

BIOLOGINĖ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

T. 9, Nr. 2, 2007 m. spalio
Vol. 9, No 2, 2007, October



Pagrindinis numerio rėmėjas – „GlaxoSmithKline“
Rėmėjas – „Egis“





VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS

Habil. dr. Robertas BUNEVIČIUS (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

EDITOR-IN-CHIEF

Robertas BUNEVIČIUS, MD, PhD, DSc. (biomedicine, medicine), Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

REDAKTORĖ

Gyd. Solveiga BLAŽIENĖ (biomedicina, medicina), „Neuromeda“, Kaunas, Lietuva

EDITOR

Solveiga BLAŽIENĖ, MD (biomedicine, medicine), „Neuromeda“, Kaunas, Lithuania

ATSAKINGOJI REDAKTORĖ

Gyd. Alvyda PILKAUSKIENĖ (biomedicina, medicina), Kaunas, Lietuva

ASSISTANT EDITOR

Alvyda PILKAUSKIENĖ, MD (biomedicine, medicine), Kaunas, Lithuania

REDAKCINĖ KOLEGIJA

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vanda LIESIENĖ, MD, PhD, DSc. (biomedicine, medicine) Kaunas University of Medicine, Lithuania

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

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

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

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

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

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

As. prof. dr. Sigitą PLIOPLYŠ (biomedicina, medicina), Čikagos Šiaurės Vakarų universitetas, Čikaga, Ilinojus, JAV

Sigitą PLIOPLYŠ, MD (biomedicine, medicine) Northwestern University at Chicago, Chicago, Illinois, USA

Prof. dr. Arthur J. PRANGE, Jr. (biomedicina, medicina), Šiaurės Karolinos universitetas Čapel Hile, Čapel Hilsas, Šiaurės Karolina, JAV

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

Doc. dr. Dainius PŪRAS (biomedicina, medicina), Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinika, Lietuva

Dainius PŪRAS, MD, PhD (biomedicine, medicine), Psychiatric Clinic, Vilnius University, Lithuania

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

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

Gyd. Roma ŠERKŠNIENĖ (biomedicina, medicina), Šeimos santykių institutas, Lietuva

Roma ŠERKŠNIENĖ, MD (biomedicine, medicine), Institute of Family Relations, Lithuania

Prof. habil. dr. Giedrius VARONECKAS (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universitetas, Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

Giedrius VARONECKAS, MD, PhD, DSc. (biomedicine, medicine), Institute of Psychophysiology and Rehabilitation, Kaunas University of Medicine, Lithuania

DIREKTORĖ

Jūratė SAVEIKIENĖ

DIRECTOR

Jūratė SAVEIKIENĖ

KALBOS REDAKTORĖ

Aurelija Gražina RUKŠAITĖ

STYLIST

Aurelija Gražina RUKŠAITĖ

DIZAINAS

Asta DAMBRAVAITĖ

DESIGN

Asta DAMBRAVAITĖ

LEIDĖJAS © UAB „Sveikatos ir medicinos informacijos agentūra“, Tvirtovės al. 90^a, LT-50185 Kaunas. Tel. (8 37) 33 10 09, faksas (8 37) 33 15 34
VIRŠĖLYJE – „Bičilių“ klubo narės Kristinos Pranckevičiūtės paveikslas
PUŠLAPIS INTERNETE <http://www.biological-psychiatry.lt>
SPAUSDINDO UAB „Petro ofsetas“

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

REDAKCIJOS SKILTIS

Nuotaikos sutrikimų poliai ir ciklai: kas svarbiau?..... 34

MOKSLO DARBAI

Adomas BUNEVIČIUS, Laima KUSMINSKAS, Ingrida MOCKUTĖ, Robertas BUNEVIČIUS

Antenatal maternal state and anthropometric characteristics of the neonates: II. Impact of personality dimensions and stress35

Rytis LEONAVIČIUS, Viktorija MARCINKEVIČIENĖ, Stanislovas DANILEVIČIUS, Aurelija LEONAVIČIENĖ

Analysis of psychosocial reasons of risk taking behaviour initiation among Kaunas college students..... 39

Rima RADŽIUVIENĖ, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ, Giedrius VARONECKAS

Kalbos funkcijų atsigavimas persirgus galvos smegenų insultu ... 44

Vaidutė GELŽINIENĖ, Inga DUONĖLIENĖ, Audrius ALONDERIS

Depresijos įtaka sergančiųjų koronarine širdies liga širdies ritmo variabilumui 47

Mindaugas JASULAITIS, Solveiga BLAŽIENĖ, Julius NEVERAUSKAS, Zita ALSEIKIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS

Serotonino sindromas, pasireiškęs pacientei, kuriai gydymas didele doze fluoksetino buvo sustiprintas kartotinė transkranialine magnetine stimuliacija (rTMS) 50

GYDYMO REKOMENDACIJOS

Michael BAUER, Tom BSCHOR, Andrea PFENNIG, Peter C. WHYBROW, Jules ANGST, Marcio VERSIANI ir kt.

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinio unipolinių depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijos pirminėje sveikatos priežiūros grandyje 53

PSICHOFAKMOLOGIJOS AKTUALIJOS

Bupropionas – svarbus žingsnis visišką depresijos remisijos link..... 80

Naujos modifikuoto poveikio bupropiono tabletės jau Lietuvoje...81

FORUMAS

Ar antidepresantai yra pirmos eilės vaistai gydant bipolinę depresiją? 82

INSTRUMENTUOTĖ

Daugiamatis nuovargio inventorius 86

DISERTACIJOS

M.Veniūtės daktaro disertacija „Psichikos negalią turinčių žmonių socialinės integracijos galimybės Lietuvoje“ 88

G.Baltrušaitytės daktaro disertacija „Psichiatro-paciento sąveika pirminėje psichikos sveikatos priežiūroje: paciento požiūris“ 89

J.Butnorienės daktaro disertacija „Metabolinio sindromo rizikos veiksnių, klinikinių komponentų, diagnostikos...“ 90

INFORMACIJA AUTORIAM 91

SKELBIMAI 92



Nuotaikos sutrikimų poliai ir ciklai: kas svarbiau?

Šiame žurnalo numeryje daug vietos skiriame depresijos gydymui, žvelgdami į ją dviem skirtingais rakursais: pirminės sveikatos priežiūros grandies ir depresijos poliškumo. Pirmasis rakursas svarbus organizaciniu požiūriu, antrasis – klinikiu. Šį kartą nekomentuosiu organizacinių klausimų, o atkreipsiu dėmesį į besikeičiantį požiūrį į afektinių sutrikimų eigos, jų poliškumo, cikliškumo ir su tuo susijusių gydymo klausimus.

Depresija yra tokia paplitusi ir sunki liga, kad vien psichiatrai, netgi dirbdami darniomis komandomis, be bendrosios praktikos gydytojų neužtikrins reikiamos pagalbos visiems depresija sergantiems asmenims. Darbas didelis, ir bendrosios praktikos gydytojų pagalba yra būtina. Šios problemos svarbą pripažįsta ir Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija (angl. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP), paruošusi depresijos gydymo rekomendacijas pirminei sveikatos priežiūros grandžiai, t.y. bendrosios praktikos gydytojams. Rekomendacijos skirtos bendrosios praktikos gydytojams, tačiau jos atspindi naujausias nuotaikos sutrikimų diagnostikos ir gydymo tendencijas, todėl turėtų būti naudingos ir mūsų psichiatriams. Rekomendacijų pavadinime akcentuojama, kad jos aptaria ne visų depresijų, o tik unipolinių depresijų gydymą, tuo pabrėžiant, kad kitokios eigos, t.y. bipolinės depresijos, gydomos skirtingai.

Bipolinių depresijų gydymui yra skirtas šio žurnalo numerio diskusijų forumas. Forume aptariami antidepresantų skyrimo pavojai asmenims, sergantiems bipoline depresija: ar antidepresantai gali pabloginti bipolinio sutrikimo eigą, išprovokuoti manijos epizodą, ar jie išlieka pirmos eilės vaistais gydant bipolinę depresiją. Diskusijoje išsakoma nuomonė, kad naujos kartos antidepresantai, tokie kaip selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, skirtingai nuo triciklių antidepresantų, retai išprovokuoja maniją ir yra pakankamai saugūs gydant bipolinę depresiją. Šiuolaikinių antidepresantų saugumą gydant bipolinę depresiją patvirtina ir Sachs su bandraautoriais duomenys, paskelbti šių metų „New England Journal of Medicine“, tačiau šie duomenys kelia abejones dėl naujos kartos antidepresantų efektyvumo gydant minėtas depresijas. Kai kurių šalių (pvz., JAV) bipolinės depresijos gydymo rekomendacijos kaip pirmos eilės gydymo metodą nurodo nuotaikos stabilizatorius, o antidepresantams skiriamas antraeilis arba

net trečiaeilis vaidmuo. Kitose šalyse (pvz., Didžiojoje Britanijoje) antidepresantai derinyje su nuotaikos stabilizatoriais išlieka pirmaeilium bipolinės depresijos gydymo metodu. Nors naujausi duomenys kelia abejones dėl tikslingumo bipoline depresija sergantiems ligoniams skirti antidepresantų, tačiau galutinę išvadą daryti, matyt, dar yra per anksti.

Dar viena publikacija, kuri, be abejo, suvaidins didžiulį vaidmenį diagnozuojant, gydant ir apskritai suvokiant bipolinį sutrikimą, – tai antrasis Goodwin ir Jamison monografijos, skirtos maniakinė-depresinei ligai, leidimas. Strateginę autorių poziciją nusako jau monografijos pavadinimas. Pirmasis monografijos, išleistas 1990 m., leidimas vadinosi trumpai – „Maniakinė-depresinė liga“. Antrojo leidimo, išleisto 2007 m., pavadinimas išplėstas – „Maniakinė-depresinė liga: bipolinis sutrikimas ir rekurentinė depresija“. Autoriai, išnagrinėję naujausius klinikius, biologinius bei genetinius tyrimus, išsako nuomonę, kad nuotaikos sutrikimų cikliškumas yra svarbiau nei poliškumas, ir siūlo maniakinės-depresinės ligos sąvoką praplėsti, apimant ne tik bipolinį sutrikimą, bet ir rekurentinę depresiją. Ši pozicija yra artima Emil Kraepelin pozicijai, kuris rekurentinę depresiją priskirdavo maniakinė-depresinei psichozei. Toks pozicijos pasikeitimas yra svarbus ne tik diagnozuojant, bet ir gydant rekurentinę depresiją. Jeigu abejojama, ar indikuotini antidepresantai gydant bipolinę depresiją, ar nereikėtų suabejoti ir antidepresantų skyrimu gydant unipolinę rekurentinę depresiją? Pagrindas abejonėms, atrodo, yra, ir reikia laukti naujų mokslinių tyrimų, kad šios abejonės būtų išsklaidytos.

Robertas Bunevičius
Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos prezidentas

LITERATŪRA:

1. Sachs G.S., Nierenberg A.A., Calabrese J.R. et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression // N. Engl. J. Med. – 2007, 356, p. 1711–1722.
2. Goodwin F., Jamison K.R. Manic-Depressive illness. – Oxford University Press, New York, 1990.
3. Goodwin F., Jamison K.R. Manic-Depressive illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Second Edition. – Oxford University Press, New York, 2007.

Antenatal maternal state and anthropometric characteristics of the neonates: II. Impact of personality dimensions and stress

Antenatalinė motinų psichikos būseną ir antropometrines naujagimių charakteristiką: II. Asmenybės dimensijų ir streso įtaka

Adomas BUNEVIČIUS¹, Laima KUSMINSKAS², Ingrida MOCKUTĖ³, Robertas BUNEVIČIUS²

¹Faculty of Medicine of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

²Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

³Department of Obstetrics and Gynecology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

SUMMARY

Background. It is well known that stress during pregnancy is associated with negative neonatal outcomes. The association between antenatal maternal personality traits and neonatal outcomes has never been studied. Therefore, the aim of this study was to evaluate the relationship between antenatal maternal psychosocial stress and personality traits versus anthropometric characteristics of the neonates.

Methods. Three-hundred and seven randomly selected pregnant women attending 2 obstetric clinics agreed to participate in the study and were evaluated for acute and chronic perceived psychosocial stress using DSM-III-R Axis IV criteria in all three trimesters of pregnancy and were evaluated for personality traits using the Big-Five Personality Inventory in the second trimester of pregnancy. After women delivered a birth we analyzed 102 birth delivery medical case histories and obtained information about birthweight, height, Apgar scores of the neonates and calculated Body Mass Index (BMI) of the neonates.

Results. Perceived acute psychosocial stress in the third trimester pregnancy was found to be significant predictor of height of the neonates ($\beta=-0,26$, $p=0,007$). Perceived acute psychosocial stress in the first and second trimesters of pregnancy, perceived chronic psychosocial stress in all trimesters of pregnancy as well as Big-Five personality dimensions did not predict any anthropometric characteristic of the neonates. Mothers who had acute psychosocial stress scores in the third trimester of pregnancy from 0 (no stress) to 3 (medium stress) delivered significantly taller neonates when compared to women who had acute psychosocial stress scores from 4 (severe stress) to 6 (catastrophic stress) in the third trimester of pregnancy ($52,0\pm 2,3$ cm and $50,5\pm 1,5$ cm, respectively, $p=0,003$).

Conclusions. Higher level of acute, but not chronic, psychosocial stress in the third trimester of pregnancy is associated with higher height of the neonates. Maternal personality traits are not associated with anthropometric characteristics of the neonates.

Higher level of acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy is associated with smaller height of the neonates.

Key words: antenatal maternal stress and personality traits, birthweight, height, Apgar scores, Body Mass Index.

SANTRAUKA

Įvadas. Gerai žinoma, kad stresas nėštumo metu turi neigiamą įtaką vaisiui ir naujagimiui. Moterų asmenybės bruožų įtaka vaisiui ir naujagimiui nebuvo plačiai tyrinėta. Todėl šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ryšį tarp psichosocialinio streso nėštumo metu, asmenybės bruožų nėštumo metu ir naujagimių antropometrinių ypatybių.

Metodai. 307 atsitiktiniu būdu pasirinktos nėščiosios, kurios lankėsi dvejose moterų konsultacijose, sutiko dalyvauti tyrime. Nėščiųjų patirtas ūminis ir lėtinis psichosocialinis stresas buvo vertinamas naudojant DSM-III-R IV ašies kriterijus visų trijų nėštumo trimestrų metu, o nėščiųjų asmenybės bruožai buvo vertinami naudojant Didžiojo penketo asmenybės inventorių (angl. *Big-Five Personality Inventory*) antrą nėštumo trimestrą. Antrame tyrimo etape buvo analizuojamos 102 moterų gimdymo ligos istorijos. Iš ligos istorijų buvo surinkti duomenys apie naujagimių svorį, ūgį ir Apgar skalės rezultatus. Taip pat buvo suskaičiuoti naujagimių kūno masės indeksai.

Rezultatai. Nėščiųjų patirtas ūminis psichosocialinis stresas trečio nėštumo trimestro metu turėjo statistiškai reikšmingos įtakos naujagimių ūgiui ($\beta=-0,26$, $p=0,007$). Moterys, kurių ūminio psichosocialinio streso balai trečią nėštumo trimestrą buvo nuo 0 (nėra streso) iki 3 (vidutinis stresas), pagimdė statistiškai reikšmingai aukštesnius naujagimius nei moterys, kurių ūminio psichosocialinio streso balai trečią nėštumo trimestrą buvo nuo 4 (didelis stresas) iki 6 (katastrofiškas stresas) (atitinkamai $52\pm 2,3$ cm ir $50,5\pm 1,5$ cm, $p=0,003$). Ūminis psichosocialinis stresas pirmą ir antrą nėštumo trimestrą, lėtinis psichosocialinis stresas visų trijų nėštumo trimestrų metu ir asmenybės dimensijos nėštumo metu neturėjo įtakos naujagimių antropometrinėms ypatybėms.

Išvados. Ūminis psichosocialinis stresas trečią nėštumo trimestrą yra susijęs su mažesniu naujagimių ūgiu. Asmenybės bruožai nėštumo metu neturi įtakos naujagimių antropometrinėms ypatybėms. Didelis ūminis psichosocialinis stresas trečią nėštumo trimestrą yra susijęs su mažesniu naujagimių ūgiu.

Raktažodžiai: psichosocialinis stresas, asmenybės bruožai, naujagimis, svoris, ūgis, Apgar balai.

INTRODUCTION

The interest in relation between antenatal maternal psychosocial factors and neonatal outcomes renewed relatively recently. One reason for that is still high prevalence of poor neonatal outcomes, especially prematurity, in developing, as well as in developed, countries [1, 2].

It is well known that antenatal maternal distress is associ-

ated with a number of negative neonatal outcomes [3]. Large epidemiological studies found that perception of negative life events during gestation is significantly related to increased risk of preterm delivery [4] and lower birthweight [5, 6]. The widely accepted underlying mechanism is that stress causes the release of catecholamines resulting in placental hypoperfusion that leads to restriction of oxygen and nutrients to the fetus [5, 7].

Corresponding author: Adomas Bunevičius, Mokyklos g. 4, Garliava, Kauno rajonas, Lithuania; phone 8 686 206 82; e-mail a.bunevicius@yahoo.com

It might cause fetal growth impairment and/or may precipitate the development of preterm delivery. Moreover, stress-related corticosteroids and opiates increase the susceptibility to infectious diseases (especially chorioamnionitis) that may lead to adverse outcomes of pregnancy [7]. On the other hand, indirect negative influence on neonatal outcomes must also be taken into consideration, because stressed women are more likely to smoke cigarettes or use alcohol and caffeine [8].

The relationship between antenatal maternal personality traits and neonatal outcomes has not been widely studied. But some personality traits might predispose maternal behavior that interferes with well-being of the fetus. For example, high levels of neuroticism are associated with higher levels of anxiety and stressfulness [9] that in turn might have negative influence on neonatal outcomes [3]. Also, personality traits might modulate emotional as well as endocrine response to psychosocial stressors [10]. The increased reactivity to psychosocial stressors might be predisposed by certain personality traits and cause changes in hormonal profile which may lead to an unfavorable environment to the fetus [5, 11].

Therefore the aim of this study was to evaluate the relationship between antenatal maternal psychosocial stress, antenatal maternal personality traits and anthropometric measurements of the neonates.

SUBJECTS AND METHODS

The study and its consent procedures were approved by the Regional Committee of Ethics in Biomedical Research at the Kaunas University of Medicine, Kaunas, Lithuania. In a period of 2003–2005 pregnant woman attending 2 obstetric clinics in Kaunas, Lithuania, were randomly invited to participate in the study. Three-hundred and seven pregnant woman agreed to participate in the study and were evaluated by psychiatrist (L.K.) for acute and chronic psychosocial stress in the first trimester (12th–16th week of pregnancy), in the second trimester (22nd–26th week of pregnancy) and in the third trimester (32nd–36th week of pregnancy) of pregnancy and were evaluated for personality traits in the second trimester of pregnancy. Women were also interviewed about smoking and use of alcohol during pregnancy. From a sample of women who agreed to participate in the study we randomly selected 102 women and obtained birth delivery medical case histories after they delivered a birth. Three (3%) women were excluded from the study because they had diagnosis of diabetes, 2 (2%) women were excluded from the study because they delivered very low bodyweight neonates (<1500 g). This is the same group of subjects on whom we previously reported the relationship between antenatal maternal depression and anxiety versus anthropometric characteristics of the neonates [12].

Psychosocial stressors were classified according to the life events using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised (DSM-III-R) [13] Axis IV criteria of the Perceived Psychosocial Stress Scale (PPSS). This instrument evaluates acute and chronic perceived psychosocial stressors. The subjects were interviewed about negative life events that are considered to cause psychosocial stress. Each negative life event is rated according to how severe it would be to an average individual. The score for chronic stress and the score for acute stress are set and higher the score indicates the higher perceived chronic stress or the higher perceived acute

stress, respectively. Score of 1 indicates no psychosocial stress, 2 – mild psychosocial stress, 3 – medium psychosocial stress, 4 – severe psychosocial stress, 5 – very severe psychosocial stress and 6 – catastrophic psychosocial stress.

Antenatal maternal personality traits were evaluated using Lithuanian version of the The Big Five Personality Inventory (BFPI) [9] that is a short instrument designed to assess the Big-Five personality dimensions. The BFPI consists of 5 subscales. Each subscale consist of 8 items and evaluates personality dimensions of Extroversion, Agreeableness, Conscientiousness, Neuroticism and Openness, respectively. Each item is a descriptor and is rated in a 5-point scale from 1 (agree strongly) to 5 (disagree strongly). The score on each of the BFPI personality dimensions subscales is measures and ranges from 8 to 40. The BFPI showed good psychometric properties compared with longer instruments used to measure the Big-Five personality dimensions [9].

Information on birthweight (in grams) of the neonates, height (in centimeters) of the neonates, Apgar scores on the 1st and 5th minutes of extrauterine life of the neonates and duration of pregnancy (in weeks) was collected from the medical documentation. We also calculated Body Mass Index (BMI) of the neonates. Weight and height of the neonates was substantiated by neonatologist who supervised childbirth in the first 24 postnatal hours. BMI was calculated using formula: $BMI = \text{weight (kilograms)} / \text{height}^2 \text{ (meters)}$. Apgar score of the neonates was evaluated by neonatologist who supervised childbirth in the 1st and 5th postpartum minutes. Apgar score is used in clinical practice to assess neonate's respiratory effort, heart rate, color, tone and reflex irritability. Scoring range is from 0 to 10. Apgar scores between 8 and 10 indicate that the neonate is making smooth transition to extrauterine life; scores ≤ 7 are associated with increased morbidity and mortality of the neonates.

STATISTICAL ANALYSES

We used stepwise linear regression analyses to examine whether perceived acute and chronic maternal psychosocial stress in the first, second or third trimesters of pregnancy and maternal personality traits evaluated using the BFPI in the second trimester of pregnancy predicted anthropometric characteristics of the neonates. Four separate regression models were created for each of the anthropometric characteristics of the neonates: birthweight, height, BMI, Apgar score on the 1st postpartum minute and Apgar score on the 5th postpartum minute. In these models scores on the BFPI, scores of perceived acute and chronic psychosocial stress in all trimesters of pregnancy, age of mothers at the time of delivering the birth, number of gestations, duration of pregnancy, use of alcohol during pregnancy, smoking during pregnancy and gender of the neonates were used as independent variables. F probability of 0,05 or less was used as criterion to include independent variable to the model and F probability of 0,1 or more was used as criterion to remove independent variable from the model.

Next we analyzed only those anthropometric characteristics of the neonates that were significantly predicted by either perceived acute maternal psychosocial stress or perceived chronic maternal psychosocial stress. We compared anthropometric characteristics of the neonates whose mothers perceived psychosocial stress score was from 0 (no stress) to 3 (medium stress) with anthropometric characteristics of the neonates whose mothers perceived psychosocial stress score was from 4 (severe stress)

Table 1. Significant predictors of anthropometric characteristics of the neonates

Anthropometric characteristics of the neonates ^a	R ²	Significant Predictors	
Birthweight (in grams) β (p)	0,17	Duration of pregnancy 0,32 (0,002)	Age of mother 0,3 (0,003)
Height (in centimeters) β (p)	0,28	Gender of neonate -0,35 (<0,001)	Duration of pregnancy 0,31 (0,001) Perceived acute stress in the 3 rd trimester -0,26 (0,007)
Apgar score on the 1 st postpartum minute β (p)	0,15	Duration of pregnancy 0,39 (<0,001)	
Apgar score on the 5 th postpartum minute β (p)	0,17	Duration of pregnancy 0,42 (<0,001)	

to 6 (catastrophic stress). In this analysis we employed General linear model where anthropometric characteristics of neonates were used as dependent variables, score of perceived acute and chronic psychosocial stress from 0 (no stress) to 3 (medium stress) and from 4 (severe stress) to 6 (catastrophic stress) in the first, second or third trimester, respectively, as fixed factors and gender of the neonate as covariate.

All continuous data are represented as means ± standard deviation, all categorical data as numbers and percent. A probability level of $p < 0.05$ was considered as statistically significant. All statistical analyses were performed using software from Statistical Package for Social Sciences 13.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, Ill., USA).

RESULTS

A total of 97 birth delivery medical case histories were analyzed. Mean age of mothers at the time of birth delivery was 30 ± 5 years; mean duration of pregnancy was 39 ± 2 weeks. Seventy-one (73%) woman had natural delivery and 26 (27%) had Cesarean section. There were 53 (55%) boys and 44 (45%) girls delivered.

Multivariate stepwise regression analysis revealed that the height of the neonates was significantly predicted by the perceived acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy ($\beta = -0,26$, $p = 0,007$) [Table 1]. But the height of the neonates was predicted more by the gender of the neonate ($\beta = -0,35$, $p < 0,001$) and by the duration of pregnancy ($\beta = 0,31$, $p = 0,0001$). Perceived chronic psychosocial stress in all trimesters of pregnancy and perceived acute psychosocial stress in first and second trimesters of pregnancy, as well as Big-Five personality dimensions did not predict any anthropometric characteristics of the neonates. Duration of pregnancy was the strongest predictor of birthweight ($\beta = 0,32$, $p = 0,002$) and Apgar scores in the 1st ($\beta = 0,39$, $p < 0,001$) and 5th ($\beta = 0,42$, $p < 0,001$) postpartum minutes. Birthweight was also predicted by the maternal age ($\beta = 0,3$, $p = 0,003$).

Next, as it might be predicted from regression analysis, after adjusting for gender of the neonate we found that neonates whose mothers perceived acute psychosocial stress score in the third trimester of pregnancy was from 0 (no stress) to 3 (medium stress) were significantly taller when compared to the neonates whose mothers perceived acute psychosocial stress score in the third trimester of pregnancy was from 4 (severe stress) to 6 (catastrophic stress) ($52,0 \pm 2,3$ cm and $50,5 \pm 1,5$ cm, respectively, $p = 0,003$) [Figure 1].

DISCUSSION

This study shows that higher level of antenatal maternal

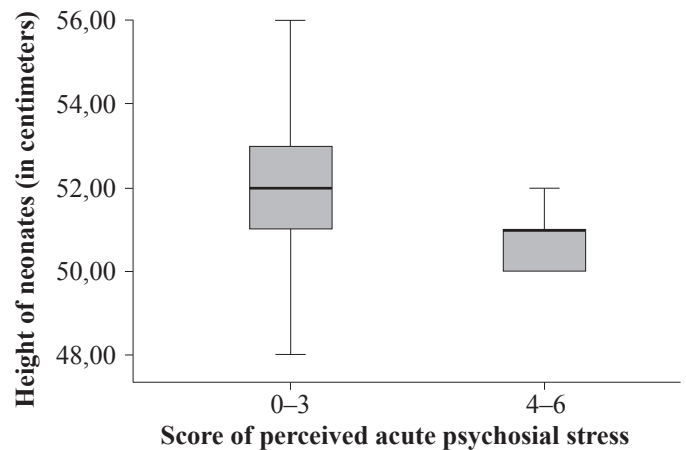


Figure 1. Height of the neonates whose mothers perceived acute psychosocial stress score in the third trimester of pregnancy was from 0 (no stress) to 3 (medium stress) versus height of the neonates whose mothers perceived acute psychosocial stress score in the third trimester of pregnancy was from 4 (severe stress) to 6 (catastrophic stress) ($p = 0,003$) (adjusted for duration of pregnancy)

perceived acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy is associated with smaller height of the neonates. Antenatal maternal personality traits are not associated with anthropometric characteristics of the neonates.

Acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy was negative predictor of height, but not of weight and BMI, of the neonates. Gender of the neonates and duration pregnancy were stronger predictors of neonatal height when compared to acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy. We did not find studies evaluating association between antenatal maternal stress and height of the neonates, although it is well known that stress during pregnancy interferes with fetal growth and have negative influence on duration of pregnancy [3]. And higher levels of perceived stress during pregnancy are associated with lower birthweight [5, 6].

It is known that experiences of social adversity during pregnancy, including psychosocial stress, affects biological outcomes of pregnancy via maternal, placental and fetal neuroendocrine, immune/inflammatory and vascular processes [14]. Stress activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis and it causes an increase in excretion of catecholamines [15]. Study by Teixeira and colleagues [16] found significant and positive association between high levels of antenatal maternal anxiety (that is associated with increased plasma noradrenaline concentrations

[17]) and increased uterine artery resistance index, indicating decreased blood flow to fetus. Moreover, animal studies found that infusion of noradrenaline decreases uterine blood flow in pregnant sheep and reproductive tissues of sheep were found to be more sensitive to vasoconstrictive effect of noradrenaline when compared to other body tissues [18]. So, it has been suggested that at time of stress mother protects herself in expense of the fetus [19].

Furthermore, stress during pregnancy might have negative effect on cognitive capabilities of the offspring during infancy [20] and childhood [21]. Huiznik et al. [20], after adjusting for a large number of covariates, found that higher levels of antenatal maternal anxiety in mid-pregnancy as well as higher levels of early morning cortisol in late pregnancy are negatively related to motor and mental development at eight postnatal months. Additionally, large prospective study found that higher levels of antenatal maternal anxiety predicted higher risk of emotional problems and development of hyperactivity / attention problems in boys [22]. Also, antenatal maternal exposure to stress and traumatic life events was found to be associated with altered adult outcomes, such as increased lifetime risk of development psychiatric disorders including schizophrenia [23] and affective disorders [24]. Van Os and Selten [23] found that offspring of mothers who witnessed the German invasion to the Netherlands in 1940s while being pregnant had significantly higher risk of developing schizophrenia in later adulthood.

Antenatal personality traits were not significant predictors of anthropometric characteristics of the neonates. But we think that large prospective studies evaluating the influence of antenatal maternal personality traits on well-being of the neonates are needed, because certain personality traits might predispose behavior that could interfere with development of the fetus. In a recent study it was found that pregnant women who were afraid of delivering a child were more anxiety-prone, more short-tempered, and lower in socialization when compared to control pregnant women [25]. Personality traits of Socialization and Monotony avoidance were found to be significantly different before birth delivery between mothers who request a cesarean section and those who do not

[26]. Also, use of alcohol during pregnancy correlates with impulsive personality traits [27]. A recent study by O'Leary and colleagues [10] found that cortisol production in response to stress is a marker for psychopathic personality traits. On the other hand some personality traits might act as protective factors for fetus. A recent study found that less openness and higher neuroticism were associated with blunted HPA axis responses to psychological stress in women. Evaluation of personality is relatively simple and psychological interventions targeting such "unfavorable for fetus" personality traits and activating "favorable for fetus" personality traits could be used in pregnant women.

In this study, besides antenatal maternal stress and personality traits, we analyzed the influence of maternal age, number of gestations, duration of pregnancy, gender of neonates and use of alcohol as well as smoking during pregnancy, on anthropometric characteristics of the neonates. There are more pathological and physiological factors that have negative influence on the duration of gestation and fetal growth that we did not include into our analysis, such as hypertension, chronic maternal illness, maternal addiction to drugs, malnutrition, infection, maternal height and weight, socio-economic conditions and others [28, 29]. The main limitation of this study is a relatively small sample size (97 neonates). On the other hand the strengths of this study included community-based population from a defined geographical area of Lithuania, the measurements of perceived psychosocial stress and evaluation of personality traits were performed by psychiatrist, using standardized instruments.

CONCLUSIONS

Results of this study indicate that a higher level of perceived acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy is associated with smaller height of the neonates. Women who perceived no to medium acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy delivered significantly taller neonates when compared to women who perceived severe to catastrophic acute psychosocial stress in the third trimester of pregnancy. Antenatal maternal personality traits are not associated with anthropometric characteristics of the neonates.

REFERENCES:

- Buekens P, Klebanoff M. Preterm birth research: from disillusion to the search for new mechanisms // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2001, vol. 15, Suppl. 2, p. 159–161.
- Halpern R., Barros F.C., Horta B.L., Victora C.G. [Developmental status at 12 months of age in a cohort of children in southern Brazil: differences according birthweight and family income] // *Cad. Saude. Publica.* – 1996, vol. 12, Suppl. 1, p. 73–78.
- Talge N.M., Neal C., Glover V. Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2007, vol. 48, p. 245–261.
- Dole N., Savitz D.A., Hertz-Picciotto I. et al. Maternal stress and preterm birth // *Am. J. Epidemiol.* – 2003, vol. 157, p. 14–24.
- Copper R.L., Goldenberg R.L., Das A. et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than 35 week' gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996, vol. 175, p. 1286–1292.
- Rondo P.H., Ferreira R.F., Nogueira F. et al. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2007, vol. 32, p. 183–191.
- Omer H. Possible psychophysiological mechanisms in premature labor // *Psychosomatics.* – 1986, vol. 27, p. 580–584.
- McAnarney E.R., Stevens-Simons C. Maternal psychological stress/depression and low birth weight // *Am. J. Dis. Child.* – 1990, vol. 144, p. 789–792.
- John O.P., Srivastava S. The Big Five Taxonomy: History, Measurement, and Theoretical Perspectives // L.A. Pervin, O.P. John (eds.). *Handbook of personality: Theory and research.* – 1999, Guilford, New York, p. 102–138.
- O'Leary M.M., Loney B.R., Eckel L.A. Gender differences in the association between psychopathic personality traits and cortisol response to induced stress // *Psychoneuroendocrinology.* – 2007, vol. 32, p. 183–191.
- Oswald L.M., Zandi P., Nestadt G. et al. Relationship between cortisol responses to stress and personality // *Neuropsychopharmacology.* – 2006, vol. 31, p. 1583–1591.
- Bunevicius A., Cesnaite E., Mockute I. et al. Antenatal maternal mental state and anthropometric characteristics of the neonates: I. Impact of symptoms of depression and anxiety // *Biological Psychiatry and Psychopharmacology.* – 2007, vol. 9, p. 3–6.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition – Revised (DSM-III-R).* – American Psychiatric Association, 1987, Washington, DC.
- Wadhwa P.D., Culhane J.F., Rauh V., Barve S.S. Stress and Preterm Birth: Neuroendocrine, Immune/Inflammatory, and Vascular Mechanisms // *Maternal and Child Health Journal.* – 2001, vol. 5, p. 119–125.
- Chrousos G.P. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1992, vol. 21, p. 833–858.
- Teixeira J.M., Fisk N.M., Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study // *BMJ.* – 1999, vol. 7177, p. 153–157.
- Starkman M.N., Cameron O.G., Nesse R.M., Zelnik T. Peripheral catecholamine levels and symptoms of anxiety: studies in patients with and without pheochromocytoma // *Psychosom. Med.* – 1990, vol. 52, p. 129–142.
- Rosenfield C.R., West J. Circulatory response to systemic infusion of norepinephrine in the pregnant ewe // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1976, vol. 127, p. 376–383.
- Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy // *Q. Rev. Biol.* – 1993, vol. 68, p. 495–512.
- Huizink A.C., Robles de Medina P.G., Mulder E.J. et al. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2003, vol. 44, p. 810–818.
- Niederhofer H., Reiter A. Prenatal maternal stress, prenatal fetal movements and perinatal temperament factors influence behavior and school marks at the age of 6 years // *Fetal Diagn. Ther.* – 2004, vol. 19, p. 160–162.
- O'Connor T.G., Heron J., Glover V. et al. Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2002, vol. 41, p. 1470–1477.
- van Os J., Selten J.P. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands // *Br. J. Psychiatry.* – 1998, vol. 172, p. 324–326.
- Watson J.B., Mednick S.A., Huttunen M. Prenatal teratogens and the development of adult mental illness // *Dev. Psychopathol.* – 1999, vol. 11, p. 457–466.
- Ryding E.L., Wirfelt E., Wangborg I.B. et al. Personality and fear of childbirth // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007, vol. 86, p. 814–820.
- Wiklund I., Edman G., Larsson C., Andolf E. Personality and mode of delivery // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2006, vol. 85, p. 1225–1230.
- Magnusson A., Göransson M., Heilig M. Hazardous alcohol users during pregnancy: psychiatric health and personality traits // *Drug. Alcohol Depend.* – 2007, vol. 89, p. 275–281.
- United Nations Children's Fund and World Health Organization. *Low birthweight: Country, regional and global estimates* // UNICEF. – 2004, New York, p. 2–3.
- Wilcox M., Gardosi J., Mongelli M. et al. Birth weight from pregnancies dated by ultrasonography in a multicultural British population // *Br. Med. J.* – 1993, vol. 307, p. 588–591.

Gauta: 2007 09 04
Priimta spaudai: 2007 10 01

Analysis of psychosocial reasons of risk taking behaviour initiation among Kaunas college students

Psichosocialinių veiksnių, nulemiančių rizikingo elgesio pradžių tarp Kauno kolegijos studentų, tyrimas

Rytis LEONAVIČIUS¹, Viktorija MARCINKEVIČIENĖ², Stanislovas DANILEVIČIUS², Aurelija LEONAVIČIENĖ³

¹Kaunas Central Regional Hospital of Addiction Disorders, Lithuania

²Kaunas college, Lithuania

³JSC Limedika, Lithuania

SUMMARY

A risk taking behaviour (RTB) – usage of alcohol, tobacco, drugs – becomes one of the main problems in healthcare system, social and economical life. Initiation of such behaviour starts in a very early time of individual life and becomes stable in teenagers and young twenties. The aim of the study was to determine the prevalence of psychosocial reasons influencing the initiation RTB among Kaunas college students. The study was performed by applying a questionnaire consisting of 18 standard items to evaluate respondents' knowledge, attitude and practice towards reasons, determining initiation of RTB. The study included 507 students (209 males and 298 females). This comprised 77 % of all students targeted for the inquiry. The data of survey provided alike data to other Lithuanian surveys. The obtained results showed that the main psychosocial reasons for initiation of RTB were the need to be incorporated into popular/smart society group (96,6 %), to enjoy the company of friends (96,4), to improve communication (95,9 %), curiosity (88,6 %) and clubbing (86,8 %). The respondents of our survey indicated that for initiation of RTB social reasons are more likely than psychological. However, younger respondents were more likely to mention social reasons while older endorsed psychological. The survey showed that RTB of Kaunas college students is becoming more alike to RTB of developed countries students and adaptation of experience to cope with these items would be very welcome.

Keywords: risk taking behaviour, alcohol, tobacco, drugs, college students.

SANTRAUKA

Rizikingas elgesys (RE) – alkoholio, tabako, narkotikų vartojimas – tapo viena svarbiausių problemų sveikatos apsaugos sistemoje, socialiniame ir ekonominiame gyvenime. Rizikingas elgesys neretai prasideda labai jauname amžiuje, o susiformuoja paaugliams ir dvidešimtmečiams. Tyrimo tikslas – nustatyti psichosocialinių veiksnių, kurie inicijuoja RE pradžią tarp Kauno kolegijos studentų, paplitimą. Tyrimo metu naudojome 18 klausimų anketą, siekdami įvertinti priežastis, nulemiančias RE pradžią. Tyrime dalyvavo 507 studentai (209 vaikinai ir 298 merginos). Tai sudarė 77 proc. visų apklaustųjų. Tyrimo metu gauti duomenys buvo panašūs į kitų Lietuvoje atliktų tyrimų duomenis. Dalyviai nurodė, kad dažniausios priežastys, dėl kurių pradamas RE, yra noras tapti populiarios/apsukrios grupės nariu (96,6 proc.), noras mėgautis draugų bendrija (96,4 proc.), bendravimo pagerinimas (95,9 proc.), smalsumas (88,6 proc.) ir pasilinksminimas klubuose (86,8 proc.). Tyrimo dalyvių nuomone, socialiniai veiksniai turi daugiau įtakos RE pradžiai nei psichologiniai. Vis dėlto socialinius veiksnius dažniau nurodė jaunesnieji tyrimo dalyviai, tuo tarpu vyresnieji dažniau minėjo psichologines priežastis. Pastebėjome, kad Kauno kolegijos studentų RE tampa panašūs į išsivysčiusių šalių studentų rizikingą elgesį, todėl manytume, kad patirties kaip elgtis su šį elgesį nulemiančiomis priežastimis pritaikymas būtų labai sveikintinas.

Raktažodžiai: rizikingas elgesys, alkoholis, tabakas, narkotikai, kolegijos studentai.

INTRODUCTION

The widespread concern about a RTB among young population is reflected by its high status on health, educational and political agendas in many countries [1, 2]. Tendencies of the characteristics of RTB individual changes problematically: instead of 'poor loser' in the last eighties of twentieth century we face a successful and good socially adapted one [3]. Concept of addiction changes as well: new generation of 'social users' – people, who use drugs, tobacco and alcohol only while socializing, clubbing or enjoying time with a friends – enters social stage [4, 5, 6]. The prevalence and reasons of psychoactive substances use among the range of Lithuanian population is widely researched. The data are provided at national level [7], coordinated by international programmes (ESPAD 2003,

HBSC) [8, 9], performed by separated researchers groups at different analytical sections [10, 11, 12, 13, 14].

The seriousness of RTB among university students is confirmed by Kaunas Medical University, Vilnius University, Kaunas University of Agriculture and Technological university students' behavior surveys [15, 16, 17, 18]. Less data about RTB are provided about college students [19, 20]. However, it provides new challenges for researchers and population: social smoking [21], new drinking habits [22] and new manner of illicit drug use [23] among college students we face definitely.

College students (mainly 18–24 years old) belong to the specific target group. They came into cities from province and face a lot of challenges: the ties with parents weakens; the location changes; new friends and authorities appears; accommodation

Corresponding author: Rytis Leonavičius, MD, Kaunas Central Regional Hospital of Addiction Disorders, Giedraičių str. 8, Kaunas, Lithuania, LT-44001; phone +370 685 28581; e-mail Rytis.Leo@gmail.com

into new social, economical and environmental area is requested; the life becomes much more active proposing huge amount of temptations; they get more freedom they have to deal with, as well as more responsibilities. However, the survey highlights the higher RTB level among this age group of population, emphasizing the highest data of last year prevalence (LYP) for tobacco and alcohol use at 22–24 years (50,2 % and 91,8 % respectively) and 20–21 year for illicit drug users (LYP 13,3 %) [7].

AIM AND OBJECTIVES

To determine a prevalence of psychosocial reasons influencing the initiation of RTB among Kaunas college students.

METHODS

Data were collected using a structured interviewee-administered original anonymous questionnaire developed specifically for the study, between May and June 2007. The questionnaire consisted of three domains: common (gender, age, academic year, experience of RTB), social and psychological one (included an 18-item scale to evaluate respondents' knowledge, attitude and practice towards reasons, determining initiation of RTB, 9 questions for each one domain respectively). The items were developed by European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Drug Control Department of Lithuania, Sociological department of Kaunas Technological University [24], new literature [25] and informal discussion with college students. Social reasons were reflected by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 16 and 18 item, psychological – by 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17 item of questionnaire. Medium data range of these items set an Integrated Social Reasons Index (ISRI) and Integrated Psychological Reasons Index separately. The respondents were asked to mark the most important items for each substance (initiation of drugs, alcohol and tobacco use) they decided to be important separately. The items written in full as they appeared in the questionnaire are shown in Table 3 together with abbreviations used in this paper.

STUDY PARTICIPANTS

The randomized sample of the research is taken from the number of full-time students of Kaunas college. In April 2007 there were 4228 full-time students. The study included 507 stu-

Table 1. Distribution of respondents by academic year and gender (abs. numbers; percentage)

Academic year	Males n=209 (100%)	Females n=298 (100%)	Total n=507 (100%)
First	69 (33)	101 (33,9)	170 (33,5)
Second	65 (31,1)	88 (29,5)	153 (30,2)
Third	50 (24)	75 (25,2)	125 (24,6)
Fourth	25 (11,9)	34 (11,4)	59 (11,7)

dents (mainly 18–24 years, 209 males and 298 females) of 1–4th academic year of Kaunas College (Table 1). This comprised 77 % of all students targeted for the inquiry. Control of written answers to questionnaire and verbal answers to similar questions of the same students provided medium strong consistency.

STATISTICAL PROCEDURES

The statistical analysis was performed using the SPSS software package. Analysis of categorical variables was performed using X². Differences in scale means were assessed using *t*-tests. Statistical reliability of data is significant at the 0,05 level (p<0,05).

RESULTS

The sample consisted of 41,2 % male and 58,8 % female students with a mean age of 20,4 years. Table 2 summarizes LYP of experience of tobacco, alcohol and drug use (RTB) among students.

Medium strong correlation was found among smoking and drinking (r=0,576, p<0,01); smoking and drug use (r=0,554, p<0,01) and drug and alcohol use (r=601, p<0,01) respectively. Table 3 summarizes distribution of the sample who endorsed each of the psychosocial item which influence initiation of RTB. It also shows means for the total number of different items endorsed by individual users. There were no significant gender differences in the total number of functions endorsed for any of the three substances.

Drugs. Overall the most popular psychosocial reason to have a first attempt to drugs was the need to be incorporated into 'Smart group' (endorsed by 96,8 % of people), 'Fashion' (97 %) and 'Communication' (96,4 %). The items to 'Enjoy company' (96 %) and 'Curiosity' (95,8 %) were mentioned very commonly as well. 'Curiosity' item was closely followed by item 'Clubbing' (94,4 %). There were no significant gender differences observed, with the exception of the item 'Communication', where male participants were significantly more likely to say that it could influence people to have a first attempt to try drugs (X²=6,10, p<0,05).

Alcohol. The most commonly endorsed purpose for drinking initiation was the same as with drug use initiation ('Smart group', endorsed by 97,2 %). Next most important reasons were mentioned the need to 'Enjoy company' (96,8 %) and 'Communication' (96,6 %). Students also referred the very high influence of 'Fashion' (89,5 %), 'Friends' and 'Curiosity' (endorsed by 86,8 % of respondents). Male participants were more likely to report 'Stress release' (X²=4,56, p<0,05) and 'Protest' (X²=7,07, p<0,01). More females than males reported that the use of alcohol starts following 'Friends' (X²=4,42, p<0,05).

Smoking. The need to be incorporated into 'Smart group'

Table 2. Comparison of RTB experience (LYP) by gender and academic year (abs. numbers; percentage)

Use of [substance]	Gender	I year (%)	II year (%)	III year (%)	IV year (%)	Total (%)
Tobacco	Male	29 (42)	30 (46)	22 (44)	9 (36)	90 (43,1)
	Female	31 (30,7)	29 (33)	26 (34,7)	11 (32,3)	97 (32,6)
Alcohol	Male	59 (85,5)	60 (92,3)	46 (92)	22 (88)	187 (89,5)
	Female	72 (71,3)	73 (82,9)	63 (84)	27 (79,4)	235 (78,9)
Drugs	Male	21 (30,4)	23 (35,4)	19 (38)	9 (36)	72 (34,5)
	Female	14 (13,9)*	14 (15,9)*	12 (16)*	5 (14,7)*	45 (15,1)*

* Pearson's X² – 8,681; p<0,01, comparing LYP data of drug users among males and females

Table 3. Prevalence of psychosocial reasons (%) of drugs, alcohol and tobacco use initiation among users and not users

The reasons influencing the initiation of [substance] use are...	Drugs		Alcohol		Tobacco	
	Users n=117	Not users n=390	Users n=422	Not users n=85	Users n=187	Not users n=320
1. Parents (Parents) ^a	70,1	73,3	85,1	88,2	89,8	90,6
2. Spouse or siblings (Relatives)	87,2	80,5	82,5	83,5	72,2	75,9
3. Friends or acquaintances (Friends)	85,5	88,5	86,5	87,1	79,1	75,9
4. Risky environment or workplace (prison, barman, DJ, military) (Environment)	55,5	50,3	20,4	29,4	23,0	28,1
5. The need to be incorporated into smart society group (Smart group)	96,6	98,5	96,7	97,7	96,8	95,6
6. The need to enjoy the company of friends (Enjoy company)	95,8	96,2	96,0	97,7	96,3	94,4
7. The need to follow 'Stars', authorities (Follow 'Stars')	69,2	72,3	82,0	83,5	82,4	73,1
8. The need to feel exceptional (Exceptionality)	65,8	64,4	85,3	82,4	77,5	76,9
9. The need to protest against well established life rules (Protest)	64,1	69,7	70,9	74,1	59,4	66,6
10. The need of something inexperienced and new (Curiosity)	97,4	95,4	85,5	88,2	82,4	84,4
11. The need to follow the fashion (Fashion)	98,3	96,7	88,4	90,6	54,5	57,2
12. The need to feel better communicating (Communication)	95,7	96,7	96,7	96,5	94,1	92,8
13. The need to release stress (Stress release)	44,4	46,4	61,8	64,7	63,4	62,2
14. The need to overcome boredom (Boredom)	58,1	56,2	71,1	68,2	75,4	79,1
15. The need to relax (Relax)	77,8	74,4	82,0	69,4	54,0	53,4
16. The need to enhance activity while socializing/clubbing (Clubbing)	95,7	94,1	82,9	82,4	83,4	80,0
17. The slenderize (Lose weight)	11,1	14,4	3,3	8,2	26,7	33,1
18. Unwillingly, persuaded (Persuaded)	92,3	93,1	83,9	85,9	80,2	82,5

^a – Abbreviations for these items shown in brackets are used in the text of this paper

Table 4. Comparison of psychosocial reasons (abs. number and percentage) of drugs, alcohol and tobacco use initiation

Item	Drugs (%)	Alcohol (%)	X ²	Tobacco (%)	X ²
Parents	368 (72,6)	434 (85,6)	7,87**	458 (90,3)	11,31**
Environment	261 (51,5)	111 (21,9)	42,76***	133 (26,2)	35,59***
Follow 'Stars'	363 (71,6)	417 (82,2)	5,92*	388 (76,5)	1,69
Curiosity	486 (95,9)	436 (86)	5,59*	424 (83,6)	6,98*
Exceptionality	328 (64,7)	430 (84,8)	23,43***	391 (77,1)	7,02*
Stress release	233 (45,9)	316 (62,3)	10,32**	317 (62,5)	10,58**
Boredom	287 (56,6)	358 (70,6)	8,71**	394 (77,7)	27,47***
Clubbing	479 (94,5)	420 (82,4)	6,76*	412 (81,3)	8,02**
Persuaded	471 (92,9)	427 (84,2)	4,71*	414 (81,7)	6,21*

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; comparing reasons among drugs and alcohol use initiation; and among drugs and tobacco use initiation

Table 5. Comparison of psychosocial reasons (abs. number and percentage) of tobacco, drugs and alcohol use initiation

Item	Tobacco (%)	Drugs (%)	X ²	Alcohol (%)	X ²
Spouse	378 (74,6)	416 (82,1)	4,31*	419 (82,6)	4,59*
Fashion	285 (56,2)	492 (97,0)	58,96***	450 (88,8)	44,51***
Relax	272 (53,6)	381 (75,1)	28,77***	405 (79,9)	37,41***
Lose weight	156 (30,8)	69 (13,6)	11,14**	21 (4,1)	38,01***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; comparing reasons among tobacco and drugs use initiation; and tobacco and alcohol use initiation

(96,2 %) was endorsed as the most important item for smoking initiation. It was followed by items 'Enjoy company' (95,3 %) and 'Communication' (93,4 %). The influence of 'Parents' (90,2 %) and 'Curiosity' (83,4 %) were mentioned as very important as well. Females were more likely to mention 'Lose weight' than male participants (Fishers exact test, p<0,01).

The only item where attitude of participants differed strongly among experienced and not experienced participants was 'Relax' (X²=6,94, p<0,01). Statistically important differ-

ences in scale means among reasons for initiation of RTB are provided in Table 4 and Table 5.

In order to examine which reasons were most popular overall, a dichotomous variable was created for each different item to indicate which reason had the greatest influence into the initiation of RTB. For example, if an individual had indicated that the initiation of drug use was mostly influenced by 'Curiosity' item, but for alcohol and tobacco this did not, then the item 'Curiosity' was scored '1'. Similarly if they had endorsed this

item for all the three substances the variable would again be scored as '1'. A score of '0' indicates that none of the psychosocial reasons had an influence into initiation of RTB. Table 6 summarizes the data from these variables.

Over three-quarters of the sample had mentioned at least one target habit was influenced by 11 out of the 18 items listed. Statistically significant age differences were identified in three of these items. Those who had indicated at least one of the three target habits initiated by 'Exceptionality' (19,5 versus 18,6; $t=4,07$, $p<0,001$), or to follow the 'Fashion' (19,4 versus 18,9; $t=2,19$, $p<0,05$) were significantly older than those who had not indicated these factors. In contrast, participants who had highlighted 'Follow stars' tended to be younger (19.1 versus 19,7; $t=-2,88$, $p<0,01$).

In order to evaluate which reasons are most important for initiation of RTB the indexes of integrated social (ISRI) and psychological (IPRI) reasons were created. Table 7 shows how changes attitude of respondents towards initiation of RTB by academic year.

