

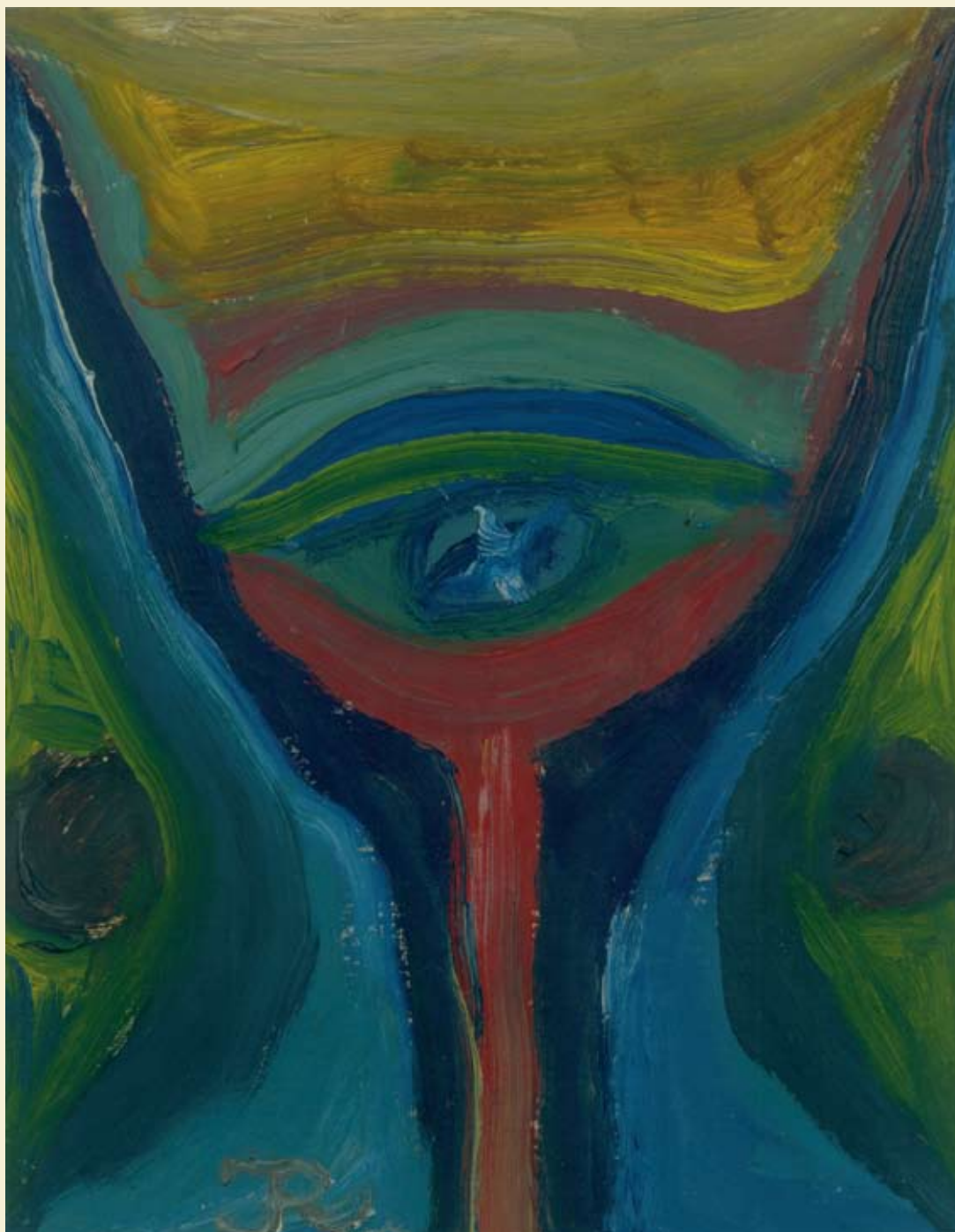
ISSN 1648-293X

BIOLOGINĒ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

T. 10, Nr. 1, 2008 m. birželis

Vol. 10, No 1, 2008, June





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

REDAKCIJINĖ KOLEGIJA

Doc. dr. Virginija ADOMAITIENĖ (biomedicina, medicina), Kauno medicinos universiteto Psichiatrijos klinika, Lietuva

