopharmacology“) we publish the original clinical and experimental articles, reviews, case reports and letters to editors in the field of biological psychiatry, behavioral medicine and psychopharmacology. We do not publish the articles from other scientific Journals, except if these have been the theses. All submitted papers and reviews are reviewed by Editorial Board and by the Experts of special fields of medicine.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Requirements for Papers

Submitted manuscripts must be in English, with the Summary and Key words in English.

The Structure of the Paper

The manuscript of the original research paper shell contain following sections: Title page, Summary with Key words, Introduction, Subjects (Materials) and Methods, Results, Discussion, Conclusions and References, also Tables and Illustrations.

The manuscript (including tables, illustrations, etc) must not exceed 25 000 characters (without spaces). Summary must contain not less than 600 characters (without spaces), the list of References must not exceed 50 cited sources.

The manuscript must be submitted only by e-mail, on MS Word format. There must be two versions of manuscript, one of them must be without the Names and Family names of Authors and Names of the Institutions. The title of the paper, Summary and Key words will be translated into Lithuanian by Publisher.

The form of Review Paper chooses the Author. It's necessary to indicate, that it is a Review Paper. There must be a Summary, Key words and References in the Review paper.

The Title Page

Title Page shell include the Title of an article, the Name(s) and Family name of the Author(s), their affiliations, the Name of Institution(s), where the work has been accomplished, and also the correct Address (zip code, telephone, fax, e-mail) of the Corresponding Author.

Tables and Illustrations

Each table must have the current number and the Title. The Illustrations must be suitable for Printing. All Illustrations must have the Title and also must be indicated where the Tables, the Pictures, the Photos, etc must be inserted into the text.

Abbreviations

There must be no abbreviations in the Title of an Article. If the words are abbreviated, at the first time, there must be written whole word and the abbreviation must be indicated in the braces, for example, Lithuanian Society of Biological Psychiatry (LSBP).

References

Only the cited sources in the text should be presented in the List of References. References must be numbered by the citation sequence in the text. In the text the number of the reference must be indicated in the square brackets. For the accuracy of the List of References is (are) responsible Author (s) of the article.

Examples of the References:

The article:

If there are more than 5 authors, there must be indicated only first three, followed by *et al.*: 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.

The book:

Bazire S. Psychotropic Drug Directory. – Salisbury, Fivepin Publishing Limited, 2003.

The Collection of Articles:

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. 2nd ed. – Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, p. 263–273.

The Papers must be submitted to: aurelija@ktl.mii.lt