DISCUSSION

Among the national and foreign surveys regarding reasons of initiation of RTB we could not find the exact similar

Table 6. Total distribution of psychosocial reasons initiating RTB (%) by gender following participants report

Psychosocial reasons initiating the RTB	Male (%) (n=209)	Female (%) (n=298)	Total (%) (n=507)	X ²
1. Smart group	96,1	97,5	96,6	0,54
2. Enjoy company	96,1	96,9	96,4	0,15
3. Communication	95,6	96,2	95,9	0,09
4. Curiosity	90,2	86,2	88,6	1,46
5. Clubbing	84,9	89,3	86,8	1,54
6. Persuaded	83,4	86,2	84,6	0,52
7. Friends	82,0	84,3	83,0	0,34
8. Parents	79,0	87,4	82,6	4,41*
9. Relatives	78,0	87,4	82,1	5,36*
10. Exceptionality	77,1	74,2	75,9	0,40
11. Follow 'Stars'	71,7	79,9	75,3	3,21
12. Fashion	73,7	67,9	71,2	1,43
13. Protest	71,2	65,4	68,6	1,41
14. Decrease boredom	62,4	73,0	67,1	4,48*
15. Relax	57,6	69,2	62,5	5,17*
16. Stress release	65,9	48,4	58,2	11,18***
17. Environment	33,7	30,2	32,2	0,49
18. Lose weight	7,8	29,6	17,4	29,6***

* $p<0,05$; *** $p<0,001$; comparing data among males and females

researches. It depended on the basis of our original questionnaire where questions were gathered from different surveys, new literature and informal discussion with college students. Regarding the data of exhaustive national level survey of population provided by Drug Control Department of Lithuania [7], the LYP for tobacco use is 37,4 %, for alcohol – 85,1 % and for illicit drugs – 2,5 % respectively, scoring the highest data for tobacco and alcohol use at the age of 22–24 years (LYP for males 59,6 % and 96 %, for females 41,7 % and 88 % respectively) and 20–21 year for illicit drug users (LYP for males 18,5 %, for females 8,2 % respectively). Comparing these data with our survey, the LYP of tobacco and alcohol use by gender was under the national level. The LYP of smoking and drinking among Kaunas college students' males reached 43,1 % and 89,5 %, among females – 32,6 % and 78,9 % respectively. However, illicit drug use of LYP data was higher, reaching 34,5 % among males and 15,1 % among females. The quantity of reasons why people are using tobacco, alcohol and tobacco differs as well. As main items were provided reasons of curiosity (50,8 %), influence of friends (51,4 %), need to be not separated from company (37,8 %), relax (32,6 %), boredom (24,6 %), fashion (24,6 %) and intoxication (18,8 %). The reasons like the need to be independent from parents, society, to easy problems, follow 'Stars', feeling of loneliness, escape from reality, to overcome self-consciousness were mentioned less. Approximately half of them indicated that the use of psychoactive substances is deeply connected with amusement – disco, parties, clubbing, restaurants etc. Our survey provided higher data. The most important reasons for RTB initiation were reported the need to be part of the smart group (96,6 %), the need to enjoy friends (96,4 %), to simplify communication (95,9 %), curiosity (88,6 %), to enhance activity while socializing/clubbing (86,8 %), unwillingly, persuaded (84,6 %). The influence of parents (82,6 %), relatives (82,1 %) and friends (83 %) took high place in a scale as well. We guess that the differences are associated with data collecting requests: the national survey respondents had to mention no more than three reasons, whereas our survey permitted to mention insofar as it is possible. On the other hand we analyzed the reasons of initiation of RTB and not of consumption.

ESPAD 03 provides data of 15–16 years old pupils about reasons and prevalence of alcohol, tobacco and other drugs consumption [8]. This exhaustive survey maintains curiosity (over 60 %) as a main reason to initiate smoking, drinking or drug consumption. The need to become intoxicated refers near 20 %, to escape from problems – 21 %, the need to be not separated from the group of friends – 17 %, boredom – 59 % respectively. The prevalence of tobacco consumption more than 40 times per life was mentioned by over 40 % of respondents, the nonmedical use of sleeping pills and sedative took 14 %,

Table 7. Comparison of ISRI and IPRI data of males and females by academic year

	Gender	First year	Second year	Third year	Fourth year	Total
ISRI	Male	88,21**	85,85***	81,52**	77,36	83,24**
	Female	84,23***	91,05***	76,04**	73,68	81,25**
	Total	86,22***	88,45***	78,78**	75,52	82,24**
IPRI	Male	60,84	61,34	70,25	73,81	66,56
	Female	56,92	63,56	64,57	68,47	63,38
	Total	58,88	62,45	67,41	71,14	64,97

** $p<0,01$; *** $p<0,001$; comparing data of ISRI and IPRI (among males, females and total) by academic year

amphetamines – 5–7 % of respondents.

The prevalence of alcohol consumption among adolescents (11–13–15 year's old pupil) is provided by HBSC survey [9]. The survey highlights that the consumption of alcohol over the period 1994–2002 increased: the regularly consumption of alcohol among adolescents increased from 9,4 % to 13,6 % among boys and from 4,2 % until 6,5 % among girls respectively. The number of pupils, who indicated intoxication of alcohol, increased from 32,6 % to 51,4 % (males) and from 21 % to 40,1 % (females) respectively. Girls were more likely to mention alcohol consumption reasons as to easy communication and to help to be similar like other 'strong' personalities.

The reasons of initiation of alcohol consumption among Kaunas city and region adolescents are provided by Bielskute J. and Zaborskis A. [13]. The respondents indicated, that most important reasons are the need to relax (endorsed by 48,3 % girls and 41,3 % boys), curiosity (34,1 % and 40,3 % respectively), near 25 % have indicated boredom, need of intoxication or need to behave like other friends. Close 50 % of adolescents' referred older friends, who share alcohol to younger one. The older siblings were pointed by over 18 % of respondents. Near 10 % indicated being persuaded to use alcohol.

Close to our research are two surveys, provided by Davidavičienė A.G. [19] and Jurgaitienė D. [20]. Both analyzed drugs consumption prevalence at vocational schools. The survey of Vilnius vocational schools [19] indicated, that 56,9 % of students regularly smoked (64,7 % of males and 46,8 % of females), 59,4 % of them systematically used alcohol (more than 40 times per live; 69,5 % of males and 46,3 % of females). As the reasons of alcohol consumption initiation were endorsed family traditions, influence of older friends, need to follow the behavior of friends, curiosity. Enjoying company of friends (partying, socializing, providing time together) was mentioned by over 50 % of students; over 30 % indicated they used alcohol at disco and clubbing. Over 40 % of students had already experience in drug consumption. Curiosity as a reason to try drugs was indicated by 50,9 %, need to forget the problems (16,7 %), to follow the friends behaviour (12,1 %), intoxication (10,3 %) took important place as well.

The data about reasons of drug consumption provided by Jurgaitienė D. [20] at Klaipėda vocational schools are much higher. Curiosity as most important reason was indicated by 77,5 % of respondents. Protest against society was pointed by 53,5 % of respondents, influence of friends (63,1 %), being persuaded, unwillingly (46,4 %), being under influence of alcohol (59,2 %) were mentioned as very important as well.

The foreign researchers provide very interesting data about the prevalence and reasons of RTB among college students. The prevalence of social reasons among college students – smokers are widespread. Authors provide data, that appr. 50–70 % of college students indicate social reasons of smoking (being with friends, communication, providing time together, partying, clubbing, and relaxing) as more important influencing smoking [26, 27]. The psychosocial reasons of drinking habits referred to social occasions (parting, providing time with friends, clubbing, following behavior of friends, need to be like other top people) more than individual characteristics. Environmental factors – policy of college campus behavior, coping friends, authorities, need to look 'smart' were common-

ly pointed as overcoming of psychological distress [28, 29]. However, studies on illicit drug use among college students provided concerning data: the top prevalence of illicit drugs are amphetamines, methylamphetamines and nonprescribed stimulants (9,2 %–16 % of users). The most commonly reported motives were to help with concentration (65,2 %), help study (59,8 %), increase alertness (47,5 %), getting high (31,0 %), experimentation (29,9 %), recreation (near 70 %) [30, 31], as well as improving attention, partying, reducing hyperactivity, improve grades, stay awake.

The behavioural psychology and psychiatry highlights at least five stages of RTB: why personality has a first attempt on psychoactive substances; why they can use it not being abused; the phenomenon of addiction; why the users don't stop to use psychoactive substances and why do not all people use psychoactive substances. Our survey analyzed only the first one reason. We excluded economical reasons ('easy to find', 'cheap price'); medical and physiological reasons ('genetics', 'help easy the after effects of other substances', 'improve the effects of other substance', 'treat attention-deficit/hyperactivity disorder', 'help you to sleep'), etc. The question of survey was based on duality of problem: which factors play more important role initiating the RTB. Naturally we were not able to find equal questionnaire we created originally to compare all data homogenous. Consequently our results we assess warily and try to provide not exact data but only trends of survey. More exhaustive analysis of these trends would provide us at least opportunity to prevent rise of new psychosocial factors and to cope with already existing.

CONCLUSIONS

1. The initiation of RTB is influenced by different reasons. We analyzed only psychosocial items. The respondents of our survey indicated that for initiation of RTB social reasons are more likely than psychological. However, younger respondents were more likely to mention social reasons while older endorsed psychological.

2. As the most important reasons for initiation of RTB the respondents of our survey had mentioned the need to be involved into smart society group; the need to enjoy the company of friends; to easy communication; the need of something inexperienced, curiosity and clubbing. No serious differences in our survey among experienced RTB and inexperienced were observed.

3. The data of our survey provided alike data to other Lithuanian surveys: the consumption of psychoactive substances was higher among males, taking statistically significant differences in drug use; tobacco consumption is becoming unfashionable; initiation of alcohol and drug use is deeply related with already existing smoking.

4. We have faced challenging reason 'clubbing' among our respondents, which already long ago exists in economically developed populations close to other items like 'social user', 'to help with concentration and study', 'increase alertness', 'improving attention', 'reducing hyperactivity'. Consequently, regarding indications of our respondents, the RTB of our college students is becoming more alike to behaviour of these countries students and adaptation of experience to cope with these items would be very welcome.

REFERENCES:

1. The Parliament of the Republic of Lithuania. National Program on Drug Control and Prevention of Drug Addiction 2004–2008. – Vilnius, 2004.
2. The Government of the Republic of Lithuania. National Strategy on Drug Addiction Prevention and Control 2004–2008. – Vilnius, 2004.
3. Narkotikų kontrolės departamentas prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės. Pramogės bei narkotikų. – Vilnius, 2006.
4. Borsari B, Carey K.B. Descriptive and injunctive norms in college drinking: a meta-analytic integration // *J. Stud. Alcohol.* – 2003, vol. 64 (3), p. 331–341.
5. Lindstrom M. Psychosocial work conditions, social capital, and daily smoking: a population based study // *Tob. Control.* – 2004, vol. 13, p. 289–295.
6. White B.P, Becker-Blease K.A, Grace-Bishop K. Stimulant medication use, misuse, and abuse in an undergraduate and graduate student sample // *J. Am. Coll. Health.* – 2006, vol. 54 (5), p. 261–268.
7. Drug Control Department under the Government of the Republic of Lithuania. The prevalence of the consumption of psychoactive substances in Lithuania. – Vilnius, „Baltijos kopa“, 2005.
8. Davidavičienė A.G. The Lithuanian School Survey on Alcohol and other Drugs ESPAD 03. Country Report 2. – Vilnius, 2003.
9. Zaborskis A., Šumskas L., Maser M., Pudule I. Trends in drinking habits among adolescents in the Baltic countries over the period of transition: HBSC survey results, 1993–2002. – *BMC Public Health*, 2006, p. 6–67.
10. Narkotikų kontrolės departamentas prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės. Psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo paplitimas vaikų globos namuose. – Vilnius, 2006.
11. Bulotaitė L., Davidavičienė A.G, Lekarevičiūtė A., Trakinskienė L. Gatvės vaikų, esančių institucijose, svaiginančių medžiagų vartojimo ir seksualinio elgesio greitas įvertinimas bei atsakas. Tyrimo medžiaga. – Vilnius, 2000.
12. Šumskis L., Zaborskis A. Lietuvos moksleivių alkoholinių gėrimų vartojimas (1994–2002) // *Medicina (Kaunas)*. – 2004, vol. 40 (11), p. 1117–1123.
13. Bielskutė J., Zaborskis A. Paauglių polinkis vartoti alkoholinius gėrimus ir šį poelgį skatinantys veiksniai // *Medicina (Kaunas)*. – 2005, vol. 41 (5), p. 409–417.
14. Petronytė G., Zaborskis A., Vėryga A. Jaunimo alkoholinių gėrimų vartojimo rizikos veiksniai ir prevencijos programų kryptys // *Medicina (Kaunas)*. – 2007, vol. 43 (2), p. 103–109.
15. Vėryga A., Stanikas T. Kauno medicinos universiteto Medicinos fakulteto studentų rūkymo įpročiai ir požiūris į rūkymo kontrolę // *Medicina (Kaunas)*. – 2005, vol. 41, p. 607–613.
16. Vainauskas S., Pazdradzdytė R., Baubinas A. Alkoholio vartojimo paplitimas tarp studentų medikų // *Sveikatos mokslai.* – 2002, vol. 2, p. 16–22.
17. Goštautas A., Povilaitis R., Pilkauskienė I. et al. Priklausomybė sukeliančių medžiagų vartojimo ypatybės (2005–2006 mokslo metų tyrimo duomenys) // *Medicina (Kaunas)*. – 2007, vol. 43 (2), p. 153–160.
18. Baršauskienė V., Guščinskienė J., Skvernys V., Trapikienė B. Drug Addiction as a Social Phenomenon and Students Response // *Socialiniai mokslai.* – 2002, vol. 3 (35), p. 67–74.
19. Davidavičienė A.G. Vilniaus profesinio mokymo įstaigų moksleivių narkotinių medžiagų vartojimo tyrimas. – Vilnius, 2001.
20. Jurgaitienė D., Pilipavičius R., Vainoriūtė L. Narkotikų vartojimas tarp Klaipėdos profesinio mokymo įstaigų I kurso vaikinių // *Visuomenės sveikata.* – 2006, vol. 2 (33), p. 44–50.
21. Levinson A.H, Campo S., Gascoigne J. et al. Smoking, but not smokers: Identity among college students who smoke cigarettes // *Nicotine Tob. Res.* – 2007, vol. 9 (8), p. 845–852.
22. Toomey T.L., Wagenaar A.C. Environmental policies to reduce college drinking: options and research findings // *J. Stud. Alcohol. Suppl.* – 2002, vol. 14, p. 193–205.
23. Teter C.J., McCabe S.E., LaGrange K. et al. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration // *Pharmacotherapy.* – 2006, vol. 26 (10), p. 1501–1510.
24. Leliūgienė I. Socialinė pedagogika. – Kaunas, „Technologija“, 2003.
25. Boys A., Marsden J., Strang J. Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective // *Health Edu. Res.* – 2001, vol. 16 (4), p. 457–469.
26. Moran S., Wechsler H., Rigotti N.A. Social smoking among US college students // *Pediatrics.* – 2004, vol. 114 (4), p. 1028–1034.
27. Waters K., Harris K., Hall S. et al. Characteristics of social smoking among college students // *J. Am. Health.* – 2006, vol. 55 (3), p. 133–139.
28. Kairouz S., Gliksman L., Demers A., Adlaf E.M. For all these reasons, I do...drink: a multilevel analysis of contextual reasons for drinking among Canadian undergraduates // *J. Stud. Alcohol.* – 2002, vol. 63 (5), p. 600–608.
29. Bradizza C.M., Reifman A., Barnes G.M. Social and coping reasons for drinking: predicting alcohol misuse in adolescents // *J. Stud. Alcohol.* – 1999, vol. 60 (4), p. 491–499.
30. Caroll B.C., McLaughlin T.J., Blake D.R. Patterns and knowledge of nonmedical use of stimulants among college students // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2006, vol. 160 (5), p. 481–485.
31. Barrett S.P., Darredeau C., Bordy L.E., Pihl R.O. Characteristics of methylphenidate misuse in a university student sample // *Can. J. Psychiatry.* – 2005, vol. 50 (8), p. 457–461.

Gauta: 2007 08 28
Priimta spaudai: 2007 10 08

Kalbos funkcijų atsigavimas persirgus galvos smegenų insultu

Aphasia after stroke

Rima RADŽIUVIENĖ, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ, Giedrius VARONECKAS

Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

SANTRAUKA

Kalbos sutrikimai afazija, dizartrija – dažni specifiniai neurologiniai sutrikimai, pasireiškiantys ištikus ūminiam galvos smegenų insultui (GSI). Šiuo metu vis dar nepakankamai ištirti mechanizmai, skatinantys funkcijų atsigavimą persirgus GSI, trūksta žinių ir apie natūralaus savaiminio atsinaujinimo eigą.

Darbo tikslas – įvertinti persirgusių galvos smegenų insultu pacientų kalbos funkcijų atsigavimą dvejų metų laikotarpiu.

Metodai. Per 6 metus (1995–2000 metais) Klaipėdos ligoninėje buvo hospitalizuoti 2349 ligoniai, ištikti ūminio GSI. Šiame darbe analizuojami išrašytų po gydymo stacionare 1045 ligonių (amžius – 28–97 m.) ilgalaikio stebėjimo duomenys. Visi tiriamieji buvo įtraukti į tuo metu vykdomą GSI valdymo ir kontrolės programą Klaipėdos mieste. Buvo taikoma tradicinė specialistų komandos vykdoma reabilitacija insulto skyriuje ir vėliau trumpą periodą vadinamą „savaiminiu atsinaujinimu“, kai smegenys fiziologiškai savaime gyja po pažeidimo, reabilitacijos skyriuje.

Rezultatai. Ūminio GSI metu buvo nustatyta: 28,0 proc. pacientų – dizartrija (dalinė – 24,0; visiška – 4,0), 29,1 (17,2; 11,1) proc. pacientų – motorinė afazija, 21,9 (13,5; 8,4) proc. pacientų pasireiškė sensorinė afazija. Visame tiriamųjų kontingente išrašant po gydymo stacionare statistiškai reikšmingai sumažėjo visų kalbos sutrikimo atvejų: iki 15,6 (dalinė – 14,8; visiška – 0,8) proc. dizartrijos atvejų,

SUMMARY

The most common communication disorders occurring after stroke are aphasia and dysarthria. At the moment, very little is known about the mechanisms that govern stroke recovery, and the natural history of recovery in humans' models is incompletely understood.

The aim of this study was to examine the patterns of recovery of speech and language over 2 years after stroke.

Methods. Over a 6-year period (1995–2000) 2349 stroke events were determined in Klaipėda hospital. 1045 stroke survivors aged 28 to 97 years were analyzed. All stroke patients are admitted to the Stroke Program and managed by stroke-neurologists and attended by the Multidisciplinary Stroke Team. Traditionally aphasic patients were entitled to a few months of speech rehabilitation during a brief period of so-called “spontaneous recovery” when the brain physiologically heals itself from injury.

Results. In the acute phase dysarthria was diagnosed in 28% (partial, 24%; full, 4%), patients, motor and sensory aphasia in 29,1% (17,2%; 11,1%), and 21,9% (13,5%; 8,4%) patients respectively. At discharge dysarthria was presented in 15,6% (partial, 14,8%; full, 0,8%), motor and sensory aphasia in 19,3% (15,5%; 3,8%), and 12,2% (9,2%; 3%) patients respectively. Spontaneous recovery within the first 6 months was substantial and lesser, but no significantly positive, during the

Adresas korespondencijai: Dr. Rima Radžiuvienė, Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Palanga, Vydūno al. 4, LT-00135, tel. 8 687 232 57, el. paštas nijras@ktl.mii.lt

iki 19,3 (15,5; 3,8) proc. – motorinės afazijos ir iki 12,2 (9,2; 3,0) proc. – sensorinės afazijos atvejų. Palyginti su būkle po gydymo stacionare, visų nagrinėtų kalbos sutrikimų atvejų statistiškai reikšmingai sumažėjo tik po 6 mėn., ir jų atvejų skaičius labiau nekito vėlesniais stebėjimo periodais. Remiantis tyrimo rezultatais nustatyta, kad kalbos atsigavimas vyksta iki pusmečio po ūminio GSI, vėliau (6–24 mėn. po GSI) pastebimi tik nedideli pokyčiai.

Išvada. Informacija apie kalbos savaiminio atsigavimo po GSI eigą turėtų pasitarnauti nustatant ilgalaikius pacientų, persirgusių GSI, reabilitacijos uždavinius.

Raktažodžiai: galvos smegenų insultas, afazija, funkcijų atsigavimas.

chronic stage of recovery (i.e., 6–24 months post onset).

Conclusions. The information on the patterns of recovery over 2 years after stroke could be used to target longer-term, non-acute interventions.

Key words: stroke, post-stroke aphasia, recovery.

ĮVADAS

Kalbos sutrikimas yra dažnas specifinis neurologinis sutrikimas ištikus ūminiam galvos smegenų insultui (GSI). Neretai ši problema pasunkina reabilitacijos eigą. Logopedinės pagalbos esmę sudaro sutrikusių šnekamosios kalbos ir bendravimo funkcijų atgavimas, todėl komunikacijos funkcijoms gerinti ji yra būtina ir ūminiu, ir vėlyvučiu sirgimo periodu vykdant ilgalaikę reabilitaciją. Literatūroje nurodoma, kad ir po 6 mėnesių 12–18 proc. ligonių lieka kalbos sutrikimas [1]. Ilgalaikė logopedinė pagalba, siekiant grąžinti sutrikusias kalbos funkcijas, vertinama prieštaringai, tačiau natūralios pažintinių ir emocinių sutrikimų atgavimo eigos ir jų įtakos funkcijų atsinaujinimui pažinimas leistų efektyviau taikyti naujas metodus ir vėlyvučiu ligos periodu.

Darbo tikslas – įvertinti persirgusių galvos smegenų insultu pacientų kalbos funkcijų atsigavimą dvejų metų laikotarpiu.

TYRIMO OBJKTAS IR METODAI

Šis perspektyvusis tyrimas buvo atliktas Klaipėdos ligoninėje ir KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos institute vykdant galvos smegenų insulto valdymo ir kontrolės programą Klaipėdos mieste. Tyrimo metu buvo naudojami iš eilės hospitalizuotų 1995–2000 metais pasireiškus ūminiam GSI ir išrašytų po gydymo stacionare ligonių ilgalaikio (išrašant, po 3, 6, 12, 18 ir 24 mėnesių gydymo stacionare) stebėjimo duomenys. Į tyrimą nebuvo įtraukti mirusieji 2 metų laikotarpyje nuo išrašymo iš stacionaro. Tiriamąjį kontingentą sudarė 1045 ligoniai (50,1 proc. moterų), sergantys galvos smegenų insultu. Ligoniu skaičius atskirais stebėjimo periodais: ūminis ir išrašant po gydymo stacionare – 1045, po 3 mėn. – 876, po 6 mėn. – 843, po 12 mėn. – 805, po 18 mėn. – 618, po 24 mėn. – 581. Ligoniu, sudarančių kiekvieno stebėjimo periodo duomenis, pagrindinės charakteristikos (amžius, lytis, pasiskirstymas pagal insulto tipą ir lokalizaciją) išrašant iš stacionaro nesiskyrė nuo pradinio kontingento, t.y. jie reprezentavo išgyvenusius po GSI ligonius.

Iš viso tiriamųjų kontingento amžiaus vidurkis – 65,9 m. (SN (vidutinis kvadratinis nukrypimas) – 10,5), vyrų – 63,8 (SN – 10,0) m., moterų – 68,0 (SN – 10,6) m. Vyresnių kaip 65 metų amžiaus ligonių buvo 54,1 proc. Tiriamųjų kontingente reikšmingai vyravo išeminis insultas – 931 ligonis (87,3 proc.), intracerebrinės ir subarachnoidinės hemoragijų bendrame tiriamųjų skaičiuje buvo atitinkamai 10,3 ir 2,4 proc. Daugiau kaip penktadaliui visų ligonių (22,8 proc.) nagrinėjamas GSI atvejis buvo pakartotinis. Kairiosios vidurinės smegenų arterijos baseino kraujotakos sutrikimo sukelti insultai sudarė 36,8 proc. visų atvejų, dešinėsios vidurinės smegenų arterijos ba-

seino kraujotakos sutrikimai – 30,6 proc., vertebroazinio baseino – 27,3 proc. Tik keli atvejai buvo dėl kombinuoto baseinų pažeidimo (1,2 proc.). Nedidelei ligonių daliai (4,1 proc.) kraujotakos baseino pažeidimas buvo nustatytas ne iškart, tik vėliau rasta neurologinė simptomatika leido konkretizuoti patologinio proceso lokalizaciją.

Kalbos sutrikimai buvo registruojami kaip visiška dizartrijs ir motorinė ar sensorinė afazija bei šių sutrikimų dalinės būklės. Tyrimo pabaigoje buvo įvertinti ligonių, kuriems pasireiškė šie kalbos sutrikimai, pasiskirstymo pokyčiai atskirais stebėjimo periodais. Logopedo pagalba buvo reikalinga 834 (79,8 proc.) tiriamojo kontingento ligoniams. Buvo taikoma tradicinė specialistų komandos vykdoma reabilitacija insulto skyriuje ir reabilitacijos skyriuje trumpo periodo, vadinamo „savaiminiu atsinaujinimu“, kai smegenys fiziologiškai savaimė gyja po pažeidimo, metu.

Duomenų statistinei analizei naudotas statistinių programų paketas SPSS 11.5. Buvo analizuojami: parametrų aritmetinis vidurkis, vidutinis kvadratinis nukrypimas (SN), skirtumai tarp proporcijų vertinti pagal χ^2 testą (lentelėje pateikiami tik reikšmingumo lygmenys p). Naudotas patikimumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Buvo atlikta tiriamųjų kalbos sutrikimų pagal sunkumą (nėra, dalinis sutrikimas, visiškas sutrikimas) pokyčių atskirais stebėjimo periodais per 2 metus nuo įvykusio insulto analizė. Ūminio GSI metu nustatyta 29,1 proc. motorinės afazijos, 21,9 proc. sensorinės afazijos ir 28,0 proc. dizartrijos atvejų. Visame tiriamųjų kontingente išrašant po stacionarinio gydymo statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) sumažėjo visų kalbos sutrikimo atvejų: 12,2 proc. – sensorinės afazijos atvejų, 19,3 proc. – motorinės afazijos ir 15,6 proc. – dizartrijos atvejų (lentelė).

Palyginti su būkle po gydymo stacionare, visų nagrinėtų kalbos sutrikimų statistiškai reikšmingai sumažėjo tik po 6 mėn. ($p < 0,001$), ir jų atvejų skaičius labiau nekito vėlesniais stebėjimo periodais. Išrašant iš stacionaro (1045 ligoniai) 15,5 proc. ligonių buvo dalinė motorinė afazija, 14,8 proc. – dalinė dizartrijs, dalinė sensorinė afazija buvo nustatyta 9,2 proc. ligonių. Visame tiriamųjų kontingente išrašant iš stacionaro buvo daugiau dalinės motorinės afazijos (15,5 proc.) ir dalinės dizartrijos (14,8 proc.). Dalinė sensorinė afazija sudarė 9,2 proc. Stebėjimo metu mažiausiai buvo ligonių, kuriems buvo visiška dizartrijs, o visiškos sensorinės ir motorinės afazijos buvo nustatyta taip pat nedaug atvejų, kurių po dvejų stebėjimo metų sumažėjo atitinkamai nuo 3,0 ir 3,8 proc. iki 1,9 proc. abiejose grupėse, daugiausia išliekant daliniams sutrikimams, t.y. dalinės dizartrijos atvejų liko 6,9 proc., dalinės sensorinės

Lentelė. Tiriamojo kontingento kalbos atgavimo dinamika stebėjimo periodais

Periodas	Dizartrija			p ^a	Sensorinė afazija			p ^a	Motorinė afazija			p ^a
	nėra	dalinė	visiška		nėra	dalinė	visiška		nėra	dalinė	visiška	
Ūminis	72,0	24,0	4,0	<0,001	78,1	13,5	8,4	<0,001	71,8	17,2	11,1	<0,001
Išrašant	84,4	14,8	0,8	0,1	87,8	9,2	3,0	0,25	80,7	15,5	3,8	0,5
3 mėn.	86,9	12,4	0,7	0,001 ^b	89,8	8,2	2,0	0,001 ^b	82,6	15,4	2,1	0,001 ^b
6 mėn.	89,5	9,9	0,6	0,1	91,2	7,0	1,8	0,3	84,1	13,8	2,1	0,4
1 m.	91,0	8,6	0,4	0,3	91,7	6,5	1,9	0,7	85,7	12,5	1,9	0,4
1,5 m.	91,1	8,6	0,3	0,9	92,7	5,4	2,0	0,4	85,7	12,2	2,1	0,9
2 m.	92,9	6,9	0,2	0,3	93,3	4,8	1,9	0,7	87,6	10,5	1,9	0,3

Duomenys pateikti procentais nuo visų tiriamųjų stebėjimo periodų;

^a palyginti su prieš tai buvusiu periodu; ^b palyginti su būkle išrašant (po gydymo stacionare).

afazijos – 4,8 proc., dalinės motorinės – 10,5 proc. Taigi galima teigti, kad kalbos atsigavimas vyksta iki pusmečio po ūminio GSI, vėliau pastebimi tik nedideli pokyčiai.

DISKUSIJA

Literatūros duomenimis, apie trečdalis ligonių ūminėje susirgimo fazėje kenčia dėl įvairių kalbos sutrikimų [2]. Mūsų duomenimis, kalbos sutrikimai buvo koreguojami pirmų 6 mėnesių laikotarpiu. Vyrauja nuomonė, kad galimas esminis savaiminis kalbos atsigavimas per pirmus 6 mėnesius, tačiau kalbama tik apie minimalų pagerėjimą vėlyvesniu laikotarpiu [3]. Apie 40–60 proc. pacientų po ūminio periodo išlieka nuolatinis kalbos funkcijų deficitas nuo 6 iki 12 mėn. po GSI [1–3]. Kopenhagos tyrimas [1] rodo, kad afazijos tipas (net globali) per pirmuosius metus visada keičiasi į švelnesnes formas. Šis tyrimas nurodo, kad 61 proc. pacientų, kuriems pasireiškia afazija, išlieka tokios būklės ir po vienerių metų, tačiau čia turimos galvoje dalinės afazijos formos.

Lincoln su bendraautorais, tirdamas, ar kalbėjimo terapija duoda geresnių rezultatų kalbos atgavimo požiūriu nei natūralus atsigavimas, tyrė 327 pacientus, kuriems pasireiškė afazija, ūminio GSI metu [4]. Tiriamojoje grupėje 24 savaites du kartus per savaitę buvo taikoma 1 valandos terapijos sesija. Jokio reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės nebuvo nustatyta, t.y. kalbėjimo terapija nepagerino kalbos funkcijos daugiau nei savaiminis natūralus atsigavimas. Yra ir kita nuomonė, kad ankstyva intervencija ūminės stadijos metu turi teigiamą baigtį, tačiau apskritai yra daroma išvada, kad jokio papildomo būklės pagerėjimo nesulaukiama taikant ilgalaikę intervenciją lėtinėje ligos stadijoje [3].

Pastaruoju metu pasirodė tyrimai, rodantys, kad pagerėja kalbos funkcija vėlyvuojų periodu po GSI [5, 6, 7], tačiau taikant ne ilgalaikį, o trumpalaikį intensyvų kalbos treniravimą, paremtą mokymo principu (keletą dienų/savaitę). Jis buvo sėkmingas, ir kalbos funkcijų pagerėjimas išliko ilgą laiką (iki ke-

leto mėnesių) [5]. Šių metodų (angl. *Constraint-Induced Aphasia Therapy, CIAT*) neilga trukmė bei šeimos narių ar draugų dalyvavimas daro juos gana ekonomiškus [5, 7].

JAV apie 80–90 tūkstančių naujų pacientų, kuriems pasireiškia afazija, prisideda prie afazijos patiriančios populiacijos kiekvienais metais vien dėl galvos smegenų insulto [6]. Statistiškai teisingų ir pagrįstų sėkmingos afazijos terapijos tyrimų nėra gausu, tačiau jie egzistuoja [8, 9, 10]. Bhogal su bendraautorais gerai parengto ir atlikto tyrimo metu patvirtina, kad afazijų terapija pranoksta savaiminį kalbos atsigavimą, ir paaiškina, koks terapijos būdas duoda geriausių rezultatų [6]. Autoriai patvirtina išvadą, kad būtent intensyvi afazijos terapija net per trumpą laiką pagerina pacientų, kuriems pasireiškia afazija, baigtį lėtinio ligos periodu. Autoriai pabrėžia, kad tinkamai parinkta afazijos terapija, rūpestingai nutaikyta į specifinius afazijos požymius bei simptomus ir pakankamai intensyviai atliekama, duoda teigiamus rezultatus ir lėtinio ligos periodu [8, 9, 11]. Bet koks paciento gebėjimo komunikuoti pagerėjimas galėtų pakeisti ne tik jo paties, bet ir šeimos gyvenimą.

Dauguma dabar naudojamų reabilitacijos metodų remiasi teoriniais pagrindais, sukurtais 1960–1970 metais, ir, pasirodo, jie nėra tokie efektyvūs, kaip pastaruoju dešimtmečiu pateikiami metodai, kurie paremti dinamiškesniu, tiksliai orientuotu ir kartotiniu treniravimu. Be to, naujų tyrimų rezultatai rodo, kad net lėtinio GSI periodu egzistuoja potencialas reabilitacijai [12, 13]. Kalbos supratimo deficitas pripažintas reikšmingu neigiamu reabilitacijos prognostiniu veiksniu, nepaisant kalbėjimo terapijos taikymo [14].

IŠVADOS

Nustatyta, kad kalbos atsigavimas vyksta iki pusmečio po ūminio GSI, vėliau pastebimi tik nedideli pokyčiai.

Informacija apie savaiminio kalbos atsigavimo po GSI eigą turėtų pasitarnauti nustatant ilgalaikius pacientų, persirgusių GSI, reabilitacijos tikslus.

LITERATŪRA:

1. Pedersen P.M., Vinter K., Olsen T.S. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis: The Copenhagen aphasia study // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004, vol. 17, p. 35–43.
2. Pedersen P.M., Jørgensen H.S., Nakayama H. et al. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery // *Ann. Neurol.* – 1995, vol. 38, p. 659–666.
3. Robey R.R. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 1998, vol. 41, p. 172–187.
4. Lincoln N.B., McGuirk E., Mulley G.P. et al. Effectiveness of speech therapy for aphasic stroke patients: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 1984, vol. 1, p. 1197–1200.
5. Meinzer M., Djundja D., Barthel G. et al. Long-Term Stability of Improved Language Functions in Chronic Aphasia after Constraint-Induced Aphasia Therapy // *Stroke.* – 2005, vol. 36, p. 1462–1466.
6. Bhogal S., Teasell R., Speechley M. The role of intensity of therapy in recovery of aphasia post-stroke // *Stroke.* – 2003, 34(4), p. 1987–1993.
7. Pulvermuller F., Neininger B., Elbert T. et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke // *Stroke.* – 2001, vol. 32, p. 1621–1626.
8. Robey R. The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis // *Brain Lang.* – 1994, vol. 47, p. 582–608.
9. Robey R. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 1998, vol. 41, p. 172–187.
10. Elman R.J., Bernstein-Ellis E. The efficacy of group communication treatment in adults with chronic aphasia // *J. Speech Lang. Hear. Res.* – 1999, vol. 42, p. 411–419.
11. Albert M.L. Treatment of aphasia // *Arch. Neurol.* – 1998, vol. 55, p. 1417–1419.
12. Bragoni M., Altieri M., DiPiero V. et al. Bromocriptine and speech therapy in non-fluent chronic aphasia after stroke // *Neurol. Sci.* – 2000, vol. 21, p. 19–22.
13. Duncan P.W., Zorowitz R., Bates B. et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: A Clinical Practice Guideline // *Stroke.* – 2005, September 1, vol. 36(9), p. e100–e143.
14. Paolucci S., Matano A., Bragoni M. et al. Rehabilitation of left brain-damaged ischemic stroke patients: the role of comprehension language deficits: A matched comparison // *Cerebrovasc. Dis.* – 2005, vol. 20(5), p. 400–406.

Gauta: 2007 08 27

Priimta spaudai: 2007 10 01

Depresijos įtaka sergančiųjų koronarine širdies liga širdies ritmo variabilumui

The impact of depression on heart rate variability in coronary heart disease patients

Vaidutė GELŽINIENĖ, Inga DUONĖLIENĖ, Audrius ALONDERIS

Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

SANTRAUKA

Įvadas. Pastaraisiais metais atliktų tyrimų duomenimis, depresija yra susijusi su blogesniais sergančiųjų koronarine širdies liga (KŠL) funkciniais žymenimis, prastesne gyvenimo kokybe, blogesne ligos prognoze. Darbų, analizuojančių depresijos ryšį su koronarinės širdies ligos patogeniniais mechanizmais, yra mažai. Kadangi yra žinoma, kad vienas iš KŠL patogeninių mechanizmų yra mažas širdies ritmo variabilumas, šio darbo tikslas buvo ištirti depresijos ir nerimo įtaką autonomiam širdies ritmo reguliavimui sergantiems koronarine širdies liga.

Metodika. Analizuoti 41 sergančiojo koronarine širdies liga širdies ritmo variabilumo, barorefleksio jautrumo, arterinio kraujo spaudimo duomenys. Duomenys nagrinėti grupėse pagal nerimo ir depresijos stiprumą, nustatytą pagal Hospitalinę nerimo ir depresijos skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression scale*, HAD). Grupių parametrų vidurkių skirtumų patikimumai buvo vertinti panaudojant Stjudent kriterijų.

Rezultatai. Nustatytas statistiškai patikimai mažesnis širdies ritmo pokytis atliekant aktyvios ortostazės mėginį depresija sergantiems ligoniams nei ligoniams, kurie neserga depresija (22,8 proc. ir 19,1 proc., $p < 0,05$). Barorefleksio jautrumas ir kiti širdies ritmo variabilumo žymenys tarp sergančių ir nesergančių depresija ligonių nesiskyrė. Visi analizuoti žymenys nesiskyrė lyginant ligonių, kurių skirtingi nerimo rodikliai, grupes.

Išvada. Koronarine širdies liga sergančių asmenų, kuriems pasireiškia depresija, autonominis širdies ritmo reguliavimas yra sumažėjęs, – jų širdies ritmo pokytis atliekant aktyvios ortostazės mėginį yra mažesnis.

Raktažodžiai: depresija, širdies ritmo variabilumas, koronarinė širdies liga.

SUMMARY

Objectives: Depression has negative impact to coronary heart disease patient's functional status, quality of life, and prognosis. Heart rate variability, baroreflex sensitivity are reduced in coronary heart disease patients and are related to negative prognosis. The goal of the study was to evaluate autonomic heart rate control in depressed coronary heart disease patients.

Methods: Contingent of the study – 41 coronary heart disease patients. Heart rate variability, baroreflex sensitivity, arterial blood pressure, were analyzed in patients groups divided according Hospital Anxiety and Depression Scale results. To determine the significance of the differences between the means Student's *t*-test was used.

Results: Lower heart rate response to active orthostatic test (22,8% and 19,1%, $p < 0,05$), was found in depressed coronary heart disease patients group; baroreflex sensitivity and heart rate variability did not differ significantly between the groups. Anxiety had no significant impact on heart rate variability parameters and baroreflex sensitivity.

Conclusions: Autonomic heart rate control is decreased in depressed coronary heart disease patients as heart rate response to active orthostatic test is lower in these patients.

Keywords: depression, heart rate variability, coronary heart disease.

ĮVADAS

Atliktų tyrimų duomenimis, depresija didina tikimybę susirgti koronarine širdies liga (KŠL) [1], taip pat ji susijusi su blogesniais sergančiųjų funkciniais žymenimis, žemesne gyvenimo kokybe, blogesne ligos prognoze [2]. Keleto tyrimų duomenimis, depresija yra nepriklausomas sergančiųjų koronarine širdies liga mirštamumo rizikos veiksnys [3], o tarp sergančiųjų depresija yra didesnis mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų [4]. Širdies ritmo (ŠR) variabilumas, atspindintis autonominės nervų sistemos toninį reguliavimą, ir barorefleksio jautrumas (BRJ), atspindintis autonominės nervų sistemos refleksinę funkciją, jau keletas dešimtmečių naudojami sergančiųjų KŠL būklės sunkumui įvertinti. Tiek

ŠR variabilumo, tiek BRJ rodmenų sumažėjimas, esant širdies ir kraujagyslių patologijai, yra susijęs su jos sunkumu ir rodo blogesnę ligos prognozę [5]. Sutrikęs autonominis ŠR reguliavimas nustatytas ir depresiškiems bei nerimastingiems asmenims, nesergantiems KŠL [6]. Nors depresija susijusi su KŠL ir jos išraiškomis (aritmijomis, miokardo infarktu, širdies nepakankamumu, staigia mirtimi), tačiau šios sąveikos mechanizmai nėra visiškai aiškūs [7]. Manoma, kad neurobiologiniai procesai galvos smegenyse, būdingi depresijai, paliečia ir autonominį širdies ritmo reguliavimą. Sutrikęs autonominis širdies ritmo reguliavimas gali būti vienas tų patogeninių mechanizmų, per kurį depresija gali būti susijusi su KŠL.

Adresas korespondencijai: Dr. Vaidutė Gelžinienė, Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Palanga, Vyduo al. 4, LT-00135; tel. (8 460) 300 12; faksas (8 460) 300 14; el. paštas vaidag@ktl.mii.lt

1 lentelė. Klinikiniai požymiai tiriamųjų grupėse, atsižvelgiant į depresijos ir nerimo stiprumą pagal HAD*

Rodmenys	HAD skalė			
	Depresija <8	Depresija ≥8	Nerimas <8	Nerimas ≥8
Pacientai	27	14	20	21
Vyrų	20 (74,1 %)	10 (71,41 %)	15 (75,0 %)	15 (71,4 %)
Moterų	7 (25,9 %)	4 (28,6 %)	5 (25,0 %)	6 (28,6 %)
Amžius ±SD**	61,7±7,7	63,7±9,2	63,8±8,2	61,1±8,1
Kūno masės indeksas, kg/m ² , ±SD	29,5±5,4	31,5±5,6	28,3±5,1****	31,9±5,3****
Arterinė hipertenzija	18 (66,7 %)	11 (79,6 %)	13 (65,0 %)	16 (76,2 %)
Cukrinis diabetas	1 (3,7 %)	1 (7,14 %)	1 (5,0 %)	1 (4,8 %)
NYHA*** funkcinė klasė:				
I	2 (7,4 %)	1 (7,1 %)	1 (5,0 %)	2 (9,5 %)
II	19 (70,4 %)	6 (42,9 %)	14 (70,0 %)	11 (52,4 %)
III	6 (22,2 %)	7 (50,0 %)	5 (25,0 %)	8 (38,1 %)
Vaistai:				
Nitratų	19 (70,4 %)	9 (64,3 %)	12 (60,0 %)	16 (76,2 %)
Kalcio kanalų antagonistai	8 (29,6 %)	6 (42,9 %)	6 (30,0 %)	8 (38,1 %)
AKF inhibitoriai	19 (70,4 %)	12 (85,7 %)	15 (75,0 %)	16 (76,2 %)
Diuretikai	5 (18,5 %)	3 (21,4 %)	2 (10,0 %)	6 (28,6 %)
Kalio chloridas	3 (11,1 %)	3 (21,4 %)	2 (10,0 %)	4 (19,0 %)

* Hospitalinė nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression scale*, HAD); ** SD – vidutinis kvadratinis nukrypimas; *** Niujorko kardiologų asociacija; **** p<0,05.

Darbo tikslas: ištirti depresijos ir nerimo įtaką autonomiam širdies ritmo reguliavimui sergantiesiems koronarine širdies liga.

KONTINGENTAS

Buvo ištirtas 41 pacientas, 45–77 metų amžiaus (amžiaus vidurkis – 62,4±8,2 m.), sergantis KŠL. Iš jų 30 vyrų (amžiaus vidurkis – 62,4±8,4 m.) ir 11 moterų (amžiaus vidurkis – 62,4±7,9 m.). Tyrime dalyvavo ligoniai, kuriems buvo registruotas sinusinis ritmas, nevartojantys beta adrenoblokatorių, kuriems nėra implantuotų kardiostimuliatorių. Pagal Hospitalinės nerimo ir depresijos skalės (angl. *Hospital Anxiety and Depression scale*, HAD) rezultatus ligoniai buvo suskirstyti į dvi grupes. Tiriamųjų grupių klinikiniai požymiai pateikti 1 lentelėje. Tiriamieji nesiskyrė pagal amžių, lytį, arterinės hipertenzijos ir cukrinio diabeto dažnį, širdies ir kraujagyslių funkcinę klasę bei širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Kūno masės indekso vidurkis grupėje, kuriems pasireiškė stiprus nerimas, buvo statistiškai patikimai didesnis nei grupėje pacientų, kuriems nerimo nebuvo.

METODIKA

Kiekvienam tiriamajam buvo atliktas klinikinis tyrimas, įvertinant širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, klinikinę širdies nepakankamumo simptomatiką, taip pat išsiaiškinant, ar pacientas neserga hipertenzija ir cukriniu diabetu; užrašyta elektrokardiograma, įvertinanti miokardo pažeidimo lokalizaciją ir išplitimą. Ligoniams KŠL diagnozė nustatyta remiantis Pasaulinės sveikatos organizacijos rekomendacijomis (PSO, 1979). Širdies ir kraujagyslių funkcinio pajėgumo klasės nustatytos remiantis Niujorko kardiologų asociacijos rekomendacijomis (angl. *New York Heart Association*, NYHA; 1973). Hipertenzinės ligos diagnozė nustatyta pagal PSO/THD (Tarptautinė hipertenzijos draugija) klasifikaciją (1996).

Nerimo ir depresijos sutrikimams nustatyti buvo naudota HAD skalė [8]. Ligoniai pagal depresijos ir nerimo stiprumą suskirstyti į 2 grupes. Esant depresijos poskalo sumai iki 8, ligoniai priskirti grupei be depresijos, o, esant 8 bei daugiau balų, – sergančiųjų depresija grupei. Analogiškai ligoniai buvo suskirstyti į grupes pagal nerimo stiprumą.

BRJ įvertintas, atlikus linijinės regresijos analizę tarp trijų ar daugiau vienas po kito sekančių spontaniškai didėjančių ar mažėjančių RR intervalo reikšmių (besiskiriančių daugiau nei 6 ms), ir jas atitinkančių ta pačia kryptimi kintančių sistolinio AKS reikšmių (besiskiriančių daugiau nei 1 mmHg). BRJ apskaičiuoti naudoto arterinio kraujo spaudimo ir širdies ritmo stebėsenai buvo atliekama stacionare Portapres Model 2 įranga polisomnografijos metu tyrimui skirtoje patalpoje, nuo 22–23 val. vakaro iki 6–7 val. ryto, kol pacientas savaime prabusdavo. Miego stadijos nustatytos remiantis standartine metodika – A.Rechtschaffen ir A.Kales kriterijais (1968). BRJ vidurkis apskaičiuotas kiekvienos miego stadijos metu.

Aktyvios ortostazės mėginys (AOM) buvo atliekamas pagal standartinę metodiką, pacientui ramiai gulint 5 min., atsistojus ir stovint 5 min., atsigulant ir gulint 5 min.

Kiekvieno AOM etapo stacionariųjų ritmogramos atkarpu metu kompiuterizuota ŠR ir kraujotakos analizės sistema buvo vertintas ŠR dažnis, jo variabilumo charakteristikos.

Ramybės metu (pacientui gulint) buvo analizuojamas ŠR dažnis, ŠR variabilumo amplitudės charakteristikos: ŠR dispersija (σ_{RR}), atspindinti bendrą ŠR variabilumą; kvėpuojamoji aritmija (KA), atspindinti parasimpatinę įtaką. ŠR spektras buvo suskirstytas į 3 dažnių juostas: labai lėtų dažnių komponentę (LLDK) (nuo 0,003 iki 0,04 Hz), lėtų dažnių komponentę (LDK) (nuo 0,04 iki 0,15 Hz), aukštų dažnių komponentę (ADK) (nuo 0,15 iki 0,4 Hz), buvo įvertintas šių komponentių indėlis į bendrą ŠR variabilumą procentinėmis (σ_{LLDK} , σ_{LDK} , σ_{ADK}) reikšmėmis.

2 lentelė. Baroreflekso jautrumas, ŠR variabilumas, arterinis kraujo spaudimas tiriamųjų grupėse, atsižvelgiant į depresijos stiprumą pagal HAD

Rodmenys	Depresija <8	Depresija ≥8
BRJ* būdravimas, mmHg/s	9,3±4,6	9,1±3,4
BRJ_I miego stadija, mmHg/s	8,8±3,8	8,9±3,3
BRJ_II miego stadija, mmHg/s	8,9±3,9	8,5±3,1
BRJ_gilusis lėtas miegas, mmHg/s	7,5±2,7	7,8±3,6
BRJ_REM miegas, mmHg/s	7,9±3,6	8,3±2,9
RR, ms	946±141	898±169
σRR, ms	30,7±11,8	30,2±12,3
KA, ms	27,0±9,5	24,5±12,7
Sistolinis AKS, mmHg	130,2±17,6	126,4±14,1
Diastolinis AKS, mmHg	83,7±6,1	82,1±8,01
σLLDK, ms	24,7±10,8	25,9±10,7
σLDK, ms	11,8±7,1	10,9±6,2
σADK, ms	11,3±3,9	9,7±4,6
LLDK, proc.	67,2±16,7	74,6±11,9
LDK, proc.	16,9±13,6	13,5±7,5
ADK, proc.	15,9±9,3	11,9±7,1
RR _B , ms	729,9±120,3	726,1±146,9
ΔRR _B , ms	216,4±69,7*	172,4±46,8*
ΔRR _B , proc.	22,8±5,5*	19,1±4,7*
RR _C , ms	842,5±132,6	801,8±162,4

*p<0,05

3 lentelė. Baroreflekso jautrumas, ŠR variabilumas, arterinis kraujo spaudimas tiriamųjų grupėse, atsižvelgiant į nerimo stiprumą pagal HAD

Rodmenys	Nerimas <8	Nerimas ≥8
BRJ būdravimas, mmHg/s	9,3±4,3	9,1±4,2
BRJ_I miego stadija, mmHg/s	8,4±3,6	9,2±3,6
BRJ_II miego stadija, mmHg/s	8,2±2,5	9,2±4,5
BRJ_gilusis lėtas miegas, mmHg/s	7,7±3,2	7,6±2,7
BRJ_REM miegas, mmHg/s	7,7±2,7	8,4±3,8
RR, ms	971±145	888±149
σRR, ms	31,2±11,4	29,9±12,6
KA, ms	26,7±10,5	25,7±11,1
Sistolinis AKS, mmHg	132,5±18,0	125,3±14,0
Diastolinis AKS, mmHg	84,3±6,5	82,0±6,9
σLLDK, ms	25,6±10,7	24,6±10,8
σLDK, ms	11,2±6,7	11,5±6,9
σADK, ms	11,0±4,1	10,5±4,4
LLDK, proc.	69,7±18,4	69,9±12,1
LDK, proc.	15,9±13,3	15,6±10,4
ADK, proc.	14,4±9,2	14,6±8,4
RR _B , proc.	751,3±129,3	705,9±126,5
ΔRR _B , ms	220,2±70,3	181,8±55,6
ΔRR _B , proc.	22,8±5,6	20,4±5,1
RR _C , proc.	858,2±129,6	798,3±152,6

Pereinamojo proceso metu iš gulimos į stovimą padėtį buvo analizuoti šie žymenys: maksimalus ŠR padažnėjimas (RR_B), minimalus ŠR dažnis stovint (RR_C), maksimalus sinu-

sinio ŠR dažnio pokytis (ΔRR_B), jo reikšmė procentais (ΔRR_B, proc.).

STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ

Duomenų analizei buvo naudojama programa „Statistika“. Buvo skaičiuojami: parametų aritmetinis vidurkis, paklaida, vidutinis kvadratinis nukrypimas (angl. *standard deviation*, SD). Dviejų nepriklausomų grupių parametų vidurkių skirtumų patikimumas buvo vertintas panaudojant Stjudent kriterijų.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

ŠR variabilumo, BRJ ir arterinio kraujo spaudimo duomenys grupėse, suskirstytose pagal depresijos ir nerimo subskalių rodmenis, pateikti 2 ir 3 lentelėse.