EDITORIAL BOARD

Virginija ADOMAITIENĖ, MD, PhD (biomedicine, medicine), Psychiatric Clinic, Kaunas University of Medicine, Lithuania

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

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

Doc. dr. Vita DANILEVIČIŪTĖ (biomedicina, medicina), Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinika, Lietuva

Vita DANILEVIČIŪTĖ, MD, PhD (biomedicine, medicine), Psychiatric Clinic, Vilnius University, Lithuania

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 PLIOPLYS (biomedicina, medicina), Čikagos Šiaurės Vakarų universitetas, Čikaga, Ilinojus, JAV

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

Prof. dr. Arthur J. PRANGE, Jr. (biomedicina, medicina), Šiaurės Karolinos universitetas Čapel Hile, Čapel Hilas, 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), Šeimios 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
VIRŠELYJE – „Bičiulių“ klubo narės Renatos Jesipovičiūtės paveikslas
PUSLAPIS INTERNETĖ <http://www.biological-psychiatry.lt>
SPAUSDINO UAB „Judex“ leidykla-spaustuvė

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

REDAKCIJOS SKILTIS

Depresijos gydymas: anapus serotonino 2

MOKSLO DARBAI

Margarita STANIŪTĖ, Julija BROŽAITIENĖ
Sergančiųjų depresija su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ypatumai ir jos palyginimas su sergančiųjų išemine širdies liga bei bendros populiacijos asmenų su sveikata susijusia gyvenimo kokybe 3

Dalia STROPUTĖ, Jurgita ANDRUŠKIENĖ, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS
Dirbančiųjų laisvalaikio fizinio aktyvumo raiškos sąsajos su depresijos simptomais 7

Albinas STANKUS, Julija BROŽAITIENĖ
Sergančiųjų koronarine širdies liga fizinio nuovargio ir fizinio pajėgumo sąsajos bei priklausomybė nuo psichoemocinės būklės 12

Julija BROŽAITIENĖ, Jonas JUŠKĖNAS, Irma ABELKIENĖ
Psichoemocinės būklės įtaka miokardo infarktą patyrusių ligonių fizinio treniruočių poveikio prognozei 17

Giedrius VARONECKAS, Audrius ALONDERIS, Aurelija PODLIPSKYTĖ
Autonominio širdies ritmo reguliavimo ypatumai sergantiesiems koronarine liga su obstrukcine miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo sunkumą ir metabolinį sindromą 21

Adomas BUNEVIČIUS, Arūnė KATKUTĖ, Inesa BIRBILAITĖ
Modernaus Didžiojo penketo asmenybės klausimyno Lietuviškos versijos patikimumas 27

MOKSLO DARBAI, APŽVALGA

Elmārs RANCĀNS
Enigma of Bipolar depression 31

Virginija ADOMAITIENĖ, Darius LESKAUSKAS, Gediminas KUNCA
Depression symptoms: significance of the circadian rhythms. Review of literature 36

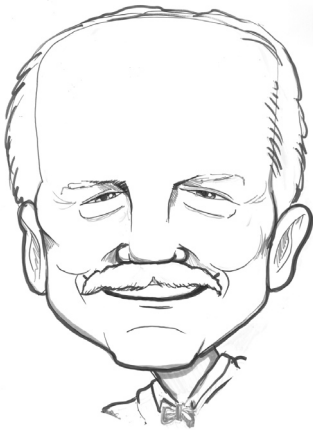
WFSBP SUTARIMAS

Rainald MÖSSNER, Olya MIKOVA, Eleni KOUTSLIERI, Mohamed SAOUD, Ann-Christin EHLIS ir kt.
Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinių žymenų tyrimo darbo grupės sutarimo dokumentas (išvados): biologiniai depresijos žymenys 42

DISERTACIJOS

A. Deksnytės daktaro disertacija „Delyro įtaka pagyvenusių žmonių išgyvenamumui“ 47

INFORMACIJA AUTORIAM 48



Depresijos gydymas: anapus serotonino

Pastaraisiais dešimtmečiais didžiausias dėmesys gydant depresiją buvo sutelktas į serotonino apykaitą smegenyse. Pirmą kartą psichiatrijos istorijoje remiantis mokslo žiniomis buvo susintetinta visa karta naujų antidepresantų, kurių pagrindinis veikimo mechanizmas yra serotonino reabsorbcijos blokavimas sinapsėse, taip pailginant serotonino ekspoziciją jose ir kompensuojant serotonino trūkumą smegenyse.