Išanalizavus duomenis nustatyta, kad BRJ tarp grupių nei būdravimo, nei miego stadijų metu statistiškai patikimai nesiskyrė. Nenustatyta patikimų skirtumų grupėse lyginant ŠR dažnio, ŠR variabilumo, sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo dydžius. Maksimalus ŠR pokytis atliekant aktyvios ortostazės mėginį buvo statistiškai patikimai mažesnis ligoniams, sergantiems depresija, nei ligoniams, kurie depresija nesirgo.

Šio tyrimo rezultatus sudėtinga palyginti su jau atliktais darbais, nes daugumos jų metu buvo naudojamos skirtingos tyrimo metodikos. Davydov su bendraautoriais [6], Broadly su bendraautoriais [9] bei Watkins ir Grossman [10] nurodo, kad ligoniams, sergantiems depresija, nustatytas sumažėjęs ŠR variabilumas ir BRJ. Yra keletas tyrimų, kurie nurodo tik nerimo ryšį su BRJ sumažėjimu ligoniams po ūminio miokardo infarkto [11] bei ligoniams, sergantiems depresija [12].

Mūsų tyrimo metu gauti duomenys, kad daugelis autonominio ŠR reguliavimo žymenų tarp sergančių ir nesergančių depresija ligonių nesiskiria, prieštarauja kai kurių tyrimų, kurių metu analizuoti 24 valandų stebėsenos duomenys, išvadoms [13, 14] – jų autoriai nurodo, kad depresija yra susijusi su mažesniu ŠR variabilumu. Tačiau yra tyrimų, kurių duomenys yra analogiški mūsų gautiesiems – Gehi su bendraautoriais nurodo, kad jis nenustatė patikimo ŠR variabilumo skirtumo tarp sergančiųjų stabilia koronarine širdies liga, kuriems pasireiškia ir kuriems nepasireiškia depresija [15].

Yra žinoma, kad BRJ ir ŠR variabilumo sumažėjimas padidina kardiovaskulinių įvykių ir staigios mirties tikimybę [16]. Sergančiųjų KŠL ir depresija simpatinis tonusas yra padidėjęs, didesnis ŠR dažnis, mažesnis ŠR variabilumas, mažesnis BRJ [2]. Šie veiksniai gali nulemti didesnę mirštamumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų. Mūsų tyrimo metu ŠR variabilumui analizuoti buvo naudoti trumpų RR sekų, o ne 24 val. ŠR stebėsenos duomenys, o tai galėjo nulemti gautų duomenų skirtumą tarp grupių nebuvimą.

Autonominiam ŠR reguliavimui, ypač parasimpatinei jo grandžiai, įvertinti naudojamas AOM dalinai atspindi baroreflekso funkciją [5]. Reakcijos į AOM mechanizmas labai priklauso nuo klajoklio nervo poveikio ŠR ir barorefleksinės funkcijos atsistojus [17]. Maksimali ŠR reakcija į AOM sergantiesiems KŠL yra sumažėjusi, ir jos sumažėjimo laipsnis susijęs su širdies ir kraujagyslių patologijos sunkumu (širdies nepakankamumo laipsniu, miokardo infarktu) [5]. Sumažėjęs ŠR pokytis atsistojant, kaip ir sumažėjęs ŠR variabilumas, ko-

reliuoja su padidėjusiu mirštamumu [5]. Sumažėjęs ŠR pokytis AOM metu, atspindintis sumažėjusį autonominių refleksinių reguliavimą, sergantiesiems KŠL ir sunkia depresija patvirtina minėtų tyrimų rezultatus.

Analizuoti ŠR variabilumo, BRJ, AOM žymenys atspindi skirtingus autonominio ŠR reguliavimo aspektus. Šios analizės rezultatai patvirtino teiginį, kad depresija nulemia autonomi-

nio ŠR reguliavimo sumažėjimą ligoniams, sergantiems KŠL.

IŠVADA

Koronarinė širdies liga sergančių asmenų, kurie kartu serga depresija, autonominis širdies ritmo reguliavimas yra sumažėjęs, – jų širdies ritmo pokytis atliekant aktyvios ortostazės mėginį yra mažesnis.

LITERATŪRA:

1. Lett H.S., Blumenthal J.A., Babyak M. A. et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment // *Psychosom. Med.* – 2004, vol. 66 (3), p. 305–315.
2. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease // *Psychosom. Med.* – 2005, vol. 67, Suppl. 1, p. S29–33.
3. Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis // *Psychosom. Med.* – 2004, vol. 66 (6), p. 802–813.
4. Glassman A.H. Depression and cardiovascular comorbidity // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2007, vol. 9(1), p. 9–17.
5. Žemaitė D. Širdies ritmo autonominis reguliavimas: mechanizmai, vertinimas, klinikinė reikšmė. – Kaunas, KMA leidykla, 1997.
6. Davydov D.M., Shapiro D., Cook I.A. et al. Baroreflex mechanisms in major depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007, vol. 30, 31(1), p. 164–177.
7. Grippo A.J., Johnson A.K. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2002, vol. 26(8), p. 941–962.
8. Bunevičius R. HAD skalė – patogus depresijos ir nerimo sutrikimų tyrimo instrumentas // *Nervų ir psichikos ligos.* – 2002, vol. 1, p. 19–20.
9. Broadley A.J., Frenneaux M.R., Moskovina V. et al. Baroreflex sensitivity is reduced in depression // *Psychosom. Med.* – 2005, vol. 67(4), p. 648–651.
10. Watkins L.L., Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 1999, vol. 137(3), p. 453–457.
11. Watkins L.L., Blumenthal J.A., Carney R.M. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* – 2002, vol. 143(3), p. 460–466.
12. Watkins L.L., Grossman P., Krishnan R. et al. Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression // *Psychosom. Med.* – 1999, vol. 61(3), p. 334–340.
13. Carney R.M., Saunders R.D., Freedland K.E. et al. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1995, vol. 15, 76(8), p. 562–564.
14. Krittaphong R., Cascio W.E., Light K.C. et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores // *Psychosom. Med.* – 1997, vol. 59(3), p. 231–235.
15. Gehi A., Mangano D., Pipkin S. et al. Depression and heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005, vol. 62(6), p. 661–666.
16. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet.* – 1998, vol. 351, p. 478–484.
17. Ewing D.J., Hume L., Campbell I.W. et al. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing // *J. Appl. Physiol.* – 1980, vol. 49, p. 809–814.
18. Aktas M.K., Ozduran V., Pothier C.E. et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program // *JAMA.* – 2004, vol. 292(12), p. 1462–1468.
19. Dutcher J.R., Kahn J., Grines C. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and exercise capacity as predictors of two- and five-year mortality following acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 2007, vol. 15, 99(4), p. 436–441.
20. Ruo B., Rumsfeld J.S., Hlatky M.A. et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study // *JAMA.* – 2003, vol. 9, 290(2), p. 215–221.

Gauta: 2007 08 31
Priimta spaudai: 2007 09 28

Serotonino sindromas, pasireiškęs pacientei, kuriai gydymas didele doze fluoksetino buvo sustiprintas kartotine transkranialine magnetine stimuliacija (rTMS)

Serotonin syndrome after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patient on high dose of fluoxetine

Mindaugas JASULAITIS¹, Solveiga BLAŽIENĖ¹, Julius NEVERAUSKAS², Zita ALSEIKIENĖ¹, Robertas BUNEVIČIUS²

¹Medicinos centras „Neuromeda“, Kaunas, Lietuva

Neuromeda medical center, Kaunas, Lithuania

²Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

SANTRAUKA

Serotonino sindromas (SS) yra nepageidaujamas gydymo poveikis, sukiamas 5-HT receptorių hiperstimuliacijos selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) ar/ir kitų serotoninerinių veiksmų. Nors SS sukelti sutrikimai gali būti stiprūs ir netgi baigtis mirtimi, dėl paprastai lengvų simptomų jis dažnai neatpažįstamas ir nediagnozuojamas. Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) yra neinvazinis eksperimentinis ir santykinai saugus bei retai nepageidaujamas poveikis sukiantis gydymo metodas, daugiausia tirtas ir galintis būti veiksmingas depresijai gydyti. Nors rTMS antidepresi-

SUMMARY

Serotonin syndrome (SS) is the result of overstimulation of 5-HT receptors by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) or other serotonergic agents. It is largely unreported as symptoms are usually mild and difficult to diagnose, although it can be severe, with fatal outcome. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive experimental and relatively safe technique which has mostly been investigated in the treatment of depression as main treatment technique or augmentation treatment technique. Although antidepressive mechanism of action of rTMS remains unknown, studies with experimental animals have demonstrated, that it can cause

Adresas korespondencijai: Gyd. Mindaugas Jasulaitis, medicinos centras „Neuromeda“, Tvirtovės al. 90A, Kaunas; el. paštas m.jasulaitis@gmail.com

nio poveikio mechanizmas nėra tiksliai žinomas, tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad ji gali padidinti serotonino koncentraciją tam tikrose galvos smegenų srityse. Šiame straipsnyje mes aprašėme 38 m. amžiaus moters, sirgusios lėtine pasikartojančia gydymui anti-depresantais rezistentiška depresija ir socialine fobija, klinikinį atvejį, kai, esant nepakankamam atsakui į didelę fluoksetino dozę, gydymui sustiprinti papildomai paskyrus rTMS, išsivystė lengvas SS.

Raktažodžiai: serotonino sindromas, transkranialinė magnetinė stimuliacija, rTMS, fluoksetinas, depresija.

IVADAS

Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) – santykinai naujas neinvazinis galvos smegenų žievės stimuliacijos metodas, daugiausia tirtas tiek kaip monoterapija, tiek derinant su antidepressantais afekciniams sutrikimams gydyti [1]. Daugelio tyrėjų jis buvo įvertintas kaip pakankamai saugus bei retai nepageidaujamus poveikius sukeliantis gydymo metodas, nors tikslūs jo neurobiologinio poveikio mechanizmai nėra žinomi [2].

Serotonino sindromas (SS) yra toksinis hiperserotoninerginis fenomenas, kurį, kaip manoma, sukelia 5-HT_{1A} ir galbūt 5-HT₂ receptorių hiperstimuliacija selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), tricikliais antidepressantais, monoaminooksidazės inhibitoriais ir kitais serotoninerginiais vaistais, kurie dažniausiai vartojami depresijai gydyti [3, 4, 5, 6]. Šis sindromas yra vertinamas kaip retas, tačiau galimas rimtas nepageidaujamas poveikis, kuris ypač būdingas, kai pacientas vartoja vieno ar dviejų serotoninerginių vaistų vienu metu [4, 6]. *PubMed* bazėje mums pavyko rasti tik vieno klinikinio atvejo aprašymą, kai pacientei, kuriai buvo nustatyta lėtinės didžiosios depresijos diagnozė pagal DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterijus bei praityje buvusi priklausomybė nuo opioidų, gydant paroksetinu, 40 mg/p., opipramoliu (triciklis antidepressantas), 150 mg/p., amitriptilinu, 50 mg/p., trazodonu, 200 mg/p., prazepamu, 100 mg/p., ir metadonu, 7,5 mg/p., papildomai paskyrus rTMS, pasireiškė būklė, panaši į SS [7]. Todėl mes nusprendėme aprašyti savo stebėtą klinikinį atvejį, kurio metu pacientei, gydymą SSRI grupės antidepressantu sustiprinus rTMS, taip pat išsivystė būklė, panaši į lengvą SS.

KLINIKINIS ATVEJIS

38 m. amžiaus moteriai, apie 10 m. sirgusiai didžiąja depresija ir socialine fobija (pagal DSM-IV kriterijus), kuriai nebuvo didesnio pagerėjimo gydant antidepressantais, buvo pasiūlyta dalyvauti klinikiniam rTMS tyrime, patvirtintame Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto. Paaiškinus galimą tiriamo gydymo metodo naudą bei riziką, pacientė sutiko dalyvauti klinikiniam tyrime ir pasirašė informuoto sutikimo formą.

Tiriamoji pastaruoju metu dėl pasikartojančio depresijos epizodo ir socialinės fobijos, nepastebint akivaizdaus klinikinio pagerėjimo ir nepageidaujamų poveikių, apie vienerius metus buvo gydoma fluoksetinu (80 mg/p.). Praeityje ji taip pat buvo vartojusi amitriptilino bei klomipramino, po 150 mg/p., ryškių nepageidaujamų poveikių nepasireiškė, tačiau ir nebuvo akivaizdaus klinikinio pagerėjimo. Pacientė taip pat buvo gydyta reboksetinu (8 mg/p.), bupropionu (150 mg/p.) bei mir-

an increase in serotonin concentrations in some brain regions. Here we present a case of a 38-years-old woman suffering from refractory chronic major depression and social phobia and taking high dose of fluoxetine who developed a SS when rTMS was used as an augmentation intervention.

Key words: serotonin syndrome, transcranial magnetic stimulation, rTMS, fluoxetine, depression.

tazapinu (30 mg/p.), tačiau dėl nepageidaujamų poveikių šių medikamentų netoleravo.

Tiriamosios Hamiltono depresijos vertinimo skalės (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17) [8] rodmuo tyrimo pradžioje buvo 13 balų, Hamiltono nerimo skalės (angl. *Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) [9] rodmuo – 16 balų. Paskyrus rTMS, buvo tikimasi sustiprinti depresijos gydymą fluoksetinu ir pasiekti depresijos remisiją. Tyrimo metu buvo naudojamas transkranialinės magnetinės stimuliacijos įrenginys *Magstim Super Rapid* (Jungtinė Karalystė, 2001 m.). Pacientei buvo atlikta galvos smegenų žievės kairės prefrontalinės zonos rTMS stimuliacija: 10 Hz, 20 serijų, po 5 sekundes, serijos metu po 50 impulsų. Stimuliacijos stiprumas buvo 65 proc. (110 proc. motorinio slenksčio). Po antros rTMS stimuliacijos procedūros tiriamajai pasireiškė papildomų simptomų: sujaukinimas, padidėjęs aktyvumas bei nervingumas, sutrikęs miegas, karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas, padažnėję širdies ritmas ir kvėpavimas, oro trūkumas, padidėjęs kraujo spaudimas, mioklonusas, kūno drebulys, dilgčiojimai kūne ir midriazė. Išsivysčius šiems simptomams, gydymas rTMS buvo tęsiamas (iš viso iki 18 procedūrų), tačiau fluoksetino dozė buvo sumažinta iki 40 mg/p. Papildomai buvo paskirta 2 mg/p. lorazepamo. Per 2 dienas naujai atsiradę simptomai išnyko. Mūsų aprašyto klinikinio atvejo metu gydymo augmentacija rTMS neturėjo teigiamo poveikio depresijos ar nerimo simptomų remisijai. Po 18 rTMS procedūrų pacientės HAM-D-17 rodmuo buvo 14, o HAM-A – 17 balų. Retrospektyviai minėti simptomai buvo įvertinti kaip lengvas SS, pasireiškęs depresijos gydymą didele doze fluoksetino sustiprinus rTMS.

DISKUSIJA

Mūsų aprašyto klinikinio atvejo metu rTMS buvo naudojama dvigubai aklo atsitiktine atranka paremto placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu. Buvo tirtas rTMS veiksmingumas ir saugumas depresijai gydyti tiek kaip monoterapija, tiek gydymui antidepressantais sustiprinti. Pacientei, be pakankamo atsako vartojusiai didelę fluoksetino dozę, gydymui sustiprinti papildomai paskyrus rTMS, išsivystė būklė, panaši į lengvą SS. Nors SS sukelti sutrikimai taip pat gali būti stiprūs ir netgi baigtis mirtimi, dėl paprastai lengvų simptomų SS dažnai neatpažįstamas ir nediagnozuojamas [10]. Šis sindromas paprastai pasireiškia po to, kai pridedamas papildomas serotonino kiekį didinantis vaistas ar padidinama jau vartojamo dozė, pvz., SSRI [4, 6]. Norint nustatyti SS diagnozę, ligos istorijoje privalo būti dokumentuotas serotoninerginio veiksnio vartojimo faktas ir atitinkami simptomai, be to, būtina atmesti kitas būkles, pasižyminčias panašiais simptomais [4, 11, 12]. SS diagnozei pagrįsti naudojami Sternbach kriterijai (1991). Pagal

Lentelė. Diagnostiniai SS kriterijai ir simptomai, pasireiškę klinikinio atvejo metu

Patikslinti SS diagnostikos kriterijai pritaikyti Radomski ir kt., 2000 [6]	Simptomai, kurie buvo pastebėti mūsų pacientei (šio klinikinio atvejo metu)
Papildomo serotoninerginio vaisto skyrimas greta jau vartojamo gydymo, veikiančio serotonino apykaitą, susijęs su mažiausiai 4 didžiųjų arba 3 didžiųjų ir 2 mažųjų SS simptomų pasireiškimu vienu metu.	Pacientė apie 2 mėn. vartojo 80 mg/p. fluoksetino (nors depresijos simptomai buvo ryškūs, tačiau nebuvo nepageidaujamų poveikių). Papildomai paskyrus rTMS, pasireiškė 4 didieji ir 8 mažieji SS būdingi simptomai
Psichiatriniai (kognityviniai ir elgesio) simptomai	
Didieji simptomai: sumišimas, nuotaikos pakilimas, koma ar pusiau koma	Nepasireiškė
Mažieji simptomai: sujaudinimas ir nervingumas, nemiga	Sujaudinimas, nervingumas, nemiga
Autonominės nervų sistemos simptomai	
Didieji simptomai: karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas	Karščiavimas ir padidėjęs prakaitavimas
Mažieji simptomai: tachikardija, padažnėjęs kvėpavimas ar dispnėja, viduriavimas, sumažėjęs ar padidėjęs arterinis kraujo spaudimas	Tachikardija, padažnėjęs kvėpavimas, dispnėja, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas
Neurologiniai simptomai	
Didieji simptomai: mioklonusus, drebulys, pašiurpusi oda, rigidiškumas, hiperrefleksija	Mioklonusus ir kūno drebulys
Mažieji simptomai: susilpnėjusi koordinacija, midriazė, akatizija	Midriazė, dilgčiojimas kūne
Šie simptomai neturi būti susiję su psichikos sutrikimu ar jo paūmėjimu prieš tai, kai pacientui buvo skirtas papildomas serotoninerginis vaistas	Anksčiau šių simptomų nebuvo
Turi būti atmesti infekcinė liga, apsinuodijimas, metabolinis sutrikimas ar endokrininiai sutrikimai	Šių sutrikimų nebuvo
Iki simptomų pasireiškimo neturėjo būti vartota antipsichotikų	Antipsichotikų vartota nebuvo

juos SS pasireiškia neuropsichiatriniais (disforija, hipomanija, minčių pagreitinėjimas, nerimas ir kt.) bei fiziniais (palpitacija, diaforezė, galvos skausmas, mioklonusus ir drebulys) simptomais [13]. Tačiau, kai simptomai yra nedidelio intensyvumo ar nėra neurologinių pakitimų, naudoti Sternbach kriterijus SS diagnostikai sudėtinga. Tada tyrėjai siūlo remtis SS diagnostikos kriterijais, pasiūlytais Radomski ir kt. (lentelė) [6].

Yra žinoma, kad didelė dozė fluoksetino padidina SS išsivystymo riziką [6, 12, 14]. Taip pat yra aprašyti atvejai, kai šis sindromas išsivystė vartojant fluoksetino kartu su buspironu, karbamazepinu, ličiu, mirtazapinu, moklobemidu, nefazodonu, paroksetinu, sertralinu, tramadoliu, trazodonu, venlafaksinu ir klomipraminu [15].

Dalis tyrėjų rTMS vertina kaip saugų ir veiksmingą būdą depresijai gydyti tiek kaip monoterapiją, tiek gydymui antidepresantais sustiprinti [16, 17]. Tačiau šio metodo antidepresinio poveikio mechanizmas kol kas nepakankamai aiškus [16].

Nauji smegenų vizualizacijos tyrimai parodė, kad rTMS gali keisti giliųjų galvos smegenų sričių aktyvumą, įskaitant paminėtinius mazgus ir gumburą (*thalamus*) [18], nors neurobiologinis rTMS galimai sukeltos serotoninerginės stimuliacijos pagrindas didžia dalimi išlieka nežinomas [7]. Tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad rTMS gali padidinti serotonino koncentraciją tam tikrose galvos smegenų srityse (limbinėje sistemoje ir Amono rage (*hippocampus*)) [16, 19]. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad rTMS gali prisidėti prie SS vystymosi, ypač tada, kai skiriama drauge su didelėmis dozėmis kitų vaistų, didinančių serotonino kiekį. Todėl skiriant rTMS gydymui antidepresantais augmentuoti, būtina įvertinti galimą SS vystymosi riziką. Reikia papildomų tyrimų, kad būtų įvertinta rTMS įtaka SS išsivystymui.

ĮŠVADA

rTMS derinys su didele fluoksetino doze gali sukelti SS.

LITERATŪRA:

1. Pridmore S., Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1999, vol. 53(5), p. 541–548.
2. Rachid F., Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years // *Neurophysiol. Clin.* – 2006, vol. 36(3), p. 157–183.
3. Birnes P., Coppin D., Schmitt L. et al. Serotonin syndrome: a brief review // *CMAJ.* – 2003, vol. 168(11), p. 1439–1442.
4. Mason P.J., Morris V.A., Balcezak T.J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature // *Medicine (Baltimore).* – 2000, vol. 79(4), p. 201–209.
5. Jaunay E., Gaillac V., Guelfi J.D. Serotonin syndrome. Which treatment and when? // *Presse Med.* – 2001, vol. 30(34), p. 1695–1700.
6. Gillman P.K. The serotonin syndrome and its treatment // *J. Psychopharmacol.* – 1999, vol. 13(1), p. 100–109.
7. Rachid F., Golaz J., Bondolfi G. et al. Induction of a mixed depressive episode during rTMS treatment in a patient with refractory major depression // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2006, vol. 7(4), p. 261–264.
8. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 1960, vol. 23, p. 56.
9. Hamilton M. Hamilton anxiety rating scale (HAM-A) // *The assessment of anxiety states by rating* // *Br. J. Med. Psychol.* – 1959, vol. 32, p. 50–55.
10. Sampson E., Warner J.P. Serotonin syndrome: potentially fatal but difficult to recognize // *Br. J. Gen. Pract.* – 1999, vol. 49(448), p. 867–868.
11. Mills K.C. Serotonin syndrome. A clinical update // *Crit. Care. Clin.* – 1997, 13(4), vol. p. 763–783.
12. Radomski J.W., Dursun S.M., Reveley M.A. et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria // *Med. Hypotheses.* – 2000, vol. 55(3), p. 218–224.
13. Sternbach H. The serotonin syndrome // *Am. J. Psychiatry.* – 1991, vol. 148(6), p. 705–713.
14. Goldberg R.J. Selective serotonin reuptake inhibitors: infrequent medical adverse effects // *Arch. Fam. Med.* – 1998, vol. 7(1), p. 78–84.
15. Bazire S. Psychotropic drug directory 2005 the professional's pocket handbook and aide memoire. – 2005, Fivepin publishing, p. 148–149, 372–373.
16. George M.S., Belmaker R.H. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. – 2000, American Psychiatric press, Inc., p. 104–106, 141–163, 185–201.
17. Janicak P.G., Dowd S.M., Martis B. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial // *Biol. Psychiatry.* – 2002, vol. 51(8), p. 659–667.
18. Juckel G., Mendlin A., Jacobs B.L. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression // *Neuropsychopharmacology.* – 1999, vol. 21(3), p. 391–398.
19. Barrett J., Della-Maggiore V., Chouinard P.A. et al. Mechanisms of action underlying the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood: behavioral and brain imaging studies // *Neuropsychopharmacology.* – 2004, vol. 29(6), p. 1172–1189.

Gauta: 2007 09 26
Priimta spaudai: 2007 10 10

Redakcijos žodis

Savo skaitytojams šį kartą siūlome Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos unipolinių depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijas, išspausdintas 2007 m., kurias federacija leido išversti ir spausdinti mūsų leidinyje. Jau seniai lietuviškuose leidiniuose nebuvo tokio pobūdžio informacijos depresijos diagnostikos ir gydymo tema. Norėtume atkreipti dėmesį, kad tai pagal naujausius mokslo įrodymus žymiausių pasaulio ekspertų parengtos rekomendacijos. Ekspertai jas adresuoja pirminei sveikatos priežiūrai, kuri psichikos sveikatos srityje Lietuvoje kol kas daugiausia yra psichiatrių rankose. Manome, kad naujausiais mokslo įrodymais paremtos rekomendacijos tikrai bus naudingos tiek psichiatriams, tiek besigilinantiems į psichiatriją bendrosios praktikos gydytojams kasdieniame darbe ir padės ieškoti optimaliausių sprendimų gydant depresija sergančius ligonius. Sėkmės Jūsų nelengvame darbe!

Su pagarba – Redakcija

Spausdinama WFSBP ir Taylor & Francis leidimu.

Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2007, 8(2), p. 67–104.

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinio unipolinių depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijos pirminėje sveikatos priežiūros grandyje

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care

Michael BAUER^{1,2}, Tom BSCHOR³, Andrea PFENNIG⁴, Peter C. WHYBROW², Jules ANGST⁵, Marcio VERSIANI⁶, Hans-Jürgen MÖLLER⁷ ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupė⁸

¹ Carl Gustav Carus universiteto klinika, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Drezdeno Technikos universitetas, Drezdenas, Vokietija

² Los Andželo Semel Neuromokslų ir žmogaus elgsenos institutas, Psichiatrijos ir bioelgsenos mokslų departamentas, Los Andželo Kalifornijos universitetas (UCLA), Los Andželas, Kalifornija, JAV

³ Berlyno žodžių ligoninė, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Berlynas, Vokietija

⁴ Berlyno medicinos universitetas – Charité, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Campus Mitte, Berlynas, Vokietija

⁵ Ciuricho universitetas, Psichiatrijos departamentas, Ciurichas, Šveicarija

⁶ Federalinis Rio de Žaneiro universitetas, Psichiatrijos departamentas, Rio de Žaneiras, Brazilija

⁷ Miuncheno universitetas, Psichiatrijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

⁸ WFSBP unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupė: Michael Bauer, Vokietija (pirmininkas); Jules Angst, Šveicarija (pirmininko pavaduotojas); Marcio Versiani, Brazilija (pirmininko pavaduotojas); Andrea Pfennig, Vokietija (sekretorius), Hans-Jürgen Möller, Vokietija (buvęs WFSBP prezidentas), Siegfried Kasper, Austrija (WFSBP prezidentas)

Herve Allain (Prancūzija), Ian Anderson (Jungtinė Karalystė), José L. Ayuso-Gutierrez (Ispanija), David Baldwin (Jungtinė Karalystė), Per Bech (Danija), Otto Benkert (Vokietija), Michael Berk (Australija), Istvan Bitter (Vengrija), Marc L. Bourgeois (Prancūzija), Graham Burrows (Australija), Giovanni Cassano (Italija), Marcelo Cetkovich-Bakmas (Argentina), John C. Cookson (Jungtinė Karalystė), Delcir da Costa (Brazilija), Mihai D. Gheorghe (Rumunija), Gerardo Heinze (Meksika), Teruhiko Higuchi (Japonija), Robert M.A. Hirschfeld (JAV), Cyril Höschl (Čekijos respublika), Edith Holsboer-Trachsler (Šveicarija), Rhee-Hun Kang (Korėja), Cornelius Katona (Jungtinė Karalystė), Martin B. Keller (JAV), E. Kostukova (Rusija), Parmanand Kulhara (Jungtiniai Arabų Emyratai), David J. Kupfer (JAV), Yves Lecrubier (Prancūzija), Brian Leonard (Airija), Rasmus W. Licht (Danija), Se-Won Lim (Korėja), Odd Lingjaerde (Norvegija), Henrik Lublin (Danija), Julien Mendlewicz (Belgija), Philip Mitchell (Australija), Jong-Woo Paik (Korėja), Yong Chon Park (Korėja), Eugene S. Paykel (Jungtinė Karalystė), Stanislaw Puzynski (Lenkija), A. John Rush (JAV), Janusz K. Rybakowski (Lenkija), Isaac Schweitzer (Australija), Andre Tylee (Jungtinė Karalystė), Jürgen Unützer (JAV), Per Vestergaard (Danija), Eduard Vieta (Ispanija), Peter C. Whybrow (JAV), Kazuo Yamada (Japonija)

Adresas korespondencijai: Prof. Michael Bauer, Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Carl Gustav Carus universiteto klinika, Drezdeno Technikos universitetas, Fetscherstr. 74, D-01307 Drezdenas, Vokietija. El. paštas michael.bauer@uniklinikum-dresden.de, telefonas +49 (0351) 458-2772, faksas +49 (0351) 458-4324.

SANTRAUKA

Šias praktines unipolinių depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijas pirminėje sveikatos priežiūros grandyje parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) tarptautinė darbo grupė. Rekomendacijos jungia visų prieinamų klinikinių ir mokslinių duomenų sisteminių apžvalgų rezultatus, susijusius su unipolinių depresinių sutrikimų gydymu, ir pateikia praktinius siūlymus bendrosios praktikos gydytojams, susiduriantiems su šiomis ligomis. Šios rekomendacijos apima ligos apibrėžimą, klasifikaciją, unipolinių depresinių sutrikimų eigą ir epidemiologiją bei pateikia ūminės, tęstinės ir palaikomosios fazės gydymo principus. Daugiausia nagrinėjamas biologinis gydymas (taip pat ir antidepresantai, kitais psichofarmakologiniais ir hormoniniais preparatais, elektrokonvulsine terapija (EKT), šviesos terapija).

Raktiniai žodžiai: didysis depresinis sutrikimas, ūminis gydymas, tęstinis gydymas, palaikomasis gydymas, įrodymais pagrįstos rekomendacijos, biologinis gydymas, farmakoterapija, antidepresantai.

ABSTRACT

These practical guidelines for the biological treatment of unipolar depressive 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 treatment of unipolar depressive disorders and offer practical recommendations for the use of general practitioners encountering patients with these conditions. The guidelines cover disease definition, classification, epidemiology and course of unipolar depressive disorders, and the principles of management in the acute, continuation and maintenance phase. They deal primarily with biological treatment (including antidepressants, other psychopharmacological and hormonal medications, electroconvulsive therapy, light therapy).

Key words: major depressive disorder, acute treatment, continuation treatment, maintenance treatment, evidence-based guidelines, biological treatment, pharmacotherapy, antidepressants.

TURINYS

Rekomendacijų santrauka	55
Bendrosios rekomendacijos	55
Biologinio gydymo rekomendacijos	55
1. Unipoliniai depresiniai sutrikimai	55
1.1. Įvadas	55
1.2. WFSBP rekomendacijų tikslai ir tikslinė auditorija	56
1.3. Literatūros tyrimo metodai ir duomenų gavimas	56
1.4. Įrodymais pagrįstų rekomendacijų klasifikacija	56
1.5. Didžiojo depresinio sutrikimo epidemiologija ir eiga	57
1.6. Didžiojo depresinio sutrikimo gydymo indikacijos ir tikslai	58
2. Ūminės fazės gydymas esant didžiajam depresiniam sutrikimui	59
2.1. Antidepresantai	59
2.2. Gydymas vaistažolėmis	66
2.3. Elektrokonvulsinė terapija	66
2.4. Psichoterapija	66
2.5. Šviesos terapija	67
2.6. Papildomoji terapija	67
2.7. Kitos gydymo galimybės	68
3. Tęstinė didžiojo depresinio sutrikimo gydymo fazė	68
4. Didžiojo depresinio sutrikimo palaikomojo gydymo fazė	68
4.1. Pagrindiniai palaikomojo gydymo principai	68
4.2. Palaikomojo gydymo fazės farmakoterapija	69
4.3. Palaikomojo gydymo trukmė ir nutraukimas	72
4.4. Unipolinės depresijos pasikeitimas bipoliniu sutrikimu	72
4.5. Psichoterapija	72
5. Lėtinių depresinių sutrikimų gydymas	72
5.1. Distimija	72
5.2. Distimijos gydymas	73
6. Depresijos gydymas ypatingais atvejais	73
6.1. Depresija, pasireiškianti kartu su kitais psichikos sutrikimais	73
6.2. Depresijos, pasireiškiančios vyresnio amžiaus žmonėms, gydymas	73
6.3. Rezistentiška gydymui depresija	74
6.4. Depresijos, pasireiškiančios vaikams ir paaugliams, gydymas	74
6.5. Depresijos gydymas nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiais	75
7. Rekomendacijų atnaujinimas	75

REKOMENDACIJŲ SANTRAUKA

Bendrosios rekomendacijos

Apskritai biologinis gydymas (farmakologinis ir nefarmakologinis) turėtų būti skiriamas pacientams, kurių simptomai atitinka diagnostikos kriterijus depresijos epizodui (TLK-10) ar didžiajam depresiniam sutrikimui (DSM-IV). Prieš pradėdant gydyti turi būti parengtas išsamus gydymo planas, pagrįstas anamneze, ankstesnio gydymo patirtimi, dabartine klinicine būkle, ištyrimo duomenimis, ligos sunkumu ir įvertinta suicido rizika. Reikia kruopščiai įvertinti gretutinius psichikos ir somatinius sutrikimus, nepsichiatrinus vaistus ar psichosocialinio streso veiksnius, nes jie gali daryti įtaką depresiniam sindromui ar gydymui. Šeimyninė nuotaikos sutrikimų anamnezė taip pat turi būti įvertinta. Nepriklausomai nuo pasirinkto biologinio gydymo būdo, turi būti pradėtas klinikinis ir psichiatrinis stebėjimas, kuris yra tęsiamas visą gydymo laikotarpį. Tai apima gydymo plano ir vietos pasirinkimą, terapinės sąjungos sudarymą ir palaikymą, psichikos būklės stebėjimą ir pakartotinį jos įvertinimą (taip pat ir suicido rizikos atžvilgiu), diagnozės patikslinimą, paciento atsako į gydymą, šalutinių poveikių ir bendros sveikatos būsenos stebėjimą, pacientų ir jų šeimų švietimą bendradarbiavimo svarbos klausimu. Galutinis ūminės fazės gydymo tikslas – pasiekti remisiją. Praėjus nuo dviejų iki keturių gydymo antidepresantais savaitių, turi būti įvertintas atsakas į gydymą ir, jei jis nepakankamas, turėtų būti pasirenkamos optimalesnės strategijos. Visų simptomų sumažėjimui gali prireikti nuo 8 iki 10 savaitių gydymo antidepresantais. Tai turi būti pasiekta prieš pradėdant tęstinį gydymą. Kuo sunkesnė depresija, tuo didesnė potenciali nauda, kurią suteikia tinkamas gydymas. Tęstinio gydymo tikslas yra atkryčio prevencija, bet kokių rezidualinių simptomų pašalinimas, prieš susirgimą buvusio psichosocialinio ir darbinio lygio sugražinimas. Palaikomasis (profilaktinis) gydymas reikalingas apsaugoti pacientus nuo naujų depresijos epizodų ir savijudybės, jis būtinais reikalingas, kai yra didelė atkryčio rizika, pvz., pacientams, kuriems pasitaikė trys ar daugiau didžiosios depresijos epizodų, bei pacientams, kuriems dažni atkryčiai (pvz., du epizodai per 5 metus). Palaikomasis gydymas gali tęstis trejus metus ir visą gyvenimą. Apskritai kuo blogesnė prognozė, tuo ilgesnis palaikomasis gydymas. Depresija sergančių ligonių gydymo antidepresantais sėkmė priklauso ir nuo paciento, ir jo šeimos turimų žinių apie gydymo metodų pasirinkimo galimybes, apie pirmo pastebimo atsako į gydymą momentą, apie šalutinius vaisto poveikius ir kaip elgtis jiems esant, taip pat laukiamą gydymo eigą.

Biologinio gydymo rekomendacijos

Antidepresantai yra pirmos eilės vaistai didžiosios depresijos epizodui (nuo vidutinio sunkumo iki sunkaus depresijos epizodo) gydyti. Atsižvelgiant į individualius požymius ir/ar paciento pageidavimus, antidepresantų gali būti skiriama ir sergant lengvos depresijos epizodu, nors tokiais atvejais gali pakakti vien tik psicho- ir socioterapijos.

Pasirenkant antidepresantą reikia atsižvelgti į tokius veiksnius: ankstesnę gydymo patirtį (atsakas, toleravimas, šalutiniai poveikiai), gretutines ligas ir nepsichiatrinų vaistų vartojimą, trumpalaikius ir ilgalaikius šalutinius preparato poveikius, asmeninę gydytojo patirtį gydant konkrečiu vaistu, ar pacientas laikėsi gydymosi režimo, kaip reagavo į vaistą pirmos eilės gi-

minės, paciento pasirinkimą, konkrečių antidepresantų kainą ir prieinamumą.

Nėra įrodymų, kad bent viena antidepresantų klasė būtų efektyvesnė ar veikėtų greičiau nei kita, tačiau kai kurie tricikliai antidepresantai (TCA) (amitriptilinas ir klomipraminas) ir venlafaksinas truputį veiksmingesni nei SSRI (selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai) gydant sunkia depresija sergančius ligonius stacionaro sąlygomis. Antidepresantai labai skiriasi pagal savo šalutinius poveikius, sąveiką su kitais vaistais ir pagal perdozavimo keliamą pavojų. Antros (pvz., bupropionas, maprotilinas, mianserinas, trazodonas) ir trečios (pvz., SSRI, SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai), mirtazapinas ir reboksetinas) kartos („jaunesnieji“) antidepresantai toleruojami geriau nei pirmos kartos („senesnieji“) TCA, o pacientai mažiau linkę nutraukti gydymąsi jais.

Mažiausiai 30 proc. depresijos epizodų atvejų pacientų atsakas į pirmos eilės gydymą bet koku pasirinktu vaistu yra nepakankamas. Tokiose situacijose kaip galimos strategijos gali būti (1) paskirti kitos farmakologinės klasės antidepresanto, (2) pasirinkti kitą tos pačios klasės antidepresantą, (3) derinti du skirtingų klasių antidepresantus, (4) gydymą papildyti kitais preparatais (ličiu, skydliaukės hormonais, pindololiu, estrogenais, buspironu, atipiniais antipsichotikais), siekiant sustiprinti antidepresanto poveikį ir (5) gydymą antidepresantu derinti su psichoterapinėmis procedūromis. Iš pasiūlytų strategijų geriausiai ištyrinėtas gydymo papildymas ličiu.

Elektrokonvulsinė terapija (EKT) kaip pirmos eilės gydymo būdas gali būti taikoma tik išskirtiniais atvejais, kai reikalinga neatidėliotina pagalba (pvz., labai sunki depresija; sunki depresija su psichomotoriniu sulėtėjimu, „tikroji“ gydymui atspari depresija, atkaklus maisto atsisakymas, sunkūs savižudiški polinkiai) bei pacientams, kuriems anksčiau gydymas EKT buvo veiksmingas. Tokiems pacientams reiktų specialisto konsultacijos.

Didžiojo depresinio sutrikimo palaikomajam gydymui pasirenkamas vaistas gali būti tokia pati to paties antidepresanto dozė, kurią vartojant pasiekta remisija ūminės ar tęstinio gydymo fazės metu, arba litis. Pastaruoju atveju rekomenduojama ličio koncentracija kraujo serume (praėjus 12 val. nuo ličio suvartojimo) paprastai nuo 0,5 iki 0,8 mmol/L (mEq/L), ir ji turėtų būti reguliariai tikrinama. Nė vienas iš kitų nuotaikos stabilizatorių, vartojamų bipoliniam sutrikimui gydyti (pvz., valproatas (divalproeksas), lamotriginas ar gabapentinas), nebuvo tiriamas atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų metu, siekiant nustatyti, ar gali būti tinkami palaikomajam gydymui sergant didžiuoju depresiniu sutrikimu. Nors kontroliuojamų tyrimų pateikiami duomenys nėra pakankami, rezultatai patvirtina daugelio antidepresantų (TCA, SSRI, SNRI ir kitų „naujesnių“ antidepresantų) veiksmingumą distimijai gydyti.

1. UNIPOLINIAI DEPRESINIAI SUTRIKIMAI

1.1. Įvadas

Unipoliniai depresiniai sutrikimai pasireiškia vien tik depresiniais simptomais be jokių manijos požymių ar jos anamnezės. Tai juos atskiria nuo bipolinių afektinių sutrikimų. Unipoliniai depresiniai sutrikimai skiriami į tris diagnostines grupes (TLK-10 diagnozės, Pasaulinė sveikatos organizacija, 1992);

jas atitinkančios DSM-IV diagnozės (Amerikos psichiatrų asociacija, 1994a) pateiktos skliaustuose:

- Depresijos epizodas ar pasikartojantis depresinis sutrikimas (DSM-IV: didysis depresinis sutrikimas (DDS) – pavienis epizodas ar pasikartojantis)
- Distimija (DSM-IV: distiminis sutrikimas ir kiti lėtiniai depresiniai sutrikimai (DDS nepilna remisija ir lėtinis DDS), ir
- Depresijos epizodas, neapibrėžtas, greitai besikartojančios depresijos (DSM-IV „ikislenkstinė depresija“).

Iš jų didysis depresinis sutrikimas (DDS) – plačiausiai ištyrinėtas. Pateikiamose rekomendacijose pagrindinis dėmesys skiriamas būtent DDS gydyti: ūminei, tęsinei ir palaikomajai fazėms.

1.2. WFSBP rekomendacijų tikslai ir tikslinė auditorija

Šios rekomendacijos pateikia atnaujintas dabarties žinias apie unipolinius depresinius sutrikimus ir įrodymais pagrįstas gydymo gaires. Jas parengė autoriai, o WFSBP unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupė, sudaryta iš 48 tarptautinių mokslininkų ir klinicistų, patvirtino. Rekomendacijos pagrįstos visų prieinamų duomenų apie unipolinių depresinių sutrikimų gydymą sisteminė analize ir remiasi svarbiais klinikiniais bei moksliniais pasiekimais. Taip pat pateikiamas mokslininkų ekspertų ir tarptautinių aukščiausios kvalifikacijos gydytojų nuomonės apie naujausius šių sutrikimų gydymo metodus. Autoriai buvo įpareigoti priimti galutinį sprendimą tais klausimais, kuriais konsensuso nebuvo pasiekta.

Rekomendacijos pirmą kartą paskelbtos 2002 metais, turėjo dvi dalis (Bauer ir kt., 2002a; Bauer ir kt., 2002b) ir buvo skirtos visiems gydytojams, ypač psichiatrams. Čia pateikiamos rekomendacijos buvo iš esmės peržiūrėtos ir yra skirtos bendrosios praktikos gydytojams, susiduriantiems su psichikos sutrikimais. Todėl skirtos tiems klausimams, kurie yra svarbiausi pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, ir gydymo metodams, kurie gali būti taikomi bendrojoje praktikoje. Į šias rekomendacijas reikia žiūrėti tik kaip į gaires, nes galutinį sprendimą apie bet kokio gydymo būdo taikymą atlieka gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į klinikinius duomenis ir prieinamus gydymo metodus.

Šios rekomendacijos pirmiausia nagrinėja biologinį (somaticinį) gydymą (pvz., antidepresantais). Psichoterapijos priemonės aptariamos trumpai. Šios gairės neapima bipolinio sutrikimo depresijos fazės (tai pateikiama atskirose WFSBP gairėse, Grunze ir kt., 2002, 2003, 2004). Kadangi gydyti skiriami medikamentai, gydymo ir diagnostikos metodai skiriasi įvairiose šalyse, šiose gairėse pateikiama keletas galimų gydymo būdų.

1.3. Literatūros tyrimo metodai ir duomenų gavimas

Duomenys, kuriais remiantis buvo rengiamos šios rekomendacijos, buvo paimti iš šių šaltinių: Sveikatos priežiūros politikos ir tyrimų agentūros (angl. *Agency for Health Care Policy and Research*, AHCPR) rekomendacijų depresijai grupės (1993); AHCPR depresijos gydymo įrodymų pranešimų; Naujausios farmakoterapijos (1999); Amerikos psichiatrų asociacijos (APA) peržiūrėtos praktikos rekomendacijos gydyti pacientus, sergančius didžiąja depresija (2000); peržiūrėtos Britų psichofarmakologijos asociacijos gairės depresiniams su-

trikimams gydyti (Anderson ir kt., 2000); Kanados psichiatrų asociacijos ir Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo sistemos (angl. *Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, CANMAT), klinikinės depresinių sutrikimų gydymo rekomendacijos (2000); Kanados Konsensuso sezoninių afektyvių sutrikimų gydymo rekomendacijos (Lam ir Levitt, 1999); *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*, DGPPN, *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Affektive Erkrankungen* (2000); Cochrane biblioteka; Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinio unipolinių depresinių sutrikimų gydymo gairės (2002); MEDLINE duomenų bazėje esamų duomenų apie antidepresantų veiksmingumą metaanalizė (iki 2005 vasario 1 d.); pagrindiniai susiję apžvalginiai straipsniai, rasti MEDLINE duomenų bazėje ir monografijose; WFSBP unipolinių depresinių sutrikimų darbo grupės narių ir autorių individuali klinikinė patirtis. Visi cituojami originalūs duomenys paimti iš apžvalginių anglų kalba išspausdintų žurnalų iki 2005 m. vasario 1 d. Vėliau gauti svarbūs duomenys pateikiami išnašose.

1.4. Įrodymais pagrįstų rekomendacijų klasifikacija

Kiekviena gydymo rekomendacija buvo vertinama pagal jo veiksmingumą, saugumą ir įvykdomumą¹. Atsižvelgiant į gydymo kaštų skirtumus pasaulyje, kasdienės gydymo išlaidos nebuvo imamos domėn. Buvo naudojamos keturios įrodymų kategorijos:

A lygis: rekomendacija pagrįsta gerais, tyrimais paremtais įrodymais. Šis lygis pasiekiamas, jei tyrimais paremti veiksmingumo įrodymai buvo gauti atlikus mažiausiai tris vidutinio dydžio, atsitiktinės atrankos kontroliuojamus (dvigubai aklius) tyrimus, parodžiusius, kad vaistas veiksmingas. Mažiausiai vienas iš trijų turėjo būti gerai atliktas placebo kontroliuojamas tyrimas.

B lygis: rekomendacija pagrįsta pakankamais, tyrimais paremtais įrodymais. Veiksmingumo įrodymai turi būti gauti mažiausiai iš dviejų vidutinio dydžio atsitiktinės atrankos dvigubai aklių tyrimų, parodžiusių, kad vaistas veiksmingas (gali būti: arba ≥ 2 tyrimai su lyginamuoju vaistu, arba vienas lyginamuoju vaistu, o kitas – placebo kontroliuojamas tyrimas) arba iš vieno vidutinio dydžio atsitiktinės atrankos, dvigubai aklo (placebu ar lyginamuoju vaistu kontroliuojamo) ir \geq vieno perspektyviojo vidutinio dydžio (imties dydis ≥ 50 dalyvių) atviro natūralistinio tyrimo.

C lygis: rekomendacija pagrįsta minimaliais tyrimais paremtais įrodymais. Šis lygis pasiekiamas, jei vienas atsitiktinės atrankos dvigubai aklaus tyrimas su lyginamuoju vaistu ir vienas perspektyvusis atvirų tyrimų/atvejų serija (imties dydis ≥ 10 dalyvių) nustatė veiksmingumą; arba mažiausiai 2 perspektyviųjų atvirų tyrimų/atvejų analizės metu (imties dydis ≥ 10 dalyvių) nustatytas veiksmingumas.

D lygis: rekomendacija pagrįsta ekspertų nuomone (autorių ir WFSBP unipolinės depresijos darbo grupės narių), kurią paremia bent vienas perspektyvusis atviras tyrimas/atvejų analizė (imties dydis ≥ 10 dalyvių).

Neklasifikuojamas įrodymų lygis: ekspertų nuomonė apie bendras gydymo procedūras ir principus.

¹ Pastaba: pabrėžiama, kad veiksmingumo suskirstymas lygiais turi trūkumų. Rekomendacijų stiprumas atspindi mokslo įrodymus, bet nebūtinai jų svarbą. Rekomendacijų lygiai taikomi tik gydymui ir neliečia jokių kitų aspektų.

1 lentelė. Didžiojo depresinio sutrikimo (DSM-IV) ir depresijos epizodo (TLK-10) klasifikacija ir kriterijai

TLK-10 ^a (kodas)	DSM-IV ^b (kodas)
A. Depresijos epizodas: <ul style="list-style-type: none">• lengvos depresijos (F32.0): mažiausiai 2 tipiniai simptomai, plius mažiausiai 2 kiti įprasti simptomai; nė vienas iš jų nėra sunkus• vidutinio sunkumo (F32.1): mažiausiai 2 tipiniai simptomai, plius mažiausiai 3 kiti įprasti simptomai; kai kurie simptomai sunkūs• sunkios depresijos (F32.2): visi 3 tipiniai simptomai, plius mažiausiai 4 kiti įprasti simptomai; kai kurie simptomai sunkūs	Didysis depresinis sutrikimas A. Vienkartinis epizodas (296.2x) B. Pasikartojantis (296.3x)
B. Pasikartojantis depresinis sutrikimas (F33): pasikartojantys depresijos epizodai	
Depresijos epizodo kriterijų santrumpa: Minimali epizodo trukmė: apie 2 savaites Tipiniai simptomai: 1. Pablogėjusi nuotaika 2. Sumažėję interesai ir pasitenkinimas 3. Sumažėjusi energija, padidėjęs nuovargis Kiti įprasti simptomai: 1. Pablogėjusi koncentracija ir dėmesys 2. Sumažėjusi savivertė ir pasitikėjimas savimi 3. Kaltės ir bevertiškumo idėjos 4. Ažitacija ar sulėtėjimas 5. Savęs žalojimo ar savižudybės mintys ar veiksmai 6. Sutrikęs miegas 7. Pablogėjęs apetitas	Didžiosios depresijos epizodo kriterijų santrumpa: A. Per paskutiniąsias 2 savaites 5 iš nurodytų požymių turi trukti didžiąją dienos dalį ar beveik visą dieną (privalomi 1 ar 2): 1. Pablogėjusi nuotaika 2. Sumažėję interesai ir pasitenkinimas beveik visose srityse 3. Reikšmingas svorio sumažėjimas ar priaugis (pokytis sudaro daugiau nei 5 proc. per 1 mėn.) arba padidėjęs ar sumažėjęs apetitas beveik visą dieną 4. Nemiga ar mieguistumas 5. Psichomotorinė ažitacija ar sulėtėjimas (pastebimi kitų) 6. Nuovargis ar energijos praradimas 7. Bevertiškumo jausmas arba didžiulės neadekvačios kaltės jausmas (ne vien savęs kaltinimas dėl ligos) 8. Sumažėjęs gebėjimas mąstyti ar koncentruotis, ar neryžtingumas (vertinama arba subjektyviai, arba yra pastebima kitų) 9. Pasikartojančios mintys apie mirtį (ne vien mirties baimė) ar pasikartojanti suicidinė ideacija, ar suicidinis bandymas, ar specifinis savižudybės planas B. Simptomai sukelia kliniškai pasireiškiantį distresą ar socialinio, darbinio gyvenimo ar kitų svarbių sferų funkcionavimo pablogėjimą C. Simptomai yra ne dėl fizinio/organinio veiksnio ar ligos (pvz., piktnaudžiavimas narkotikais, vaistais ar tiesiog bendros sveikatos būklės) D. Simptomai nėra paaiškinami kaip gedėjimas (nors jis gali būti apsinkintas didžiosios depresijos)

^a Amerikos psichiatrijų asociacijos Diagnostinio ir statistinio vadovo 4-as pataisymas (Amerikos psichiatrijų asociacija, 1994)

^b Tarptautinės ligų klasifikacijos 10-as pataisymas (Pasaulinė sveikatos organizacija, 1992)

1.5. Didžiojo depresinio sutrikimo epidemiologija ir eiga

Didysis depresinis sutrikimas (DDS) – tai sunkus nuotai-
kos sutrikimas, susijęs su dideliu sergamumu ir mirtingumu
bei paveikiantis bet kokio amžiaus ar rasės asmenis. Neseniai
atliktas Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) Pasaulinis
ligos naštos tyrimas (angl. *Global Burden of Disease*, GBD)
atskleidė skirtumus tarp šalių ir regionų, tačiau pasauliniu
mastu depresinių sutrikimų eiga ir tendencijos nepaprastai pa-
našūs (Murray ir Lopez, 1997a, 1997b). DDS charakterizuoja
pavienis ar pasikartojantis didysis depresinis epizodas (DDE).
Esminis DDE bruožas yra depresinės nuotaikos trukmė (ma-
žiausiai dvi savaitės), kartu pasireiškiant neurovegetacinės
funkcijos pokyčiams (apetito, svorio netekimas, miego sutri-

kimai), psichomotorinio aktyvumo (pvz., energijos ir interesų
praradimas, ažitacija ar sulėtėjimas), pažinimo funkcijų (ne-
visavertiškumo, beviltiškumo ar kaltės jausmas) sutrikimams
bei pasireiškiant nerimui ir suicidinėms mintims (1 lentelė).
DDS paplitimas per gyvenimą sudaro 16,1 proc. (diapazonas
4,4–18) (Wittchen, 2000; Waraich ir kt., 2004). Juo suserga
nuo 5 iki 10 proc. suaugusiųjų bet kuriuo vienerių metų laiko-
tarpiu, moterims juo sirgti rizika didesnė nei vyrams (santykis
maždaug 2:1) (Regier ir kt., 1993; Kessler ir kt., 1994; Picinelli
ir Gomez-Homen, 1997; Ialongo ir kt., 2004).

Mažiausiai 10 proc. pirminės sveikatos priežiūros įstaigo-
se gydomų pacientų serga depresija (Üstün ir Sartorius, 1995;
Backenstrass ir kt., 2006), iš jų apie 50 proc. daugiausia (ar
vien tik) skundžiasi somatiniais simptomais (Fisch, 1987).

Tarp visų pirminės sveikatos priežiūros grandies depresiniais simptomais besiskundžiančių pacientų apie 25 proc. klasifikuojami kaip sergantys DDS, 30 proc. – lengva depresija ir 45 proc. pasireiškia nespecifiniai depresijos simptomai. Abi pasutiniosios grupės drauge gali sudaryti sergančiuosius subklinicine depresija (Backenstrass ir kt., 2006). Net sunkia depresija sergantys pacientai paprastai gydomi pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, dažnai manant, kad simptomų sunkumą lemia somatinė liga.

DDS gali prasidėti bet kokiame amžiuje, net vaikystėje ir paauglystėje, tačiau ligos pikai pasiekiami dvidešimtaisiais ir keturiasdešimtaisiais amžiaus metais (Angst ir Preisig, 1995; APA, 2000). Vidutinis amžius, kai pasireiškia DDS, yra maždaug 30 metų (Wittchen, 2000).

Negydamas tipinis DDS epizodas trunka apie 6 ar daugiau mėnesių (Angst ir Preisig, 1995; Solomon ir kt., 1994; APA, 2000; Wang, 2004). Moderni farmakoterapija gali palengvinti kančias ūminių epizodų metu. Placebu kontroliuojami tyrimai rodo, kad atsakas ir remisija greičiau pasiekiami aktyviai gydomose grupėse. DDS yra besikartojantis sutrikimas, ir nuo 50 iki 80 proc. pacientų, patyrusių bent vieną epizodą, neišvengiamai patirs kitą (Keller ir kt., 1986; Mueller ir kt., 1999).

Depresijos epizodo prognozė yra gera, ir, jam praėjus, dauguma pacientų grįžta į normalų gyvenimą. Tačiau nuo 20 iki 30 proc. atvejų remisija nėra visiška, dalis depresijos simptomų tampa lėtiniai (Keller ir kt., 1986; Angst, 1986; Scott, 1988; Paykel, 1994; Judd ir kt., 1998; Bauer ir kt., 2002b). DDS lemia didelį sergamumą ir mirtingumą, ir didelei daliai asmenų pirmas depresijos epizodas pasikartoja, ligai tampant besikartojančia ir sekinančia lėtine, sukeliančia plačios apimties psichosocialinio funkcionavimo negalią (Klerman ir Weissman, 1992; Mintz ir kt., 1992; Judd ir kt., 2000; Hirschfeld ir kt., 2000; Papakostas, 2004; Bromberger, 2004; Melartin ir kt., 2004). Tyrimų duomenimis, depresijos poveikis su sveikata susijusiai pacientų gyvenimo kokybei panašus ar net didesnis nei išeminės širdies ligos ar cukrinio diabeto sukeltas poveikis (Wells ir kt., 1989b; AHCPR, 1999; Unützer ir kt., 2000a). Gretutinėmis ligomis ir depresija sergančiųjų simptomai nyksta lėčiau, šie pacientai patiria daugiau atkryčių gydymo metu (Iosifescu ir kt., 2004).

Sunkiausia DDS pasekmė – savižudybė. Neseniai atlikta metaanalizė parodė, kad, nors bendroje populiacijoje savižudybių paplitimas sudaro mažiau nei 0,5 proc., tarp pacientų, sergančių afektiniais sutrikimais ir besigydančių poliklinikoje/stacionare, savižudybių paplitimas – nuo 2,2 proc. iki 8,6 proc. (tarp hospitalizuotų dėl suicidinių ketinimų) (Bostwick ir Pankratz, 2000). Depresija taip pat labai padidina mirties riziką sergantiesiems širdies ir kraujagyslių ligomis (Wulsin ir kt., 1999).

Pasaulinis ligos naštos tyrimas nustatė, kad unipolinė didžioji depresija yra ketvirta pagal reikšmę liga, patenkanti tarp sunkiausių pasaulio ligų (priešlaikinis mirtingumas ir neįgalumas). Įvertinus savižudybes, unipolinio DDS sunkumas išauga beveik 40 proc. (Murray ir Lopez, 1997a). Prognozuojama, kad iki 2020 metų unipolinis DDS užims antrąją vietą pasaulyje pagal ligų sunkumą po širdies ligų (Murray ir Lopez, 1997b).

Depresija ne tik sukelia kančią sergantiesiems ir jų šeimos nariams, bet ir reikšmingai didina valstybės išlaidas (Brunello ir kt., 1995; Thase, 2001; Fava ir kt., 2003a; Greenberg ir kt., 2003; McIntyre ir O'Donovan, 2004). Jos dar labiau išauga, kai liga netinkamai diagnozuojama ar gydoma (Wells ir kt.,

1989a; Üstün ir Sartorius, 1995; Unützer ir kt., 2000b; Young ir kt., 2001).

1.6. Didžiojo depresinio sutrikimo gydymo indikacijos ir tikslai

Pacientams, kurių liga atitinka depresijos epizodo (TLK-10) ar didžiojo depresinio sutrikimo (DSM-IV) diagnostinius kriterijus (1 lentelė), vertėtų skirti antidepresantų. Gydymo antidepresantais gaires aprašančios rekomendacijos skiriasi gydamas įvairaus sunkumo depresijos epizodus pirminėje sveikatos priežiūros grandyje (Depresija: depresijos gydymas pirminėje ir antrinėje sveikatos priežiūros grandyse – NICE Rekomendacijos, 2004; Didžiąja depresija sergančių pacientų gydymo praktinės rekomendacijos, APA, 2000). Atsižvelgiant į individualias savybes ir/ar pacientų pageidavimus, galėtų būti indikuotinas gydymas antidepresantais, kitais atvejais gali pakakti vien tik psicho- ir socioterapijos.

Dabartiniai abiejų klasifikacinių sistemų diagnostiniai kriterijai atspindi klinikinį ir istorinį konsensumą, pasiektą įvertinus ryškiausias ir svarbiausias depresijos simptomus ir požymius (1 lentelė).

Prieš pradėdamas gydyti bendrosios praktikos gydytojas turi įvertinti paciento pasirinkimus ir ankstesnę gydymo patirtį. Esant psichozės požymiams (pvz., kliesiems) ar polinkiui į savižudybę arba jei depresija pasireiškia jau išsivysčius bipoliniam sutrikimui, gydyti turėtų specialistas arba indikuotinas gydymas stacionare (žr. 1 pav. apie pakopinį sveikatos priežiūros modelį). Ankstyva bipolinio sutrikimo diagnostika ypač svarbi, nes jo gydymo taktika iš esmės skiriasi nuo unipolinio, o laiku pradėtas tinkamas gydymas daro teigiamą įtaką ilgalaikėms pasekmėms. Pernelyg daug bipoliniu sutrikimu sergančių asmenų atsiduria tarp atsparių gydymui pacientų, kuriems neteisingai diagnozuotas unipolinis depresinis sutrikimas, o gydymas vien antidepresantais, atrodo, daro destabilizuojamą į poveikį ligos eigai (Ghaemi, 2002). Tokias ligas galima identifikuoti ne tik apklausiant pacientus ir jų šeimos narius, bet ir taikant kitokius tyrimo būdus (pvz., Nuotaikos sutrikimų klausimyną (angl. *Mood disorders questionnaire*, MDQ), Hirschfeld, 2000; Hipomaniakinį katalogą (angl. *Hypomanic Checklist*), Angst ir kt., 2003, 2005).

Didžiosios depresijos gydymas reikalauja aiškaus trumpalaikių, vidutinės trukmės ir ilgalaikių tikslų nusistatymo. Kupfer su kolegomis (Kupfer, 1993) išvystė tipinės DDS eigos modelį, kuriame įvertinta atkryčio rizika ir atitinkamas struktūrizuotas gydymas. Šiame modelyje trys gydymo fazės atitinka tris ligos stadijas: (1) ūminė terapija, (2) tęstinė terapija ir (3) palaikomoji terapija (žr. 2 pav.).

Ūminė terapijos fazė apima periodą nuo gydymo pradžios iki remisijos, kuri ir yra pagrindinis gydymo tikslas (Frank ir kt., 1991; Kupfer, 1993). Tęstinio gydymo fazė eina po ūminės, ir jos tikslas išsaugoti ir stabilizuoti remisiją. Šios fazės gydymas trunka ilgai, siekiant apsaugoti nuo depresijos atkryčio. Jei tęstinės terapijos metu pasireiškia depresija, sakoma, kad išsivysto ligos atkrytis. Jei ligos simptomų nepasireiškia maždaug 6 mėn., laikoma, kad ligonis pasveiko. Pasveikimas patvirtinamas, kai, nutraukus gydymą medikamentais, ilgai nepasireiškia depresijos simptomų. Pasveikimas taikomas tik atskiriems ligos epizodams, tai nereiškia, kad pacientas yra apsaugotas nuo ligos pasikartojimo (Bauer ir Helmchen, 2000; Möller ir

Sunkumas ↑	Gydytas stacionare, krizių komanda	Sunki disfunkcija, pavojus gyvybei	Vaistai, gydymo būdų derinys, EKT
	Psichikos sveikatos specialistas, įskaitant krizių komandą	Gydymui atspari, pasikartojanti, atipinė ir depresija su psichoze, pacientai, kuriems yra ypatinga rizika	Vaistai, kompleksinis psichoterapinis gydymas, gydymo būdų derinys
	Psichikos sveikatos specialistas	Vidutinio sunkumo – vidutiniškai sunki depresija	Vaistai ir/ar psichoterapinis gydymas, psichosocialinės intervencijos
	Bendrosios praktikos gydytojas/Pirminės sveikatos priežiūros grandies komanda	Lengva depresija	Stebėjimas, psichoedukacija, psichosocialinės intervencijos, psichoterapija ir/ar biologiniai gydymo metodai (jei tinka)
	Bendrosios praktikos gydytojas, bendrosios praktikos slaugytoja	Atpažinimas	Įvertinimas
	Atsakomybė	Dėmesio centre	Intervencijos

Adaptuota versija, originali mintis NICE (angl. *National Institute for Clinical Excellence*) rekomendacijose, 2004

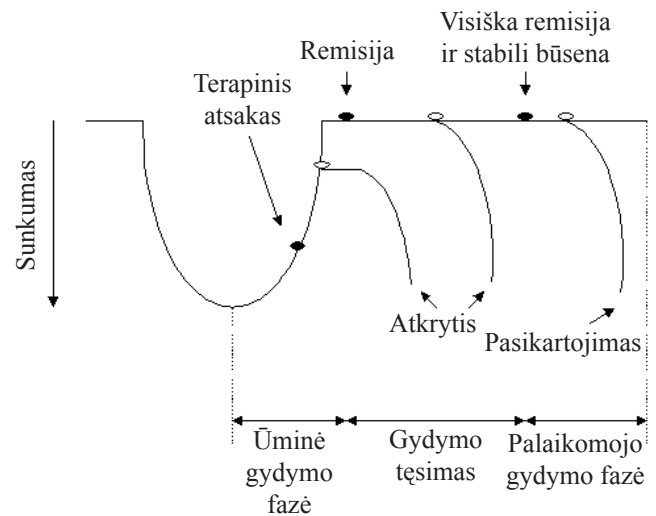
1 pav. Pakopinis sveikatos priežiūros modelis

kt., 2003). Palaikomasis (profilaktinis) gydymas skirtas apsaugoti nuo naujų depresijos epizodų ir nuo savižudybės.

2. ŪMINĖS FAZĖS GYDYMAS ESANT DIDŽIAJAM DEPRESINIAM SUTRIKIMUI

Šios rekomendacijos taikytinos, kai 1) gydytojas didžiosios depresijos epizodo diagnozę nustato pagal vieną iš patvirtintų klasifikavimo sistemų: tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10, Pasaulinė sveikatos organizacija, 1992) ar DSM-IV (Amerikos psichiatrų asociacija, 1994a) (1 lentelė) ir kai gydytojas rūpestingai įvertina: 2) gretutinius psichikos sutrikimus (manija, schizofaferinius sutrikimus, priklausomybę nuo alkoholio ar kitų medžiagų, nerimo sutrikimus, mitybos sutrikimus, asmenybės sutrikimus) ir somatinius sutrikimus (pvz., endokrinines, neurologines, autoimunines, infekcines ligas, karcinomas), ir 3) kitus veiksnius (pvz., nepsichiatrinį vaistų vartojimą ar psichosocialinį stresą), kurie gali daryti įtaką depresijos pasireiškimui ar trukdyti gydyti. Gydytojo uždavinys – tinkamas pirminis depresijos įvertinimas, drauge su kruopščiu paciento somatinės būsenos ištyrimu.

Dauguma įprastinių gydymo metodų bus apžvelgta žemiau, atkreipiant dėmesį į somatinį gydymą. Psichiatrinio gydymo priemonės ir bendra „psichoterapinė parama“ (Amerikos psichiatrų asociacija, 2000) turi būti pradėtos taikyti nuo pat pradžių ir tęsiamos viso gydymo metu. Šios priemonės – tai: gydymo plano ir vietos pasirinkimas; terapinio aljanso sukūrimas ir palaikymas; psichikos būsenos stebėjimas ir pakartotinis įvertinimas (taip pat ir savižudybės rizikos įvertinimas); pakartotinis diagnozės patikslinimas; paciento atsako į gydymą, šalutinių poveikių ir bendros sveikatos būklės stebėjimas/ir registravimas bei gydomojo poveikio stiprinimas, šviečiant pacientus ir šeimos narius (Amerikos psichiatrų asociacija, 2000). Ūminės gydymo fazės metu, jei įmanoma, rekomenduojami



Kupfer, 1991 (adaptuota versija)

2 pav. Ligos ir gydymo fazės

kassavaitiniai vizitai ar kas dvi savaites. Tęstinės fazės metu vizitų dažnumas gali skirtis, tačiau rekomenduojamas bent vienas apsilankymas kas 1–2 mėn.

2.1. Antidepresantai

Vienas svarbiausių pasiekimų gydant didžiąją depresiją – tai antidepresantų sukūrimas. Farmakoterapijai yra siūloma daug įvairių antidepresantų. Pasulyje yra vartojami mažiausiai 38 skirtingi antidepresantai, tačiau jų pasirinkimo galimybės labai svyruoja, priklauso nuo šalies (2 lentelė).

„Naujesni“ antidepresantai buvo sukurti siekiant sumažinti šalutinius poveikius; šiuo metu prieinami antidepresantai ne daug skiriasi pagal savo veiksmingumą, visus vartojant gaunamas atsakas nuo 50 iki 75 proc.

Gydymo rekomendacijos

2 lentelė. Antidepresantai: veikimo būdas ir dažniausiai skiriamos dozės

Generinis pavadinimas ^a (abėcėlės tvarka)	Tradicinė klasifikacija pagal struktūrą ^b	Klasifikacija pagal neurocheminį poveikį ^b	Pradinė dozė ^c (mg/p.)	Įprastinė dozė ^d (mg/p.)	Koncentracija plazmoje ^e (terapinis intervalas) (ng/ml)
<i>Agomelatine</i>		MT agonistas	25	25–50	
<i>Amineptine</i>			100	200–300	
<i>Amitriptyline</i> ^f	TCA		25–50	100–300	80–200*
<i>Amoxapine</i>	TetraCA		50	100–400	
<i>Bupropion</i> ^g		NDRI	150	150–450	
<i>Citalopram</i> ⁱ		SSRI	20	20–40 (60)	
<i>Clomipramine</i> ^{h,i}	TCA		25–50	100–250	175–450*
<i>Desipramine</i>	TCA		25–50	100–300	100–300
<i>Dibenzepine</i>	TCA		120–180	240–720	
<i>Doslepine</i>	TCA		75	75–150	
<i>Dothiepin</i>	TCA		25–50	100–300	
<i>Doxepine</i> ⁱ	TCA		25–50	100–300	
<i>Duloxetine</i> ^k		SNRI	30–60	60–120	
<i>Escitalopram</i> ⁱ		SSRI	10	10–20	
<i>Fluoxetine</i> ^h		SSRI	20	20–60	
<i>Fluvoxamine</i> ^h		SSRI	50	100–200	
<i>Imipramine</i>	TCA		25–50	100–300	175–300*
<i>Isocarboxazid</i> ⁱ			20	20–60	
<i>Lofepramine</i>	TCA		70	140–210	
<i>Maprotiline</i>	TetraCA		25–50	150–225	
<i>Mianserin</i>	TetraCA	§	30	60–120	
<i>Milnacipran</i>		SNRI	50–100	100–200	
<i>Mirtazapine</i>		Kitas §	15	15–45	
<i>Moclobemide</i>		RIMA	150	300–600	
<i>Nefazodone</i>			100	300–600	
<i>Nortriptyline</i>	TCA		25–50	75–200	70–170
<i>Paroxetine</i> ^{h,i,j}		SSRI	20	20–40 (60)	
<i>Phenelzine</i> ⁱ		MAOI	15	30–90	
<i>Protriptyline</i>	TCA		10	20–60	
<i>Reboxetine</i>		NARI	4–8	8–12	
<i>Sertraline</i> ^{h,i,j}		SSRI	50	50–150	
<i>Setiptiline</i>	TetraCA		3	3–6	
<i>Tianeptine</i>		Kitas #	37,5	37,5	
<i>Tranlycypromine</i> ⁱ		MAOI	10	20–60	
<i>Trazodone</i>			50–100	200–600	
<i>Trimipramine</i> ^{f,i}	TCA		25–50	100–300	
<i>Venlafaxine</i> ^j		SNRI	37,5–75	75–375	195–400*
<i>Viloxazine</i>			100	200–500	

Paaškinimai:

^a vaistų prieinamumas rinkoje įvairiose šalyse gali būti labai skirtingas;

^b santrumpų reikšmės nurodytos žemiau;

^c vyresnio amžiaus (>60 m.) pacientams arba sergantiems gretutinėmis ligomis (ypač kardiovaskulinėmis; žiūrėti tekstą) gali reikėti mažesnių pradinė dozių;

^d Japonijoje įprastinės dozės visumoje mažesnės;

^e tik šiems antidepresantams terapinis intervalas tiksliai nustatytas (Perry ir kt., 1994).

* rekomenduojamas terapinis intervalas apima vaisto ir aktyviųjų jo metabolitų koncentraciją.

Kitos indikacijos nei depresija (patvirtintos kai kuriose šalyse) ar dažnai vartojami: ^f lėtinis skausmas; ^g metimas rūkyti; ^h obsesinis–kompulsinis sutrikimas (OKS); ⁱ nerimo sutrikimas (panikos sutrikimas, potrauminio streso sutrikimas, socialinė fobija); ^j generalizuoto nerimo sutrikimas; ^k diabetinis ir periferinis neuropatinis skausmas, su stresu susijęs šlapimo nelaikymas.

Santrumpos:

MAOI = monoaminooksidazės inhibitoriai; MT agonistai = melatonino receptorių agonistai (MT₁ ir MT₂); NARI = noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai; NDRI = noradrenalino ir dopamino reabsorbcijos inhibitoriai; kitas = kito tipo receptorių ar transmieterių profilis; RIMA = grįžtama monoaminooksidazės A inhibicija A (MAO–A); SNRI = selektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai; SSRI = selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai; TCA = tricikliai antidepresantai; TetraCA = tetracikliai antidepresantai.

§ = noradrenalino reabsorbcijos inhibicija plus presinapsinė α₂ blokada; \$ = α₂ antagonistai; # = 5-HT receptorių stimuliuojantys.

Todėl konkretaus vaisto parinkimas pacientui priklauso nuo daugelio veiksnių (adaptuota iš AHCP, 1993): ankstesnės paciento patirties gydantis vaistu (teigiamas/neigiamas atsakas), gretutinių ligų, kurių eiga gali pablogėti dėl pasirinktų antidepresantų (pvz., metabolinis sindromas), drauge vartojami nepsichiatriniai medikamentai, kurie gali sukelti nepageidaujamą vaistų sąveiką (4 lentelė), trumpalaikiai ir ilgalaikiai vaisto šalutiniai poveikiai (šalutiniai poveikiai, darantys įtaką paciento gyvenimo kokybei, paciento savijautai ir bendradarbiavimui); gydytojo patirties gydant tuo vaistu; paciento gydymosi režimo laikymosi anamnezės; pirmos eilės paciento giminių reakcijos į gydymą šiuo vaistu anamnezės; paciento pasirinkimo bei specifinių antidepresantų kainos ir prieinamumo.

2.1.1. Klasifikacija ir efektyvumas

Deja, antidepresantų klasifikacija, taikoma klinikinėje praktikoje, ne visuomet atspindi sisteminį požiūrį. Tradiciškai antidepresantai grupuojami į tokias pagrindines kategorijas: tricikliai antidepresantai (TCA), tetracikliai antidepresantai (abi klasės yra neselektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai), selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), selektyvieji noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (NARI), selektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI) (tarp jų ir negrįžtami MAOI, ir grįžtami monoaminooksidazės A inhibitoriai) ir „kiti“ antidepresantai².

Daugelio placebo kontroliuojamų tyrimų metu įrodyta, kad „senesnieji“ antidepresantai veiksmingai gydo didžiąją depresiją. Tai tricikliai, tetracikliai ir negrįžtami MAO inhibitoriai (visi priklauso A lygiui) (Khan ir kt., 2000; Storosum ir kt., 2001; Fiedorowich ir Swarts, 2004). Panašiai keletas dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų parodė SSRI pranašumą, palyginti su placebo (A lygis) (Bech ir kt., 2000; Khan ir kt., 2000; Mace ir Taylor, 2000; AHCP, 1999). Taip pat ir SNRI efektyvumas, palyginti su placebo, įrodytas daugelio dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų (A lygis) (Entsuah ir kt., 2001; Hirschfeld ir Vornik, 2004). Gerai dokumentuotas ir mirtazapino veiksmingumas, palyginti su placebo (A lygis) (Bech, 2001).

„Senesnieji“ (negrįžtami) MAO inhibitoriai (pvz., tranilciprominas ir fenelzinas) paprastai nelaukiami pirmiausia pasirenkamais vaistais. Nors jų veiksmingumas prilygsta TCA, jie sukelia potencialiai letalios hipertenzinės krizės ar serotonino sindromo (žr. žemiau) riziką pacientams, kurie vartoja tiramino turinčių produktų (pvz., išlaikytą sūrį, išlaikytą ar konservuotą mėsą, sojos padažą ir sojos pupelių prieskonius, sūdytą žuvį ir raudoną vyną; žiūrėti gamintojo užrašus etiketėse) ar gydosi tam tikrais vaistais (B lygis) (Amerikos psichiatrijos asociacija, 2000).

2.1.2. Palyginamasis efektyvumas ir toleravimas

Dauguma TCA nesiskiria pagal efektyvumą, tačiau turi skirtingus šalutinių poveikių profilius (A lygis) (3 lentelė) (Hotopf ir kt., 1997). Vertinant SSRI, metaanalizė nerodo didesnių efektyvumo skirtumų tarp atskirų preparatų (A lygis) (Edwards ir Anderson, 1999).

Apskritai kliniškai reikšmingesnių skirtumų tarp TCA ir SSRI nėra (A lygis) (Möller ir kt., 1994; Anderson, 2000; Amerikos psichiatrijos asociacija, 2000; Bech ir kt., 2000; Geddes ir

kt., 2001). Viena 102-ųjų atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų metaanalizė pateikė įrodymų, kad TCA gali būti šiek tiek veiksmingesni už SSRI gydant hospitalizuotus ir sunkiai sergančius ligonius (A lygis) (Anderson, 2000; Amerikos psichiatrijos asociacija, 2000; taip pat žiūrėti Danijos universiteto antidepresantų 1986 grupę, 1990). Tačiau kita metaanalizė, apėmusi mažesnių tyrimų skaičių ir atlikta pagal kitokią metodologiją, nurodė, jog TCA pranašumas, palyginti su SSRI, nepasiekė statistiškai patikimo skirtumo (Geddes ir kt., 2001).

Apskritai SSRI yra toleruojami geriau nei TCA bei pasižymi mažesniu vaistų vartojimo nutraukimo dažniu (A lygis) (Simon ir kt., 1996; AHCP, 1999; Anderson, 2000; Bech ir kt., 2000; Peretti ir kt., 2000; taip pat žr. Vaswani ir kt. Apžvalga, 2003). SSRI yra saugesni ir geriau toleruojami nei tricikliai ir tetracikliai antidepresantai, sukelia mažiau anticholinerginių šalutinių poveikių ir pasižymi mažesniu toksiskumu širdžiai ir kraujagyslėms (A lygis) (Mace ir Taylor, 2000; Peretti ir kt., 2000; Ray ir kt., 2004). Dėl to SSRI ir kiti „naujesnieji“ antidepresantai yra pirmos eilės vaistai lengvai (kai reikia) ir vidutinio sunkumo depresijai gydyti, ypač poliklinikoje ir pirminėje sveikatos priežiūros grandyje bei sergantiesiems širdies ligomis (Kasper, 199; Shores ir kt., 1998; Sauer ir kt., 2001; Alvarez ir Pickworth, 2003).

2.1.3. Polinkis į savižudybę

Pavojingiausia didžiosios depresijos komplikacija – savižudybė. Jos rizika turi būti įvertinta iš pat pradžių ir gydymo metu nuolat peržiūrima. Bendrosios praktikos gydytojui įtarimų apie galimą savižudybę turi kilti, esant tokiems veiksniams: nuotaikos sutrikimas; prasta impulsų kontrolė; amžius ir lytis (20 ir 30 metų amžiaus vyrai, vyresni nei 50 metų amžiaus ir ypač labai seni vyrai; 40 ir 60 metų amžiaus moterys); buvęs mėginimas žudyti (vienas patikimiausių veiksnių); duomenys iš šeimos anamnezės apie: suicidinių elgesį, anksti pasireiškusį afektinį sutrikimą, priklausomybes (ypač priklausomybė nuo alkoholio); šeimyninė padėtis (vienišas, išsiskyres ar našlys); staigus socialinės padėties visuomenėje pasikeitimas (darbo netekimas, finansinės problemos, netikėtas išėjimas į pensiją); paramos stoka (Blumenthal, 1990; Appleby, 1992; Nordstrom ir kt., 1995a, 1995b; Angst, 1999b; Bostwick ir Pankratz, 2000; Möller, 2003). Jei pacientui kyla suicidinių minčių ar ketinimų, reikalingas rūpestingas stebėjimas ir gydymas, rekomenduojama siūsti į psichiatrijos skyrių ligoninėje (1 pav.). Gali tekti hospitalizuoti pacientą be jo sutikimo. Nedelsiant turi būti pradėta intensyviai gydyti, skiriant intensyvią farmakoterapiją ir psichoterapiją, sutelktą į psichosocialinius veiksnius. Nėra jokio specifinio „antisuicidinio“ medikamento.

Daugelis gydytojų gydymo režimą sėkmingai papildo antipsichotikais ar benzodiazepiniais (Furukawa ir kt., 2001). (Informacija apie depresijos su psichozės simptomais gydymo rekomendacijas pateikiama 2.6.1 [Antipsichotikai] skyriuje.)

Jei kyla įtarimų, kad pacientai gali perdozuoti vaistų, potencialiai letalinių medikamentų rekomenduojama išrašyti vienai savaitei (pvz., TCA ar negrįžtamus MAO inhibitorius), o pasirinktas antidepresantas turėtų būti reliatyviai saugus perdozavus (3 lentelė; AHCP, 1993).

Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad pastarųjų dekadų lai-

² Santrumpos, vartojamos antidepresantų grupėms pažymėti, literatūroje skiriasi. Pvz., selektyvieji noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai yra trumpinami kaip NARI, NRI ar SNRI, selektyvieji serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai – SNRI arba SSNRI.

Gydymo rekomendacijos

3 lentelė. Antidepresantų šalutinių poveikių profiliai^a

Generinis pavadinimas (abėcėlės tvarka)	Anticholinerginis ^b	Pykinimas/gastrointestinaliniai	Sedacija	Nemiga/ažitacija	Seksualinės disfunkcijos	Ortostatinė hipotenzija	Svorio priaugis	Specifiniai šalutiniai poveikiai	Letališkumas perdozavus
<i>Agomelatine</i>	–	+	–	–	–	–	–		Žemas
<i>Amineptine</i>	–	+	–	++	+	+	+	Pripratimo pavojus (amfetaminui panašus poveikis)	Žemas
<i>Amitriptyline</i>	+++	–	+++	–	+	+++	+++	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenkstį	Aukštas
<i>Amoxapine</i>	+++	–	+	++	+	+	+	Hiperprolaktinemia	Aukštas
<i>Bupropion</i>	+	+	–	+	–	–	–		Žemas
<i>Citalopram</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Clomipramine</i>	+++	+	+	+	++	++	++	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenkstį	Vidutinis
<i>Desipramine</i>	+	–	–	++	+	+	+		Aukštas
<i>Dibenzepine</i>	+	–	+	–	+	+	+		Vidutinis
<i>Doslepine</i>	++	–	++	–	+	+	+		Aukštas
<i>Dothiepin</i>	+++	–	+++	–	+	+++	+++		Aukštas
<i>Doxepine</i>	+++	–	+++	–	++	+++	++		Aukštas
<i>Duloxetine</i>	–	++	–	++	+	–	–		Žemas
<i>Escitalopram</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Fluoxetine</i>		++		+					Žemas
<i>Fluvoxamine</i>	+	+++		+	+				Žemas
<i>Imipramine</i>	++	–	+	++	+	++	++	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenkstį	Aukštas
<i>Isocarboxazid</i>	+	+	–	++	+	++	+	Hipertenzinė krizė ^e ; serotonino sindromo rizika ^f	Aukštas
<i>Lofepamine</i>	+	–	+	++	+	+	+	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenkstį	Žemas
<i>Maprotiline</i>	++	–	++	–	+	++	++	Padidėjusi traukulių rizika	Aukštas
<i>Mianserin</i>	+	–	++	–	–	+	+	Kraujo diskrazija (retai)	Žemas
<i>Milnacipran</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Mirtazapine</i>	–	–	++	–	–	+	++		Žemas
<i>Moclobemide</i>	+	+	–	+	–	–	–		Žemas
<i>Nefazodone</i>	+	+	++	–	–	+	+	CYP3A4 ^d inhibicija	Žemas
<i>Nortriptyline</i>	+	–	+	+	+	+	+	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenkstį	Aukštas
<i>Paroxetine</i>	+	++	–	++	++	–	+	CYP3A6 ^d inhibicija	Žemas
<i>Phenelzine</i>	+	+	+	++	++	++	+	Hipertenzinė krizė ^e ; serotonino sindromo rizika ^f	Aukštas
<i>Protriptyline</i>	+++	–	+	++	+	++	+	EKG pokyčiai ^c ; gali mažinti traukulių slenkstį	Aukštas

3 lentelės tęsinys. Antidepresantų šalutinių poveikių profiliai^a

Generinis pavadinimas (abėcėlės tvarka)	Anticholinerginis ^b	Pykinimas/gastrointestinaliniai	Sedacija	Nemiga/ažitacija	Seksualinės disfunkcijos	Ortostatinė hipotenzija	Svorio priaugis	Specifiniai šalutiniai poveikiai	Letališkumas perdozavus
<i>Reboxetine</i>	–	+	–	++	+	++	–		Žemas
<i>Sertraline</i>	–	++	–	++	++	–	–		Žemas
<i>Setiptiline</i>	+	–	++	–	+	+	+		Vidutinis
<i>Tianeptine</i>	+	+	–	+	–	–	–	EKG pokyčiai ^c ;	Žemas
<i>Tranlycypromine</i>	–	+	–	++	+	++	–	gali mažinti traukulių slenksčių	
<i>Trazodone</i>	–	+	++	–	++	+	+	Hipertenzinė krizė ^e ; serotonino sindromo rizika ^f	Aukštas
<i>Trimipramine</i>	++	–	+++	–	+	++	++	Priapizmas (retai)	Žemas
<i>Venlafaxine</i>	–	++	–	++	++	–	–	EKG pokyčiai ^c ;	Aukštas
<i>Viloxazine</i>	–	+	–	++	–	–	–	gali mažinti traukulių slenksčių	
								Hipertenzija	Žemas
									Žemas

Paaškinimai:

Šalutinių poveikių stiprumas: +++ (aukštas/stiprus), ++ (vidutinis), + (žemas/lengvas), – (labai žemas/nėra).

^a šių antidepresantų šalutinių poveikių profilis nėra pilnas ir pateikiamas tik bendram palyginimui. Išsamius duomenis apie vaistų vartojimą ir potencialius šalutinius poveikius bei tarpusavio sąveiką galima rasti vadovėliuose, apžvalgose (pvz., Bezchlibnyk-Butler ir Jeffries, 1996; Benkert ir Hippus, 2005; Kent, 2000), pirminiuose literatūros šaltiniuose ar vaistų anotacijose, kurios pateikiamos prie vaisto jį parduodant;

^b čia minimi simptomai, kuriuos sukelia muskarininių receptorių blokada: burnos džiūvimas, prakaitavimas, neaiškus matymas, vidurių užkietėjimas ir šlapimo susilaikymas;

^c poveikis uždelstas;

^d tik šie inhibicijos efektai kepenų enzymui CYP450 yra kliniškai reikšmingi; daugiau žiūrėti Brosen, 1998 ir Kent, 2000;

^e rizika padidėja vartojant kartu su maistu, turinčiu didelį tiramino kiekį, ar su simpatomimetiniais vaistais;

^f kombinacijoje su serotoninerginiais vaistais.

kotarpium savižudybių skaičius sumažėjo, o išrašomų receptų antidepresantams padaugėjo. Ir priešingai, vyksta debatai, ar konkretūs antidepresantai, ar antidepresantai apskritai potencialiai didina suicidinio elgesio riziką. Vis dėlto tokiam kontekste, kalbant apie savižudybių riziką, turėtų būti įvertinta, ar nepasireiškia tokios klinikinės būklės, kaip gretutiniai asmenybės sutrikimai ir netinkamas bipolinės depresijos gydymas, kurios taip pat susijusios su padidėjusia savižudybių rizika.

Yra kai kurių duomenų, kad gydymas SSRI, potencialiai ir kitomis antidepresantų klasėmis, kai kuriems pacientams gali padidinti polinkio į savižudybę riziką (ypač bandymų nusižudyti) (Möller, 2006*). Ši rizika gali išsryškėti jau pradinėje gydymo fazėje (Jick ir kt., 2004). Simon ir kolegos nurodo, kad suicido rizika didžiausia, kai lieka mėnuo iki gydymo antidepresantu pradžios, daug mažesnė pirmąją gydymo savaitę, vėliau krinta dar žemiau iki stabilaus lygio (duomenys iš kompiuterinių 65 000 depresija sergančių pacientų sveikatos bylų, Simon ir kt., 2006*). Khan ir kt. palygino savižudybių atvejus ir suicidinius bandymus gydant keletu „naujesniųjų“ antidepresantų ir placebo, ir nenustatė statistiškai patikimo skirtumo (Khan ir kt., 2000).

Tačiau aukščiau minėtos problemos paskatino oficialias įstaigas išplatinti oficialius išpėjimus (pvz., JAV Maisto ir vaistų administracija, 2005), ypač susijusius su vaikų ir paauglių psichiatrija, nes šioje grupėje daugelio antidepresantų

efektyvumas mažiausiai pastebimas. Priimant medicininius sprendimus, galima rizika turi būti rūpestingai įvertinta, drauge atsižvelgiant į gydymo antidepresantais privalumus. Prieš pradėdant gydyti antidepresantais, rekomenduojama surinkti kruopščią anamnezę, atkreipiant dėmesį į suicidinio elgesio rizikos veiksnus, ir numatyti artimą ligonio stebėjimą (pvz., kiekvieną savaitę pirmųjų gydymo savaičių laikotarpiu).

2.1.4. Pradinio gydymo efektyvumo įvertinimas

Bendrosios praktikos gydytojas gali įvertinti pradinio gydymo efektyvumą naudodamas įvairias vertinimo skales, pvz., tokias, kurias pildo pats pacientas, t.y. Beck depresijos skalę (angl. *Beck Depression Inventory*, BDI; Beck, 1961) ar 9-ių simptomų paciento sveikatos klausimyną (angl. *Patient Health Questionnaire*, PHQ-9; Spitzer ir kt., 1999). Galima naudotis skalėmis, kurias pildo sveikatos priežiūros specialistas, pvz., Hamilton depresijos skalę (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17; Hamilton, 1960) ar Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalę (angl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS; Montgomery ir Asberg, 1979) (Rush ir Kupfer, 2001).

Atsakui į gydymą įvertinti rekomenduojami tokie kriterijai:

- Atsako nėra: simptomų sunkumas sumažėja ≤ 25 proc., palyginti su pradiniais duomenimis.
- Dalinis atsakas: simptomų sunkumas sumažėja 26–49 proc., palyginti su pradiniais duomenimis.

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

- Atsakas: simptomų sunkumas sumažėja ≥ 50 proc., palyginti su pradiniais duomenimis.
- Atsakas su liekamaisiais simptomais: atsakas su daline remisija.
- Remisija: pagal skalės duomenis depresijos simptomų nėra (kartais vadinama visišku atsaku ar visiška remisija; pvz., pagal HAM-D-17 rezultatas ≤ 7).

Praėjus maždaug 2–4 savaitėms, turi būti įvertinamas atsakas į gydymą ir, jei jis nepakankamas, reikia taikyti optimizuojančias strategijas. Gali prireikti iki 8–10 gydymo savaičių, kol pastebimas (įvertinamas) depresijos simptomų sumažėjimas (Rush ir Kupfer, 2001). Jei pradėtas gydymas turi būti nutrauktas dėl šalutinių poveikių, pereinama prie kitokio gydymo (gydymo galimybės pateiktos žemiau).

2.1.5. Kaip nustatoma, kad pradėtas gydymas buvo nesėkmingas

Kada nutraukti gydymą antidepresantu, turi nuspręsti gydytojas drauge su pacientu, nes tinkamo momento pasirinkimas gydymo plano keitimui yra nepaprastai svarbus. Per ankstyvas gydymo strategijos pakeitimas gali nulemti neteisingas išvadas, pvz., kad medikamentas buvo netinkamas, o tai savo ruožtu prislegia pacientą. Ir priešingai, pernelyg ilgai laukiant teigiamo atsako, pacientas verčiamas be reikalo kentėti, o liga užsitęsia.

Apskritai laikoma, kad, jei paciento būklė niekaip negerėja gydant nuo 2 iki 4 savaičių ir skiriant didžiausią leistiną antidepresanto dozę (2 lentelė), nepanašiu, kad, tebegydant tuo pačiu vaistu, vėliau bus gautas teigiamas atsakas. Jei paciento būklė pirmųjų dviejų–keturių savaičių laikotarpiu nors kiek gerėja, galima tikėtis, kad po 8–12 gydymo savaičių bus gautas pakankamas atsakas (Stasse ir kt., 1996; Szegedi ir kt., 2003). Esama įrodymų, kad vyresniems pacientams atsiranda atsakas į gydymą „senesniais“ antidepresantais vėliau (iki 12 savaičių, Katona, 1994). Tačiau nauji SSRI tyrimai rodo, jog nėra taisyklė, kad vyresniems pacientams reikia daugiau laiko, kol pasireiškia vaisto poveikis (Sackeim ir kt., 2005*).

2.1.6. Diagnostikos peržiūrėjimas ir gydymo antidepresantais optimizavimas

Prieš pakeičiant gydymo strategiją, pirmiausia reikia patikrinti diagnozę ir ar laikomasi paskirto gydymosi režimo. Gali turėti reikšmės farmakokinetiniai veiksniai, kurie veikia antidepresanto koncentraciją serume. Jei įmanoma nustatyti TCA koncentraciją plazmoje, tai gali padėti įvertinti dozės tinkamumą ir dozės pakeitimo būtinybę (žr. žemiau ir 2 lentelę). Fizinio ištyrimo ir laboratorinių tyrimo duomenų analizė gali padėti nustatyti kartu pasireiškiančias ligas, blogą skausmo kontrolę, nepsichiatrinių medikamentų vartojimą ar slaptą priklausomybę, nes tai gali sietis su depresijos epizodu. Nuolatiniai psichosocialiniai stresoriai taip pat gali būti blogo atsako į gydymą priežastis. Patartina ir peržiūrėti skiriamo vaisto dozę. Dažnai gydymo kokybę galima pagerinti padidinus antidepresanto dozę (3 pav.). Tokia strategija ypač naudinga pacientams, gydomiems TCA, mažiau jos tinkamumo įrodymų pacientus gydant SSRI (Baker ir kt., 2003). Licht ir Qvitzau net pastebėjo, jog, padidinus sertralino dozę, gaunamas blogesnis atsakas nei tuomet, kai gydoma ta pačia (vidutine) doze kitas penkias savaites (Licht ir Qvitzau, 2002). (Dėl apžvalgos žiūrėti Adli ir kt., 2005*.)

2.1.7. Terapinis vaistų koncentracijos stebėjimas

Terapinis vaisto koncentracijos stebėjimas (TVKS) – tai vaisto koncentracijos plazmoje matavimas, norint nustatyti, ar vaisto koncentracija didelė, maža, ar optimali terapinė. Kitos TVKS indikacijos – tai absorbcijos ir bendradarbiavimo įvertinimas. Kitaip nei daliai TCA, aiškaus ryšio tarp SSRI koncentracijos plazmoje ir klinikinio efektyvumo nėra, kaip nėra ir aiškios ribos, kurią viršijus, susidarytų toksinė koncentracija; todėl nuolatinis SSRI koncentracijos plazmoje stebėjimas negali būti rekomenduojamas (žr. Adli ir kt., 2005*). Antidepresantų koncentracija skirtingų pacientų plazmoje smarkiai skiriasi, nors gydoma panašiomis dozėmis (Hiemke ir Härter, 2000; Kent, 2000).

2.1.8. Gydymo parinkimas, kai pacientų atsakas į jį dalinis ar jo nėra

Nesvarbu, koks pasirinktas antidepresantas, mažiausiai 30 proc. depresijos atvejų pakankamo atsako į gydymą nebus (Thase ir Rush, 1995; Tranter ir kt., 2002; Nelson, 2003). Šiems atvejams pasiūlyta keletas gydymo strategijų (Amsterdam, 1991; Nolen ir kt., 1994; Marangell, 2001; Shelton, 2003; Pridmore ir Turnier-Shea, 2004). Pagrindinės strategijos yra: 1) perėjimas prie gydymo kitu, kitos klasės antidepresantu (pvz., SSRI pakeičiamas TCA); 2) perėjimas prie gydymo kitu tos pačios klasės antidepresantu (pvz., SSRI pakeičiamas kitu SSRI); 3) dviejų skirtingų klasių antidepresantų derinys (pvz., TCA ir SSRI); 4) gydymas antidepresantu papildomas kitu preparatu (pvz., ličiu ar skydliaukės hormonu), siekiant sustiprinti antidepresanto poveikį; 5) gydymas antidepresantu derinamas su psichoterapija. Šios strategijos buvo tiriamos su įvairiais preparatais ir jų deriniais, tačiau daugelis tyrimų nebuvo kruopščiai moksliskai išnagrinėti ar buvo dirbama su mažomis tiriamųjų grupėmis.

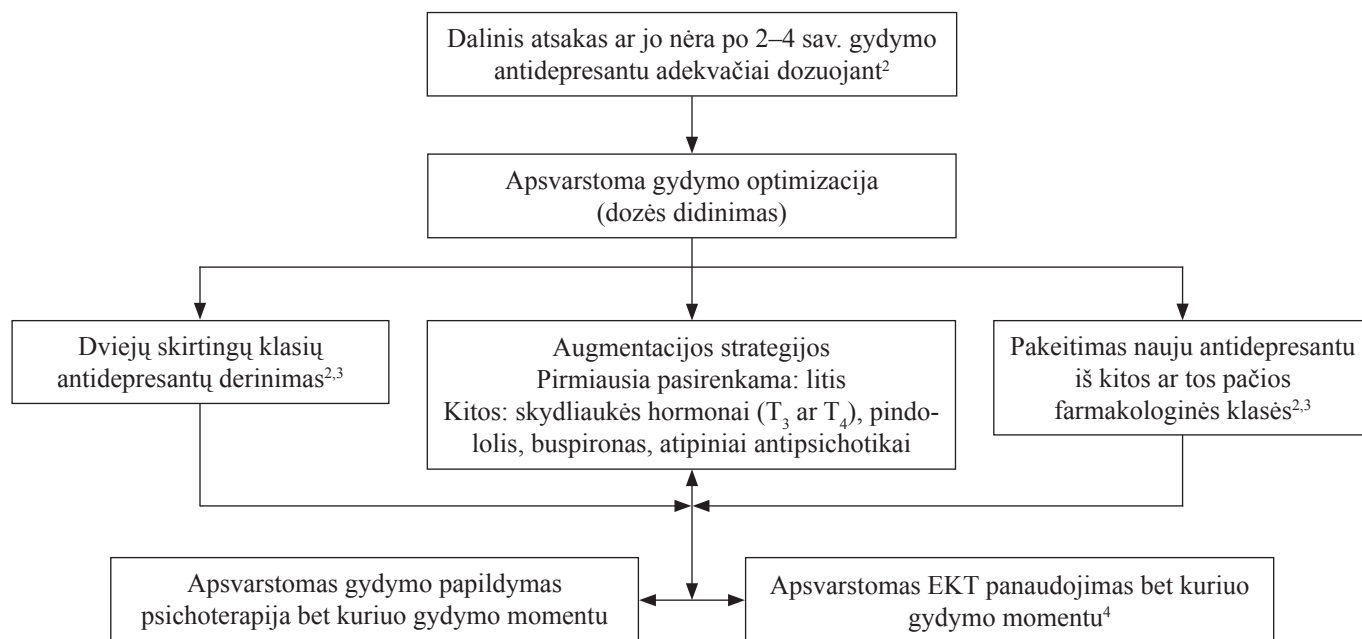
Šiuo metu nėra tvirtos vieningos nuomonės, kuriai iš strategijų teikti pirmenybę, kai nėra atsako į gydymą, nes iki šiol nėra atlikta jokio tikslaus atsitiktinės atrankos dvigubai aklo tyrimo, kuris padėtų rasti teisingą atsakymą (Crismon ir kt., 1999; Lam ir kt., 2004). Galų gale dalis autorių remia papildomas gydymo strategijas, pvz., ličiu, nes jos plačiau ištyrinėtos placebo kontroliuotų tyrimų metu.

2.1.8.1. 1 strategija: perėjimas prie gydymo kitu, kitos klasės antidepresantu

Šio būdo privalumai tie, kad iki minimumo sumažėja polifarmakoterapija, tai padeda išvengti toksinio veikimo ir negatyvios vaistų tarpusavio sąveikos, tai gali sukelti mažiau šalutinių poveikių ar vaistai bus geriau toleruojami, ir taip bus galima pagerinti paciento bendradarbiavimą (Reynaert-Dupuis ir kt., 2002; Thase ir kt., 2002; Fava ir kt., 2003b).

Strategijos trūkumai: iš dalies prarandamas pirminio antidepresanto poveikis ir sąlyginai ilgas laikotarpis, kol antrasis preparatas sukelia antidepresinį poveikį (uždelstas poveikio pasireiškimas, palyginti su gydymo papildymu ar kelių vaistų derinimu). Dėl ilgesnės daugelio antidepresantų vartojimo trukmės nutraukimo procesą rekomenduojama ištęsti nuo 1 iki 2 savaičių, nes, staigiai nustojus vartoti, gali kilti nutraukimo reakcijų. Pereinant nuo gydymo negrįžtamais MAO inhibitoriais ar prieš pradėdant jais gydyti, reikia laikytis atsargumo ir

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.



¹ dalinis atsakas: 26–49 proc. sumažėja simptomų sunkumas nuo gydymo pradžios; nėra atsako: ≤25 proc. sumažėja simptomų sunkumas nuo gydymo pradžios

² žr. 2 lentelę

³ atsargiai derinti su grįžtamo poveikio MAO inhibitoriais (žr. 2.1.8.2)

⁴ indikacijos žr. 2.3 skyriuje

3 pav. Pradinis gydymo parinkimas pacientams, sergantiems didžiuoju depresiniu sutrikimu, kuriems pasireiškia dalinis atsakas į gydymą arba kai jo nėra¹

dviejų savaitių išsivalymo laikotarpio (penkių savaitių, pereinant nuo gydymo fluoksetinu) (B lygis).

2.1.8.2. 2 strategija: perėjimas prie gydymo kitu tos pačios klasės antidepresantu

Serija atvirų tyrimų parodė, kad, nepasiekus atsako į gydymą vienu SSRI, lieka nuo 40 iki 70 proc. tikimybė, kad atsakas bus gydant kitu SSRI (C lygis) (Thase ir Rush, 1997). Kitas tyrimas parodė, kad, perėjus prie kito SSRI, atsakas pasiekiamas nuo 50 iki 60 proc. atvejų (Howland ir Thase, 1999).

2.1.8.3. 3 strategija: dviejų skirtingų klasių antidepresantų derinimas

Ši strategija leidžia neprarasti monoterapijos sukeliama dalinio atsako ir mažiau baiminamasi dėl depresijos eigos pablogėjimo, kai nutraukiamas gydymas tik iš dalies veiksmingu medikamentu. Jos trūkumams priskiriama padidėjusi vaistų tarpusavio sąveikos rizika, šalutinių poveikių stiprėjimas ir vaistų kaina. Nors klinikinėje praktikoje ši strategija dažnai taikoma, šios srities kontroliuojamų tyrimų yra mažai (C lygis, taikomas visiems deriniams, De Batista ir kt., 2003; Licht ir Qvitzau, 2002). Negrįžtamo veikimo MAO inhibitorių derinimo su SSRI ir kitais antidepresantais, kurie veikia serotonerginę sistemą (pvz., klomipraminas, venlafaksinas), reikia griežtai vengti dėl potencialios fatalinės sąveikos (serotonino sindromo). Panašiai reikia vengti ir SSRI derinių su L-triptofanu. (Žr. sisteminę derinių apžvalgą Dodd ir kt., 2005*.)

STAR*D (Nuoseklaus gydymo alternatyvos depresijos palengvinimui, angl. *The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) tyrimo metu pacientams, kuriems nebuvo

gautas patenkinamas atsakas gydant vien tik citalopramu, prie SSRI citalopramo pridėjus antros kartos antidepresantą bupropioną ar anksiolitiką bupironą, pasiekta apie 30 proc. remisija abiejose grupėse (Trivedi ir kt., 2006*, apie šio daugiaprofilinio perspektyviojo atsitiktinės atrankos depresija sergančių ambulatoriškai gydomų pacientų tyrimo metodikos klausimus žr. Rush ir kt., 2004).

2.1.8.4. 4 strategija: gydymo antidepresantu papildymas

Taikant šią strategiją, kai negaunama jokio ar pasiekiamas tik dalinis atsakas, papildomai paskiriama kito vaisto – ne antidepresanto. Tikslas – pagerinti gydymo kokybę. Vienas strategijos privalumų – kad nėra eliminavimo periodo, kai pereinama nuo vieno antidepresanto prie kito, ir išlieka pasiektas dalinis atsakas. Jei veiksminga, ši strategija gali sukelti greitą poveikį. Antra vertus, papildomas vaistas gali netikti pacientams, kuriuos gydant buvo pasiektas tam tikras pagerėjimas, ir jie gali atsisakyti rizikuoti, bijodami netekti jau pasiektų rezultatų.