Šis veikimo mechanizmas yra bendras visai antidepresantų grupei, vadinamai selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI). Serotonino reabsorbcijos slopinimas smegenų sinapsėse yra vienintelis šios grupės vaistų panašumas. Be šio panašumo, SSRI turi daug skirtumų, kurie ir nulemia kiekvieno šios grupės medikamento unikalumą. Skirtingi SSRI pasižymi skirtingu metabolizavimo greičiu ir skirtinga farmakokinetika bei farmakodinamika. Iš tikrųjų SSRI selektyvumas serotonino reabsorbcijai nėra absoliutus ir skirtingi SSRI be pagrindinio poveikio pasižymi ir keletu kitų sąveikų, įskaitant poveikį kitiems galvos smegenų receptoriams ir kitiems reabsorbcijos mechanizmams. Taigi skirtingų SSRI antidepresantų unikalumas glūdi anapus serotonino.

Anapus serotonino glūdi ir keletas kitų antidepresinių veikimo mechanizmų, kurie ir bus apžvelgti 2008 m. birželio 6 d. Kaune vyksiančiame 5-tajame Baltijos šalių biologinės psichiatrijos simpoziume „Depresijos gydymas:

anapus serotonino“. Simpoziume aptarsime depresijos gydymo galimybes, susijusias su kitais nei serotoninas veikimo mechanizmais, pradedant medikamentais, nulemiančiais kitų monoaminų metabolizmą galvos smegenyse, baigiant nemedikamentiniais depresijos gydymo metodais. Simpoziume paskaitas skaitys ekspertai iš visų trijų Baltijos šalių, taip pat iš Vokietijos, Austrijos, Lenkijos ir Izraelio. Bus aptariama adrenerginės ir dopaminerginės galvos smegenų sistemų korekcijos svarba gydant depresiją, genetinių veiksnių reikšmė parenkant tinkamą antidepresinį gydymą, hormonų įtaka nuotaikos moduliavimui, cirkadinių ritmų korekcijos galimybės esant nuotaikos ir miego sutrikimams, streso ir nuotaikos sutrikimų tarpusavio sąveika.

Tikimės, kad simpoziume įgytos žinios bus naudingos tiek psichiatrams, tiek bendrosios praktikos gydytojams praplečiant kovos su depresija priemonių arsenalą.

*Robertas Bunevičius
Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos prezidentas*

Sergančiųjų depresija su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ypatumai ir jos palyginimas su sergančiųjų išemine širdies liga bei bendros populiacijos asmenų su sveikata susijusia gyvenimo kokybe

Assessment of health-related quality of life in depression patients compared with coronary artery disease patients and general population subjects

Margarita STANIŪTĖ, Julija BROŽAITIENĖ

Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva
Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

SANTRAUKA

Darbo tikslas. Įvertinti sergančiųjų depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir palyginti jos ypatumus su persirgusių miokardo infarktu pacientų bei bendros populiacijos tiriamųjų su sveikata susijusia gyvenimo kokybe.

Tyrimo metodai. Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė vertinta naudojant SF-36 klausimyną (angl. *Short Form 36 Medical Outcomes Study questionnaire*). Depresijos simptomų buvimas ir ryškumas buvo vertinamas naudojant Hospitalinę nerimo ir depresijos skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD). Buvo iširti 167 pacientai, sergantys depresija, ir 151 pacientas, persirgęs miokardo infarktu (MI). Bendros populiacijos grupę sudarė atsitiktinai atrinkti 259 Palangos m. gyventojai, kurie nesirgo nei išemine širdies liga (IŠL), nei depresija. Tiriamųjų grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei pagal amžių, nei pagal lytį.