Gydymui atsparios depresijos terapijai yra pateikta daugybė papildomųjų strategijų. Iš jų geriausiai dokumentuota (atlikta daugiau nei 27 atviri tyrimai ir 10 placebo kontroliuojamų unipolinės ir bipolinės depresijos ūminio gydymo fazės tyrimų) ir svarbiausia yra ličio terapija (A lygis, apžvalga: Fawcett, 2003; Bauer ir kt., 2006*). Taikant šią strategiją, litis yra pirmos eilės preparatas, skirtas gydymui antidepresantais papildyti (Bauer ir Döpfner, 1999). Nustatyta, kad litis sukelia papildomus poveikius derinant su plačiu spektru antidepresantų, tarp jų ir su TCA (Joffe ir kt., 1993; Katona ir kt., 1995) ir SSRI (Katona ir kt., 1995; Baumann ir kt., 1996; Zullino ir Baumann, 2001).

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

Dešimties perspektyviųjų tyrimų metaanalizė pateikė tvirtų įrodymų, kad, gydant unipolinę didžiąją depresiją, papildomas ličio skyrimas pranašesnis už placebo, ličio grupėje atsako lygis vidutiniškai siekė 41,2 proc., o placebo grupėje – 14,1 proc. (Crossley ir Bauer, spaudoje). Norint įvertinti paciento reakciją, ličio turi būti skiriama nuo dviejų iki keturių savaitių. Rekomenduojamos ličio dozės (apie 20–30 mmol/p.) paprastai pasiekia nuo 0,6 iki 0,8 mmol/l koncentraciją serume* (Bschor ir kt., 2003). Esant atsakui, papildomoji terapija ličiu turi tęstis mažiausiai 12 mėn. (Bauer ir kt., 2000; Bschor ir kt., 2002).

Skydliaukės hormonų poveikio gydymui atsparios depresijos atveju tyrimai telkė dėmesį į T_3 kaip į papildantį skydliaukės hormoną. Daugybė atvejų serijų ir mažiausiai 13 perspektyviųjų tyrimų (9 atviri ir 4 kontroliuojami dvigubai akli) įvertino T_3 vartojimą; daugumos tyrimų metu buvo skiriama nuo 25 iki 37,5 mg/p., kad sustiprėtų TCA poveikis tais atvejais, kai atsako nebuvo (B lygis) (Joffe ir kt., 1993; Bauer ir Whybrow, 2001; Altshuler ir kt., 2001). Tačiau ne visų kontroliuojamų dvigubai aklių tyrimų metu vartojant T_3 rezultatai parodė tokį jo veiksmingumą. Po to atlikta metaanalizė nerado patikimų T_3 palankių duomenų (Aronson ir kt., 1996). Keliolikos atvirų tyrimų metu pranešta apie 50 proc. atsako į gydymą dažnį, kai gydymui atspariais atvejais buvo skiriamos didelės suprafiziologinės L-tiroksino (T_4) dozės (D lygis) (Bauer ir kt., 1998; Bauer ir kt., 2002c). Dėl galimų šalutinių poveikių skydliaukės hormonų turi būti skiriama atsargiai.

Viena iš naujesnių strategijų yra antidepresantų derinimas su atipiniu antipsichotiku. Atvirų tyrimų ir atvejų serijų duomenys palankūs tokiems deriniams ir gydymo papildymui (Ostroff ir Nelson, 1999; Barbee ir kt., 2004; Worthington ir kt., 2005). Tik vienas 8 savaitių dvigubai aklas kontroliuojamas tyrimas užregistravo daug didesnį pacientų būklės pagerėjimą gydant deriniu su olanzapinu ir fluoksetinu nei gydant vien tik vienu iš minėtų vaistų ((Shelton ir kt., 2001b). Žr. Shelton ir kt., 2005 ir Corya ir kt., 2006 apie tolimesnius dvigubai aklaus atsitiktinės atrankos kontroliuojamus tyrimus)**.

2.2. Gydymas vaistažolėmis

Pacientams, kurie atsisako vartoti antidepresantų, kaip alternatyvą galima pasiūlyti vaistažolių preparatų. Nemažai kontroliuojamų tyrimų pateikia duomenų apie lot. *Hypericum perforatum* (jonažolės) augalinio ekstrakto didesnį nei placebo veiksmingumą trumpai gydant lengvus ir vidutinio sunkumo depresinius sutrikimus (A lygis) (Cochrane apžvalga, Linde ir Mulrow, 2001; atnaujinta Linde ir kt., 2005**). Atsaką į gydymą palyginus su TCA ir SSRI, atrodo, jog statistiškai patikimo skirtumo nėra (Linde ir kt., 2005). Tačiau neseniai atliktas multicentrinis placebo kontroliuojamas tyrimas nenustatė jonažolės pranašumo, palyginti su placebo, gydant sergančiuosius lengva ir vidutinio sunkumo depresija (Shelton ir kt., 2001a). Taigi, remiantis šiandien prieinamais duomenimis, negalima rekomenduoti jonažolės sunkiai depresijai gydyti (Wernecke ir kt., 2004).

Standartinė *hypericum* dozė yra 600–900 mg/p. Palygin-ti su TCA, šalutinis poveikis pasireiškia rečiau (Kim ir kt.,

1999). Taip pat nepakanka duomenų vidutinės ir ilgos trukmės gydymo efektyvumui ir šalutiniams poveikiams įvertinti (AHCPR, 1999; Linde ir Mulrow, 2001). Gydytojai praktikai turi atsiminti, kad *hypericum* gali sąveikauti su daugeliu skiriamų vaistų (pvz., ji gali sumažinti TCA bei ŽIV infekcijai gydyti skiriamų antiretrovirusinių preparatų koncentraciją kraujyje (Izzo, 2004)). Be to, esama abejonių dėl vaistažolių preparatų grynumo bei jų permainingo veiksmingumo.

2.3. Elektrokonvulsinė terapija

Indikacijos elektrokonvulsinei terapijai (EKT), kaip pirmos eilės gydymo priemonei, yra sunki didžioji depresija su psichozės požymiais, sunki DD su psichomotoriniu sulėtėjimu, „tikroji“ gydymui atspari DD (žr. 6.3), maisto atsisakymas ar kitos neįprastos situacijos, kai būtina skubi pagalba (pvz., sunkus sūcidiskumas, nėštumas) (Amerikos psichiatrų asociacija, 2000). Tokiais atvejais reikalinga specialisto konsultacija ir dažniausiai gydymas stacionare. Atsitiktinės atrankos gydymui atsparios depresijos tyrimas parodė, kad EKT daug labiau pagerino skalių, vertinusių nuotaikos sutrikimą, rezultatus nei paroksetinas (Folkerts ir kt., 1997). Metaanalizės rodo, kad EKT daug veiksmingesnė nei gydymas antidepresantais (buvo lyginama su TCA ir MAOI) (Pagnin ir kt., 2004). Apskritai palaikomasis gydymas reikalingas tiek gydant medikamentais, tiek EKT.

2.4. Psichoterapija

Nors psichoterapija ir nėra šių rekomendacijų dėmesio centre, jai tenka svarbus vaidmuo gydant depresija sergančius pacientus pirminėje sveikatos priežiūros grandyje. Lengvos depresijos atvejais, ji turėtų būti taikoma kaip pradinis gydymo metodas. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia depresija, drauge su gydymu antidepresantais rekomenduotina taikyti ir psichoterapiją. Taip pat ir tokiems ligoniams, kuriems, gydant antidepresantais, pasiekiamas tik dalinis atsakas ar kuriems kyla problemų dėl gydymo jais režimo (Rush ir Thase, 1999).

Sergantiems didžiąja depresija psichoterapijos priemonės pasirodė veiksmingos ūminės gydymo fazės metu ir apsaugant nuo atkryčio tęstinės gydymo fazės metu (Jarrett ir kt., 2001). Geriausiai ištirti psichoterapijos metodai depresijai gydyti: kognityvinė elgesio terapija (KET) (Rush ir kt., 1977; Beck ir kt., 1979; Glogauen ir kt., 1998; Dobson, 1989; Gaffan ir kt., 1995; Blackburn ir Moore, 1997; DeRubeis ir kt., 1999; Hollon ir kt., 1992; Petersen ir kt., 2004), elgesio terapija (Rehm, 1979; Bellack ir Hersen, 1983; Lewinsohn ir Clarke, 1984; Nezu, 1986; AHCPR, 1993; Jarrett ir kt., 1994), tarpasmeninė terapija (Klerman ir kt., 1984; Elkin ir kt., 1989; Schulberg ir kt., 1996; Markowitz, 2003) ir psichoterapinė kognityvinės elgsenos analizės sistema (CBASP) (McCullough, 2000; McCullough, 2003). Kai kurios iš šių psichoterapijos formų taip pat atrodo veiksmingos gydant vyresnio amžiaus žmonių depresiją (Hautzinger ir Welz, 2004; sisteminė apžvalga Hollon ir kt., 2005**). Empirinių duomenų apie kitokių psichoterapijos formų (pvz., psichodinaminės psichoterapijos) efektyvumą yra mažiau, tačiau tai nereiškia, jog jos neveiksmingos.

* Redakcijos pastaba: klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad išgėrus 300 mg ličio karbonato, ličio koncentracija serume gali pasiekti nuo 0,2 iki 0,4 mmol/l, o išgėrus 600 mg ličio karbonato – nuo 0,3 iki 0,6 mmol/l koncentraciją serume (<http://www.mentalhealth.com/drug/p30-102.html>). Vis dėlto ličio dozavimas visada turėtų būti individualus, stebint jo koncentraciją serume.

** Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

Antidepresantų ir psichoterapijos derinys yra daug efektyvesnis už vien tik farmakoterapiją (Burnand ir kt., 2002; de Jonghe, 2001; Jindal ir Thase, 2003; Keller ir kt., 2000). Tačiau vienas tyrimas nenustatė jokių antidepresantų ir psichoterapijos derinimo privalumų (de Jonghe ir kt., 2004).

Problemų sprendimo terapija (PST), kaip parodė vienas atsitiktinės atrankos kontroliuojamas tyrimas, gali būti efektyvi gydant depresinius sutrikimus pirminėje sveikatos priežiūros grandyje (Mynors-Wallis ir kt., 2000). PST taip pat veiksmingai mažina depresijos simptomus vyresniems asmenims (Alexopoulos, 2003). Kadangi PST galima užsiimti nebūnant specialistu, o vien tik po specialaus pasirengimo, taupant lėšas, tai gali būti nebloga formaliosios psichoterapijos alternatyva. Tačiau daugelyje šalių jos paprasčiausiai nėra arba jos nepakanka pirminės sveikatos priežiūros grandies įstaigose.

2.5. Šviesos terapija

Sezoninis afektinis sutrikimas (SAS) yra atskiras pasikartojančios didžiosios depresijos subtipas, pasireiškiantis atskirais metų laikais (Rosenthal ir kt., 1984; Amerikos psichiatrijos asociacija, 1994a). Laikoma, kad nuo 5 iki 10 proc. gyventojų, dažniausiai moterys, serga SAS (Kasper ir kt., 1989; Rosen ir kt., 1990). „Žiemos“ depresija yra dažniausiai pasitaikantis SAS tipas, kurio metu pacientai patiria klinikinius depresijos simptomus rudenį ir žiemą, tuo tarpu pavasarį ir vasarą būna visiškai remisija.

Pirmiausia pasirenkamas SAS gydymo būdas yra šviesos terapija, jei yra galimybių ją skirti ir jei pacientas sutinka (Alygis). SSRI, atrodo, yra nemažiau veiksmingi, tačiau simptomų pagerėjimo tenka laukti ilgiau bei kyla daugiau šalutinių poveikių (Lam ir kt., 1995; Ruhrmann ir kt., 1998; Lee ir Chan, 1999; Thompson, 2002). Išsamesnių apžvalgų ieškoti Golden ir kt., 2005* ir Pjerk ir kt., 2005*.

Šviesos terapijoje pirmenybė teikiama fluorescencinei lempai (kuri šviečia balta fluorescencine šviesa, o ultravioletinės bangos filtruojamos), kurios šviesos intensyvumas didesnis nei 2500 liuksų. Startinė „dozė“ yra 10000 liuksų 30–40 min. per dieną, procedūras skiriant rytais, kasdien, 2–4 savaites. Jei lempa spinduliuoja 2500 liuksų, tuomet procedūrai reikia dviejų valandų (Lam ir Levitt, 1999). Svarbu sėdėti tinkamoje padėtyje (pakankamai arti šviesos šaltinio, ne toliau kaip 50–80 cm, akys atmerktos). Paprastai per savaitę būklė pagerėja, tačiau visiškam atsakui pasiekti gali prireikti iki 4 savaitių. Neturint tinkamo šviesos šaltinio, galima skirti „natūralų šviesos gydymą“, t.y. kasdien rytais po 1 val. pasivaikščiojimo lauke, 2 ar daugiau savaitių (Wirz-Justice ir kt., 1996; Levitt ir kt., 2002).

Absoliučių kontraindikacijų šviesos terapijai nėra, kaip nėra ir duomenų, kad būtų pažeista akis ar tinklainė. Tačiau asmenys, kuriems yra regėjimo sutrikimo rizikos veiksnių, prieš pradėdami gydyti turi pasikonsultuoti su oftalmologu. Dažniausi šalutiniai poveikiai, apie kuriuos pranešė pacientai klinikinių tyrimų metu, – tai akių įtampa ar regėjimo sutrikimai, galvos skausmas, ažitacija, pykinimas, sedacija ir, labai retai, hipomanija ar manija. Šie šalutiniai poveikiai paprastai yra lengvi ir, laikui bėgant ar sumažinus šviesos dozę, praeinantys (Lam ir Levitt, 1999).

Tyrimų, vertinusių šviesos terapijos efektyvumą nesezoninei depresijai gydyti, metaanalizė nenustatė kokio nors sta-

tistiškai patikimo veiksmingumo skirtumo, palyginti su kontroline gydymu. Tačiau aukštos kokybės tyrimai bei tyrimai, nagrinėję gydymą, kai šviesos terapija skirta ryte, nustatė ryškios šviesos terapijos pranašumą (Cochrane apžvalga, Tuunai ir kt., 2004).

2.6. Papildomoji terapija

Intervencijos, kuriomis siekiama sukelti papildomus poveikius, vadinamos papildomąja terapija (Thase ir kt., 1998). Didžiajai depresijai gydyti yra pasiūlyta papildomųjų farmakologinių ir nefarmakologinių gydymo metodų (Marangell, 2000). Žemiau pateikiama jų apžvalga: antipsichotikai, trankvilantai/anksiolitikai, miego deprivacija (priverstinė nemiga) ir fiziniai pratimai. Daugelis šių gydymo metodų gali padėti sumažinti nerimo/nemigos ir psichozės simptomus, kol pasiekiamas visiškas pasveikimas.

2.6.1. Antipsichotikai

Didžioji depresija gali sukelti klidesius ir haliucinacijas (Amerikos psichiatrijos asociacija, 2000). Pacientams, sergantiems depresija su psichoze, geriau tinka gydymas antidepresanto ir antipsichotiko deriniu nei tik vienu iš jų (Alygis) (Spiker ir kt., 1985; Rothschild ir kt., 1993; Thase, 2002; Shelton, 2003; Rothschild, 2003; Klein ir kt., 2004). Pradedant gydyti tokius pacientus, jau gydymo pradžioje rekomenduojama antidepresantą derinti su antipsichotiku (Alygis). Neseniai atlikta dviejų tyrimų (Spiker ir kt., 1985; Mulsant ir kt., 2001) metaanalizė teigia, kad triciklio antidepresanto derinys su tipiniu antipsichotiku buvo veiksmingesnis nei gydymas vien tik TCA, tačiau skirtumas nepasiekė statistiškai reikšmingo dydžio (Wijkstra ir kt., 2006*). Naujesnieji „atipiniai“ antipsichotikai (pvz., amisulpridas, aripiprazolis, olanzapinas, kvetiapienas, risperidonas, ziprazidonas) gali būti tinkamesni už tipinius (pvz., chlorpromazinas, flufenazinas, haloperidolis) ar klozapiną dėl mažesnės ekstrapiramidinių simptomų rizikos (Ostroff ir Nelson, 1999; Corya ir kt., 2003; Barbee ir kt., 2004; Masand, 2004). Tačiau reikia nepamiršti, kad atipiniai antipsichotikai didina metabolinio sindromo riziką.

Nėra patikimų palyginamųjų naujesniųjų (atipinių) ir senesniųjų (tipinių) antipsichotikų efektyvumo gydant depresiją su psichoze duomenų. Paprastai, gydant depresiją, skiriamos mažesnės antipsichotiko dozės nei gydant schizofreniją.

2.6.2. Trankvilantai/anksiolitikai

Nors pasaulyje trankvilantai (ypač benzodiazepinai), kaip papildomieji medikamentai, vartojami dažnai, daugelis ekspertų mano, kad apskritai benzodiazepinai reikšmingiau nuotaikos nepaveikia. Tačiau pagal neseniai paskelbtą apžvalgą daugelyje šalių depresija sergančius pacientus gydant antidepresantu, trankvilianto papildomai skiriama nuo 30 iki 60 proc. atvejų (Furukawa ir kt., 2001; Valenstein ir kt., 2004). Tokio populiarumo priežastis, matyt, ta, kad taip gydant pacientus pavyksta greitai sumažinti nerimą, ažitaciją ir nemigą, taip pat tai, kad didelė dalis (nuo 33 iki 85 proc. pagal tyrimus) pacientų, be didžiosios depresijos, dar serga ir nerimo sutrikimais. Sistemine apžvalgoje Furukawa ir kt. parodė, kad, gydant antidepresanto ir anksiolitiko deriniu, atsakas dažnai pasiekiamas greičiau, per 1–4 savaites, nei vien tik antidepresantais (nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, praėjus 6–8 sa-

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

vaitėms, Furukawa ir kt., 2001). Vertinant anksiolitikų naudą reikia nepamiršti priklausomybės rizikos.

Kiekvienu individualiu atveju vertinant papildomosios terapijos benzodiazepiniais privalumus būtina nepamiršti galimos žalos (sedacijos, psichomotorinių ir kognityvinių sutrikimų, atminties sutrikimų, kitų centrinę nervų sistemą slopinančių preparatų poveikio sustiprinimo, gydymo sukeltos depresijos, priklausomybės vystymosi ir nutraukimo sindromo). Turintiems į tai polinkį asmenims priklausomybė ir tolerancija gali išsivystyti greičiau; todėl nereikėtų skirti benzodiazepinų pacientams, kuriems anksčiau būta piktnaudžiavimo/priklausomybės nuo alkoholio ar kitų medžiagų. Taip pat rekomenduojama, kad depresija sergantiems asmenims benzodiazepinų nebūtų skiriama ilgiau nei apie keturias savaites.

2.6.3. Miego deprivacija

Visiška ar dalinė miego deprivacija, ko gero, yra vienintelė antidepresinė intervencija, kuri teigiamai suveikia tą pačią dieną, sukeldama laikiną depresijos palengvėjimą maždaug 60 proc. pacientų (A lygis) (Kuhs ir Tölle, 1991; Wirz-Justice ir Van den Hoofdakker, 1999; Giedke ir kt., 2003). Tai patrauklus papildomasis didžiosios depresijos gydymo metodas, nes veikia greitai, neinvazinis, nebrangus ir daugumos pacientų gerai toleruojamas. Tačiau reikia nepamiršti, kad dauguma pacientų, kuriems būklė pagerėja, patiria atkrytį po vienos miego nakties (Wu ir Bunney, 1990; Giedke ir Schwarzler, 2002). Paprastai antidepresinis poveikis gali būti atkurtas, pakartojus visišką miego deprivaciją (B lygis) (Wiegand ir kt., 2001) ar atitinkamai derinant gydymą miego deprivacija ir miegojimo periodą (D lygis) (Riemann ir kt., 1999). Esama duomenų, kad ryškios šviesos terapija stabilizuoja antidepresinį dalinės miego deprivacijos poveikį (Neumeister ir kt., 1996).

2.6.4. Fiziniai pratimai

Jaunų sveikų žmonių tyrimai rodo, kad fizinis aktyvumas teigiamai veikia nuotaiką. Atviri didžiąja depresija sergančių pacientų tyrimai pateikė duomenų, kad papildoma kasdienė aerobikos pratimų programa sąlyginai greitai (po 14 dienų) pagerino jų būklę (Dimeo ir kt., 2001). Kritinė šio gydymo metodo apžvalga aptaria potencialų pratimų veikimo mechanizmą (Brosse ir kt., 2002). Nesant pakankamai geros kokybės tyrimų, šios gydymo strategijos efektyvumas negalėjo būti išanalizuotas atliekant metaanalizę (Lawler ir Hopker, 2001). Neseniai, atlikus atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 38 depresija sergantys pacientai, pastebėtas reikšmingas antidepresinis vaikščiojimo poveikis (Knubben ir kt., 2006*).

2.7. Kitos gydymo galimybės

Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) tiesiogiai stimuliuoja smegenų sritis per elektromagnetinę viją, padėta netoli galvos. Tyrimai, kuriais siekiama įvertinti rTMS, yra nevienalyčiai pagal taikytą dažnį ir stimuliacijos vietą, gauti rezultatai prieštaringi. Neseniai atlikta metaanalizė parodė, kad, palyginti su imitaciniu gydymu, vertinant tuoj po 2 savaičių gydymo kurso, šis metodas ne ką geresnis (Martin ir kt., 2003).

N.vagus stimuliacija (NVS) stimuliuoja smegenis netiesiogiai, per *n.vagus* (X galvinis nervas). Maždaug kišeninio

laikrodžio dydžio generatorius implantuojamas po oda kairėje krūtinės ląstos pusėje ir sujungiamas su bipoliniais elektrodais, kurie prijungti prie kairiojo *n.vagus* kakle. Teoriškai *n.vagus* aktyvinimas per kylančias skaidulas į *amygdala* ir kitas limbines struktūras gali pagerinti nuotaiką, nes jos, kaip žinoma, daro įtaką emocijoms ir nuotakai (George ir kt., 2000). Yra atlikti du nedideli atviri tyrimai, kurie parodė, jog atsako dažnis siekė apie 30 proc. (Sackeim ir kt., 2001; Marangell ir kt., 2002). Tyrimas, kontrolei taikant imitacinį stimuliavimą, pateikė duomenų (paskelbti jau pabaigus rinkti literatūroje paskelbtus duomenis šioms rekomendacijoms parengti), kurie iš esmės nerodė jokio skirtumo tarp atsako po 10 savaičių, bet rodė padidėjusį atsako lygį, gydant NVS, praėjus metams (Rush ir kt., 2005; George ir kt., 2005).

3. TĘSTINĖ DIDŽIOJO DEPRESINIO SUTRIKIMO GYDYMO FAZĖ

Tęstinio depresijos gydymo tikslas yra sumažinti atkryčio tikimybę šiuo pažeidžiamu laikotarpiu, kai jau depresijos simptomų nebėra (t.y. dabartinio depresijos epizodo sugrįžimo prevencija) (AHCPR, 1993). Tęstinio gydymo faze paprastai laikomas 6 mėnesių periodas, kuris pradedamas iš karto pasiekus visišką remisiją. Tačiau kai kurie autoriai tęstinį depresijos gydymą rekomenduoja taikyti 9 mėnesius (Reimherr ir kt., 1998; Hirschfeld, 2001; Rush ir Kupfer, 2001). Pacientams, kuriems anksčiau yra buvę ilgų depresijos epizodų, tęstinį gydymą rekomenduojama taikyti ilgiau negu 9 mėnesius (Rush ir Kupfer, 2001). Kadangi rezidualiniai depresijos simptomai (dalinė remisija) yra svarbūs ankstyvą atkrytį prognozuojantys požymiai, gydyti rekomenduojama tol, kol šie simptomai išnyks (Paykel ir kt., 1995).

Placebu kontroliuojamų tęstinio gydymo klinikinių tyrimų metu atkryčių dažnis placebo vartojusiųjų grupėje svyravo nuo 31 iki 80 proc., palyginti su daug retesniu atkryčių dažniu nuo 0 iki 31 proc. aktyvaus medikamentinio gydymo grupėje (Prien ir Kupfer, 1986; Prien, 1990; Geddes ir kt., 2003). Rekomenduojama, kad tęstinės fazės metu būtų skiriama to paties vaisto, kuris buvo veiksmingas ūminės fazės gydymo metu, ir ta pati dozė (*įrodymų lygis A*) (Thase, 1999; Rush ir Kupfer, 2001). Jei tęstinio gydymo fazės metu nepasireiškia atkrytis, rekomenduojama palaipsniui nutraukti antidepresantų vartojimą (Rosenbaum ir kt., 1998). Siekiant įsitikinti remisijos stabilumu, pacientas turi būti kruopščiai stebimas nutraukiant gydymą ir kurį laiką jį nutraukus (APA, 2000). Jei pastebima, kad grįžta depresijos simptomai, vaistas ta pačia doze turi būti skiriamas dar mažiausiai kitus 6 mėnesius ir tik po to bandoma vėl jo vartojimą nutraukti. Jei ūminėje fazėje buvo sėkmingai taikyta augmentacija ličiu, tęstinėje fazėje yra veiksmingiau taikyti antidepresanto ir ličio derinį negu antidepresantą ir placebo (Bauer ir kt., 2000; Bschor ir kt., 2002).

4. DIDŽIOJO DEPRESINIO SUTRIKIMO PALAIKOMOJO GYDYMO FAZĖ

4.1. Pagrindiniai palaikomojo gydymo principai

4.1.1. Tikslai ir indikacijos

Ilgalaikio palaikomojo (profilaktinio) gydymo tikslas yra

* Paskelbta vėliau, praėjus sisteminės literatūrinės paieškos terminui.

depresijos pasikartojimo, suicido ir lėtinės ligos eigos išsivystymo prevencija. Pasikartojimu laikomas depresijos epizodas, pasireiškiantis po visiškai asimptominio periodo (remisijos), kuris tęsiasi ne trumpiau kaip 6 mėnesius (pasveikimo) (Frank ir kt., 1991; Kupfer, 1993; Keller, 2002). Skiriant palaikomąjį gydymą, reikia atsižvelgti į paciento ligos eigą ir jo gydymo istoriją. Nors nėra tikslių rekomendacijų, kada reikia pradėti profilaktinį gydymą, aišku, kad jis yra indikuotinas esant didelei pasikartojimo rizikai (Brunello ir kt., 1995; Angst, 1999a; Dawson ir kt., 1998; Paykel, 2001; Hirschfeld, 2001) (4 lentelė). Paciento nusiteikimas, funkcionavimo sutrikimo laipsnis ir šalutiniai poveikiai tęstinės depresijos gydymo fazės metu taip pat yra svarbūs veiksniai, nulemiantys, ar bus skiriamas palaikomasis gydymas (AHCPR, 1993; APA, 2000).

4.1.2. Gydymas

Pagrindinis pasikartojančio depresinio sutrikimo ilgalaikio gydymo sudėtinės dalys yra šios: 1) psichoedukacija, 2) farmakoterapija, 3) kruopštus paciento stebėjimas. Palaikomojo gydymo metu yra svarbus bendradarbiavimas (angl. *compliance*), mokymas ir geras terapinis aljansas su pacientu ir jo šeima (Kupfer, 1993). Paciento ir jo šeimos paruošimas palaikomajam gydymui turi apimti šiuos esminius elementus: ligos eigos aptarimas, gydymo galimybės, vaistų veiksmingumas ir šalutiniai poveikiai, (kasdien) savęs vertinimo instrumentų naudojimas siekiant įvertinti nuotaikos pasikeitimus bei ankstyvus depresijos atkryčio ar pasikartojimo išpėjamuosius požymius, ilgalaikės perspektyvos ir numatoma gydymo pabaiga. Taip pat yra svarbu perspėti pacientą, kad, siekiant parinkti tinkamiausią gydymo metodą, gali būti išbandyti keli gydymo variantai.

Vizitų dažnis gali svyruoti nuo kasmėnesinių vizitų iki vizitų kas 3–6 mėn., jei paciento būklė stabilu. Vizitų metu atliekamas (trumpas) psichiatriinis įvertinimas ir bendros būklės stebėjimas (pvz., šalutinių poveikių, vaistų koncentracijos kraujyje). Jei paciento būklė nėra stabilu, reikia dažnesnių vizitų. Jei palaikomojo gydymo metu susergama kitomis ligomis, skirdamas gydymą gydytojas turi atsižvelgti į galimą vaistų tarpusavio sąveiką (5 lentelė). Pacientai ir/ar jų šeimos turi būti išmokyti, kad reikia informuoti gydantį gydytoją, jei vėl pasireikštų depresijos simptomai.

4.2. Palaikomojo gydymo fazės farmakoterapija

4.2.1. Veiksmingumo įrodymai

Farmakoterapijos, ypač antidepresantų ir ličio, veiksmingumas gydant pasikartojančią unipolinę depresiją yra labiausiai ištirtas. Šie vaistai daugelyje kontroliuojamų klinikinių tyrimų palaikomosios fazės metu yra veiksmingi atkryčių prevencijai (Solomon ir Bauer, 1993; AHCPR, 1993; AHCPR, 1999; Davis ir kt., 1999; Hirschfeld, 2001).

Pirmiausia pasirenkamas unipolinės depresijos gydymo būdas yra arba antidepresantas, kurio vartojant buvo pasiekta remisija ūminėje/tęstinėje fazėje, arba litis (NIMH *Consensus Development Conference*, 1985; AHCPR, 1993; Prien ir Kocsis, 1995; APA, 2000; Paykel, 2001). Tikėtinos priežastys, dėl ko antidepresantai dažniau pasirenkami už litį, yra tai, kad pacientai paprastai antidepresantais buvo gydomi ūminės ir tęstinės fazių metu ir teikia pirmenybę vaistams, kurių vartojant nereikia reguliaraus kraujo tyrimo. Pasirinkimui svarbiausią reikšmę turi paciento individualus atsakas ir antidepresantų

4 lentelė. Veiksniai, susiję su padidėjusia didžiosios depresijos pasikartojimo rizika

- trys ar daugiau didžiosios depresijos epizodų
- didelis pasikartojimų dažnis (pvz., du epizodai per 5 m.)
- paskutinis epizodas prieš metus
- liekamieji simptomai tęstinės gydymo fazės metu
- liekamieji subsindrominiai simptomai remisijos metu
- gretutinė distimija („dviguba depresija“)
- epizodų sunkumas (polinkis į savizudybę ir psichozės simptomai)
- ankstesnis epizodas ilgesnis
- atkrytis po vaistų vartojimo nutraukimo
- kartu pasireiškianti priklausomybė
- kartu pasireiškiantis nerimo sutrikimas
- šeimyninėje anamnezėje – sunki depresija pirmos eilės giminaičiams
- ligos pradžia iki 30 metų amžiaus
- amžius – 60–65 metai ir daugiau

ar ličio toleravimas (Schou, 1997). Pasirenkant palaikomąjį gydymą, taip pat turi būti atsižvelgiama į paciento teikiamą pirmenybę ir palaikomojo gydymo patirtį.

4.2.1.1. Antidepresantai

Dauguma pacientų antidepresantų vartoja ūminės ir tęstinės fazių metu. Siekiant išvengti depresijos pasikartojimo, rekomenduojama tęsti antidepresanto, kuris buvo veiksmingas ūminėje ir tęstinėje fazėje, vartojimą ta pačia doze ir palaikomojo gydymo fazės metu (*irodymų lygis B*) (Frank ir kt., 1993; Franchini et al., 1998; Geddes ir kt. sisteminė metaanalizė apžvalga, 2003).

Net lengvi ar vidutinio sunkumo šalutiniai poveikiai palaikomosios fazės metu gali pabloginti bendradarbiavimą su pacientu, taigi ir pasunkinti simptomus bei padidinti depresijos pasikartojimo tikimybę. Vaistų su silpnais šalutiniais poveikiais negu TCA vartojimas gali pagerinti pacientų bendradarbiavimą. „Nauji“ antidepresantai sukelia mažiau ilgalaikių šalutinių poveikių negu senesni tricikliai ar keturcikliai (Peretti ir kt., 2000; AHCPR, 1993, 1999; APA, 2000; Masand ir Gupta, 2002).

4.2.1.2. Litis

Ličio vartojimas pasikartojančios unipolinės depresijos palaikomajam gydymui yra plačiai pripažintas (*irodymų lygis A*) (Goodwin ir Jamison, 1990; Schou, 1997; Dunner, 1998; Coppen, 2000; Paykel, 2001; Fawcett, 2003). Dvi metaanalizės įrodė, kad litis yra veiksmingesnis už placebą unipolinės depresijos pasikartojimo profilaktikai (Souza ir Goodwin, 1991; Burgess ir kt., 2003), bet tik vienoje iš jų rezultatai buvo statistiškai reikšmingi (Souza ir Goodwin, 1991). Kaip rodo per paskutinį dešimtmetį sukaupti retrospektyviųjų ir perspektyviųjų tyrimų duomenys, ilgalaikė profilaktika ličiu gali sumažinti suicidų riziką ir net normalizuoti padidėjusį mirtinumą (*irodymų lygis C*) (Coppen ir kt., 1990; Müller-Oerlinghausen, 1992, 1994; Tondo ir kt., 1997; Schou, 2000; Tondo ir kt., 2001; Coryell ir kt., 2001; Goodwin ir kt., 2003).

Paprastai palaikomojo gydymo fazėje rekomenduojama palaikyti ličio koncentraciją serume nuo 0,5 iki 0,8 mmol/L (mEq/L), matuojant 12 val. po paskutinės ličio dozės (Schou, 1989). Pacientams iki 60 metų amžiaus ši rekomenduojama koncentracija serume pasiekama vartojant vaisto 12–30 mmol

Gydymo rekomendacijos

5 lentelė. Sąveika su kartu vartojamais vaistais

Vaistai	Sąveika
TCA	
α_1 adrenoreceptorių antagonistai (<i>prazosine</i>)	Padidėjusi AKS sumažėjimo rizika
Anestetikai/raumenų relaksantai (<i>halothane, pancuronium, gallamine</i>)	Padidėjusi aritmijų rizika
Antacidai, adsorbentai	Galbūt mažina antidepresantų kiekį kraujyje
Antiaritminiai (<i>chinine, lidocaine, disopyramide, procainamide, propafenone</i>)	Pailgėja intrakardialinio laidumo laikas, sumažėja miokardo kontrakcija iki nepakankamumo
Antikoagulantai (<i>warfarin</i> , galbūt <i>phenprocoumon</i>)	Padidėjęs antikoaguliacinis poveikis su ilgesniu kraujavimo laiku
Kontraceptikai	Daugiau TCA šalutinių poveikių, pastebėtas mažesnis TCA kiekis kraujo plazmoje ir dėl to gali būti mažesnis antidepresantų veiksmingumas
Geriamieji vaistai nuo diabeto	Padidėjęs vaistų kiekis kraujo plazmoje ir dėl to ryškesnis cukraus kiekį mažinantis poveikis
Vaistai nuo grybelio (<i>fluconazole, ketoconazole</i>)	Didėja TCA kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
β blokatoriai	Didesnis AKS mažėjimas, padidėjęs propranololio ir TCA kiekis kraujo plazmoje, todėl ryškesni jų šalutiniai poveikiai; propranololis gali pasunkinti ar indukuoti depresiją
Kalcio antagonistai (<i>diltiazem, verapamil</i>)	Didina, pvz., imipramino kiekį kraujo plazmoje, dėl to daugiau šalutinių poveikių
<i>Carbamazepine</i>	TCA kiekio sumažėjimo rizika plazmoje dėl fermentų (CYP) indukcijos
<i>Cimetidine</i>	Didėja TCA kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
<i>Cisapride</i>	Didėja antidepresantų kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
Diuretikai	Padidėjusi AKS sumažėjimo rizika
Insulinas	Galbūt padidėja insulino poveikis
Nikotinas, rūkymas	Galimas TCA kiekio sumažėjimas plazmoje
<i>Omeprazole</i>	Galimas TCA kiekio padidėjimas plazmoje su daugiau šalutinių poveikių
<i>Rifampicine</i>	Mažėja TCA kiekis plazmoje, todėl galimas antidepresinio poveikio sumažėjimas
SSRI	TCA kiekio padidėjimo rizika plazmoje dėl fermentų (CYP) slopinimo
SSRI	
Antiaritminiai (<i>propafenone, flecainide</i>)	Slopina metabolizmą, potencialiai didindami antiaritmikų kiekį kraujo plazmoje
Antikoagulantai (<i>phenprocoumon, warfarin</i>)	<i>Fluvoxamine</i> gali padidinti varfarino kiekį. Gali padidinti kraujavimą
Geriamieji vaistai nuo diabeto	Gali padidinti vaistų nuo diabeto cukraus kiekį mažinantį poveikį kraujyje
Antihistaminikai (<i>terfenadine, astemizole</i>)	Ilgina intrakardialinio laidumo laiką ir aritmijas
β blokatoriai	Slopina paroksetino metabolizmą, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo plazmoje, o kartu ir šalutiniai poveikiai
<i>Carbamazepine</i>	<i>Carbamazepine</i> kiekio padidėjimo kraujo plazmoje rizika
<i>Cimetidine</i>	Slopina paroksetino metabolizmą, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo plazmoje, o kartu ir šalutiniai poveikiai
<i>Cisapride</i>	Didėja antidepresantų kiekis kraujo plazmoje ir dėl to daugiau šalutinių poveikių
<i>Digitoxine</i>	Gali mažėti digitoksino kiekis plazmoje, o kartu ir jo poveikis
Imunosupresantai	<i>Fluvoxamine</i> ir <i>fluoxetine</i> didina imunosupresantų kiekį kraujo plazmoje
<i>Theophyllin, coffein</i>	<i>Fluvoxamine</i> slopina teofilino metabolizmą, todėl didėja teofilino šalutiniai poveikiai
<i>Tramadole</i>	Centrinio serotonino sindromo rizika
Venlafaxine	
β blokatoriai	Slopinamas β blokatorių metabolizmas, todėl potencialiai didėja šių vaistų kiekis kraujo plazmoje, o kartu ir jų šalutiniai poveikiai
<i>Carbamazepine</i>	<i>Venlafaxine</i> kiekio sumažėjimo kraujo plazmoje rizika dėl fermentų (CYP) indukcijos
SSRI	Dėl sumažėjusio metabolizmo gali padidėti venlafaksino kiekis kraujo plazmoje
<i>Tramadole</i>	Centrinio serotonino sindromo rizika
MAO inhibitoriai	
Serotoninerginiai vaistai (ypač SSRI)	Poveikių potenciacija ir centrinio serotonino sindromo rizika
Simpatomimetiniai vaistai (adrenalinas ir kiti katecholaminai, efedrinas)	Hipertenzinės krizės rizika

per parą (azijiečiams – apie 10–20 mmol), o vyresniems pacientams – nuo 6 iki 12 mmol/p. (taip pat žr. Birch ir kt., 1993). Nėra jokio veiksmingumo skirtumo, ar litis vartojamas viena, ar du kartus per parą. Kai kurie pacientai vienkartinę ličio vartojimą ilgalaikio gydymo metu pripažįsta kaip patogesnę ir sukelti mažiau šalutinių poveikių. Geriau yra toleruojamos lėtai atsipalaiduojančios ličio formos.

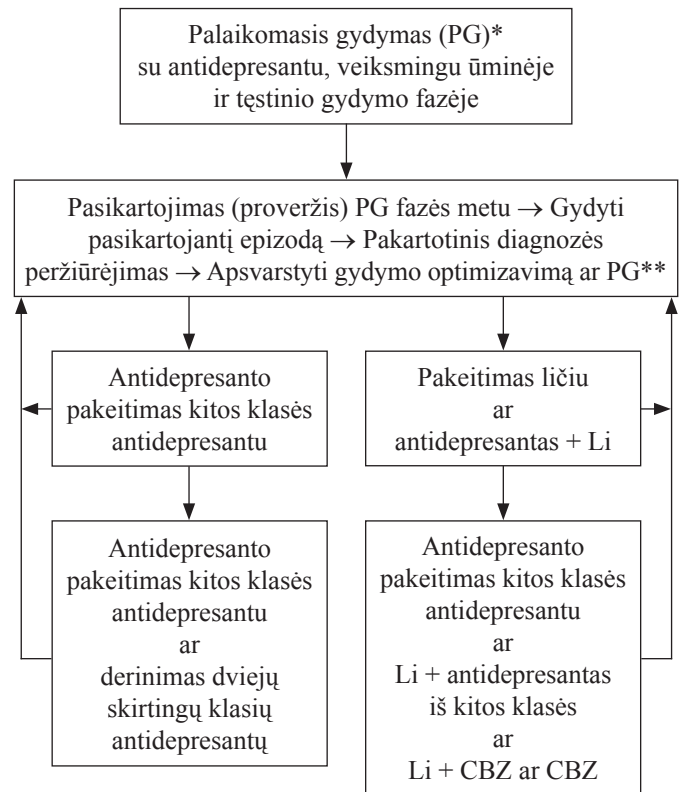
Palaikomojo gydymo ličiu pranašumas yra ilgalaikė visame pasaulyje sukaupta gydymo šiuo medikamentu patirtis. Daugelyje šalių ilgiau kaip 30 metų veikia ir yra pripažintos specializuotos ličio klinikos, kuriose gydomi afektiniais sutrikimais sergantys pacientai ir ilgą laiką vertinami gydymo ličiu šalutiniai poveikiai (Schou, 1997). Šalutiniai ličio poveikiai paprastai priklauso nuo dozės ir dažnai jų gali būti išvengta arba jie gali būti susilpninti kiek sumažinus dozę (APA, 1994b). Galimi šie šalutiniai poveikiai: rankų tremoras (sumažinamas skiriant β blokatorių), struma ir hipotiroidizmas (jam neutralizuoti ir pasiekti eutirozinę būklę papildomai skiriamas L-tiroksinas (L-T₄)), sumažėjęs inkstų sugebėjimas koncentruoti šlapimą ir dėl to atsirandanti poliurija ir/ar polidipsija (atkreipti dėmesį į dehidrataciją, galima sumažinti dozę), svorio augimas (tam reikia saikingos dietos ir fizinių pratimų), virškinamojo trakto sutrikimų, tokių kaip pykinimas, dispepsija, laisvi viduriai (problemos išsprendžiamos vartojant ličio valgio metu, keičiant ličio preparatą ar mažinant dozę) ir kai kuriais atvejais atminties pablogėjimas bei mąstymo sulėtėjimas (išsprendžiama mažinant dozę) (Birch ir kt., 1993; APA, 1994b). Mažam procentui ilgiau negu metus ličiu gydytų pacientų gali padidėti kreatinino koncentracija. Tačiau, jei pacientai gydomi ličiu 15 ar daugiau metų, labiau tikėtinas tiek glomerulų, tiek inkstų kanalėlių funkcijos sutrikimas (Bendz ir kt., 1994).

Ilgą laiką gydant ličiu, rekomenduojama reguliariai tirti ličio kiekį serume (nuo 3 iki 5 kartų per metus ir dažniau, jei to reikia dėl klinikinės būklės, pvz., ankstyvose gydymo stadijose, vyresniems pacientams arba pasikeitusi klinicinei būklei), skydliaukės funkciją (pvz., skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) lygį) ir inkstų funkciją (kreatinina) (vieną ar du kartus per metus) (Birch ir kt., 1993; APA, 1994b; Schou, 1997; Kleiner ir kt., 1999). Ličio koncentracijos matavimo tikslas yra įsitikinti, kad nustatoma arba pakankamai didelė ličio koncentracija, arba ji yra sumažėjusi ir reikia laiku imtis priemonių ličio koncentracijai normalizuoti. Taip pat yra svarbu pacientus ir jų šeimas išmokyti atpažinti išpėjamuosius intoksikacijos ličiu požymius.

Santykiškai mažai tyrimų lygina skirtingus vaistus, skiriamus pasikartojančios unipolinės depresijos palaikomajam gydymui (Solomon ir Bauer, 1993). Litį su kitais antidepresantais lyginusių tyrimų metaanalizė neparodė įtikinamo ličio pranašumo unipolinės ligos profilaktikai (Souza ir Goodwin, 1991). Tačiau karbamazepino veiksmingumo unipolinės depresijos profilaktikai įrodymai yra riboti, rezultatai rekomenduoja skirti karbamazepiną kaip alternatyvų gydymą pacientams, kurie netoleruoja ar kuriems neveiksmingas gydymas ličiu ar antidepresantais (*įrodymų lygis C*) (4 pav.).

4.2.2. Simptominių pablogėjimo ir pasikartojimo gydymas

Trumpi, lengvi depresijos simptomai dažnai pasireiškia palaikomojo gydymo metu. Šie simptomai, priešingai negu pasikartojimas, nereikalauja specialių intervencijų ar pakeis-



Santrumpos: CBZ = karbamazepinas, PG = palaikomasis gydymas, Li = litis

* Palaikomoji elektrokonvulsinė terapija (EKT) pasirinktina pacientams, kuriems buvo atsakas į gydymą EKT ūminėje gydymo fazėje ar kuriems nebuvo veiksmingas gydymas skiriant dviejų ar daugiau vaistų palaikomojo gydymo metu

** Galima apsvarstyti papildomo psichoterapijos kurso paskyrimą

4 pav. Terapijos parinkimo schema didžiojo depresinio sutrikimo palaikomojo gydymo metu

ti palaikomojo gydymo planą. Gali būti naudingas psichiatro skiriamas dozės pakeitimas, nuraminimas ir trumpalaikis nerimo ir/ar nemigos gydymas benzodiazepiniais ar hipnotikais arba papildomas psichoterapijos kursas, padedantis susidoroti su specifiniais psichosocialiniais stresoriais (Rush, 1999).

Per ligos pasikartojimo prodrominę fazę daugeliui pacientų pasireiškia tam tikras iš anksto numatomas simptomų šablonas. Kai depresijos epizodas pasikartoja nepaisant palaikomojo gydymo („proveržio“ epizodas), gydytojas susiduria su dideliu iššūkiu. Ankstyva intervencija gali sutrumpinti epizodą (Kupfer ir kt., 1989). Pasikartojimo „diferencinė diagnostika“ reikalinga įvertinant slaptą piktnaudžiavimą psichoaktyviomis medžiagomis, slaptas somatinės ligas (pvz., skydliaukės disfunkcija), vaistų nevartojimą ar nereguliarų vartojimą ir nepageidaujamas gyvenimo įvykius (Rush, 1999). Jei depresijos epizodas pasikartoja vartojant nuotaikos stabilizatorių ar antidepresanto, gali padėti gydymo optimizavimas (pvz., gydant ličiu padidinti vaisto koncentraciją serume iki viršutinės terapinio lygio ribos, jei sumažėjusi skydliaukės funkcija, – pridėti skydliaukės hormonų bei skirti papildomų psichoterapinių intervencijų ir konsultacijų). Jei paciento būklė nepagerėja optimizavus gydymą, po tęstinio gydymo reikia skirti adekvatų ūminės fazės gydymą (žr. aukščiau).

4.2.3. Palaikomojo gydymo pasirinkimas gydant profilaktikai atsparią depresiją

Vis stiprėja supratimas, kad didelei daliai afektiniais sutrikimais sergančių pacientų profilaktinis gydymas vykdomas netinkamai. Pacientų, kuriems profilaktinio gydymo standartiniais preparatais (ličiu ar antidepresantais) metu liga pasikartojė, gydymas yra viena iš didžiausių svarstomų problemų gydant šiuos sutrikimus. Tačiau iš klinikinių tyrimų yra gauta maža duomenų, kurie galėtų būti nuorodos gydytojams, gydantiems nuo šių sutrikimų kenčiančius pacientus (Bauer ir Helmchen, 2000). 4 pav. algoritme pateikti kai kurie didžiajai depresijai sergančių pacientų palaikomojo gydymo pasirinkimo variantai. Galimi gydymo pasirinkimai apima antidepresantų ir ličio derinimą, ličio ir karbamazepino derinimą, dviejų antidepresantų ir EKT derinimą (*įrodymų lygis D*).

4.3. Palaikomojo gydymo trukmė ir nutraukimas

Yra sunku numatyti optimalų ilgalaikio gydymo nutraukimo laiką. Atlikus 5 metus trukusį kontroliuojamą klinikinį tyrimą, gauti svarūs įrodymai, kad didžiausią naudą iš ilgalaikio profilaktinio gydymo gauna tie pacientai, kurie vartojo visą vaisto dozę bent 5 metus (*įrodymų lygis B*) (Kupfer ir kt., 1992). Kai kuriems pacientams palaikomojo gydymo reikia ilgą laiką (pvz., dešimtmečio), o kai kuriems – neribotą laiką (Rush ir Kupfer, 2001). 3 metų profilaktinis gydymas paprastai skiriamas pacientams, kuriems ligos pasikartojimas įvyko nepraėjus 5 metams nuo ankstesnio ar kuriems buvo sunku pasiekti remisiją. Ilgesnis negu 5 metų ar neterminuotas palaikomasis gydymas rekomenduojamas pacientams, kuriems yra didesnė rizika, taip pat tiems, kuriems po 2 ar 3 bandymų nutraukti vaistų vartojimą per 1 metus išsivystė kitas depresijos epizodas. Klinikinėje praktikoje antidepresantų vartojimas po palaikomojo gydymo visada turi būti mažinamas lėtai, per 4–6 mėn., tai leidžia anksti atpažinti įspėjamuosius pasikartojimo simptomus ir sumažinti nutraukimo sindromo riziką. Yra gauta pranešimų apie nutraukimo simptomus po bet kurios antidepresantų grupės vaistų vartojimo nutraukimo. Jie paprastai yra lengvi ir trunka trumpai, bet vis dėlto pacientui gali sukelti diskomfortą. Nutraukus SSRI ir SNRI nutraukimo simptomų pasireiškimo rizika yra didelė ir jie pasireiškia anksti, tai: galvos svaigimas, ataksija, virškinamojo trakto sutrikimai ir panašūs į gripą simptomai, taip pat miego sutrikimai (Viguera ir kt., 1998). Nutraukus ličio vartojimą, padidėja depresijos pasikartojimo rizika. Iš karto po ličio vartojimo nutraukimo yra didelė manijos ar depresijos epizodo rizika (Cavanagh ir kt., 2004), be to, tęsiasi debatai, ar unipoline depresija sergantiems pacientams vaistų vartojimo nutraukimas nesumažina jų veiksmingumo (žr. taip pat MacQueen ir Joffe, 2004). Specifinis nutraukimo sindromas iki šiol nėra tiksliai aprašytas (Schou, 1998).

Per nutraukimo periodą pacientas turi būti atidžiai stebimas. Siekiant išsiaiškinti, kuriems pacientams tikėtinas pasikartojimas nutraukus vaistų vartojimą, reikia stebėti bent 6 mėnesius (ir dar 6 mėnesius tuos, kam atrodo esanti didelė pasikartojimo rizika; Rush ir Kupfer, 2001). Nepaisant, kiek ilgai buvo tęstas palaikomasis gydymas, jį nutraukus, pacientui turi būti išaiškinta pasikartojimo rizika ir ankstyvi įspėjamieji požymiai.

4.4. Unipolinės depresijos pasikeitimas bipoliniu sutrikimu

Diagnozės pakeitimas bėgant laikui iš unipolinės depresijos

į bipolinį sutrikimą yra aprašomas 10–20 proc. pacientų (Angst ir kt., 1978; Akiskal ir kt., 1995; Solomon ir kt., 1997). Antidepresantai, ypač tricikliai, gali pagreitinti manijos išsivystymą kai kuriems pacientams, kurių depresija atrodo kaip unipolinė (Altshuler ir kt., 1995; Parker ir Parker, 2003). Jei perėjimas į maniją pastebimas unipolinės depresijos palaikomojo gydymo fazėje, reikia greitai mažinti antidepresantų vartojimą ir skirti reikalingą manijos epizodui gydymą (daugiau apie manijos gydymą žr. WFSBP bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijas).

4.5. Psichoterapija

Šios rekomendacijos fokusuojasi į biologinį (somatinį) gydymą; taigi apie psichoterapiją vieną ar kartu su farmakoterapiją bus minima trumpai ir nėra pateikiama įrodymų patikimumo lygio. Vietoj to yra pateikiami literatūros šaltiniai, kuriais galima naudotis gilinantis šiais gydymo klausimais.

Palaikomoji psichoterapija, kaip vienintelis gydymo metodas išvengti depresijos pasikartojimo, kai nėra pakankamai tyrimų duomenų, nėra rekomenduojamas kaip pirmiausia pasirenkamas gydymo metodas, išskyrus atvejus, kai pacientai nenori ar negali vartoti medikamentų dėl tam tikrų priežasčių (pvz., nėštumo) (AHCPR, 1993). Tačiau kai kuriems pacientams tai yra pasirinktinis gydymas. Yra preliminarių duomenų, kad pasikartojimui išvengti gali būti veiksminga kognityvinė elgesio terapija (KET) (Teasdale ir kt., 2000; Jarrett ir kt., 2001; Vos ir kt., 2004), įskaitant pacientus, kurie buvo sėkmingai gydyti antidepresantais (Fava ir kt., 1998). Yra įrodymų, kad KET gali būti naudinga sergantiems pasikartojančia depresija pacientams (Fava ir kt., 1998; Paykel ir kt., 1999). Taip pat gali būti siūloma palaikomoji tarpasmeninė terapija (angl. *Maintenance interpersonal psychotherapy*, IPT-M) (Frank ir kt., 2000; Browne ir kt., 2002). Be to, alternatyvų lėtinės depresijos palaikomąjį gydymą gali pasiūlyti psichoterapinė sisteminė kognityvinė–elgesio analizė (angl. *cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy*, CBASP) (Klein ir kt., 2004).

5. LĒTINIŲ DEPRESINIŲ SUTRIKIMŲ GYDYMAS

Sergantieji lėtiniais depresiniais sutrikimais dažniausiai gydomi nepakankamai, blogėja jų socialinis funkcionavimas. Daugelis sergančiųjų lėtine depresija negydomi/ar gydomi nepakankamai (Keller M.B. ir kt., 1995).

5.1. Distimija

Pagal TLK-10, distimija – tai nuolatinė bloga nuotaika, kurios atskirų epizodų sunkumas ir trukmė neatitinka pasikartojančio depresinio sutrikimo (WHO, 1991). Pagal DSM-IV, distimija – tai lėtinis, mažiausiai dvejus metus trunkantis lengvos depresijos sindromas (APA, 1994). Daugeliui sergančiųjų distimija nustatoma ir didysis depresinis sutrikimas („dvejojama“ depresija). Šiems pacientams, palyginti su sergančiais tik didžiąja depresija, tikimybė visiškai pasveikti yra mažesnė (APA, 2000). Tačiau, gydant „dvejojama“ depresiją didžiosios depresijos laikotarpiu, pastebimas ir distimijos simptomų susilpnėjimas (Akiskal, 1994; Kocsis, 2003).

Distimija yra palyginti paplitęs sutrikimas – pasaulinių tyrimų duomenimis, paplitimas – 2,1 proc. (Wittchen, 2000; Waraich ir kt., 2004), o tikimybė susirgti gyvenimo laikotarpiu nuo 3,1 proc. (Weissman ir kt., 1988) iki 6,4 proc. (Kessler ir kt., 1994). Epidemiologinių tyrimų duomenimis, distimija dažnai

pasireiškia kartu (75 proc.) su kitais psichikos sutrikimais, pvz., didžiąja depresija, nerimo, priklausomybių sutrikimais (Klein ir Santiago, 2003). Distimija, subklinikinė ir mažąja depresija dažnai serga vyresnio amžiaus žmonės (Murphy ir kt., 2002).

5.2. Distimijos gydymas

Trūksta kontroliuojamų tyrimų, įvertinančių distimijos gydymą antidepresantais. Išsamios apžvalgos duomenimis, veiksmingi įvairūs antidepresantai (A lygis) (*World Psychiatric Association Dysthymia Working Group*, 1995). Nauja 15-os atsitiktinės atrankos kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenų metaanalizė nustatė, kad įvairūs vaistai (daugiausia antidepresantai, pvz., TCA, SSRI ir MAOI, yra veiksmingesni, palyginti su placebo. Atskirų vaistų grupių veiksmingumas nesiskyrė (De Lima ir Moncrieff, 2000; De Lima ir Hotopf, 2003). Tyrimų metu nenustatyta tinkamiausia distimijos gydymo trukmė, tačiau rekomenduojama gydyti antidepresantais mažiausiai 2–3 m. (kaip ir didžiąją depresiją). SSRI ir kiti naujesni antidepresantai, palyginti su senesniais, pvz., TCA, yra geriau toleruojami bei sukelia mažiau šalutinių poveikių. Jie yra pirmos eilės vaistai distimiją gydant ilgą laiką (A lygis). Antipsichozinio vaisto amisulprido veiksmingumas panašus į paroksetino (SSRI) (Rocca ir kt., 2002) ir didesnis, palyginti su sertralinu (SSRI) (Montgomery, 2002). Distimijai gydyti skiriamos panašios antidepresantų dozės, kaip ir gydant ūminį didžiosios depresijos epizodą.

Mažiau duomenų apie antidepresantų veiksmingumą gydant vyresnio amžiaus distimiją sergančius pacientus. Vieno naujausių tyrimų duomenimis, fluoksetinas nepasižymi ypatingu veiksmingumu, palyginti su placebo. Būtinai tolesni tyrimai (Devanand ir kt., 2005). 12 sav. trukmės, atviro tyrimo metu nustatytas didelis atsako rodiklis gydant venlafaksinu, nors tik 18-a iš 23-jų tiriamųjų tyrime dalyvavo iki galo (Devanand ir kt., 2004).

6. DEPRESIJOS GYDYMAS YPATINGAIS ATVEJAIS

Būtina atkreipti dėmesį į ypatingus atvejus. Tai:

- depresija, pasireiškianti kartu su kitais psichikos sutrikimais, pvz., nerimo sutrikimais, priklausomybėmis (ar piktnaudžiavimu) nuo įvairių medžiagų;
- vaikų ir paauglių depresija;
- depresija, pasireiškianti vyresnio amžiaus žmonėms;
- depresija, pasireiškianti dėl somatinių ir/ar neurologinių sutrikimų;
- depresija, pasireiškianti nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiu.

Parentant gydymą reikia konsultuotis su psichiatru (žr. WFSBP rekomendacijas, Bauer ir kt., 2002).

6.1. Depresija, pasireiškianti kartu su kitais psichikos sutrikimais

6.1.1. Depresija, pasireiškianti kartu su nerimo sutrikimais

Apie 30 proc. sergančiųjų unipoline depresija papildomai nustatomi nerimo sutrikimai, pvz., panikos ar potrauminio streso sutrikimas (Wittchen ir kt., 1999). Šie pacientai veiksmingai gydomi SSRI, dvejopo poveikio antidepresantais (Fawcett ir Barkin, 1998; Rudolph ir kt., 1998), TCA ir MAO inhibitoriais. Rekomenduojama: skirti mažą pradinę dozę, pvz., fluok-

setino – 5 mg/p., paroksetino – 10 mg/p.; dozę didinti palaipsniui iki reikiamos terapinės ar šalutinių poveikių išsivystymo. Gydant nerimo sutrikimus, pasireiškiančius kartu su depresija, veiksminga kognityvinė elgesio terapija. Anksiolitikų skiriama tik kelių pirmų dienų laikotarpiu, kai nerimas yra stiprus.

6.1.2. Depresija, pasireiškianti kartu su piktnaudžiavimu ar priklausomybe nuo įvairių medžiagų

Labai dažnai depresija pasireiškia kartu su piktnaudžiavimu ar priklausomybe nuo įvairių priklausomybes sukeliančių medžiagų. Maždaug 30–60 proc. pacientų, sergančių „piktnaudžiavimu ar priklausomybe“, pastebimi nuotaikos ir nerimo sutrikimai. Maždaug trečdaliui pacientų, sergančių nuotaikos sutrikimais, nustatomi „piktnaudžiavimo ar priklausomybės“ epizodai (Regier ir kt., 1993; Scott ir kt., 1998). Jei pirminiai yra nuotaikos sutrikimai, ypač svarbu gydyti abu sutrikimus, nes „piktnaudžiavimas“ pablogina paciento bendradarbiavimą ir gydymo veiksmingumą. Kai kada „piktnaudžiavimo“ gydymas gali susilpninti depresijos simptomus. Būtina žinoti apie galimą antidepresantų ir priklausomybę sukeliančių medžiagų, pvz., metadono, sąveiką, nes gali išsivystyti kvėpavimo nepakankamumas, sedacija.

Jei pirminis yra piktnaudžiavimas įvairiomis priklausomybę sukeliančiomis medžiagomis, nuotaikos sutrikimai išsivysto tik intoksikacijos ir nutraukimo laikotarpiais. Jei pirminė yra depresija, jos simptomai pasireiškia prieš pradedant „piktnaudžiavimu“ ir gali išlikti neįvykstant priklausomybę sukeliančių medžiagų (APA, 1994). Šiems pacientams antidepresantų reikia skirti atsargiai, nes didesnė nepageidaujama poveikių tikimybė. Veiksminga kognityvinė psichoterapija (Scott ir kt., 1998).

6.2. Depresijos, pasireiškiančios vyresnio amžiaus žmonėms, gydymas

Tarp vyresnio amžiaus žmonių didžioji depresija paplitusi daugiau nei buvo manyta. Jei šis sutrikimas neatpažintas ir negdomas, jo prognozė bloga (Cole ir kt., 1999; Katona, 2000; Steffens ir kt., 2000; Whyte ir kt., 2004). Vyresnio amžiaus pacientus, sergančius didžiąja depresija, sunku veiksmingai ir saugiai gydyti, nes:

- amžiaus sukelti fiziologiniai pokyčiai sukelia kliniškai reikšmingus vaistų metabolizmo ir farmakokinetikos pokyčius (Rabheru, 2004);
- dažniau tenka gydyti kartu pasireiškiančias ligas, o tai didina farmakodinaminės ir farmakokinetinės vaistų sąveikų tikimybę (Preskorn, 1993; Dunner, 2003).

Stokojama duomenų apie vyresnių pacientų gydymą antidepresantais, ypač labai senų (>75 m. amžiaus) ir tų, kuriems kartu pasireiškia reikšmingi somatiniai ir/ar neurologiniai sutrikimai ir/ar demencija (Flint, 1998; Roose ir Suthers, 1998; Roose ir kt., 2004). Sistemines apžvalgos duomenimis, TCA, SSRI ir mirtazapinas yra veiksmingesni, palyginti su placebo, gydant vyresnius nei 55 m. amžiaus pacientus (Taylor ir Doraiswamy, 2004). Trijų metaanalizių duomenimis, skirtingų antidepresantų grupių veiksmingumas ir toleravimas, gydant vyresnius (pacientų amžius >55 m. ar >60 m.) depresiuojamus pacientus, reikšmingai nesiskiria (Mittmann ir kt., 1997; McCusker ir kt., 1998; Gerson ir kt., 1999). Sistemingiausiai ištirtas antidepresantas, gydant pagyvenusius pacientus, yra norriptilinas (TCA) (A lygis) (Flint, 1998; Roose ir Suthers, 1998; Reynolds ir kt., 2001).

Klinikinių tyrimų metu įvertintas SSRI, pvz., sertralino, paroksetino ir fluoksetino, veiksmingumas ir saugumas gydant vyresnius depresiškus pacientus (A lygis) (Dunner ir kt., 1992; Tollefson ir kt., 1995; Roose ir Suthers, 1998; Mulsant ir kt., 1998; Bondareff ir kt., 2000; Muijsers ir kt., 2002). Lyginamųjų dvigubai aklų klinikinių tyrimų duomenimis, veiksmingi yra venlafaksinas ir reboksetinas (Katona ir kt., 1999; Staab ir Evans, 2000) (B lygis). Metaanalizės duomenimis, gydant geriatrinius pacientus veiksmingas moklobemidas (A lygis) (Angst ir Stabl, 1992).

Vyresnio amžiaus pacientų atsakas į gydymą antidepresantais gali būti lėtesnis. Tačiau tai tinka tik „senesniems“ antidepresantams (Katona, 1994), o skiriant SSRI atsako laikas nesiskiria (Sackeim ir kt., 2005).

Manoma, kad vyresniems pacientams tęstinio gydymo laikotarpiu būdingas didesnis atkryčio rodiklis (Reynolds ir kt., 1996). Yra įrodymų, kad šiems pacientams gali būti veiksminga aktyvi tęstinio gydymo fazė. Placebu kontroliuoto tyrimo metu vartotas SSRI citalopramas (Klysner ir kt., 2002) (D lygmuo).

Užkertant kelią pasikartojimams, palaikomajam gydymui veiksmingesni, palyginti su placebo: dotiepinas (*Old age depression interest group*, 1993), fenelzinas (Georgotas ir kt., 1989), citalopramas (Klysner ir kt., 2002), litis (skiriant papildomai prie antidepresantų) (Wilkinson ir kt., 2003) (B lygmuo).

Vyresniems pacientams ypač pavojingi vaistų sukelti šalutiniai poveikiai, susiję su širdies ir kraujagyslių sistema. Gydant depresiškus pacientus, sergančius išemine širdies liga (daugelis buvo >60 m. amžiaus), nustatytas vienodas paroksetino ir nortriptilino veiksmingumas, tačiau nortriptilino grupėje pastebėta reikšmingai daugiau sunkių šalutinių poveikių, susijusių su širdies veikla (Roose ir kt., 1998). Vyresnio amžiaus žmonėms svarbūs ir anticholinerginiai šalutiniai poveikiai, pvz., kognityvinių procesų pablogėjimas, vidurių užkietėjimas, šlapimo susilaikymas (3 lentelė). Skirtingų antidepresantų veiksmingumas vienodas, todėl jų pasirinkimą nulemia jiems būdingi šalutiniai poveikiai. Kadangi vyresni žmonės jautresni vaistų šalutiniams poveikiams, pvz., širdies ir kraujagyslių sistemos, anticholinerginiams, jiems dažniau išsivysto ortostatinė hipotenzija, todėl pirmenybė suteikiama SSRI ir kitiems/naujesniems antidepresantams, o ne TCA (A lygmuo) (Katona, 2000; Wilson ir Mottram, 2004). Rekomenduojama vyresnio amžiaus pacientus pradėti gydyti mažesnėmis dozėmis ir jas titruoti. Vyresnių pacientų kraujo plazmoje susidaro didesnė vaisto koncentracija (Anderson ir kt., 2000; APA, 2000). Skiriamo vaisto dozės reikia parinkti atsargiai, ypač jei sutrikusi inkstų ar kepenų veikla. Vėlyvo amžiaus depresijų gydymo rekomendacijos (pirminėje sveikatos priežiūroje) nurodytos Baldwin ir kt., 2003.

Vyresnio amžiaus distimija sergančių pacientų gydymas aprašytas 5.2.

6.3. Rezistentiška gydymui depresija

Nėra visuotinai priimto „rezistentiškumo gydymui“ apibrėžimo. Labiausiai tikėtinas rezistentiškumas gydymui, jeigu įvertinimui naudojant patvirtintas psichometrinės skales, yra nesėkmingi bent du bandymai (trukmė nuo 4 iki 6 sav.) gydyti skirtingomis vaistų grupėmis (dozės turi atitikti 150 mg TCA). Ši būklė ypač sunki, todėl rekomenduojama pacientą nusiųsti pas specialistą tinkamiausiam gydymui parinkti (žr. 2.1.8.; papildomai skiriama psichoterapija/ar sunkiais atvejais – elektro-

konvulsinė terapija, EKT).

6.3.1. Rezistentiška gydymui depresija, pasireiškianti vyresnio amžiaus pacientams

Net trečdaliui vyresnio amžiaus depresiškų pacientų nustatoma rezistentiška gydymui didžioji depresija. Rezistentiškumo gydymui išsivystymui dažnai daro įtaką: nenustatyti kartu pasireiškiantys somatiniai ir/ar neurologiniai bei psichikos sutrikimai; klaidinga diagnozė. Tikslų atsako į antidepresantus įvertinimą šio amžiaus grupėje sunkina atipiniai depresijos simptomai, pvz., somatiniai ir kognityviniai; kartu pasireiškiantys somatiniai ir/ar neurologiniai sutrikimai (galintys būti depresijos simptomų priežastimi) (Mulsant ir Pollock, 1998; Katona, 2000). Pradedant gydyti reikia peržiūrėti diagnozę ir parinkti tinkamiausią gydymą, pvz., vieną vaistą pakeisti kitu, skirti vaistų derinius ar EKT.

Manoma, kad gydant depresiją vyresnio amžiaus pacientams, veiksminga papildomai paskirti ličio, nors duomenų apie tai mažai (C lygmuo) (Kushnir, 1986; Katona ir Finch, 1991; Zimmer ir kt., 1991; Uehlinger ir kt., 1995). Abejojama dėl ličio skyrimo vyresniems pacientams dėl mažesnio klirenso ir galimos sąveikos su kitais vaistais (Sproule ir kt., 2000). Būtina reguliariai tirti pacientą, nustatyti ličio kiekį serume (rekomenduojama nuo 0,4 iki 0,8 mmol/L (mEq/L)). Tai padidina saugaus gydymo tikimybę daugeliui vyresnio amžiaus pacientų (Katona ir Finch, 1991).

6.4. Depresijos, pasireiškiančios vaikams ir paaugliams, gydymas

Daugelis pacientų išgyveno pirmą didžiosios depresijos epizodą ankstyvoje vaikystėje, iki lytinio subrendimo ar paauglystėje (Birmaher ir kt., 1998). Ankstyva didžioji depresija panaši į suaugusiųjų, tačiau jai būdingas didelis atkryčių rodiklis. Rekomenduojama pacientus nusiųsti pas psichiatrą.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas gydymas antidepresantais. Ypač patariama jais gydyti sunkią depresiją ir psichozę (Birmaher ir kt., 1998). Beveik nė vieno dvigubai aklo kontroliuojamo tyrimo metu nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp TCA ir placebo veiksmingumo. Be to, netikslinga gydyti vaikus ir paauglius TCA (ypač dezipraminu ir imipraminu) dėl didelio mirtingumo perdozavus; staigios ir nepaaiškinamos mirties (galbūt susijusios su širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimais; Wilens ir kt., 1996) tikimybės; galimybės gydyti saugesniais vaistais (Geller ir kt., 1999). SSRI yra veiksmingesni, palyginti su placebo, gydant vaikus ir paauglius (B lygmuo) (fluoksetinas, Emslie ir kt., 1997; paroksetinas, Keller ir kt., 2001). Nėra atsitiktinės atrankos kontroliuojamų „naujesnių“ antidepresantų veiksmingumo tyrimų. Teikia vilčių mažų atvirų tyrimų duomenys apie venlafaksiną (Mandoki ir kt., 1997) ir nefazodoną (Goodnick ir kt., 2000) (D lygmuo). Galima pagalvoti apie EKT skyrimą gydant ūmines suicidines būkles, depresiją su psichozės simptomais ar rezistentišką gydymui depresiją (Thorpe ir kt., 2001).

Dalis autorių, remdamiesi oficialiais JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) (2005 m.) ir Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA) (2005 m.) pranešimais, teigia, kad gydant vaikus SSRI (ypač paroksetinu; duomenys apie citalopramą ir sertralina – prieštaringi) ir naujesniais antidepresantais, pvz., venlafaksinu, padidėja suicidinio elgesio (suicidinių minčių ir

bandymų) tikimybė. Būtina apie tai išsamiai informuoti pacientus, jų tėvus/ar teisėtus globėjus. Jei gydymas SSRI veiksmingas, reikėtų atsargiai tęsti gydymą; jei dalinai veiksmingas ar neveiksmingas, reikia, atidžiai stebint, laipsniškai mažinti dozę. Staigiai vaisto vartojimo nutraukti nerekomenduojama.

Kadangi depresijos atkryčio rodiklis didelis, tikslinga visiems vaikams ir paaugliams tęstinį gydymą antidepresantais tęsti mažiausiai 6 mėn. Palikti tas dozes, kokiomis buvo pasiekta simptomų remisija (kaip ir suaugusiesiems). Jei nereikia palai-komojo gydymo, tęstinės gydymo fazės pabaigoje vaisto vartojimas laipsniškai (mažiausiai 6 sav. laikotarpiu) nutraukiamas.

6.5. Depresijos gydymas nėštumo ir maitinimo krūtimi laikotarpiais

Ypač sunku gydyti, jei didžiosios depresijos sutrikimas pasireiškia nėštumo laikotarpiu (APA, 2000). Nuotaiikos stabilizatoriams, pvz., ličiui, karbamazepinui ir valproinės rūgšties dariniams būdingas teratogeninis poveikis. Manoma, kad antidepresantai, pvz., TCA, SSRI, nepadidina organų disgenozės (Altshuler ir kt., 1996, 2001), vaisiaus mirties ir sunkių apsigimimų tikimybės (Wisner ir kt., 1999). Nėštumo laikotarpiu vartojusių TCA ar fluoksetino motinų vaikų (neuro-)vystymasis nesiskyrė nuo kontrolinės grupės (Nulman ir Koren, 1996; Nulman ir kt., 1997). Kai kuriems vaikams, kurių motinos prieš gimdymą vartojo antidepresantų, pastebėtas tiesioginis vaistų poveikis ir praeinantys nutraukimo simptomai, pvz., nervingumas, tachipnėja (Wisner ir kt., 1999). Stokojama informacijos apie nėščiąjų gydymą naujesniais antidepresantais. Nėštumas yra kontraindikacija gydyti MAO inhibitoriais (dėl hipertenzinės krizės išsivystymo tikimybės). Gydymas antidepresantais reikalingas daugeliui nėščiųjų, todėl reikia pagalvoti, ar pavojingesnis yra antidepresantų poveikis vaisiui, ar atkryčio išsivystymas motinai, jei nustos jų vartoti. Gali būti veiksminga psichoterapija ir EKT. Nustačius pavojaus veiksnius, pvz., menką pacientės svorio didėjimą, patariama rūpestingai stebėti

ir imtis priemonių (Wisner ir kt., 1999).

Dažnai po gimdymo padidėja nuotaiikos sutrikimų ar atkryčių išsivystymo tikimybė. Depresijos simptomai, praeinantys 7–10 d. laikotarpiu, vadinami pogimdyvine melancholija. Jie dažniausiai neatitinka didžiosios depresijos kriterijų ir vaistais negydomi (APA, 2000). 4 sav. laikotarpiu po gimdymo gali išsivystyti pogimdyminė depresija, priskiriama didžiajai depresijai. Pirmosiomis savaitėmis po gimdymo depresija išsivysto 10–15 proc. moterų (Hoffbrand ir kt., 2001). Pogimdyminės depresijos išsivystymo tikimybė jau sirgusioms didžiaja depresija yra 25–50 proc.

Daugelis besigydančių antidepresantais motinų nori žindyti savo kūdikius. Kelių naujų tyrimų metu nustatyti antidepresantai, kuriuos galima saugiai vartoti maitinimo krūtimi laikotarpiu (C lygmuo) (Wisner ir kt., 1996; Hoffbrand ir kt., 2001; Burt ir kt., 2001). Kruopščiausiai ištirti: paroksetinas, sertralinas, fluoksetinas, klomipraminas ir nortriptilinas (Stowe ir kt., 2000; Hendrick ir kt., 2001). Vartojanti psichotropinius vaistus motina kasdien turi stebėti vaiką, pvz., miegą, mitybą, elgesį. Pastebėjusi pokyčius, išpėti apie juos gydytoją.

7. REKOMENDACIJŲ ATNAUJINIMAS

Numatyta atnaujinti rekomendacijas 2009 metais, peržiūrint jas ir papildant naujų tyrimų duomenimis.

PADEKA

Šių rekomendacijų juodraštinis variantas buvo nusiųstas visiems nacionalinių biologinės psichiatrijos organizacijų prezidentams, esantiems ir WFSBP nariais; dėkojame atsiuntusiems savo komentarus apie rekomendacijas.

Vertė gyd. Zita Alseikienė,
Medicinos centras „Neuromeda“,
gyd. Vilija Šurkutė,
gyd. Algirdas Pilkauskas

LITERATŪRA:

- Adli M., Baethge C., Heinz A. et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2005, 255(6), p. 387–400.
- AHCP (Agency for Health Care Policy and Research) Depression Guidelines Panel. Depression in Primary Care: Clinical Practice Guideline No. 5. AHCP pub. No. 93–0550. Rockville, MD, 1993.
- AHCP (Agency for Health Care Policy and Research) Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington, DC, AHCP, Evidence-Based Practice Centers. AHCP pub. No. 99–E014, 1999.
- Akiskal H.S. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994, 55 (suppl. 4), p. 46–52.
- Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J. et al. Switching from ‘unipolar’ to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1995, 52, p. 114–123.
- Akiskal H.S., Benazzi F. Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? // *Psychopathology.* – 2005, 38(5), p. 273–80.
- Alexopoulos G.S., Raue P., Arcan P. Problem-solving therapy versus supportive therapy in geriatric major depression with executive dysfunction // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2003, 11, p. 46–52.
- Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S. et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1130–1138.
- Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P. et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines // *Am. J. Psychiatry.* – 1996, 153(5), p. 592–606.
- Altshuler L.L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1617–1622.
- Alvarez W., Pickworth K.K. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature // *Pharmacotherapy.* – 2003, 23, p. 754–771.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision (DSM-IV). – American Psychiatric Press, Washington DC, 1994a.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1994b, 151 (suppl. 12), p. 1–36.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157 (April 2000 suppl.), p. 1–45.
- Amsterdam J.D. (ed.). Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol. 2: Refractory Depression. – Raven Press, New York, 1991.
- Anderson I.M., Nutt D.J., Deakin J.F. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology // *J. Psychopharmacol.* – 2000, 14, p. 3–20.
- Anderson I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants // *Br. Med. Bull.* – 2001, 57, p. 161–178.
- Angst J., Felder W., Frey R., Stassen H.H. The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* – 1978, 226, p. 57–64.
- Angst J. The course of affective disorders // *Psychopathology.* – 1986, 19 (suppl. 2), p. 47–52.
- Angst J., Stahl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies // *Psychopharmacology.* – 1992, (Berl.), 106 (Suppl.), p. S109–S113.
- Angst J., Stassen H.H. Methodische Aspekte von Studien zur antidepressiven Wirksamkeit // *Spezielle Aspekte der antidepressiven Therapie. Neuere Ergebnisse zu Moclobemid.* – MMV Medizin Verlag GmbH, München, 1994, S147–166.
- Angst J., Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985 // *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* – 1995, 146, p. 5–16.
- Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999a, 60 (suppl. 6), p. 5–9.
- Angst J. Suicide risk in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999b, 60 (suppl. 2), p. 57–62.
- Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania // *J. Affect. Disord.* – 2003, 73(1–2), p. 133–146.
- Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // *J. Affect. Disord.* – 2005, 88(2), p. 217–233.
- Appleby L. Suicide in psychiatric patients: risk and prevention // *Br. J. Psychiatry.* – 1992, 161, p. 749–758.
- Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T., Naylor C.D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996, 53(9), p. 842–848.
- Backenstrass M., Frank A., Joest K. et al. A comparative study of nonspecific depressive symptoms and minor depression regarding functional impairment and associated characteristics in primary care // *Compr. Psychiatry.* – 2006, 47(1), p. 35–41.
- Baker C.B., Tweedie R., Duval S., Woods S.W. Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis // *Depress. Anxiety.* – 2003, 17, p. 1–9.
- Baldessarini R.J., Tondo L., Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64 (suppl. 5), p. 44–52.
- Baldwin R.C., Anderson D., Black S. et al., Faculty of Old Age Psychiatry Working Group, Royal College of Psychiatrists Guideline for the management of late-life depression in primary care // *Int.*

- J. Geriatr. Psychiatry. – 2003, 18, p. 829–838.
33. Barbee J.G., Conrad E.J., Jamhour N.J. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 975–981.
 34. Bauer M., Hellweg R., Graf K.J., Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine // *Neuropsychopharmacology.* – 1998, 18, p. 444–455.
 35. Bauer M., Döpfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression – A meta-analysis of placebo-controlled studies // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999, 19, p. 427–434.
 36. Bauer M., Bschor T., Kunz D. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 1429–1435.
 37. Bauer M., Helmchen H. General principles of the treatment of depressive and manic disorders // Helmchen H., Henn F., Lauter H., Sartorius N. (eds.). *Contemporary Psychiatry. Vol. 3.* – Springer, Heidelberg, 2000, p. 305–316.
 38. Bauer M., Whybrow P.C. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2001, 2, p. 37–47.
 39. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. 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.* – 2002a, 3, p. 5–43.
 40. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002b, 3, p. 69–86.
 41. Bauer M., Baur H., Berghöfer A. et al. Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders // *J. Affect. Disord.* – 2002c, 68, p. 285–294.
 42. Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression – update 2002 // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2003, 253, p. 132–139.
 43. Bauer M., Crossley N.A., Gerber S., Bschor T. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation // Bauer M., Grof P., Müller-Oerlinghausen (eds.). *Lithium i Neuropsychiatrie – The Comprehensive Guide.* – Informa Healthcare, Abingdon, 2006, p. 109–128.
 44. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors // *Clin. Pharmacokinet.* – 1996, 31, p. 444–469.
 45. Beasley C.M. Jr., Dornseif B.E., Bosomworth J.C. et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression // *BMJ.* – 1991, 303(6804), p. 685–692.
 46. Bech P., Cialdella P., Haugh M.C. et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression // *Br. J. Psychiatry.* – 2000, 176, p. 421–428.
 47. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2001, 4, p. 337–345.
 48. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1961, 4, p. 561–571.
 49. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G. *Cognitive therapy of depression.* – New York, Guilford, 1979.
 50. Bellack A.S., Hersen M. A comparison of social-skills training, pharmacotherapy, and psychotherapy for depression // *Behav. Res. Ther.* – 1983, 21, p. 101–107.
 51. Bendz H., Aurell M., Ballidin J. et al. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994, 9, p. 1250–1254.
 52. Benkert O., Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 5. überarbeitete Auflage.* – Springer, Berlin Heidelberg, 2005.
 53. Bezchliabnyk-Butler K.Z., Jeffries J.J. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs.* – Hogrefe & Huber Publishers, Seattle, 1996.
 54. Birch N.J., Grof P., Hullin R.P. et al. Lithium prophylaxis: proposed guidelines for good clinical practice // *Lithium.* – 1993, 4, p. 225–230.
 55. Birmaher B., Brent D.A., Benson R.S. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1998, 37, p. 1234–1238.
 56. Blackburn I.M., Moore R.G. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 171, p. 328–334.
 57. Blumenthal S.J. Youth suicide: risk factors, assessment, and treatment of adolescent and young adult suicidal patients // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1990, 13, p. 511–556.
 58. Bocchetta A., Ardu R., Burrai C. et al. Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 384–389.
 59. Bondareff W., Alpert M., Friedhoff A.J. et al. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 729–736.
 60. Bostwick J.M., Pankratz V.S. Affective disorders and suicide risk: a reexamination // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157, p. 1925–1932.
 61. Bromberger T. A psychosocial understanding of depression in women: for the primary care physician // *J. Am. Med. Womens Assoc.* – 2004, 59, p. 198–206.
 62. Broten K. Differences in interactions of SSRIs // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 13 (suppl. 5), p. S45–S47.
 63. Brosse A.L., Sheets E.S., Lett H.S., Blumenthal J.A. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions // *Sports Med.* – 2002, 32, p. 741–760.
 64. Browne G., Steiner M., Roberts J. et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs // *J. Affect. Disord.* – 2002, 68, p. 317–330.
 65. Brunello N., Burrows G.D., Jönsson C.P.B. et al. Critical issues in the treatment of affective disorders // *Depression.* – 1995, 3, p. 187–198.
 66. Bschor T., Berghöfer A., Ströhle A. et al. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002, 22, p. 427–430.
 67. Bschor T., Lewitzka U., Sasse J. et al. Lithium augmentation in treatment resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms // *Pharmacopsychiatry.* – 2003, 36 (suppl. 3), p. S230–S234.
 68. Burgess S., Geddes J., Hawton K. et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* Issue 3. – Oxford: Update Software, 2003.
 69. Burnand Y., Andreoli A., Kolatte E. et al. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression // *Psychiatr. Serv.* – 2002, 53, p. 585–590.
 70. Burt V.K., Suri R., Altshuler L.L. et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding // *Am. J. Psychiatry.* – 2001, 158, p. 1001–1009.
 71. Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). *Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders* // *Can. J. Psychiatry.* – 2000, 46 (suppl. 1), p. 1S–90S.
 72. Cavanagh J., Smyth R., Goodwin G.M. Relapse into mania or depression following lithium discontinuation: a 7-year follow-up // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004, 109(2), p. 91–95.
 73. Cipriani A., Brambilla P., Furukawa T. et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. – *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 4, 2005.
 74. Cole M.G., Bellavance F., Asma M. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1182–1189.
 75. Coppen A., Standish-Barry H., Bailey J. et al. Long-term lithium and mortality // *Lancet.* – 1990, 335, p. 1347.
 76. Coppen A. Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (suppl. 9), p. 52–56.
 77. Corya S.A., Andersen S.W., Detke H.C. et al. Long-term antidepressant efficacy of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 1349–1356.
 78. Corya S.A., Williamson D., Sanger T.M. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression // *Depress. Anxiety.* – 2006, Vol. 23, Issue 6, p. 364–372.
 79. Coryell W., Arndt S., Turvey C. et al. Lithium and suicidal behavior in major affective disorder: a case-controlled study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001, 104, p. 193–197.
 80. Crismon M.L., Trivedi M., Pigott T.A. et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 142–156.
 81. Crossley N.A., Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses from randomized controlled trials // *J. Clin. Psychiatry.* in press.
 82. Damsa C., Bumb A., Bianchi-Demicheli F. et al. “Dopamine-dependent” side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 1064–1068.
 83. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study // *Psychopharmacology.* – 1986, (Berl.), 90, p. 131–138.
 84. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study // *J. Affect. Disord.* – 1990, 18(4), p. 289–299.
 85. Davis J.M., Janicak P.G., Hogan D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999, 100, p. 406–417.
 86. Dawson R., Lavori P.W., Coryell W.H. et al. Maintenance strategies for unipolar depression: an observational study of levels of treatment and recurrence // *J. Affect. Disord.* – 1998, 49, p. 31–44.
 87. De Battista C., Solvason H.B., Poirier J. et al. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 23, p. 27–30.
 88. De Lima M.S., Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000, 4:CD001130.
 89. De Lima M.S., Hotopf M. A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003, 3:CD00404.
 90. De Jonghe F., Kool S., van Aalst G. et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression // *J. Affect. Disord.* – 2001, 64, p. 217–229.
 91. De Jonghe F., Hendricksen M., van Aalst G. et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression // *Br. J. Psychiatry.* – 2004, 185, p. 37–45.
 92. DeRubeis R.J., Gelfand L.A., Tang T.Z., Simons A.D. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons // *Am. J. Psychiatry.* – 1999, 156, p. 1007–1013.
 93. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN. *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie* (Gaebel W., Falkai P., Redaktion) Band 5. *Behandlungsleitlinien Affektive Erkrankungen.* – Steinkopff, Darmstadt, 2000.
 94. Devanand D.P., Juszczak N., Nobler M.S. et al. An open treatment trial of venlafaxine for elderly patients with dysthymic disorder // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2004, 17(4), p. 219–224.
 95. Devanand D.P., Nobler M.S., Cheng J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine treatment for elderly patients with dysthymic disorder // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2005, 13(1), p. 59–68.
 96. Dimeo F., Bauer M., Varahram I. et al. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study // *Brit. J. Sports Med.* – 2001, 35, p. 114–117.
 97. Dobson K.S. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1989, 57, p. 414–419.
 98. Dodd S., Horgan D., Malhi G.S., Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy // *J. Affect. Disord.* – 2005, 89(1–3), p. 1–11.
 99. Dunner D.L., Cohn J.B., Walshe T. 3rd et al. Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1992, 53 (Suppl.), p. 57–60.
 100. Dunner D.L. Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59 (suppl. 6), p. 48–55.
 101. Dunner D.L. Treatment considerations for depression in the elderly // *CNS Spectr.* – 2003, 12 (suppl. 3), p. 14–19.
 102. Edwards J.G., Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors // *Drugs.* – 1999, 57, p. 507–533.
 103. Einarson T.R., Arikian S.R., Casciano J., Doyle J.J. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Ther.* – 1999, 21, p. 296–308.
 104. Elkin I., Shea M.T., Watkins J.T. et al. NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 971–982.
 105. European Medicines Agency (EMA). – 2005, <http://www.emea.eu.int>
 106. Emslie G.J., Rush A.J., Weinberg W.A. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997, 54, p. 1031–1037.
 107. Entsuah A.R., Huang H., Thase M.E. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62, p. 869–877.
 108. Ernst C.L., Goldberg J.F. Antisocial properties of psychotropic drugs: a critical review // *Harv. Rev. Psychiatry.* – 2004, 12, p. 14–41.
 109. Fava G.A., Rafanelli C., Grandi S. et al. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55, p. 816–820.
 110. Fava M., Rush A.J., Trivedi M.H. et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2003a, 26, p. 457–494.
 111. Fava M., McGrath P.J., Sheu W.P., Reboxetine Study Group. Switching to reboxetine: an efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003b, 23, p. 365–369.
 112. Fawcett J., Barkin R.L. 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.
 113. Fawcett J.A. Lithium combinations in acute and maintenance treatment of unipolar and bipolar depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64 (suppl. 5), p. 32–37.
 114. Fergusson J.M. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001, 62 (suppl. 3), p. 22–34.
 115. Fiedorowicz J.G., Swartz K.L. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice // *J. Psychiatr. Pract.* – 2004, 10, p. 239–248.
 116. Fingeld D.L. Serotonin syndrome and the use of SSRIs // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* – 2004, 42, p. 16–20.
 117. Fisch R.Z. Masked depression: its interrelations with somatization, hypochondriasis and conversion // *Int. J. Psychiatry Med.* – 1987, 17, p. 367–379.
 118. Flint A.J. Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents // *Drugs Aging.* – 1998, 13, p. 269–280.

119. Folkerts H.W., Michael N., Tolle R. et al. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression – a randomized study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997, 96(5), p. 334–342.
120. Franchini L., Gasperini M., Perez J. et al. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59, p. 229–232.
121. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991, 48, p. 851–855.
122. Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression // *J. Affect. Disord.* – 1993, 27, p. 139–145.
123. Frank E., Thase M.E., Spanier C. et al. Psychotherapy of affective disorders // Helmchen H., Henn F., Lauter H., Sartorius N. (eds.). *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. – Springer, Heidelberg, 2000, p. 348–363.
124. Furukawa T., Streiner D.L., Young L.T. Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000, CD001026.
125. Gaffan E.A., Tsaousis I., Kemp-Wheeler S.M. Researcher allegiance and meta-analysis: the case of cognitive therapy for depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1995, 63, p. 966–980.
126. Geddes J.R., Freemantle N., Mason J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*; Issue 3. – Oxford: Update Software, 2001.
127. Geddes J.R., Carney S.M., Davis C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorder: a systematic review // *Lancet.* – 2003, 361, p. 653–661.
128. Geller B., Reising D., Leonard H.L. et al. Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1999, 38, p. 513–516.
129. George M.S., Sackeim H.A., Rush A.J. et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy // *Biol. Psychiatry.* – 2000, 47, p. 287–295.
130. George M.S., Rush A.J., Marangell L.B. et al. One-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression // *Biol. Psychiatry.* – 2005, 58(5), p. 364–373.
131. Georgotas A., McCue R.E., Cooper T.B. A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46(9), p. 783–786.
132. Gerson S., Belin T.R., Kaufman A. et al. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings // *Harv. Rev. Psychiatry.* – 1999, 7, p. 1–28.
133. Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder // *Can. J. Psychiatry.* – 2002, 47(2), p. 125–134.
134. Giedke H., Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression // *Sleep. Med. Rev.* – 2002, 6, p. 361–377.
135. Giedke H., Klingberg S., Schwarzler F., Schweinsberg M. Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression // *J. Affect. Disord.* – 2003, 76, p. 85–93.
136. Glogau V., Cottraux J., Cucherat M., Blackburn I.M. A metaanalysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients // *J. Affect. Disord.* – 1998, 49, p. 59–72.
137. Golden R.N., Gaynes B.N., Ekstrom R.D. et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence // *Am. J. Psychiatry.* – 2005, 162(4), p. 656–662.
138. Goodnick P.J., Jorge C.A., Hunter T., Kumar A.M. Nefazodone treatment of adolescent depression: an open-label study of response and biochemistry // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2000, 12, p. 97–100.
139. Goodwin F.K., Jamison K.R. *Manic-depressive illness.* – New York: Oxford University Press, 1990.
140. Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.E. et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex // *JAMA.* – 2003, 290, p. 1467–1473.
141. Greenberg P.E., Kessler R.C., Birnbaum H.G. et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003, 64, p. 1465–1475.
142. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002, 3(3), p. 115–124.
143. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2003, 4(1), p. 5–13.
144. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2004, 5(3), p. 120–135.
145. Healy D., Whitaker C. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2003, 28, p. 331–337.
146. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960, 23, p. 56–62.
147. Hautzinger M., Welz S. [Cognitive behavioral therapy for depressed older outpatients – a controlled, randomized trial] // *Z. Gerontol. Geriatr.* – 2004, 37(6), p. 427–435.
148. Hendrick V., Fukuchi A., Alshuler L.L. et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 179, p. 163–166.
149. Hiemke C., Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacol. Ther.* – 2000, 85, p. 11–28.
150. Hirschfeld R.M., Montgomery S.A., Keller M.B. et al. Social functioning in depression: a review // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61, p. 268–275.
151. Hirschfeld R.M., Williams J.B., Spitzer R.L. et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire // *Am. J. Psychiatry.* – 2000, 157(11), p. 1873–1875.
152. Hirschfeld R.M. Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br. J. Psychiatry.* – 2001, 42 (suppl.), p. S4–S8.
153. Hirschfeld R.M., Vornik L.A. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65 (suppl. 4), p. 46–52.
154. Hoffbrand S., Howard L., Crawley H. Antidepressant treatment for post-natal depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 3. – Oxford: Update Software, 2001.
155. Hollon S.D., DeRubeis R.J., Evans M.D. et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 774–781.
156. Hollon S.D., Jarrett R.B., Nierenberg A.A. et al. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66(4), p. 455–468.
157. Hotopf M., Hardy R., Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity // *Br. J. Psychiatry.* – 1997, 170, p. 120–127.
158. Howland R.H., Thase M.E. What to do with SSRI nonresponders? // *J. Psych. Pract.* – 1999, 5, p. 216–223.
159. Ialongo N., McCreary B.K., Pearson J.L. et al. Major depressive disorder in a population of urban, African-American young adults: prevalence, correlates, comorbidity and unmet mental health service need // *J. Affect. Disord.* – 2004, 79, p. 127–136.
160. Iosifescu D.V., Bankier B., Fava M. Impact of medical comorbid disease on antidepressant treatment of major depressive disorder // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2004, 6, p. 193–201.
161. Izzo A.A. Drug interactions with St John’s wort (Hypericum perforatum): a review of clinical evidence // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004, 42, p. 139–148.
162. Jarrett R.B., Rush A.J. Short term psychotherapy of depressive disorders: current status and future directions // *Psychiatry.* – 1994, 57, p. 115–132.
163. Jarrett R.B., Kraft D., Doyle J. et al. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: a randomized clinical trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001, 58, p. 381–388.
164. Jick H., Kaye J.A., Jick S.S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors // *JAMA.* – 2004, 292(3), p. 338–343.
165. Jindal R.D., Thase M.E. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders // *Psychiatr. Serv.* – 2003, 54, p. 1484–1490.
166. Joffe R.T., Singer W., Levitt A.J., MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993, 50, p. 387–393.
167. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D. et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998, 55(8), p. 694–700.
168. Judd L.L., Akiskal H.S., Zeller P.J. et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000, 57, p. 375–380.
169. Kasper S., Wehr T.A., Bartko J.J. et al. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 823–833.
170. Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997, 17 (suppl. 1), p. 19S–28S.
171. Katona C.L., Finch E.J.L. Lithium augmentation for refractory depression in old age // Amsterdam J.D. (ed.). *Advances in Neuro-psychiatry and Psychopharmacology*, Vol. 2: Refractory Depression. – Raven Press, New York, 1991, p. 177–184.
172. Katona C.L. Approaches to the management of depression in old age // *Gerontology.* – 1994, 40 Suppl. 1, p. 5–9.
173. Katona C.L., Abou-Saleh M.T., Harrison D.A. et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine // *Br. J. Psychiatry.* – 1995, 166, p. 80–86.
174. Katona C.L., Bercoff E., Chiu E. et al. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial // *J. Affect. Disord.* – 1999, 55, p. 203–213.
175. Katona C.L. Managing depression and anxiety in the elderly patient // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000, 10 (Suppl. 4), p. S427–S432.
176. Keller M.B., Lavori P.W., Rice J. et al. The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up // *Am. J. Psychiatry.* – 1986, 143, p. 24–28.
177. Keller M.B., Harrison W., Fawcett J.A. et al. Treatment of chronic depression with sertraline or imipramine: preliminary blinded response rates and high rates of undertreatment in the community // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995, 31, p. 205–212.
178. Keller M.B., McCullough J.P., Klein D.N. et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression // *N. Engl. J. Med.* – 2000, 342(20), p. 1462–1470.
179. Keller M.B., Ryan N.D., Strober M. et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2001, 40, p. 762–772.
180. Keller M.B. Rationale and options for the long-term treatment of depression // *Hum. Psychopharmacol.* – 2002, 17 (suppl. 1), p. S43–S46.
181. Kent J.M. SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression // *Lancet.* – 2000, 355, p. 911–918.
182. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994, 51, p. 8–19.
183. Khan A., Warner H.A., Brown W.A. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000, 57, p. 311–317.
184. Kim H.L., Streltzer J., Goebert D. St. John’s wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1999, 187, p. 532–538.
185. Klein D.N., Santiago N.J. Dysthymia and chronic depression: introduction, classification, risk factors and course // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 807–816.
186. Klein D.N., Santiago N.J., Vivian D. et al. Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy as a maintenance treatment for chronic depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2004, 72, p. 681–688.
187. Kleiner J., Alshuler L., Hendrick V., Hershman J.M. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 249–255.
188. Klerman G.L., Weissmann M.M., Rounsaville B.J., Chevron E.S. *Interpersonal psychotherapy of depression.* – New York, Basic Books, 1984.
189. Klerman G.L., Weissmann M.M. The course, morbidity, and costs of depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 831–834.
190. Klynsner R., Bent-Hansen J., Hansen H.L. et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Br. J. Psychiatry.* – 2002, 181, p. 29–35.
191. Knubben K., Reischies F., Adli M. et al. A randomized, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression // *Br. J. Sports. Med.* – 2006, Oct. 24.
192. Kocsis J.H. Pharmacotherapy for chronic depression // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 885–892.
193. Kuhs H., Tolle R. Sleep deprivation therapy // *Biol. Psychiatry.* – 1991, 29, p. 1129–1148.
194. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. The advantage of early treatment intervention in recurrent depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989, 46, p. 771–775.
195. Kupfer D.J. Long-term treatment of depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1991, 52 Suppl., p. 28–34.
196. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992, 49, p. 769–773.
197. Kupfer D.J. Management of recurrent depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1993, 54 (suppl. 2), p. 29–33.
198. Kushnir S.L. Lithium-antidepressant combinations in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1986, 143, p. 378–379.
199. Lam R.W., Gorman C.P., Michalon M. et al. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1995, 152, p. 1765–1770.
200. Lam R.W., Levitt A.J. (eds.). *Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder.* – Clinical & Academic Publishing, Vancouver, BC, Canada, 1999.
201. Lam R.W., Hossie H., Solomons K., Yatham L.N. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment resistant depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004, 65, p. 337–340.
202. Langworth S., Bodlund O., Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006, 26(2), p. 121–127.
203. Lawler D.A., Hopker S.W. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials // *BMJ.* – 2001, 322, p. 1–8.
204. Lee T.M., Chan C.C. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999, 99, p. 315–323.
205. Lewinsohn P.M., Clarke G. Group treatment of depressed individuals. The coping with depression course // *Advances in Behavioral Research and Therapy.* – 1984, 6, p. 99–114.
206. Lewitt A.J., Lam R.W., Levitan R. A comparison of open treatment of seasonal major and minor

- depression with light therapy // *J. Affect. Disord.* – 2002, 71, p. 243–248.
207. Licht R.W., Quitza S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomized study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation // *Psychopharmacology*. – 2002, 161, p. 143–151.
 208. Linde K., Mulrow C.D. St. John's wort for depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, 1. – Oxford: Update Software, 2001.
 209. Linde K., Mulrow C.D., Berner M., Egger M. St John's wort for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005, (2):CD000448.
 210. Lotufo-Neto F., Trivedi M., Thase M.E. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression // *Neuropsychopharmacology*. – 1999, 20, p. 226–247.
 211. Mace S., Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2000, 1, p. 917–933.
 212. MacQueen G., Joffe R.T. The clinical effects of lithium discontinuation: the debate continues // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004, 109(2), p. 81–82.
 213. Mandoki M.W., Tapia M.R., Tapia M.A. et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression // *Psychopharmacol. Bull.* – 1997, 33, p. 149–154.
 214. Maragnell L.B. Augmentation of standard depression therapy // *Clin. Ther.* – 2000, 22 (suppl. A), p. A25–A38.
 215. Marangell L.B. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001, 62 (suppl. 18), p. 12–17.
 216. Marangell L.B., Rush A.J., George M.S. et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes // *Biol. Psychiatry*. – 2002, 51(4), p. 280–287.
 217. Markowitz J.C. Interpersonal psychotherapy for chronic depression // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 847–858.
 218. Martin J.L., Barbanjo M.J., Schlaepfer T.E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 2003, 182, p. 480–491.
 219. Masand P.S., Gupta S. Long-term side effects of newer generation antidepressants: SSRIs, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2002, 14, p. 175–182.
 220. Masand P.S. Atypical antipsychotics in the treatment of affective symptoms: a review // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2004, 16, p. 3–13.
 221. McCullough J.P. Treatment for Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. – New York, Guilford Press, 2000.
 222. McCullough J.P. Jr. Treatment for chronic depression using cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP) // *J. Clin. Psychol.* – 2003, 59, p. 833–846.
 223. McCusker J., Cole M., Keller E. et al. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients // *Arch. Intern. Med.* – 1998, 158, p. 705–712.
 224. McIntyre R.S., O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression // *Can. J. Psychiatry*. – 2004, 49 (suppl. 1), p. 10S–16S.
 225. Melartin T.K., Rytala H.J., Leskela U.S. et al. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004, 65, p. 810–819.
 226. Mintz J., Mintz L.I., Arruda M.J., Hwang S.S. Treatments of depression and functional capacity to work // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1992, 49, p. 761–768.
 227. Mittmann N., Herrmann N., Einarson T.R. et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis // *J. Affect. Disord.* – 1997, 46, p. 191–217.
 228. Möller H.J., Fuger J., Kasper S. Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies // *Pharmacopsychiatry*. – 1994, 27, p. 215–223.
 229. Möller H.J., Demyttenaere K., Sacchetti E. et al. Improving the chance of recovery from the short- and long-term consequences of depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003, 18, p. 219–225.
 230. Möller H.J. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003, 418 (suppl.), p. 73–80.
 231. Möller H.J. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2006, in press.
 232. Montejó A.L., Llorca G., Izquierdo J.A., Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001, 62 (suppl. 3), p. 10–21.
 233. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry*. – 1979, 134, p. 382–389.
 234. Montgomery S.A. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002, 17, Suppl. 4, p. S9–15.
 235. Montgomery S.A., Baldwin D.S., Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction // *J. Affect. Disord.* – 2002, 69, p. 119–140.
 236. Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am. J. Psychiatry*. – 1999, 156, p. 1000–1006.
 237. Müller-Oerlinghausen B., Ahrens B., Grof E. et al. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1992, 86, p. 218–222.
 238. Müller-Oerlinghausen B., Wolf T., Ahrens B. et al. Mortality during initial and during later lithium treatment: A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients (IGSLI) // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1994, 90, p. 295–297.
 239. Müller-Oerlinghausen B., Berghöfer A., Ahrens B. The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry // *Can. J. Psychiatry*. – 2003, 48, p. 433–439.
 240. Müjters R.B., Plosker G.L., Noble S. Spotlight on sertraline in the management of major depressive disorder in elderly patients // *CNS Drugs*. – 2002, 16, p. 789–794.
 241. Mulsant B.H., Pollock B.G. Treatment-resistant depression in late life // *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* – 1998, 11, p. 186–193.
 242. Murray C.J.L., Lopez A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 1997a, 349, p. 1436–1434.
 243. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 1997b, 349, p. 1498–1504.
 244. Mynors-Wallis L.M., Gath D.H., Day A., Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care // *BMJ*. – 2000, 320, p. 26–30.
 245. Murphy J.M., Nierenberg A.A., Laird N.M. et al. Incidence of major depression: prediction from subthreshold categories in the Stirling County Study // *J. Affect. Disord.* – 2002, 68(2–3), p. 251–259.
 246. Nelson J.C. Managing treatment-resistant depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003, 64 (suppl. 1), p. 5–12.
 247. Neumeister A., Goessler R., Lucht M. et al. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation // *Biol. Psychiatry*. – 1996, 39(1), p. 16–21.
 248. Nezu A.M. Efficacy of social problem solving therapy for unipolar depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1986, 54, p. 196–202.
 249. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care – NICE guidance 2004.
 250. NIMH Consensus Development Conference. Consensus Development Conference Statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences // *Am. J. Psychiatry*. – 1985, 142, p. 469–476.
 251. Nolen W.A., Zohar J., Roose S.P., Amsterdam J.D. (eds.). Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions. – J. Wiley & Sons, Chichester, 1994.
 252. Nordstrom P., Asberg M., Aberg-Wistedt A., Nordin C. Attempted suicide predicts suicide risk in mood disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995a, 92, p. 345–350.
 253. Nordstrom P., Samuelsson M., Asberg M. Survival analysis of suicide risk after attempted suicide // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995b, 91, p. 336–340.
 254. Nulman I., Koren G. The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation // *Teratology*. – 1996, 53, p. 304–308.
 255. Nulman I., Rovet J., Stewart D.E. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs // *N. Engl. J. Med.* – 1997, 336, p. 258–262.
 256. Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin // *Br. J. Psychiatry*. – 1993, 162, p. 175–182.
 257. Ostroff R., Nelson J.C. Risperidone augmentation of SSRIs in major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60, p. 256–259.
 258. Pagnin D., de Queiroz V., Pini S., Cassano G.B. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review // *J. ECT*. – 2004, 20(1), p. 13–20.
 259. Papakostas G.I., Petersen T., Mahal Y. et al. Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2004, 26, p. 13–17.
 260. Parker G., Parker K. Which antidepressants flick the switch? // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. – 2003, 37, p. 464–468.
 261. Paykel E.S. Epidemiology of refractory depression // Nolen W.A., Zohar J., Roose S.P., Amsterdam J.D. (eds.). Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions. – J. Wiley & Sons, Chichester, 1994, p. 3–17.
 262. Paykel E.S., Ramana R., Cooper Z. et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression // *Psychol. Med.* – 1995, 25, p. 1171–1180.
 263. Paykel E.S., Scott J., Teasdale J.D. et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1999, 56, p. 829–835.
 264. Paykel E.S. Continuation and maintenance therapy in depression // *Br. Med. Bull.* – 2001, 57, p. 145–159.
 265. Peretti S., Judge R., Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000, 403 (suppl. 2000), p. 17–25.
 266. Petersen T., Harley R., Papakostas G.I. et al. Continuation cognitive-behavioral therapy maintains attributional style improvement in depressed patients responding acutely to fluoxetine // *Psychol. Med.* – 2004, 34, p. 555–561.
 267. Picinelli M., Gomez Homen F. Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. – World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1997.
 268. Pjrek E., Winkler D., Kasper S. Pharmacotherapy of seasonal affective disorder // *CNS Spectr.* – 2005, 10(8), p. 664–669.
 269. Preskorn S.H. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly // *Am. J. Med.* – 1993, 94 (Suppl. 5A), p. 2S–12S.
 270. Pridmore S., Turnier-Shea Y. Medication options in the treatment of treatment-resistant depression // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. – 2004, 38, p. 219–225.
 271. Prien R.F., Kupfer D.J. Continuation drug therapy for major depressive episodes: How long should it be maintained? // *Am. J. Psychiatry*. – 1986, 143, p. 18–23.
 272. Prien R.F. Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1990, 10, p. 86S–90S.
 273. Prien R.F., Kocsis J.H. Long-term treatment of mood disorders // Floyd E.B., Kupfer D.J. (eds.). Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. – Raven, New York, 1995, p. 1067–1079.
 274. Rabheru K. Special issues in the management of depression in older patients // *Can. J. Psychiatry*. – 2004, 49 (suppl. 1), p. 41S–50S.
 275. Ray W.A., Meredith S., Thapa P.B. et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004, 75, p. 234–241.
 276. Regier D.A., Narrow W.E., Rae D.S. et al. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1993, 50, p. 85–94.
 277. Rehm L.P. Behavior Therapy for Depression. – New York, Academic Press, 1979.
 278. Reimherr F.W., Amsterdam J.D., Quitkin F.M. et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 1998, 155(9), p. 1247–1253.
 279. Rudolph R.L., Entsuah R., Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998, 18, p. 136–144.
 280. Reynaert-Dupuis C., Zdanowicz N. for 600A-GAP-BE Study Group, Leyman S., Mignon A., Seghers S. Efficacy and tolerance of venlafaxine in depressed patients switched from prior antidepressant treatment // *Primary Care Psychiatry*. – 2002, 8, p. 63–68.
 281. Reynolds C.F. 3rd, Frank E., Kupfer D.J. et al. Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly (“young old”) and midlife patients // *Am. J. Psychiatry*. – 1996, 153(10), p. 1288–1292.
 282. Reynolds C.F. 3rd, Alexopoulos G.S., Katz I.R., Lebowitz B.D. Chronic depression in the elderly: approaches for prevention // *Drugs Aging*. – 2001, 18, p. 507–514.
 283. Riemann D., Konig A., Hohen E. et al. How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1999, 249, p. 231–237.
 284. Rocca P., Fonzo V., Ravizza L. et al. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder // *J. Affect. Disord.* – 2002, 70(3), p. 313–317.
 285. Roose S.P., Suthers K.M. Antidepressant response in late-life depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998, 59 (Suppl. 10), p. 4–8.
 286. Roose S.P., Laghrissi-Thode F., Kennedy J.S. et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease // *JAMA*. – 1998, 279, p. 287–291.
 287. Roose S.P., Sackeim H.A., Krishnan K.R. et al. Old-Old Depression Study Group. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. – 2004, 161, p. 2050–2059.
 288. Rosen L.N., Targum S.D., Terman M. et al. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes // *Psychiatry Res.* – 1990, 31, p. 131–144.
 289. Rosenbaum J.F., Fava M., Hoog S.L. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial // *Biol. Psychiatry*. – 1998, 44, p. 77–87.
 290. Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1984, 41, p. 72–80.
 291. Rothschild A.J., Samson J.A., Bessette M.P., Carter-Campbell J.T. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1993, 54, p. 338–342.
 292. Rothschild A.J. Challenges in the treatment of depression with psychotic features // *Biol. Psychiatry*. – 2003, 53, p. 680–690.
 293. Ruhmann S., Kasper S., Hawellek B. et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder // *Psychol. Med.* – 1998, 28, p. 923–933.
 294. Rush A.J., Beck A.T., Kovacs M., Hollon S.D. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients // *Cognit. Ther. Res.* – 1977, 1, p. 17–37.
 295. Rush A.J., Thase M.E. Psychotherapies for depressive disorders // Maj M., Sartorius N. (eds.). WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry. Volume 1 – Depressive Disorders. – John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 1999, p. 161–206.

296. Rush A.J. Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60 (suppl. 14), p. 21–26.
297. Rush A.J., Kupfer D.J. Strategies and tactics in the treatment of depression // Gabbard G.O. (ed.). *Treatment of Psychiatric Disorders*. Third Edition. – American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2001, p. 1417–1439.
298. Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design // *Control. Clin. Trials*. – 2004, 25(1), p. 119–142.
299. Rush A.J., Marangell L.B., Sackeim H.A. et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial // *Biol. Psychiatry*. – 2005, 58(5), p. 347–354.
300. Sackeim H.A., Haskett R.F., Mulsant B.H. et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001, 285, p. 1299–1307.
301. Sackeim H.A., Roose S.P., Burt T. Optimal length of antidepressant trials in late-life depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005, 25 (4 Suppl. 1), p. S34–37.
302. Sauer W.H., Berlin J.A., Kimmel S.E. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction // *Circulation*. – 2001, 104(16), p. 1894–1898.
303. Schou M. Lithium prophylaxis: myths and realities // *Am. J. Psychiatry*. – 1989, 146, p. 573–576.
304. Schou M. Forty years of lithium treatment // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997, 54, p. 9–13.
305. Schou M. Has the time come to abandon prophylactic lithium treatment? A review for clinicians // *Pharmacopsychiatry*. – 1998, 31(6), p. 210–215.
306. Schou M. Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews // *Suicide Life Threat. Behav.* – 2000, 30, p. 289–293.
307. Schulberg H.C., Block M.R., Madonia M.J. et al. Treating major depression in primary care practice: eight month clinical outcomes // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1996, 53, p. 913–919.
308. Scott J. Chronic depression // *Br. J. Psychiatry*. – 1988, 153, p. 287–297.
309. Scott J., Gilvarry E., Farrell M. Managing anxiety and depression in alcohol and drug dependence // *Addict. Behav.* – 1998, 23, p. 919–931.
310. Shelton R.C., Keller M.B., Gelenberg A. et al. Effectiveness of St. John's Wort in major depression. A randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001a, 285, p. 1978–1986.
311. Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M. et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression // *Am. J. Psychiatry*. – 2001b, 158, p. 131–134.
312. Shelton R.C. The use of antidepressants in novel combination therapies // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003, 64 (suppl. 2), p. 14–18.
313. Shelton R.C., Williamson D.J., Corya S.A. et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005, 66(10), p. 1289–1297.
314. Shores M.M., Pascauly M., Veith R.C. Depression and Heart Disease: Treatment Trials // *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. – 1998, 3, p. 87–101.
315. Simon G.E., VonKorff M., Heiligenstein J.H. et al. Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine versus tricyclic antidepressants // *JAMA*. – 1996, p. 1897–1902.
316. Simon G.E., Savarino J., Operskalski B., Wang P.S. Suicide risk during antidepressant treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 2006, 163(1), p. 41–47.
317. Smith D., Dempster C., Glanville J. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 2002, 180, p. 396–404.
318. Solomon D.A., Bauer M.S. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1993, 16, p. 515–540.
319. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C. et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997, 54, p. 1001–1006.
320. Souza F.G.M., Goodwin G.M. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 1991, 158, p. 666–675.
321. Spiker D.G., Weiss J.C., Dealy R.S. et al. The pharmacological treatment of delusional depression // *Am. J. Psychiatry*. – 1985, 142, p. 430–436.
322. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire // *JAMA*. – 1999, 282(18), p. 1737–1744.
323. Sproule B.A., Hardy B.G., Shulman K.I. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients // *Drugs Aging*. – 2000, 16, p. 165–177.
324. Staab J.P., Evans D.L. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression // *Depress. Anxiety*. – 2000, 12 (Suppl. 1), p. 63–68.
325. Stahl S.M., Entsuah R., Rudolph R.L. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression // *Biol. Psychiatry*. – 2002, 52, p. 1166–1174.
326. Stassen H.H., Angst J., Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses // *Pharmacopsychiatry*. – 1996, v. 29, p. 87–96.
327. Steffens D.C., Skoog I., Norton M.C. et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000, 57, p. 601–607.
328. Sternbach H. The serotonin syndrome // *Am. J. Psychiatry*. – 1995, 148, p. 705–713.
329. Storosum J.G., Ellerink A.J., van Zwieten B.J. et al. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001, 11, p. 173–180.
330. Stowe Z.N., Cohen L.S., Hostetter A. et al. Paroxetine in human breast milk and nursing infants // *Am. J. Psychiatry*. – 2000, 157, p. 185–189.
331. Szegeidi A., Muller M.J., Angheluescu I. et al. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003, v. 64, p. 413–420.
332. Taylor W.D., Doraiswamy P.M. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future // *Neuropsychopharmacology*. – 2004, 29(12), p. 2285–2299.
333. Teasdale J.D., Segal Z.V., Williams J.M. et al. Prevention of relapse / recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2000, 68, p. 615–623.
334. Thase M.E., Howland R.H. Refractory depression: relevance of psychosocial factors and therapies // *Psychiatr. Ann.* – 1994, 24, p. 232–240.
335. Thase M.E., Rush A.J. Treatment-resistant depression // Bloom F.E., Kupfer D.J., eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. – New York: Raven Press, 1995, p. 1081–1097.
336. Thase M.E., Rush A.J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997, 58 (suppl. 13), p. 23–29.
337. Thase M.E., Howland R.H., Friedman E.S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998, 59 (suppl. 5), p. 5–12.
338. Thase M.E. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60 (suppl. 6), p. 15–19.
339. Thase M.E. The clinical, psychosocial, and pharmacoeconomic ramifications of remission // *Am. J. Manag. Care*. – 2001, 11 (suppl.), p. S377–S385.
340. Thase M.E., Entsuah A., Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry*. – 2001, 178, p. 234–241.
341. Thase M.E. What role do atypical antipsychotic drug have in treatment-resistant depression? // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002, 63, p. 95–103.
342. Thase M.E., Rush A.J., Howland R.H. et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2002, 59, p. 233–239.
343. Thompson C. Light therapy in the treatment of seasonal and non-seasonal affective disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Affect. Disord.* – 2002, 68 (abstract number S4.4), p. 89.
344. Thorpe L., Whitney D.K., Kutcher S.P., Kennedy S.H.; CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations // *Can. J. Psychiatry*. – 2001, 46 (suppl. 1), p. 635–765.
345. Tollefson G.D., Bosomworth J.C., Heiligenstein J.H. et al. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group // *Int. Psychogeriatr.* – 1995, 7, p. 89–104.
346. Tondo L., Jamison K.R., Baldessarini R.J. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1997, 836, p. 339–351.
347. Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Lower suicide risk with long-term treatment in major affective illness: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001, 104, p. 163–172.
348. Tranter R., O'Donovan C., Chandarana P., Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2002, 27, p. 241–247.
349. Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression // *N. Engl. J. Med.* – 2006, 354(12), p. 1243–1252.
350. Tuunainen A., Kripke D.F., Endo T. Light therapy for nonseasonal depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004, CD 004050.
351. Uehlinger C., Nil R., Amey B. et al. Citalopram-lithium combination treatment of elderly depressed patients: a pilot study // *Int. J. Ger. Psychiatry*. – 1995, 10, p. 281–287.
352. Unützer J., Patrick D.L., Diehr P. et al. Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders // *Int. Psychogeriatr.* – 2000a, 12, p. 15–33.
353. Unützer J., Simon G., Belin T.R. et al. Care for depression in HMO patients aged 65 and older // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2000b, 48, p. 871–878.
354. U.S. Food and Drug Administration (FDA) // www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm. – 2005.
355. Üstün T.B., Sartorius N. *Mental Illness in general health care: an international study*. – Wiley, Chichester, 1995.
356. Valenstein M., Taylor K.K., Austin K. et al. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings // *Am. J. Psychiatry*. – 2004, 161, p. 654–661.
357. Vaswani M., Linda F.K., Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2003, 27, p. 85–102.
358. Viguera A.C., Baldessarini R.J., Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression // *Harv. Rev. Psychiatry*. – 1998, 5(6), p. 293–306.
359. Vos T., Haby M.M., Barendregt J.J. et al. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004, 61, p. 1097–1103.
360. Wang J. A longitudinal population-based study of treated and untreated major depression // *Med. Care*. – 2004, 42, p. 543–550.
361. Warach P., Goldner E.M., Somers J.M., Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of literature // *Can. J. Psychiatry*. – 2004, 49, p. 124–138.
362. Weissman M.M., Leaf P.J., Bruce M.L., Florio L. The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 1988, 145, p. 815–819.
363. Wells K.B., Hays R.D., Burnam M.A. et al. Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for service care. Results from the Medical Outcomes Study // *JAMA*. – 1989a, 262, p. 3298–3302.
364. Wells K.B., Stewart A., Hays R.D. et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study // *JAMA*. – 1989b, 262, p. 914–919.
365. Wernecke U., Horn O., Taylor D.M. How effective is St John's wort? The evidence revisited // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004, 65, p. 611–617.
366. Wernecke U., Northey S., Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006, 114(6), p. 384–397.
367. Whyte E.M., Dew M.A., Gildengers A. et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression: therapeutic implications // *Drugs Aging*. – 2004, 21, p. 531–554.
368. Wiegand M.H., Lauer C.J., Schreiber W. Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression // *J. Affect. Disord.* – 2001, 64, p. 257–260.
369. Wijkstra J., Lijmer J., Balk F.J. et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. – 2006, 188, p. 410–415.
370. Wilens T.E., Biederman J., Baldessarini R.J. et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. – 1996, 35, p. 1491–1501.
371. Wilkinson D., Holmes C., Woolford J. et al. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2003, 18(4), p. 353–354.
372. Wilson K., Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2004, 19, p. 754–762.
373. Wirz-Justice A., Graw P., Krauchi K. et al. 'Natural' light deprivation of seasonal affective disorder // *J. Affect. Disord.* – 1996, 37, p. 109–120.
374. Wirz-Justice A., Van den Hoofdakker R.H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? // *Biol. Psychiatry*. – 1999, 46, p. 445–453.
375. Wisner K.L., Perel J.M., Findling R.L. Antidepressant treatment during breast-feeding // *Am. J. Psychiatry*. – 1996, 153, p. 1132–1137.
376. Wisner K.L., Gelenberg A.J., Leonard H. et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy // *JAMA*. – 1999, 282, p. 1264–1269.
377. Wittchen H.U., Lieb R., Wunderlich U., Schuster P. Comorbidity in primary care: presentation and consequences // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999, 60 (suppl. 7), p. 29–36.
378. Wittchen H.U. Epidemiology of affective disorders // Helmchen H., Henn F., Sartorius N. (eds.). *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. – Springer, Heidelberg, 2000, p. 231–241.
379. World Health Organization. Tenth revision of the international classification of diseases, Chapter V (F): Mental and behavioural disorders. – World Health Organization, 1991.
380. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. – Geneva, 1992.
381. World Psychiatric Association Dysthymia Working Group. Dysthymia in clinical practice // *Br. J. Psychiatry*. – 1995, 166, p. 174–183.
382. Worthington J.J. 3rd, Peters P.M. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction // *Drugs Today (Barc.)*. – 2003, 39, p. 887–896.
383. Worthington J.J. 3rd, Kinyrs G., Wygant L.E., Pollack M.H. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2005, 20(1), p. 9–11.
384. Wu J.C., Bunney W.E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis // *Am. J. Psychiatry*. – 1990, 147, p. 14–21.
385. Wulsin L.R., Vaillant G.E., Wells V.E. A systematic review of the mortality of depression // *Psychosom. Med.* – 1999, 61, p. 6–17.
386. Young A.S., Klap R., Sherbourne C.D., Wells K.B. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2001, 58, p. 55–61.
387. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001, 62 (suppl. 3), p. 35–43.
388. Zimmer B., Rosen J., Thornton J.E. et al. Adjunctive lithium carbonate in nortriptyline-resistant elderly depressed patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1991, 11, p. 254–256.
389. Zullino D., Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacopsychiatry*. – 2001, 34, p. 119–127.

Bupropionas – svarbus žingsnis visišką depresijos remisijos link

Pagrindinis depresijos epizodo gydymo tikslas – visišką depresijos remisija. Tačiau, net ir esant plačiam modernių antidepresantų pasirinkimui, visiškai depresijos simptomų nelieka tik vienam trečdaliui pacientų. Neretai, pagerėjus nuotakai, nustatomi liekamieji simptomai: sumažėję interesai, motyvacija, nuovargis, energijos stoka. Manoma, kad šie liekamieji simptomai susiję su neuromediatorių dopamino ir noradrenalino apykaitos sutrikimais. Bupropionas yra vienintelis kombinuotas antidepresantas, veikiantis dopamino ir noradrenalino apykaitą. Šio vaisto gali būti sėkmingai skiriama gydant pacientus, kuriems pasiekta dalinė depresijos remisija ir sumažėję interesai, susilpnėjusi motyvacija ir pasireiškia energijos stoka.

DALINĖS DEPRESIJOS REMISIJOS PROBLEMA

Daugelio depresija sergančių pacientų būklė po gydymo antidepresantais pagerėja, tačiau ilgalaikio depresijos gydymo rezultatai lieka prasti. Nors pagrindinis gydymo antidepresantais tikslas yra visišką depresijos remisija, daugelio ligonių nepavyksta visiškai išgydyti, jiems nustatomi liekamieji depresijos simptomai, neleidžiantys visavertiškai gyventi, ir didinantys depresijos atkryčio riziką [1, 2]. Dalinė depresijos remisija – kai ligonio būklė nebeatitinka didžiosios depresijos epizodo kriterijų, tačiau ir toliau pasireiškia sunkesni negu minimalūs ligos simptomai [3].

Dažniausiai diagnozuojami liekamieji simptomai yra miego sutrikimai, nuovargis, sumažėję interesai ir pasitenkinimas [4.] Geresnis liekamųjų simptomų priežasčių suvokimas gali padėti tiksliau parinkti gydymą ir pagerinti gydymo rezultatus bei ligonio sveikatos būklės prognozę.

DOPAMINO IR NORADRENALINO VAIDMUO DEPRESIJOS PATOGENEZĖJE

Ilgą laiką vienu svarbiausių nuotaikos neuromediatorių buvo laikomas serotoninas. Tačiau jau šeštajame praėjusio amžiaus dešimtmetyje buvo įrodytas dopamino ir noradrenalino vaidmuo depresijos patogenezėje [5]. Ypač svarbūs šie neuromediatoriai kalbant apie pozityvias nuotaikos būkles: laimės jausmą, interesus, energiją, motyvaciją, pasitenkinimą [6]. Neuromediatorius serotoninas labiau susijęs su negatyviomis nuotaikos būklėmis: baime, nerimu, dirglumu, kaltės jausmu, priešišku [7]. Pradėdami depresijos epizodo gydymą specialistai dažniausiai stengiasi koreguoti atsiradusius negatyvius simptomus ir skiria antidepresantų, koreguojančių serotonino apykaitą. Tačiau labai didelei daliai ligonių (28–55 proc.), gydomų serotoninerginiais antidepresantais, pasiekiamas tik dalinė depresijos remisija. Jiems dažniausiai nustatomi liekamieji simptomai, susiję su kitais nuotaiką reguliuojančiais neuromediatoriais, kurių neveikia pirminiam gydymui skirti vaistai [4, 8]. Nuovargis, energijos stoka, sumažėję interesai yra sunkiausiai įprastiniam gydymui pasiduodantys simptomai [9]. Manoma, kad susilpnėjusius pozityvius nuotaikos

simptomus sergant depresija labiausiai reguliuoja būtent dopaminas ir noradrenalinas [10]. Taigi vaistai nuo depresijos, pasižymintys poveikiu minėtiems neuromediatoriams, gali veiksmingai pagerinti susilpnėjusius pozityvius nuotaikos aspektus [11].

MODIFIKUOTO POVEIKIO TABLETĖS – GERIAUSIA BUPROPIONO FORMA

Vienintelis antidepresantas, veikiantis dopamino ir noradrenalino apykaitą, yra bupropionas. Pirmosios paprastos bupropiono tabletės (*Bupropion IR*, angl. *immediate release*) buvo užregistruotos JAV 1989 metais. Jos buvo vartojamos 3 kartus per parą. 1996 m. JAV buvo užregistruotos kontroliuojamo atsipalaidavimo tabletės (*Bupropion SR*, angl. *sustained release*), vartojamos 2 kartus per parą. Tokios tabletės iki šiol buvo tiekiamos ir į Lietuvą. Tačiau dozavimas 2 kartus per parą turi trūkumų. Bupropionas, veikdamas dopamino ir noradrenalino apykaitą, pasižymi aktyvinančiu poveikiu ir kai kuriems pacientams gali sukelti šalutinių poveikių, susijusių su miego sutrikimais. Išgėrus tabletę antroje dienos pusėje, vaisto koncentracija vakarinėmis valandomis susidaro pakankamai didelė, ir miego sutrikimų pasitaiko dažniau. Be to, vaistą vartoti 2 kartus per parą nėra patogiu ir ligoniui.

2003 metais JAV ir šiais metais Europoje buvo užregistruotos modifikuoto poveikio bupropiono tabletės (*Bupropion XR*, angl. *extended release*), vartojamos kartą per parą. Modifikuoto poveikio tabletės yra bioekvivalentiškos kontroliuojamo atsipalaidavimo tabletėms, tačiau jų poveikis yra kur kas tolygesnis paros laikotarpiu. Be to, tabletę geriant tik kartą per parą, nelieka vakarinio vaisto koncentracijos piko, todėl vakare miego valandomis (apie 22 val.) vaisto koncentracija kraujyje būna bent trečdaliu mažesnė negu vartojant 2 kartus per parą [12]. Taip sumažinama vaisto sukeltamų miego sutrikimų rizika.

Atlikti klinikiniai tyrimai patvirtino bupropiono veiksmingumą gydant didžiosios depresijos epizodą. Šio vaisto poveikis panašus į SSRI (selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių) [12, 15] ir SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių) [16, 17] klasių antidepresantų poveikį, o dar geresni gydymo rezultatai gauti vertinant Motyvacijos ir energijos skalę [16] (angl. *Motivation and energy inventory*).

BUPROPIONO PACIENTO PORTRETAS

Kaip galima apibūdinti pacientą, kurį būtų tikslinga gydyti bupropionu? Ne visiems depresija sergantiems pacientams ligos simptomai visiškai praeina nuo dažniausiai šiuo metu vartojamų antidepresantų [1–4]. Bent trečdaliui pacientų pasiekiamas tik dalinė depresijos remisija su liekamaisiais simptomais. Dėl energijos stokos, sumažėjusios motyvacijos ir interesų tokie pacientai jaučiasi išstumti iš gyvenimo (angl. *withdrawn patients*).

„Mano kūnas, smegenys, kiekviena skaidula ir visas supantis pasaulis panašus į kažkokią drumzliną masę. Aš tiesiog

tyliai išslinkau iš šio gyvenimo ir sudribau kampe toliau nuo viso šito. Esu toli nuo savo draugų, nes neturiu apie ką su jais kalbėti ir man apskritai tai tapo nebeįdomu. Žinau, kad gyvenimas aplink yra pilnas spalvų ir žavesio, tačiau man visa tai tik sunkus darbas. Nekenčiu keltis, nes tai bus tik dar viena sunki diena. Noriu tiesiog miegoti, kad visa tai praeitų.“

„Viską darau formaliai, bet iš tikrųjų tiesiog egzistuoju. Per daug valgau, per daug miegu. Seksas? Neturiu jokio noro.

Tiesiog palikite mane čia, kur aš esu – vienas, atskirai nuo visų.“

Tai keletas minčių iš apklausos ligonių, kurių sumažėję interesai, susilpnėjusi motyvacija, kamuoja energijos stoka, t.y. tų, kuriuos ir būtų tikslinga gydyti bupropionu.

Parengė gyd. Zita Alseikienė
Medicinos centras „Neuromeda“

LITERATŪRA:

- Rush A., Trivedi M. Treating depression to remission // *Psychiatr. Ann.* – 1995, 25, p. 704–710.
- Katon W. et al. The predictors of persistence of depression in primary care // *J. Affect. Disord.* – 1994, 31, p. 81–90.
- Frank E. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991, 48, p. 851–855.
- Nierenberg A.A. et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 221–225.
- Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *Am. J. Psychiatry.* – 1965, 122, p. 509–522.
- Watson D., Clark L.A. Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders // *J. Abnormal Psychol.* – 1988, 97, p. 346–353.
- Clark L.A., Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications // *J. Abnorm. Psychol.* – 1991, 100, p. 316–336.
- Petersen T. et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005, 25, p. 336–341.
- Demyttenaere K., Fruyt J., Stahl S.M. The many faces of fatigue in major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004, 8, p. 93–105.
- Gold P.W., Chrousos G.P. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences // *Proc. Assoc. Am. Physicians.* – 1998, 111, p. 22–34.
- Nutt D. et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure // *J. Psychopharmacol.* – 2007, vol. 21, p. 461–471.
- Weihl K.L., Settle E.C., Jr., Batey S.R. et al. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61, p. 196–202.
- Thase M.E., Haight B.R., Richard N. et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005, 66, p. 974–981.
- Kavoussi R.J., Segraves R.T., Hughes A.R. et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997, 58, p. 532–537.
- Kennedy S.H., Fulton K.A., Bagby R.M. et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder // *Can. J. Psychiatry.* – 2006, 51, p. 234–242.
- Chrzanowski W., Rousseau R., Hewett K. et al. Efficacy and safety of bupropion extended release in elderly patients with major depressive disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2006, 16 (Suppl. 4), S315.
- Thase M.E., Clayton A.H., Chrzanowski W. et al. Bupropion extended release and venlafaxine extended release for the treatment of depression: results from three multicenter trials // *Eur. Psychiatry.* – 2006, 21 (Suppl. 1), S168.

Naujos modifikuoto poveikio bupropiono tabletės jau Lietuvoje

UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“ informuoja, kad nauja bupropiono forma – modifikuoto veikimo tabletės, prekiniu pavadinimu *Elontril*, jau prieinamos ir Lietuvos pacientams, sergantiems depresija. *Elontril* yra vienintelis dvejopo poveikio antidepressantas, dopamino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius, reguliuojantis neuromediatorių, kurie, kaip manoma, lemia žmogaus nuotaiką bei interesus, motyvaciją, pasitenkinimą ir energiją, apykaitą [1–4].

Nors depresijai gydyti yra platus antidepressantų pasirinkimas, bent trečdaliui pacientų nepavyksta visiškai numalšinti tokių depresijos simptomų, kaip sumažėję interesai, susilpnėjusi motyvacija, pasitenkinimas ar energijos stoka. Dėl išvardytų liekamųjų simptomų pacientai jaučiasi tarsi išstumti iš gyvenimo, daug blogesni jų ilgalaikio gydymo rezultatai [1, 5–8]. Be to, kai kurie sergantieji depresija, gydomi serotonino apykaitą veikiančiais antidepressantais: selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) ar serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI), gali patirti serotonininių šalutinių vaistų poveikių, pvz., lytinės funkcijos sutrikimų, svorio priaugimą [9–14].

Elontril yra puikus medikamentinio depresijos gydymo arsenalo papildymas, ypač kai nepavyksta pasiekti visiškos

depresijos remisijos ir pacientas „išstumiamas“ iš normalaus gyvenimo dėl sumažėjusių interesų, susilpnėjusios motyvacijos ir energijos stokos. JAV šiuo vaistu jau yra gydyta daugiau kaip 15 milijonų sergančiųjų depresija [15].

Elontril modifikuoto poveikio tabletės į Lietuvą tiekiamos dviejų stiprumų: 150 mg ir 300 mg. Gydomąją vaisto dozę rekomenduojama padidinti iki 300 mg vieną kartą per parą, jei gaunamas nepakankamas poveikis po 4 savaičių gydymo pradine 150 mg paros doze.

Dažniausi *Elontril* šalutiniai poveikiai, nustatyti klinikinių tyrimų metu, buvo galvos skausmas, burnos sausumas, skrandžio veiklos sutrikimai (pykinimas, vėmimas), nemiga. Egzistuoja nedidelė (0,1 proc.) traukulių rizika pacientams, gydomiems bupropionu, todėl šio vaisto nereikėtų skirti anksčiau patyrusiems traukulius ar valgymo sutrikimų, taip pat staiga nutraukus vartoti alkoholį ar raminamuosius. *Elontril* nerekomenduojama vartoti kartu su monoaminoksidazės inhibitoriais (MAOI) arba kitais preparatais, turinčiais bupropiono.

Elontril yra registruotas prekės ženklas. Kitose šalyse šis vaistas gali būti tiekiamas kitais prekiniiais pavadinimais (*Wellbutrin XR*, *Wellbutrin Retard*, *Voxra*).

LITERATŪRA:

- Nutt D. et al. // *J. Psychopharmacol.* – 2007, vol. 21, p. 461–471.
- Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* – New York, NY: Cambridge University Press, 2000.
- Foote S.L., Aston-Jones G.S. *Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems* // Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* – New York, NY: Raven Press Ltd, 1995.
- Shelton R.C., Tomarken A.J. // *Psychiatric Serv.* – 2001, 52, p. 1469–1478.
- Nierenberg A.A. et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999, 60, p. 221–225.
- Moos R.H. et al. // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1999, 187, p. 360–368.
- Tranter R. et al. // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2002, 27, p. 241–247.
- Spijker J. et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001, 103, p. 122–130.
- Clayton A.H. et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002, 63, p. 357–366.
- Rosen R.C. et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999, 19, p. 67–85.
- Rothschild A.J. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000, 61 (Suppl. 11), p. 28–36.
- Segraves R.T. // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998, 59 (Suppl. 4), p. 48–54.
- Sussman N., Ginsberg D. // *Prim. Psychiatry.* – 1998, 5, p. 28–39.
- Richelson E. // *Prim. Psychiatry.* – 1998, 5, p. 40–41.
- Clayton A.H. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2007, 8, p. 457–466.

Ar antidepresantai yra pirmos eilės vaistai gydant bipolinę depresiją?



Dr. Heinz Grunze

Antidepresantų vartojimas ir naudingumas gydant bipolinį sutrikimą išlieka diskusijų objektu. 2002 m. APA (Amerikos psichiatrų asociacija) yra rekomendavusi litį ir lamotriginą kaip pirmo pasirinkimo vaistus gydant ūminę bipolinę depresiją, o antidepresantų vartojimas yra apribotas tik itin sunkios depresijos atvejais ir esant rezistentiškam gydymui nuotaikos stabilizatoriais, kaip alternatyvus gydymo metodas [1]. Pasaulinė biologinės psichiatrijos asociacijų federacija (*The World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) 2002 m. yra rekomendavusi antidepresantus derinti su nuotaikos stabilizatoriais kaip pirmiausia pasirinktą bipolinio sutrikimo gydymo schemą [2]. Kaip argumentas prieš antidepresantų vartojimą yra ir nuomonė, kad jų vartojimas paskatina greitesnę ligos ciklą kaitą. Tačiau tokie argumentai nėra nei patvirtinti, nei paneigti naujais įrodymais.

Kalbant apie veiksmingumą, paskutiniai tyrimai [3] patvirtina antidepresantų naudingumą gydant ūminę bipolinę depresiją. Net ir didelės apimties klinikiniai tyrimai pagrindžia nuomonę, kad antidepresantų vartojimas gydant bipolinę depresiją yra panašiai veiksmingas, kaip ir unipolinės depresijos metu [4].

Kalbant apie riziką, kad antidepresantų vartojimas bipolinės depresijos metu gali pagreitinoti ligos ciklą kaitą, iki šiol yra patvirtintas tik nedaugelio tyrimų. Tai, kad šie tyrimai pagrindžia antidepresantų įtaką ligos cikliškumui, gali būti tyrimų metodologinių problemų padarinys (kaip nurodo Jules Angst). Pvz., nurodomi tik ligos ciklo pasikeitimo atvejai, tačiau visiškai neužsimenama apie ciklų nepasikeitimus, tai lemia publikuotų duomenų šališkumą. Be to, visų tyrimų metu minėti ciklų pasikeitimai neturi vieningo kriterijaus ir todėl yra priskiriami tik medikamentų sukeltiems ligos ciklų pokyčiams. Kalbant apie cikliškumą, potenciali priežastis gali būti ir atvirkštinis kelias: kaip parodė didelis natūralistinis Coryell ir kt. [5] atliktas tyrimas, didelis sergamumas depresija ir lemia, kad antidepresantai dažnai yra vartojami gydymo tikslu, taigi pati depresija yra greitos ciklų kaitos rizikos veiksnys. Šio didelio tyrimo metu nenustatyta jokios sąsajos su antidepresantų paskyrimu ar jų nutraukimu bei ligos ciklų kaita.

Mano nuomone, kol nėra iki galo įrodyta, antidepresantai turi likti įprasto kombinuoto (kartu su nuotaikos stabilizatoriais) ūminės bipolinės depresijos gydymo dalimi, nes jie yra veiksmingi, ir dar nėra tvirtai įrodyta, jog jie nulemia greitesnę šios ligos ciklų kaitą.

LITERATŪRA:

- Zarin D., Pincus H.A., McIntyre J.S. APA Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Bipolar Disorder. http://www.psych.org/clin_res/pg_bipolar.cfm, 2002.
- Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part I, Treatment of Bipolar Depression // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002, 3(3), p. 115–124.
- Gijmsan H.J., Geddes J.R., Rendell J.M. et al. Antidepressants for bipolar depression, a systematic review of randomized, controlled trials // *Am. J. Psychiatry.* – 2004, 161(9), p. 1537–1547.
- Möller H.J., Bottlender R., Grunze H. et al. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? // *J. Affect. Disord.* – 2001, 67(1–3), p. 141–146.
- Coryell W., Solomon D., Turvey C. et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003, 60(9), p. 914–920.

TEMA: ANTIDEPRESANTAI – PIRMOS EILĖS VAISTAI

Dr. Ramesh Gupta (2006-10-03)

Nuo to laiko, kai buvo išrasti SSRI (selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai), staigus perėjimas į manijos simptomus labai suretėjo, pvz., kai pacientas yra gydomas naujos kartos antidepresantais esant ūminei bipolinei depresijai, palyginti su senesnės kartos tricikliais antidepresantais. Naujos kartos antidepresantų grupėje yra vaistų, kurių pusinės eliminacijos periodas ilgesnis. Mano turimomis žiniomis, labai įtikinami rezultatai gauti vartojant paroksetiną, kuris turi itin mažą riziką sukelti manijos simptomus. Per paskutinius penkiolika metų aš sėkmingai gydžiau pacientus, sergančius bipoline depresija, paroksetinu ir nepastebėjau ligos perėjimo į maniją rizikos. Aš pritariu, kad antidepresantai turi būti vartojami kaip pirmos eilės vaistai gydant bipoliniu sutrikimu sergančius pacientus.

Perret Guillaume (2006-10-03)

Kalbant apie antidepresantų skyrimo trukmę, yra nuomonė, kad reikia nutraukti gydymą antidepresantais, kai tik išnyksta depresijos simptomai, kiti gydytojai teigia, kad gydymą reikia tęsti, kaip ir paprastosios depresijos metu.

Kokia Jūsų nuomonė? Dėkoju.

Raul F. Iserhard (2006-10-05)

Kalbant apie gydymo nuorodas, gydymas antidepresantais susijęs su depresijos epizodų dažniu. Jei pacientas sirgo viena, du ar daugiau kartų depresija bipolinio sutrikimo metu, antidepresantų skyrimo trukmė bus skirtinga: esant pirmajam epizodui, antidepresantų skiriama vienerius metus; esant antrajam epizodui, skiriama bent 2 metus; o, jei epizodai kartojosi tris ar daugiau kartų, mes skiriame antidepresantų trejiems metams. Kiekvienu atveju mes kartu skiriam ličio titruojamomis dozėmis, kaip darome ir su antidepresantais.

Dr. Ramesh Gupta (2006-10-06)

Dr. Perrett iškėlė labai svarbų klausimą apie antidepresantų skyrimo trukmę bipolinės depresijos metu. Kai aš vadovavausi gyd. Alec Coppen nurodymais, antidepresantų dozes titruodavau kiekvienam pacientui. Bendraudamas su pacientais, sužinodavau apie jų ligos eigą. Daugeliu atvejų piršosi išvada, kad gydymą antidepresantais reikia nutraukti, kai tik pacientas pasveiksta nuo depresijos, ir nerizikuoti būklės perėjimu į maniją. Aš iki šiol vadovaujuosi šia taisykle ir niekada nenusivyliau.

TEMA: AR ANTIDEPRESANTAI TURI BŪTI VARTOJAMI BIPOLINEI DEPRESIJAI GYDYTI KAIP PIRMOS EILĖS VAISTAI?

Raul F. Iserhard (2006-09-28)

Tai labai įdomi tema ir diskusijos. Mano klausimas yra: ar antidepresantai gali būti vartojami kaip pirmos eilės vaistai gydant bipolinio sutrikimo depresijos epizodą? Dažniausiai aš

savo pacientus visų pirma gydau antidepresantais kartu su ličiu. Kalbant apie antidepresantus, aš skiriu tiek triciklius, tiek vadinamuosius naujos kartos antidepresantus. Mūsų pasirinkimą lemia ir šalutiniai vaistų sukelti poveikiai bei paciento sugebėjimas toleruoti medikamentą. Antidepresantai yra titruojami. Papildomų vaistų paprastai neskiriame. Mano konsultacijų metu bei ambulatoriniame mūsų fakulteto Psichiatrijos skyriuje, taip skirdami medikamentų, mes nepastebėjome staigaus būklės perėjimo į maniją. Būtina pabrėžti, kad tokie rezultatai galėjo būti gauti atsitiktinai.

Ačiū už Forumą.

Dr. Perret Guillaume (2006-09-27)

Savo praktikoje Šveicarijoje, Ženevoje, triciklius antidepresantus vartojame kaip antros ar net trečios eilės vaistus, kai depresijos epizodas yra rezistentiškas SSRI ar SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriams). Manome, kad tricikliai antidepresantai turi daugiau šalutinių poveikių ir jų vartojant yra didesnė ligos perėjimo į maniją rizika.

Dr. Asis Acharya (2006-09-27)

Manome, kad antidepresantai kartu su ličiu bei lamotriginu gali būti vartojami be baimės dėl ligos perėjimo į kitą ciklą. Staigus perėjimas gali būti susijęs su organizmo pripratimu prie antidepresanto. Didesnę įtaką turi paveldimumas ir polinkis greitai ciklų kaitai. Manome, kad antidepresantai nedidina ciklų kaitos rizikos. Tam įtakos neturi ir lamotrigino vartojimas gydant kartu su antidepresantais.

Dr. Gholamreza Kheirabadi (2006-09-27)

Vartojant antidepresantus (ypač SSRI grupės) kartu su ličiu yra mažesnė perėjimo į maniją rizika nei gydant vien ličiu ar pridendant lamotrigino. Be to, antidepresantų vartojimas turi būti nutraukiamas, kai tik išnyksta depresijos simptomai.

Dr. Asis Acharya (2006-09-28)

Antidepresantų vartojimas turi būti nutraukiamas išnykus depresijos simptomams. Toliau turi būti skiriamas lėtis terapinėmis dozėmis arba lamotriginas. Cikliškumui įtakos neturi vieno antidepresanto skyrimas sergant bipoliniu sutrikimu.

Perret Guillaume (2006-09-28)

Iš mano skaitytų tyrimų neradau nurodymų nutraukti antidepresantų skyrimą, išnykus depresijos simptomams. Aš manau, kad, tęsiant antidepresantų vartojimą, sumažinama depresijos epizodo atsinaujinimo rizika.

Kokie yra duomenys apie ligos perėjimą į manijos epizodą skiriant lamotrigino kartu su antidepresantu?

Dėkoju.

Dr. Guillaume Perret

Dr. Asis Acharya (2006-09-28)

Nenustatyta, kad padažnėja ligos perėjimas į maniją. To nenustatėme ir savo praktikoje. Pridedant antidepresanto, pvz., mirtazapino, kartais atsiranda manija. Idealiai remisijos metu tinka skirti ličio, lamotrigino ir risperidono ar olanzapino.

Kalkuta, Indija

TEMA: BIPOLINIO SUTRIKIMO GYDYMAS ANTIDEPRESANTAIS

Kasper Siegfried (2006-09-26)

Mes manome, kad tricikliai antidepresantai padidina perėjimo į maniją riziką, palyginti su naujos kartos antidepresantais; gal dėl jų anticholinerginių savybių. Todėl reikėtų jų vengti arba vartoti tik kaip 3 eilės vaistus.

TEMA: TRICIKLIAI ANTIDEPRESANTAI IR BIPOLINIS SUTRIKIMAS

Dr. Perret Guillaume (2006-09-26)

Mano turimomis žiniomis, tricikliai antidepresantai, tokie kaip klomipraminas, gali padidinti perėjimo į maniją riziką. Todėl iškyla klausimas: ar tikrai logiška jų vartoti kartu su nuotaiikos stabilizatoriais esant rezistentiškumui SSRI?

Ar antidepresantų dozė turi būti tokia pati, kaip ir gydant unipolinę depresiją?

Ačiū.

Dr. Perret Guillaume

Ženeva, Šveicarija

REDAKTORIAUS HABIL. DR. ROBERTO BUNEVIČIAUS KOMENTARAS

Ekspertų nuomonė yra svarbu, tačiau faktai svarbiau, juk džentelmenai nesiginčija dėl faktų, džentelmenai ginčijasi dėl nuomonių. Svarbi faktinė medžiaga, galinti pratęsti šią diskusiją, – tai straipsnis, paskelbtas šių metų NEJM (angl. *New England Journal of Medicine*), kur Sachs su bendradarbiais pateikia didelio JAV atlikto tyrimo duomenis apie dviejų antidepresantų (SSRI ir SNRI) ir placebo efektyvumą gydant bipolinę depresiją kartu su nuotaiikos stabilizatoriais. Tyrimas parodė, kad antidepresantai nuo placebo nesiskyrė

savo gydomuoju poveikiu, bet skyrėsi dažnesniais šalutiniais poveikiais. Dar labiau, faktiškai placebo poveikis gydant bipolinę depresiją buvo geresnis nei lyginamųjų antidepresantų, nors šis skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas. Šie duomenys verčia dar kartą pamąstyti apie antidepresantų ir nuotaiikos stabilizatorių skyrimo strategiją gydant bipolinę depresiją. Pratešdami WFSBP forumo diskusiją, pridėdame minėto straipsnio santrauką ir kai kuriuos komentarus apie šį straipsnį.

SANTRAUKA

Antidepresantų, skiriamų bipolinio sutrikimo metu, efektyvumas

Įvadas: Depresijos epizodai yra dažniausia žmonių, sergančių bipoliniu sutrikimu, negalios priežastis. Įprastų antidepresantų veiksmingumas ir saugumas gydant bipolinį sutri-

kimą (bipolinę depresiją) nėra iki galo iširtas. Mūsų tyrimo tikslas buvo nustatyti, ar gydymo papildymas antidepresantais sumažina bipolinės depresijos simptomus ir nedidina manijos atsiradimo rizikos.

Metodika: Į šį dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tyrimą mes atsitiktine tvarka parinkome pacientus, sergančius bipoline depresija, ir iki 26 savaičių gydėme juos nuotaiikos

stabilizatoriumi, kartu papildydami gydymą antidepresantu arba placebo, tęsdami įprastinį klinikinį jų būklės vertinimą. Konsultacijų metu buvo naudojamas struktūrinis klinikinis interviu, parengtas pagal DSM-IV. Pagrindinis žymuo buvo procentas pacientų kiekvienoje tiriamųjų grupėje, kurie pasveiko ir gera jų būklė išliko ilgą laiką (8 savaites). Taip pat buvo vertintas gydymo efektyvumas ir gydymo metu atsiradusių nuotaikos ciklo kitimų dažnis (perėjimo į maniją ar hipomaniją ankstyvame gydymo etape).

Rezultatai: Keturiasdešimt dviem iš 179 pacientų (23,5 proc.), kuriems buvo skirta kombinuota nuotaikos stabilizatorių ir antidepresantų terapija, buvo pasiekta remisija. Tuo tarpu iš nuotaikos stabilizatoriais ir placebo gydytų pacientų grupės, remisija nustatyta 51-am iš 187 pacientų (27,3 proc.) ($p=0,40$). Abiejose grupėse nuotaikos ciklų svyravimo dažnis buvo panašus.

Išvados: Gydymo papildymas antidepresantais, palyginti su vienu nuotaikos stabilizatorių skyrimu, nebuvo susijęs su padidėjusiu efektyvumu ar sumažėjusia nuotaikos ciklų kaitos rizika gydymo metu. Reikia atlikti dar ilgalaikius tyrimus, kad galėtume tiksliai įvertinti antidepresantų, skiriamų bipolinio sutrikimo metu, efektyvumą ir riziką.

Sachs G.S., Nierenberg A.A., et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression // *New England Journal of Medicine*. – 2007, 356 (17), p. 1711–1722.

KOMENTARAI

Bipolinio sutrikimo depresijos epizodo gydymas

Dr. R.H. Belmaker

Ben Gurion universitetas ir Beersheva psichikos sveikatos centras – Beersheva, Izraelis

Pagrindinis bipolinio sutrikimo gydymo tikslas yra ligos epizodų pasikartojimo prevencija vartojant litį, valproatus, karbamazepiną ir lamotriginą bei kai kuriuos naujos kartos atipinius antipsichozinius vaistus, tokius kaip olanzapinas ar kvetiapienas. Tačiau, jei prevencija nebūna sėkminga ir prasideda depresijos ar manijos epizodas, kyla klausimas, ar tinkamai gydoma.

Paciento, sergančio bipoline depresija, gydymas prasideda nuo nuotaikos stabilizatoriaus, jei jis jo dar nevartoja arba jo dozės didinamos (jei jau vartoja), arba gali būti pridėdama kito nuotaikos stabilizatoriaus [1]. Taip pat galima įtraukti antidepresantus. Iškyla problema, kadangi pacientų, sergančių bipoliniu sutrikimu, artimieji lengviau susitaiko, kai šis serga depresija ir labiau sutinka su gydymu be antidepresantų. Tačiau pacientams priimtinesni manijos epizodai, nes per juos jie jaučiasi geriau nei depresijos metu, todėl mielai sutinka vartoti antidepresantų.

Dviejų Europoje atliktų tyrimų metu minima, kad gydymas antidepresantu yra naudingas sergantiesiems bipoline depresija ir nedidina rizikos susirgti manija [2, 3], tuo tarpu JAV tyrėjai nurodo padidėjusią riziką, kad liga gali pereiti į maniją [4]. Tuo tarpu Sachs su bendraautoriais atlikto tyrimo metu (šiuo metu didžiausiam iš atliktų šia tema) pridėjus antidepresanto prie vieno ar net kelių nuotaikos stabilizatorių, išgijimas nuo depresijos nepagerėjo ir nepadidėjo manijos epizodo išsivystymo rizika. Kai kurie JAV tyrėjai nurodo, kad atsakas į antidepresantus priklauso nuo to, koks paskutinis buvo epizodas – manijos ar depresijos [5]. Mokslininkas Angst, atlikdamas ilgalaikį tyrimą, pacientus suskirstė būtent pagal dažniausių epizodų kriterijų, ir buvo gauti skirtingi atsako į antidepresantus rezultatai [6]. Kalbant apie perėjimo į maniją riziką, yra tyrimų,

nurodančių, kad bet kokią sistemą veikiantys antidepresantai (SSRI, SNRI ir kt.) padidina riziką [4].

Sachs ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai gali paskatinti rečiau vartoti antidepresantus gydant bipolinį sutrikimą, tačiau šios ligos gydymas vis tiek daugeliu atvejų išliks individualus. Vertinant tyrimų rezultatus reikia atsižvelgti ir į tai, kad juose dažniausiai nedalyvauja pacientai, kuriems pasireiškia itin sunkūs simptomai, agresyvus, suicidinis elgesys, ir tie, kurių bipolinio sutrikimo epizodų kaita chaotiška arba sunkiai pastebima. Paciento ligos anamnezė ir ankstesnis atsakas į gydymą greičiausiai liks vienu iš svarbesnių veiksnių parenkant gydymą.

Net 90 proc. Sachs tirtų pacientų vartojo nuotaikos stabilizatorių atsitiktinės atrankos metu. Todėl, remiantis tyrimo duomenimis, negalima teigti, kad antidepresantai sukelia maniją nevartojančiam nuotaikos stabilizatorių. Gydytojams vertėtų atkreipti dėmesį, ar bipoline depresija sergantys pacientai jau yra patyrę manijos epizodą prieš pradėdami vartoti antidepresantų. Jei depresija yra sunkios formos, rekomenduojama pradėti elektrokonvulsinę terapiją [7]. Savo klinikinėje praktikoje pacientus, kurie yra sirgę manija arba sunkia ar ilgą depresija, gydau antidepresantais. Pacientams, kurie yra sirgę itin sunkia manija, antidepresantų beveik niekada neskiriu. Ateityje reikėtų atlikti tyrimus gydant inositoliu ir omega-3 riebalų rūgštimis pacientus, kuriems įprastas gydymas nebuvo veiksmingas [8].

LITERATŪRA:

1. Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C. et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. – 2000, 157, p. 124–126.
2. Gijsman H.J., Geddes J.R., Rendell J.M. et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials // *Am. J. Psychiatry*. – 2004, 161, p. 1537–1547.
3. Moller H.J., Grunze H., Broich K. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. – 2006, 256, p. 1–16.
4. Leverich G.S., Alshuler L.L., Frye M.A. et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers // *Am. J. Psychiatry*. – 2006, 163, p. 232–239.
5. Shapiro D.R., Quitkin F.M., Fleiss J.L. Response to maintenance therapy in bipolar illness: effect of index episode // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1989, 46, p. 401–405; Osher Y., Yaroslavsky Y., el-Rom R., Belmaker R.H. Predominant polarity of bipolar patients in Israel // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2000, 1, p. 187–189.
6. Klein D.F., Gittleman R., Quitkin F.M., Rifkin A. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: adults and children. 2nd ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1980.
7. Grunhaus L., Schreiber S., Dolberg O.T. et al. Response to ECT in major depression: are there differences between unipolar and bipolar depression? // *Bipolar. Disord.* – 2002, 4, Suppl. 1, p. 91–93.
8. Levine J., Applebaum J., Belmaker R.H. Novel treatments of bipolar depression // El-Mallakh R.S., Ghaemi S.N., eds. *Bipolar depression: a comprehensive guide*. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2006, p. 191–214.

Dr. Lawrence H. Price, dr. Audrey R. Tyrka

New England Journal of Medicine. – 2007, 356(17), p. 1771–1773.

Sachs ir bendraautoriai [1] savo straipsnyje teigia, kad ne-naudinga pridėti antidepresantų prie nuotaikos stabilizatorių gydant bipolinį sutrikimą. Ši informacija prieštarauja anksčiau atliktiems tyrimams. Rezultatai gali skirtis dėl diagnostinio heterogeniškumo ir bipolinio sutrikimo pasireiškimo pasikeitimų per paskutinius 20 metų. Per paskutinius du dešimtmečius ypač padaugėjo Šiaurės Amerikos psichiatrų diagnozuojamo bipolinio sutrikimo atvejų [2]. Ši tendencija turi įvairias priežastis: tai diagnostinės klaidos, manymas, kad šis sutrikimas yra lengviau gydomas ir mažiau stigmatizuotas nei alternatyvios diagnozės ir kt. Be to, tiesiai gydytojams prieinama farmacijos kompanijų reklama taip pat didina šį tendencingumą.

LITERATŪRA:

1. Sachs G.S., Nierenberg A.A., Calabrese J.R. et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression // *N. Engl. J. Med.* – 2007, 356, p. 1711–1722.
2. Patten S.B. Does almost everybody suffer from a bipolar disorder? // *Can. J. Psychiatry*. – 2006, 51, p. 6–8.

Dr. Chantal Henry, dr. Jacques Demotes-Mainard, dr. Marion Leboyer

Prancūzija

Sachs ir bendraautoriai neatsižvelgė į bipolinio sutrikimo heterogeniškumą, teigdami, kad neefektyvu pridėti antidepresanto, gydant nuotaikos stabilizatoriais. Šie rezultatai prieštarauja ankstesnių mokslinių darbų rezultatams ir gali turėti žalingų padarinių pacientams. Kaip paminėta Belmaker aptarime, iš 2689 pacientų tik 366 patyrė bent vieną depresijos epizodą. Tai galėjo paveikti ir rezultatus. Bipolinis sutrikimas yra labai heterogeniškas [1].

Galima lengvai išskirti du bipolinės depresijos tipus: vienai formai būdingas visiškai nuslopinimas, o kitai – sužadinimo požymiai [2]. Bipolinė depresija, kurios metu pasireiškia slopinimo mechanizmai, yra artima unipolinei depresijai [3] ir, negydant tokios depresijos antidepresantais, itin padidėja suicido rizika. O depresija, kurios metu pasireiškia ir padidėjusio aktyvumo būsenos, yra kitokia ir jos gydymas antidepresantais gali būti neefektyvus. Šie skirtumai galėjo padaryti įtaką Sachs gautiems rezultatams, kadangi nebuvo atsižvelgta į ligos heterogeniškumą.

LITERATŪRA:

1. Benazzi F. Bipolar disorder – focus on bipolar II disorder and mixed depression // *Lancet*. – 2007, 369, p. 935–945.
2. Henry C., M'Baillara K., Poinot R. et al. Evidence for two types of bipolar depression using a dimensional approach. *Psychother Psychosom* (in press).
3. Oquendo M.A., Hastings R.S., Huang Y.-Y. et al. Brain serotonin transporter binding in depressed patients with bipolar disorder using positron emission tomography // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007, 64, p. 201–208.

Dr. Rif S. El-Mallakh

Louisvilio universiteto medicinos mokykla, Louisvilis

Sachs atliktas tyrimas yra paskutinis iš visos grandinės ta tema atliktų tyrimų, teigiančių, kad antidepresantų vartojimas kartu su nuotaikos stabilizatoriais neefektyvus bipolinės depresijos metu [1, 2]. Tačiau, skiriant antidepresantų, kai neskiriama nuotaikos stabilizatorių [3, 4], ar pridendant antidepresantų prie atipinių antipsichozinių vaistų [5], bipolinės depresijos gydymas būna efektyvus. Vienintelis šių tyrimų skirtumas yra nuotaikos stabilizatorių neskyrimas arba skyrimas. Kai vartojami nuotaikos stabilizatoriai (litis, valproatai, karbamazepinas ar lamotriginas), antidepresantų efektyvumas minimalus. Šie rezultatai būdavo interpretuojami teigiant, kad nuotaikos stabilizatoriai patys turi antidepresantui būdingų savybių, kurių nepavyksta augmentuoti skiriant antidepresanto. Alternatyvi interpretacija turėtų sutaisyti skirtingas nuomones: nuotaikos stabilizatoriai iš tikrųjų gali sustiprinti arba blokuoti antidepresantų veikimą. Ši ypatybė yra svarbi, kadangi gali pakeisti bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų gydymą. Būtina atlikti tyrimus, analizuojančius ir paaiškinančius šį klausimą.

LITERATŪRA:

1. Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. – 2001, 158, p. 906–912.
2. Post R.M., Leverich G.S., Nolen W.A. et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network // *Bipolar. Disord*. – 2003, 5, p. 396–406.
3. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in treatment of bipolar II major depressive episode // *J. Clin. Psychopharmacol*. – 1998, 18, p. 414–417.
4. Amsterdam J.D., Garcia-España F., Fawcett J. et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode // *J. Clin. Psychopharmacol*. – 1998, 18, p. 435–440.
5. Tohen M., Vieta E., Calabrese J. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003, 60, p. 1079–1088. [Erratum, *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004, 61, p. 176.]

AUTORIŲ ATSAKYMAS

Dr. Gary S. Sachs, dr. Andrew A. Nierenber. ir kt.

New England Journal of Medicine. – 2007, 9, 357(6), p.

614–616.

Bipolinė klinika ir tyrimų programa, Masačusetso bendroji ligoninė, Harvardo medicinos mokykla, Bostonas

Lawrence H. Price ir Audrey R. Tyrka komentuoją, atsižvelgdami į keletą diagnostikos krypčių, tai yra labai svarbu. Kaip mes ir minėjome savo straipsnyje, Sisteminė bipolinio sutrikimo gydymo gerinimo programa (angl. *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*, STEP-BD) liepia griežtai laikytis DSM-IV kriterijų tiek atrenkant pacientus, pradedančius programą, tiek ir įtraukiamus į atsitiktinės atrankos programą ūminės depresijos metu. Nemanome, kad mūsų gauti rezultatai visiškai prieštarauja ankstesnių tyrimų rezultatams. Mūsų nuomone, mūsų gauti rezultatai skiriasi nuo anksčiau atliktų tyrimų todėl, kad šio tyrimo metu pagrindinis vertintas žymuo buvo pasveikimo trukmė. Kaip jau sakėme, kitų mūsų trumpalaikių tyrimų metu pacientų, sėkmingai gydytų antidepresantais, skaičius buvo proporcingas kitų mokslininkų atliktų tyrimų rezultatams. Tačiau mes nustatėme, kad, gydant bipoline depresija sergančius pacientus monoterapija nuotaikos stabilizatoriais, jų veiksmingumas nesiskiria.

Dr. Henry ir kolegos iškėlė ligos heterogeniškumo klausimą ir atsako į gydymą skirtumus grindžia skirtingais depresijų tipais. Nors jų siūloma tipologija yra įdomi, tačiau nemanome, kad toks heterogeniškumas galėjo labai paveikti mūsų rezultatus. Be to, nebuvo nustatyta padidėjusio suicido rizikos grupėje, kuriai neskirta antidepresantų.

Dr. El-Mallakh iškelia mokslinį klausimą, kuris šiuo metu negali būti adekvačiai išspręstas. Trumpai gydant ūminę bipolinę depresiją vien antidepresantais poveikis gali būti ryškesnis nei gydant kartu su nuotaikos stabilizatoriais. Tačiau aklo tyrimo metu [1] buvo nustatytas mažesnis efektyvumas, kai pacientams dvigubai aklu metodu buvo skirta placebo preparato nei skiriant papildomai antidepresantų kartu su jau vartojamu nuotaikos stabilizatoriumi. Mūsų žiniomis, nėra atlikta tyrimų pagal dr. El-Mallakh prielaidą, kur pacientai, sergantys bipoline depresija, būtų gavę antidepresantų kartu su nuotaikos stabilizatoriais arba tik antidepresantų. Kadangi įrodymais pagrįstose gydymo metodikose nurodoma, kad šio sutrikimo metu būtina skirti nuotaikos stabilizatorių, todėl dėl etinių bei praktinių priežasčių tokie tyrimai neatliekami.

Norime paaiškinti apie dr. Belmaker minimą limituotą generalizaciją ir mažą tiriamųjų imtį mūsų tyrimo metu. Priešingai nei į kitus STEP-BD tyrimus, į mūsų tyrimą užsiregistravo palyginti labai daug pacientų, kuriems pasireiškė bipolinis sutrikimas. Betgi turime paminėti, kad sąlyginai mažas procentas depresija sirgusių pacientų, kurie pateko į atsitiktinės atrankos tyrimą, buvo dėl to, kad didelė dalis pacientų nenorėjo atsiskirti jiems jau anksčiau skirtų bupropiono ar paroksetino, nenorėjo gydytis nuotaikos stabilizatoriais arba nenorėjo mažinti jau vartojamų antidepresantų dozių.

Mes sutinkame, kad mūsų atlikto tyrimo rezultatai negali atspindėti visų antidepresantų poveikio, kadangi tyrėme tik bupropiono ir paroksetino veikimą.

LITERATŪRA:

1. Gyulai L., Bowden C.L., McElroy S.L. et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2003, 28, p. 1374–1382.

Vertė gyd. Devika Gudienė

Garliavos šeimos klinika

Daugiamatis nuovargio inventoriųs

Albinas STANKUS

Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas

Nuovargi, kuriuo skundžiasi pacientas, būtina diferencijuoti ir objektyviai įvertinti. Pasulyje yra labai paplitę nuovargio testai. Šiame straipsnyje supažindiname su vienu jų – daugiamačiu nuovargio inventoriųs (angl. *The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20*).

APIE NUOVARGĮ

Kiekvienas žmogus susiduria su savijautos pakitimu, kurį jis apibūdina kaip nuovargį. Šis jausmas gali atsirasti dėl įvairaus pobūdžio intensyvaus darbo, mitybos sutrikimo, streso, įvairių cheminių medžiagų poveikio, radiacijos ir kitų veiksnių. Kasdienybėje dažniausi nuovargio sukėlėjai yra įvairūs fiziniai veiksniai – triukšmas, temperatūros svyravimai, nepatogi darbo vieta, didelis darbo krūvis, šviesos trūkumas ir pan. Sergantiesiems įvairiomis ligomis nuovargis yra dažnas ir nevienareikšmis. Vieni skundžiasi fiziniu nuovargiu, kiti – protiniu, dar kiti – bendru, bet jis visada pasireiškia kaip jausmas ir subjektyvus savo organizmo būklės įvertinimas.

Objektyviai vertinti nuovargio intensyvumą sunku. Dažnai kyla klausimas, ar tai ligos simptomas, ar laikinas tiriamojo negalavimas. Šis požymis dažnai atsiranda sveikiems asmenims. Ligonio gydymo, reabilitacijos ar slaugymo procese nuovargio pasireiškimas dažnai lemia gydytojo pastangų rezultatus. Visais atvejais labiau reiktų atkreipti dėmesį į šį simptomą, ypač parenkant atitinkamus tyrimo bei poveikio metodus.

Pastaruoju metu šis klausimas tapo aktualus sergantiesiems onkologinėmis ligomis, AIDS, širdies ir kraujagyslių ligomis. Esant tokiam negalavimui, jį būtina diferencijuoti ir objektyviai įvertinti. Šią funkciją atlieka daugiamačis nuovargio inventoriųs (angl. *The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20*), kuris išskiria šias skales: bendras nuovargis, fizinis nuovargis, sumažintas aktyvumas, sumažinta motyvacija ir protinis nuovargis [1].

Gavęs iš autorės (Smets E.M., Amsterdamo universitetas, 1995) sutikimą ir išvertęs MFI-20 iš anglų kalbos, pateikiu lietuvišką daugiamačio nuovargio inventoriaus variantą (MFI-20L) (1 lentelė) ir jo vertinimo metodiką (2, 3, 4 lentelės) [1]. Daugiamačis nuovargio inventoriųs susideda iš 20 klausimų su atitinkama jų numeracija. Vertimas yra patikimas [2].

VERTINIMAS

Tyrejas, gavęs lentelę su pažymėtais langeliais prie visų klausimų, turi atlikti tokius veiksmus.

1. Priskirti atsakymo vertinimus balais nuo 1 iki 5 sekančioms klausimams: 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 20 (pagal jų numeraciją), o likusiems – 2, 5, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19 klausimams atliekame atvirkščią balų numeraciją – nuo 5 iki 1. Kiekvienas langelis įgauna vertinimo balą nuo 1 iki 5.

1 lentelė. Daugiamačis nuovargio inventoriųs (MFI-20L). Klausimynas

Užduodami šiuos klausimus, mes norime sužinoti apie Jūsų savijautą pastaruoju metu. Prašome pažymėti langelį, kuris geriausiai tai nurodo. Kuo labiau Jūs nesutinkate su teiginiu, tuo labiau brėžiate kryželį „X“ arčiau sakinio „Ne, tai netiesa“ (dešinėn) ir atvirkščiai – jei sutinkate su teiginiu, tuo arčiau sakinio „Taip, tai tiesa“

Nr.	Vardas Pavardė	MFI-20L
1	Aš jaučiuosi stiprus	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
2	Fiziškai aš jaučiuosi galįs padaryti mažai	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
3	Aš jaučiuosi labai aktyvus	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
4	Aš jaučiuosi taip, lyg galėčiau padaryti viską	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
5	Aš jaučiuosi pavargęs	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
6	Aš galvoju, kad per dieną padarau daug	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
7	Kai aš ką nors darau, galiu gerai sukaupti savo mintis	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
8	Fiziškai aš galiu padaryti daug	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
9	Aš baiminuosi, kai reikia ką nors daryti	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
10	Aš manau, kad labai mažai ką padarau per dieną	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
11	Aš galiu gerai susikaupti	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
12	Aš esu pailsėjęs(-usi)	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
13	Man reikia daug pastangų susikaupti	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
14	Fiziškai aš jaučiuosi esantis(-i) prastos būklės	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
15	Aš turiu daug planų	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
16	Aš greitai pavargstu	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
17	Aš galiu nedaug padaryti	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
18	Aš nesijaučiu galįs ką nors padaryti	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
19	Mano mintys lengvai nuklysta	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
20	Fiziškai aš jaučiuosi puikiai	
	Taip, tai tiesa	Ne, tai netiesa
	Kodas	Užpildymo data: 200__m. __mėn. __d.

2 lentelė. Balų priskyrimo pavyzdys

19		Mano mintys lengvai nuklysta					
	Taip, tai tiesa	5	4	3	X2	1	Ne, tai netiesa
20		Fiziškai aš jaučiuosi puikiai					
	Taip, tai tiesa	1	2	X3	4	5	Ne, tai netiesa

3 lentelė. Tiriamojo atsakymai

Klausimų Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Pažymėtų langelių Nr.	4	5	5	5	4	5	3	4	1	3	2	5	2	3	4	4	3	3	3	3
Balai po perkodavimo	4	1	5	5	2	5	3	4	5	3	2	5	4	3	4	2	3	3	3	3

4 lentelė. Tiriamojo rezultatai po vertinimo

Bendro nuovargio vertinimo balų suma (1, 5, 12, 16) =	4 + 2 + 5 + 2 = 13 balų = 56,25 proc.
Fizinio nuovargio balų suma (2, 8, 14, 20) =	1 + 4 + 3 + 3 = 11 balų = 43,75 proc.
Sumažėjusio aktyvumo skalės balų suma (3, 6, 10, 17) =	5 + 5 + 3 + 3 = 16 balų = 75,00 proc.
Sumažėjusios motyvacijos skalės balų suma (4, 9, 15, 18) =	5 + 5 + 4 + 3 = 17 balų = 81,25 proc.
Protinio nuovargio skalės balų suma (7, 11, 13, 19) =	3 + 2 + 4 + 3 = 12 balų = 50,00 proc.

Atsakydamas į 19 klausimą, tiriamasis pažymėjo ketvirtą langelį, kuris vertinamas dvejetu, į 20 klausimą – trejetu (2 lentelė).

2. Pažymėtus langeliuose dydžius sumuojame pagal atitinkamą klausimų numeraciją. Bendram nuovargiui sumuojame 1, 5, 12, 16, fiziniam nuovargiui – 2, 8, 14, 20, sumažėjusiam aktyvumui – 3, 6, 10, 17, sumažėjusiai motyvacijai – 4, 9, 15, 18 ir protiniam nuovargiui – 7, 11, 13, 19 klausimų dydžius. Taigi gauname reikiamus nuovargio skalių dydžius (3, 4 lentelė).

3. Iš kiekvienos gautos sumos dydžio atimame 4, gautą rezultatą dalijame iš 16 ir padauginame iš 100. Tokiu būdu nuovargio skalių dydžiai yra įvertinami procentais nuo 0 iki 100. Kuo aukštesnis dydis procentais, tuo didesnis negalavimas (4 lentelė).

DISKUSIJA

Šiuo metu nuovargio testavimai yra labai paplitę pasaulyje. Jie plačiai naudojami ergonomikoje [3], taikant chemoterapiją, užsikrėtus ŽIV, sergant širdies ir kraujagyslių ligomis (Olandų nuovargio skalė (angl. *Dutch Fatigue Scale*, DUFS ir Olandų įtempto nuovargio skalė (angl. *Dutch Exertion Fatigue Scale*, DEFS [4]), taikant slaugymo priemones ir

kitais atvejais. Nemažai nuovargio dydį atspindi Lietuvoje paplitęs SF-36 klausimynas (Trumpa sveikatos apklausos forma (angl. *Short Form 36 Health Survey*). Egzistuoja vienmačiai ir daugiamačiai testai. Jų skaičius siekia kelias dešimtis (vienmačių – 10, daugiamačių – 24). Vienmačiais testais stengiamasi įvertinti tik nuovargio intensyvumą bendrai, neatšizvelgiant į jo pasireiškimo formas. Tuo tarpu daugiamačiai testai yra skirti žmogaus funkcijai išryškinti, ypač socialiai reikšmingai, kuri susijusi su nuovargiu. Testų tikslumas labai priklauso nuo klausimų skaičiaus. Vienmačiuose jų skaičius svyruoja nuo 7 iki 14, o daugiamačiuose siekia net iki 83 [5]. Juose yra išskiriamos tokios skalės: globali (visuotinė), somatinė, emocinė, elgesio, kognityvinė, fizinė, psichikos, energinė ir kitos. Ši įvairovė padeda suprasti nuovargio etiologiją ir atlikti tikslingą organizmo funkcijų korekciją. Gaunami rezultatai priklauso nuo sekimo periodo ir tyrinėjimo tikslų.

Šio – MLF-20L testo pasirinkimą lėmė daugiamačių (5 skalės), nedidelis klausimų skaičius (20) ir profilio bendrumas. Jis nėra skirtas tirti sergančiuosius specialiomis ligomis. Jį galima naudoti sveikų asmenų nuovargiui testuoti (ergonomikoje), ligonių reabilitacijos procesui stebėti, sporto medicinoje, turizmo ir rekreacijos srityje. Testas gerai pasireiškė tiriant sergančiuosius širdies ir kraujagyslių ligomis. Fizinio bei bendro silpnumo ir sumažėjusio aktyvumo rodikliai tiesiai koreliavo su NYHA (angl. *New York Heart Association*) klasėmis [2]. Šiuo metu šis testas naudojamas pedagoginiame procese (KMU).

Testas tinkamas klinikiniam ir moksliniam tyrimams Lietuvoje. Jo rezultatų apdorojimas atliekamas programiniu būdu, rezultatai kaupiami duomenų bazėse. Dėl testo panaudojimo galima kreiptis nurodytu adresu.

LITERATŪRA:

1. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *J. Psychosom. Res.* – 1995, vol. 39 (3), p. 315–325.
2. Stankus A. Daugiamačio nuovargio inventoriaus patikimumas sergantiems išemine širdies liga // II KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos instituto metinės konferencijos pranešimai, 2002 m. gruodžio 20 d. – 2002, Palanga, 39 p.
3. Hart S.G. Background Description and Application of the NASA Task Load Index (TLX) // Proceedings of the Department of Defense Human Engineering Technical Advisory Group Workshop on Workload. (NUSC 6688) Newport, RI: Naval Underwater Systems Center. – 1987, p. 95–117.
4. Tiesinga L.J., Dassen Th.W.N., Halfens R.J.G. DUFS and DEFS: Development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale // *Int. J. Nurs. Stuk.* – 1998, vol. 35 (1/2), p. 115–123.
5. Stein K.D., Martin S.C., Hann D.M., Jacobsen P.B. A multidimensional measure of fatigue for use with cancer patients // *Cancer Pract.* – 1998, vol. 6 (3), p. 143–152.

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

M. Veniūtės daktaro disertacija „Psichikos negalią turinčių žmonių socialinės integracijos galimybės Lietuvoje“



Marija VENIŪTĖ Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Visuomenės sveikatos institute baigė visuomenės sveikatos magistratūros studijas, įgijo visuomenės sveikatos magistro laipsnį. Studijas tęsė doktorantūroje ir 2007 m. apgynė daktaro disertaciją tema „Psichikos negalią turinčių žmonių socialinės integracijos galimybės Lietuvoje“. Nuo 2000 m. M. Veniūtė dirba mokslinį bei pedagoginį darbą Vilniaus universitete.

Studijuodama magistratūroje M. Veniūtė dirbo Nyderlandų taikomųjų mokslinių tyrimų organizacijoje *TNO Prevention and Health*, stažavosi daugelio užsienio šalių universitetuose.

Visuomenės psichikos sveikatos tema vykdo tyrimus ir praktiškai įgyvendina projektus dirbdama VŠĮ Mokymų, tyrimų ir vystymo centre.

ĮVADAS

Pastaraisiais metais psichikos sveikatos sutrikimų našta pripažįstama kaip vienas didžiausių visuomenės sveikatos iššūkių visose pasaulio šalyse ir reikalauja naujo požiūrio į šios kompleksinės problemos sprendimą. Gyventojų psichikos sveikatos išsaugojimas tapo visuomenės sveikatos prioritetu, o išsaugojimui reikalingų priemonių spektras smarkiai išsiplėtė – nuo sveikatos ugdymo iki socialinės integracijos.

Psichikos neįgaliųjų socialinė integracija yra viena svarbiausių aktualijų tiek Lietuvos, tiek ir Europos šalių sveikatos ir socialinės apsaugos srityse. Psichikos neįgaliųjų socialinė integracija pagerina neįgaliųjų gyvenimo kokybę, lengvina psichikos negalios našta asmeniui ir visuomenei, mažina neįgaliųjų socialinę atskirtį. Psichikos neįgaliųjų integracija yra kompleksinis procesas, tretinės prevencijos priemonė, apimanti plačią grupę veiklų, kurios sudarytų sąlygas neįgaliesiems aktyviai įsijungti į visuomenės gyvenimą. Psichikos neįgaliųjų socialinės integracijos prielaidos apima ne tik materialinių, finansinių, žmogiškųjų išteklių užtikrinimą, bet ir integracijos proceso dalyvių – Lietuvos gyventojų, psichikos sveikatos specialistų, psichikos neįgaliųjų ir jų artimųjų – pasirengimą priimti psichikos neįgaliuosius į savo tarpą. Todėl nuostatų psichikos neįgaliųjų integracijos atžvilgiu identifikavimas leistų kritiškai įvertinti psichikos neįgaliųjų integracijos perspektyvą Lietuvoje. Nuostatos į psichikos neįgaliųjų integraciją taip pat yra vadybinis pasirengimo pokyčiams indikatorius ir visuomenės socialinės patologijos žymuo.

TYRIMO TIKSLAS IR METODAI

Pagrindinis mokslinio tyrimo tikslas – įvertinti psichikos negalią turinčių žmonių socialinės integracijos galimybes Lietuvoje. Šiam tikslui pasiekti buvo taikyta kompleksinė metodologija. Visuomenės psichikos sveikatos kontekstui įvertinti buvo naudotas Londono psichiatrijos instituto bei Australijos Kvynslendo universiteto mokslininkų sukurtas Informacijos apie šalį analizės metodas (angl. *country profile*). Atlikta kokybinė analizė leido identifiikuoti svarbiausias visuomenės psichikos sveikatos problemas, iš kurių gilesnei analizei pasirinktas psichikos neįgaliųjų socialinės integracijos galimybių vertinimas. Šiam vertinimui mokslinio tyrimo metu buvo sukurtas teorinis psichikos neįgaliųjų socialinės integracijos modelis, atliktas pagrindinių socialinės integracijos proceso suinteresuotų grupių nuostatų tyrimas, įvertinta integracijos priemonių (pagal teorinį modelį) svarba integracijai bei identifiukuotos veiklos, kurias patys psichikos neįgalieji laiko svarbiausiomis integracijai. Tyrime dalyvavo 2669 respondentai (1110 Lietuvos gyventojų, 1003 psichikos sveikatos specialistai, 429 psichikos neįgalieji, 127 psichikos neįgaliųjų artimieji).

Nuostatoms į psichikos neįgaliųjų socialinę integraciją įvertinti buvo sukurtas instrumentas – 6 nuostatų skalė: nuostata į psichi-

kos negalios mažinimą (Cronbach α – 0,711), nuostata į psichikos neįgaliuosius (Cronbach α – 0,690), nuostata į psichikos neįgaliųjų gebėjimą aktyviai prisitaikyti gyventi bendruomenėje (Cronbach α – 0,723), nuostata į psichikos neįgaliųjų gebėjimą dirbti (Cronbach α – 0,768), nuostata į visuomenės pasirengimą priimti psichikos neįgaliuosius į savo tarpą (Cronbach α – 0,683) bei nuostata į pagalbos teikimą neįgaliesiems (Cronbach α – 0,766). Nuostatos, kurių vidurkis buvo didesnis nei 4, laikytos stipriai išreikštomis, nuostatos, kurių vidurkis svyravo tarp 3 ir 4, buvo laikomos vidutiniškai išreikštomis, o nuostatos, kurių vidurkis buvo mažesnis nei 3, buvo laikomos silpnai išreikštomis.

TYRIMO REZULTATAI

Tyrimo duomenys atskleidė, kad stipriausiai išreikšta apibendrinta nuostata į psichikos neįgaliųjų socialinę integraciją yra psichikos sveikatos specialistų, psichikos neįgaliųjų grupėse, o silpniausiai išreikšta – reprezentacinėje Lietuvos gyventojų grupėje. Atskirų nuostatų analizė parodė, kad gyventojų grupėje stipriausiai išreikšta nuostata padėti psichikos neįgaliesiems integruotis į visuomenę, o silpniausiai – nuostata į neįgaliųjų gebėjimą aktyviai integruotis bendruomenėje. Psichikos sveikatos specialistų grupėje stipriausiai išreikšta nuostata padėti neįgaliesiems integruotis, o silpniausiai išreikšta nuostata į neįgaliųjų gebėjimą aktyviai integruotis bendruomenėje. Psichikos neįgaliųjų grupėje stipriausiai išreikšta nuostata, kad reikia padėti jiems integruotis į visuomenę, o silpniausiai išreikšta nuostata, kad psichikos negalios našta galima sumažinti. Psichikos neįgaliųjų artimųjų grupėje stipriausiai išreikšta nuostata, kad reikia padėti neįgaliesiems integruotis, o silpniausiai – į psichikos neįgaliųjų gebėjimą aktyviai prisitaikyti gyventi bendruomenėje. Nuostatos į psichikos neįgaliųjų integraciją tarpusavyje yra susijusios: stipriausias ryšys yra tarp nuostatų į psichikos neįgaliuosius ir nuostatų į jų gebėjimą aktyviai integruotis į bendruomenę.

Visų tirtų grupių respondentai kaip svarbiausias psichikos neįgaliųjų socialinei integracijai įvertino labiau tradicines priemones – psichosocialinę reabilitaciją, laisvalaikį ir poilsį bei socialinę pagalbą užtikrinančias priemones. Mažiausiai svarbios integracijai yra asmeninių gyvenimą varžančios ir modernesnės priemonės – psichikos neįgaliųjų sveikatos priežiūros integravimas į bendrą sveikatos sistemą, psichikos neįgaliųjų integravimas į informacinę visuomenę ir neįgaliesiems apsaugotą būstą bei atvejo vadybą užtikrinančios priemonės.

APIBENDRINIMAS

Nors tyrimas parodė, kad psichikos neįgaliųjų socialinės integracijos proceso suinteresuotų dalyvių (gyventojų, specialistų, psichikos neįgaliųjų ir jų artimųjų) nuostatos į integraciją nėra vienodai stipriai išreikštos, tačiau svarbus šio tyrimo rezultatas yra tai, kad palankus integracijos priemonių vertinimas atskleidžia palankias psichikos neįgaliųjų socialinės integracijos galimybes.

G. Baltrušaitytės daktaro disertacija „Psichiatro-paciento sąveika pirminėje psichikos sveikatos priežiūroje: paciento požiūris“



Giedrė BALTRUŠAITYTĖ yra Vytauto Didžiojo universiteto (VDU) Sociologijos katedros lektorė, dėstanti sociologijos įvada, sveikatos sociologiją, medicinos sociologiją ir antropologiją, kiekybinių tyrimų metodus. 1996 m. VDU ji įgijo sociologijos bakalauro laipsnį, 1998 m. – taikomios sociologijos magistro laipsnį, o 2006 m. gruodžio 19 d. VDU sociologijos mokslo krypties tarybos posėdyje apgynė socialinių mokslų (sociologijos) daktaro disertaciją tema „Psichiatro ir paciento santykiai pirminėje psichikos sveikatos priežiūroje: paciento požiūris“. Jos mokslinių interesų sritis – sveikatos, ligos ir ypač psichikos sveikatos sociologija (psichikos sutrikimo ir sveikatos sampratos bei patirtys, psichiatrinė idėjų ir praktikų analizė, gydytojo ir paciento santykiai, sveikatos priežiūros organizacijos raidos ypatumai).

Giedrė Baltrušaitytė stažavosi Linköpingo, Bergeno universitetuose, NorFa, Europos centrinio universiteto, Oslo tarptautinės vasaros mokyklos kursuose, skirtuose sveikatos priežiūros, sveikatos teisės bei politikos problemoms, yra dalyvavusi įvairiuose sveikatos priežiūros tyrimų projektuose. 2003–2004 m. ji dirbo Pasaulio Banko Lietuvos sveikatos projekto Kauno apskrityje koordinatore, o nuo 2004 m. rudens iki projekto pabaigos 2005 m. – šio projekto koordinatore.

Disertacija tema „Psichiatro ir paciento sąveika pirminėje psichikos sveikatos priežiūroje: paciento požiūris“ buvo rengta 1999–2003 m. Vytauto Didžiojo universitete (VDU), Sociologijos katedroje. Mokslinė vadovė – prof. dr. Marie-Louise Sandén (Linköpingo universitetas, Švedija), mokslinis konsultantas – doc. dr. Vylius Leonavičius (VDU). Disertacija buvo ginama eksternu viešame VDU sociologijos mokslo krypties tarybos posėdyje 2006 m. gruodžio 19 d.

Disertacijoje analizuojamas subjektyvus paciento, kuriam pasireiškia psichikos sutrikimas, požiūris į psichiatro ir paciento santykį psichikos sveikatos centre. Darbe naudojama kokybinio tyrimo, kurio metu buvo taikytas pusiau struktūrinis interviu metodas, kuris buvo atliktas 2002 m. su 20-čia Kauno psichikos sveikatos centruose besigydančių pacientų, empirinė medžiaga.

Disertaciją sudaro dvi pagrindinės dalys – teorinė ir empirinė. Teorinėje dalyje apžvelgiama istorinė požiūrio į sergančiuosius psichikos sutrikimu bei jų sveikatos priežiūrą raida, nagrinėjamos psichiatrinėje literatūroje konstruojamos psichikos sutrikimo, gydymo, gydytojo ir paciento sąveikos sampratos, pristatomas sociologinis požiūris į ligą ir gydytojo ir paciento santykį.

Empirinėje dalyje analizuojamos psichikos sveikatos centre besigydančių pacientų psichiatrinės priežiūros patirtys: tyrimo dalyvių subjektyvios gydymo, sveikimo, paciento ir gydytojo vaidmens sampratos, tiriamųjų požiūrio į psichiatro ir paciento sąveiką ypatumai. Analizuojama, kaip psichikos sveikatos paslaugų vartotojas (pacientas) suvokia ir apibrėžia santykį su gydytoju, kokią įtaką šis suvokimas daro paciento elgsenai bendraujant su psichiatru. Apibendrinant subjektyvias tyrimo dalyvių patirtis ir požiūrius darbe išskiriama keletas pagrindinių paciento ir psichiatro elgsenos modelių, kurie išreiškia būdingiausias – tyrimo dalyvių požiūriu – paciento ir psichiatro vaidmenų psichiatrinės konsultacijos metu tipus. Būdingiausi paciento elgsenos modeliai – konformistas, maištautojas ir prasmės ieškotojas. Būdingiausi psichiatro elgsenos modeliai – paternalistinis-

formalusis, paternalistinis-empatiškasis ir partnerio tipo gydytojas. Remiantis šiais modeliais darbe sukonstruojamos ir apibūdinamos galimos sąveikų tarp psichiatro ir paciento situacijos, analizuojama, kokią įtaką šios sąveikos gali daryti paciento psichikos sutrikimo patirtims. Kita vertus, gilinant į subjektyvias tyrimo dalyvių psichikos sutrikimo patirtis, darbe taip pat analizuojama, kaip šios patirtys galėtų paveikti pačius psichiatro ir paciento santykius. Sociologinių tyrimų metu psichikos sveikatos paslaugų vartotojų (pacientų) požiūriai ar elgsena dažnai buvo tiriami neanalizuojant psichikos sutrikimo patirties specifiškumo. Psichikos sutrikimas dėl jo neretai lėtinio pobūdžio ar sunkiau prognozuojamos eigos bei visuomenėje išsiskiriantis stigmatizuojančio požiūrio turi įtakos sergančio žmogaus savęs suvokimui bei jo santykiams su aplinkiniais, taip pat ir su sveikatos priežiūros specialistais. Todėl, siekiant atskleisti paciento, kuriam pasireiškia psichikos sutrikimas, požiūrio į psichiatrinę priežiūrą bei joje susiklostančių gydytojo ir paciento santykių ypatumus, yra būtina atsižvelgti ir į subjektyvias psichikos sutrikimo patirtis.

Tyrimo medžiagos analizė atskleidžia, kad pirminei psichikos sveikatos priežiūrai, tyrimo dalyvių požiūriu, yra būdingesni paternalistiniai sąveikų tarp gydytojo ir paciento modeliai. Šių sąveikų bei kai kurių psichikos sveikatos priežiūros aspektų (pvz., medicininio modelio taikymo nestacionarioje psichikos sveikatos priežiūroje) problemškumas yra įvertinamas žmonių, kurių psichikos sutrikimai ilgalaikiai, galimybių integruotis į bendruomenę bei aktyviau dalyvauti sprendžiant sveikatos problemas atžvilgiu. Kita vertus, neneigiama, kad paternalizmą psichiatrinėse sąveikose palaiko ir pati psichikos sutrikimo patirtis, t.y. paciento poreikis ieškoti psichologiškai saugaus santykio su gydytoju, dėl psichikos sutrikimo pobūdžio atsirandanti paciento priklausomybė nuo sveikatos priežiūros sistemos. Profesiniai diskursai apie psichikos sutrikimo sampratą ir jo gydymą taip pat sustiprina ir legitimuoja paternalizmo išsiskiriantį psichiatrinėje sąveikoje.

J. Butnorienės daktaro disertacija „Metabolinio sindromo rizikos veiksnių, klinikinių komponentų, diagnostikos kriterijų bei jo sąsajų su neuropsichiatriniais sutrikimais įvertinimas“

Jūratė BUTNORIENĖ – gydytoja endokrinologė, medicinos mokslų daktarė, Endokrinologų draugijos narė.

1979–1990 m. įgytas vidurinis išsilavinimas (brandos atestatas – aukso medalis). 1996 m. baigė Kauno medicinos universiteto (KMU) Gydomąjį fakultetą. 1997 m. įgijo medicinos gydytojos kvalifikaciją. 1999 m. įgijo gydytojos terapeutės, o 2002 m. – gydytojos endokrinologės kvalifikaciją.

2002–2006 m. studijavo KMU medicinos krypties doktorantūroje ir 2007 m. apgynė disertaciją metabolinio sindromo tema.

Publikavusi 10 mokslinių straipsnių (1 straipsnis *ISI Master Journal List*; 5 straipsniai pagal LMT DB (Lietuvos mokslo tarybos duomenų bazės) sąrašą Lietuvos mokslo leidiniuose; 2 straipsniai pripažintuose Lietuvos mokslo žurnaluose ir tęstiniuose leidiniuose; 2 Lietuvoje vykusių tarptautinių konferencijų pranešimų tezės); 14 straipsnių cukrinio diabeto (CD) ir metabolinio sindromo (MS) tema gydytojams praktikams. Skaityti pranešimai CD ir MS tema respublikinėse bei tarptautinėse konferencijose.

2002–2007 m. kėlė kvalifikaciją bendrosios endokrinologijos bei klinikinės diabetologijos tema Lietuvoje, Vengrijoje, Slovakijoje, Lenkijoje, Italijoje, Jungtinėje Karalystėje, Olandijoje, JAV.

2002 m. III Tarptautiniame Baltijos šalių biologinės psichiatrijos simpoziume Klaipėdoje metu dalyvavo kursuose, kurių metu išmoko naudotis Mini tarptautiniu neuropsichiatrinio interviu (angl. *Mini International Neuropsychiatric Interview*, MINI) ir įgytas žinias pritaikė savo moksliniame darbe.

Nuo 2002 m. dirba KMU Endokrinologijos instituto Cukrinio diabeto laboratorijoje jaunesniąja mokslo darbuotoja bei verčiasi gydytojos endokrinologės praktika.

Metabolinis sindromas (MS) – tai žmogaus organizme atsirandanti patologinių pakitimų, didinančių širdies ir kraujagyslių ligų (miokardo infarkto, insulto) ir 2 tipo cukrinio diabeto (CD) išsivystymo riziką, visuma. MS klinikiniai komponentai yra atsparumas insulinui, hiperinsulinemija, centrinis nutukimas, arterinė hipertenzija, dislipidemija, krešumo sistemos aktyvumo padidėjimas, endotelio disfunkcija, uždegimo žymenų aktyvumo padidėjimas, hiperurikemija. Iki klinikinių, epidemiologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, MS patogenezėje vyrauja du pagrindiniai patologiniai procesai – atsparumas insulinui ir pogumburio–hipofizės–antinksčių (PHA) ašies hiperaktyvacija. Šie sutrikimai lemia tiek klinikinių sindromo komponentų atsiradimą žmogaus organizme, tiek ir padidėjusią riziką sirgti 2 tipo CD, širdies ir kraujagyslių ligomis bei galbūt lemia MS pasireiškimą kartu su kai kuriais neuropsichiatriniais sutrikimais.

Darbo tikslas buvo įvertinti MS rizikos veiksnius, klinikinius komponentus, diagnostikos kriterijus bei nustatyti jo sąsajas su neuropsichiatriniais sutrikimais.

Atlikto darbo metu pirmą kartą Lietuvoje įvertintos MS sąsajos su neuropsichiatriniais sutrikimais (depresija, distimija, savižudybės rizika, potrauminio streso sutrikimu, generalizuoto nerimo sutrikimu) atsitiktinėje suaugusiųjų imtyje. Įvertintos demografinių charakteristikų sąsajos su MS dažniu, išaiškinti vyraujantys rizikos veiksniai ir klinikiniai komponentai bei įvertinti MS diagnostikos kriterijų šansai atrinkti insulinui atsparius asmenis.

Atliktas momentinis skerspjūvinis tyrimas. Tyrimo vieta – Raseinių rajono Pirminės sveikatos priežiūros centras (PSPC). Tyrimo laikotarpis – 2003–2004 m. Suformuota tikimybinė sistemingoji atsitiktinė tiriamųjų imtis. Atsako dažnis – 69,1 proc. (68,0 proc. vyrų ir 70,2 proc. moterų). Tiriamosios imties dydis – 1115 asmenų, 562 (50,4 proc.); 95 proc. PI (pasikliautinas intervalas) 47,4–53,4) vyrai ir 553 (49,6 proc.); 95 proc. PI 46,6–52,6) moterys, $p > 0,05$. Amžiaus ribos – nuo 45 iki 96 m. Siekiant užsibrėžtų tikslų, tiriamieji apklausti naudojant klausimyną apie gyvenimą, kuriame atspindi bendri bei anamnezės duomenys, įpročiai (rūkymas, alkoholio vartojimas), fizinis aktyvumas, mityba; naudo-

jantis MINI tiriamieji apklausti siekiant nustatyti galimus psichikos sutrikimus. Apklausi panaudoti 5 moduliai: A. didžiosios depresijos epizodas (dabartinis, praeityje ar dabartinis su melancholijos simptomais); B. distimija; C. polinkis į savižudybę; I. potrauminio streso sutrikimas; O. generalizuoto nerimo sutrikimas. Atliktas klinikinis gyvybinių funkcijų tyrimas (auskultuota širdies veikla, išmatuotas kraujospūdis), įvertinti antropometriniai duomenys (ūgis, svoris, liemens ir klubų apimtis, apskaičiuotas kūno masės indeksas, liemens/klubų santykis). Paimtas veninis kraujas ir veninėje plazmoje tirta: glikemija atliekant peroralinį gliukozės tolerancijos mėginį; insulinas; lipidų profilis; pagal formulę ($HOMA_{IR} = (\text{plazmos insulinas nevalgus } [\mu\text{IU/ml}]) \times (\text{plazmos gliukozė nevalgus } [\text{mmol/l}]) / 22,5$; norma, kai $HOMA_{IR} = 2,1-2,7$) apskaičiuotas $HOMA_{IR}$ indeksas ir įvertintas atsparumas insulinui. Aiškinantis, ar nepasireiškia mikroalbuminurija, diagnostinėmis „MICRAL-TEST II“ juostelėmis ištirtas rytinis tiriamųjų su savimi atsineštas šlapimas. Metabolinis sindromas nustatytas vadovaujantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO, 1998 m.), Nacionalinės cholesterolio švietimo programos suaugusiųjų gydymo gairių III (NCEP/ATP III 2001 m.) ir Tarptautinės diabeto federacijos (TDF, 2005 m.) diagnostikos kriterijais.

Didžiausias MS dažnis nustatytas vadovaujantis naujaisiais 2005 m. TDF diagnostikos kriterijais – 42,5 proc., palyginti su PSO 34,4 proc. ir NCEP/ATP III 30,1 proc. ($p < 0,05$). Nustatyta, kad MS dažnesnis moterims, vyresnio amžiaus bei nedirbantiems asmenims; vyraujantys jo komponentai – arterinė hipertenzija ir centrinis nutukimas; vyresniame amžiuje dažniau nustatomi centrinis nutukimas, arterinė hipertenzija, hiperglikemija bei mikroalbuminurija; kuo labiau sutrikusi angliavandenių apykaita, tuo didesni šansai sirgti MS; 2 tipo CD šeimos anamnezėje bei nutukimas didina šansus sirgti MS; diagnozuojant MS vadovaujantis PSO ar TDF kriterijais šansai atrinkti asmenis, kurių organizmas atsparus insulinui, reikšmingai didesni; statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp MS ir šių neuropsichiatrinų sutrikimų: didžiosios depresijos, polinkio į savižudybę bei potrauminio streso sutrikimo.

Žurnale „**Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija**“ skelbiami originalūs moksliniai, apžvalginiai ir gydytojų praktikams 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 yra recenzuojami redaktorių kolegijos ar atitinkamų medicinos sričių ekspertų.

REIKALAVIMAI AUTORIAM

Rankraščių pateikimas

Straipsniai spausdinami lietuvių kalba, pateikiama angliška santrauka (summary).

Rankraščio apimtis (su lentelėmis, piešiniais, nuotraukomis ir kt.) neturėtų būti didesnė nei 22 mašinraščio puslapiai, o literatūros sąrašas – ne daugiau nei 50 cituojamos literatūros šaltinių.

Rankraščiai spausdinami ant A4 formato balto popieriaus, per du intervalus, paliekant plačią paraštę. Pateikiami du rankraščio bei visų jo priedų egzemplioriai ir disketė (pageidautina Word 6.0 versija). Puslapiai turi būti sunumeruoti, o rankraštis pasirašytas visų autorių. Nurodomas autoriaus, su kuriuo kontaktuos redakcija, adresas, telefono numeris bei el. paštas, taip pat kiekvieno autoriaus vardas, pavardė, darbovietė, pareigos, mokslinis laipsnis.

Straipsnio struktūra

Straipsnio pavadinimas, autorių inicialai ir pavardės, įstaiigos, kurioje darbas atliktas, pavadinimas, trumpa straipsnio santrauka lietuvių ir anglų kalbomis ne mažiau 600 spaudos ženklų; raktažodžiai lietuvių ir anglų kalbomis; straipsnio tekstas; literatūros sąrašas.

Būtinai straipsnio pavadinimo vertimas į anglų kalbą (rašomas prie angliškos santraukos).

Visi tekste vartojami trumpinimai turi būti paaiškinti.

Moksliniai straipsniai skirstomi į tokias dalis: titulinis lapas, pavadinimas, straipsnio santrauka ir raktažodžiai lietuvių kalba, įvadas, tyrimo medžiaga ir metodai, rezultatai, jų aptarimas (gali būti rezultatai ir jų aptarimas kartu), išvados, straipsnio pavadinimas anglų kalba, raktažodžiai ir reziumė (summary) anglų kalba, literatūros sąrašas.

Apžvalginių straipsnių formą pasirenka autorius. Būtina nurodyti, ar straipsnis yra apžvalginis. Turi būti raktažodžiai ir reziumė lietuvių kalba bei raktažodžiai ir reziumė anglų kalba. Po apžvalginio straipsnio turi būti naudotos literatūros sąrašas.

Titulinis lapas

Tituliniame lape turi būti straipsnio pavadinimas, autoriaus (-ių) vardas (-ai) ir pavardė (-ės), įstaiigų, kur atliktas darbas, pavadinimas bei tikslus adresas (nurodant pašto indeksą, telefoną, faksą, el. paštą) pirmo autoriaus ar autoriaus, su kuriuo galima būtų derinti iškilusius klausimus.

Jeigu rankraštį pateikiate ne disketėje, puslapyje, kur prasideda straipsnio tekstas, turi būti pakartotas straipsnio pavadinimas, bet neturi būti autorių pavardžių ir įstaiigos pavadinimo.

Lentelės ir iliustracijos

Kiekviena lentelė spausdinama ant atskiro lapo, numeruojama pagal eiliškumą tekste ir turi savo pavadinimą.

Iliustracijos turi būti kompaktiškos, tinkamos poligrafiškai reprodukuoti: piešiniai (brėžiniai) atlikti tušu arba kompiuteriu (atspausdinti lazeriniu spausdintuvu); fotografijų pozityvai pateikiami ant blizgančio popieriaus, kontrastingi. Kiekviena iliustracija (fotonuotrauka) turi savo pavadinimą.

Tekste pažymimos vietos, kur, autoriaus nuomone, turėtų būti lentelės (piešiniai, grafikai, nuotraukos).

Visi įrašai daromi standartiniu techniniu šriftu.

Kiekvienos iliustracijos (fotonuotraukos) antroje pusėje nurodoma autoriaus pavardė, straipsnio pavadinimas, iliustracijos eilės numeris, jos viršus.

Sutrumpinimai

Straipsnio pavadinimuose neturėtų būti trumpinimų. Jei žodžiai trumpinami, pirmą kartą turi būti parašyti visi žodžiai, o santrumpa nurodoma skliausteliuose, pvz., Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija (LBPD).

Literatūra

Literatūros sąrašė pateikiami tik tekste cituojami šaltiniai. Jis spausdinamas ant atskiro lapo, originalo kalba ir numeruojamas pagal citavimo tekste eiliškumą. Literatūros šaltinio numeris tekste nurodomas laužtiniuose skliaustuose.

Už literatūros sąrašo tikslumą atsako autorius.

Kaip nurodyti literatūros šaltinius:

Straipsnis:

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

Jei autorių daugiau nei penki, nurodomi trys autoriai:

2. Barr W.B., Ashtari M., Bilder R.M. et al. Brain morphometric comparison of first episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy // *Br. J. Psychiatry*. – 1997, vol. 170, p. 515–519.

Knyga:

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

Straipsnių rinkinys:

4. Hegman M.R., Schiffer C.A. Platelet transfusion to patients receiving chemotherapy. In: Rosse E.C., Simon T.L., Moss G.S., Gould S.A. (eds.). *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. – Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, p. 263–273.

Straipsnių rankraščiai pateikiami žurnalo vyriausiajam redaktoriui arba „Gydymo meno“ redakcijai.

Adresas: Tvirtovės al. 90^A, LT-50185 Kaunas

Tel.: (8*37) 33 10 09, faksas: (8*37) 33 15 34, el. paštas: lbpd@medicine.lt

Puslapis internete: <http://www.biological-psychiatry.lt>

Padėka

Dėkojame mūsų leidinio 2007 m. recenzentams:

Dr. Margaritai Beresnevaitei

Dr. Dovilei Karčiauskaitei

Dr. Aurelijai Markevičiūtei

Dr. Juliiu Neverauskui

Prof. habil.dr. Daivai Rastenytei

Dr. Virginijai Ribakovienei

Doc. dr. Linui Šumskui

Doc. dr. Eimantui Švedui

Dr. Aurelijui Verygai

KONFERENCIJA

„ELGESIO MEDICINA: GALIMYBĖS IR PERSPEKTYVOS LIETUVOJE“

Konferencijos generalinis rėmėjas – „GlaxoSmithKline“.

Elgesio medicina – tai šiuolaikinė sparčiai besivystanti medicinos sritis, nagrinėjanti elgesio poveikį įvairių sutrikimų vystymuisi ir, priešingai – ligų bei sutrikimų poveikį žmogaus elgesiui ir gyvenimui, taip pat terapinio poveikio galimybes visiems šiems procesams. Ji apima ne tik psichiatriją, bet ir neurologiją, endokrinologiją, kardiologiją. Elgesio medicinos principus savo praktikoje, siekdami kuo geresnės pacientų gyvenimo kokybės, jau pradėjo taikyti ir vis daugiau taikys bendrosios praktikos gydytojai. Nors išsivysčiusiose visuomenėse šios integruojamosios medicinos srityje jau gana daug pasiekta, Lietuvoje viskas tik prasideda. Todėl žmogaus (sergančio bei gydomo) elgsenos ir gyvenimo kokybės nagrinėjimas šiandien yra labai aktualus.

KONFERENCIJOS PROGRAMA

- 9.00 Registracijos pradžia
- 10.00–10.15 Konferencijos atidarymas
- 10.15–10.35 Robertas Bunevičius. *Elgesio medicina: galimybės ir perspektyvos Lietuvoje*
- 10.35–10.55 Dainius Pūras. *Lietuvos psichikos sveikatos strategija: ar pasinaudosime istorine galimybe?*
- 10.55–11.55 „GlaxoSmithKline“ remiama paskaita.
Heather Bryson, „GlaxoSmithKline“ Europos psichiatrijos klinikinių tyrimų centras, Didžioji Britanija.
Elontril: unikalus poveikis dopamino ir noradrenalino apykaitai
- 11.55–12.30 Kavos pertrauka
- 12.30–12.50 Daiva Deltuvienė. *Kognityvinė ir elgesio psichoterapija*
- 12.50–13.10 Birutė Žilaitienė. *Reprodukcinės sistemos senėjimo ir elgesio endokrinologiniai aspektai*
- 13.10–13.20 Narseta Mickuvienė. *Elgesio terapija gydant nutukimą*
- 13.20–14.20 Pietūs
- 14.20–14.40 Vanda Liesienė. *Elgesio neurologija: tarp neurologijos, psichiatrijos ir kognityvinės psichologijos*
- 14.40–15.00 Julija Brožaitienė. *Elgesio problemos kardiologijoje: psichosocialinių rizikos veiksnių epidemiologija, patofiziologija ir valdymas*
- 15.00–15.20 Julius Neverauskas. *Senatvės prevencijos (antiaging) medicina – multidisciplininis elgesio medicinos pritaikymas*
- 15.20–15.40 Albinas Stankus. *Grižtamojo ryšio struktūros psichofiziologiniai aspektai*
- 15.40–16.00 Apibendrinimas ir diskusija
- 16.00–17.30 LBPD suvažiavimas