Rezultatai. Analizuojant sergančiųjų depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, nustatyta, jog, didėjant depresijos simptomų sunkumui, blogėja su sveikata susijusi gyvenimo kokybė. Palyginus su sveikata susijusią gyvenimo kokybę tarp visų tiriamųjų, nustatyta, jog tiek sergančiųjų depresija, tiek persirgusių MI pacientų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo statistiškai reikšmingai blogesnė nei bendros populiacijos asmenų. Bendros sveikatos vertinimo srities rodiklis bei psichinę sveikatą atspindinčios sritys, tokios kaip veiklos ribojimo dėl emocinių problemų, socialinės funkcijos, emocinės būklės, energingumo/gyvybingumo, tarp sergančiųjų depresija buvo statistiškai reikšmingai blogesni nei tarp persirgusių MI. Sergančiųjų depresija fizinio aktyvumo srities rodiklis buvo didesnis nei persirgusių MI pacientų, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Sergantieji depresija vertina skausmo sritį statistiškai reikšmingai geriau nei persirgę MI pacientai. Veiklos ribojimo dėl fizinių problemų srities vertinimai buvo blogesni tarp sergančiųjų depresija nei tarp persirgusių MI pacientų, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Išvados. 1. Sergančiųjų depresija su sveikata susijusi gyvenimo kokybė blogėja didėjant depresijos simptomų sunkumui. 2. Sergantieji depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę vertina blogiau nei persirgę miokardo infarktu pacientai.

Raktažodžiai: depresija, išeminė širdies liga, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė.

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate health-related quality of life in depression patients and to compare it with health-related quality of life in coronary artery disease patients and in general population. The Medical Outcomes study 36-item Short Form Health survey (SF-36) was used to quantify general health-related quality of life. Depression severity was tested according Hospital anxiety and Depression scale. The contingent was 167 depression patients, 151 patients after acute myocardial infarction and 259 general population subjects without depression and myocardial infarction. There were no significant differences between groups according to age and gender. Health-related quality of life in depression patients was impaired according to severity of depression. More severe depression exerted a profoundly negative effect on health-related quality of life, especially on mental health. Depression and myocardial infarction patients scored all SF-36 domains significantly worse than general population subjects. Depression patients scored significantly worse general health perception, role limitation due to emotional problems, social functioning, mental health and energy/vitality domains than myocardial infarction patients.

Conclusions. Health-related quality of life in depression patients impaired according to severity of depression. Depression patients scored health-related quality of life significantly worse than myocardial infarction patients.

Key words: depression, coronary artery disease, health-related quality of life.

ĮVADAS

Didėjant sergamumui lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis, vis didesnis dėmesys skiriamas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės tyrimams. Kartu vis aktualesnė tampa su sveikata susijusios gyvenimo kokybės gerinimo metodų paieška [1, 2, 3].

Didžioji depresija yra svarbi sveikatos problema, kuri yra susijusi su tokiomis pasekmėmis, kaip padidėjęs mirštamumas, pailgėjęs nedarbingumo laikotarpis, ir yra reikšminga antrinio sergamumo požūriu [4]. Šiuolaikiniai depresijos poveikio sveikatai tyrimai apima ne tik jos paplitimo, simptomų sunkumo ir komplikacijų įvertinimą, bet ir kartu yra orientuoti į tyrimus, kuriais siekiama nustatyti, kiek depresija veikia su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad depresija sergančių pacientų gyvenimo kokybė yra blogesnė. Nustatyta, kad gyvenimo kokybės pablogėjimo laipsnis yra proporcingas depresijos simptomų sunkumui. Neigiamas ryšys tarp depresijos ir gyvenimo kokybės yra toks pat stiprus (arba netgi stipresnis), kaip ir tarp gyvenimo kokybės ir kitų lėtinių ligų, tokių kaip reumatoidinis artritas ar cukrinis diabetas. Taip pat nustatyta, kad tinkamas depresijos gydymas yra susijęs su reikšmingu gyvenimo kokybės pagerėjimu [5, 6, 7].

Išeminė širdies liga pablogina kasdienį fizinį, socialinį, emocinį, intelektualinį asmens funkcionavimą. Viena iš išeminės širdies ligos išraiškų yra miokardo infarktas, nors tai ir yra ūminė liga, tačiau dauguma pacientų dar ilgai jaučia šios ligos padarinius.

Taigi tiek depresija, tiek išeminė širdies liga labai pablogina su sveikata susijusią sergančiųjų gyvenimo kokybę. Tačiau lieka neaišku, kuri liga pasižymi stipresniu poveikiu gyvenimo kokybės blogėjimui.

Darbo tikslas – įvertinti sergančiųjų depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir palyginti jos ypatumus su persirgusių miokardo infarktu pacientų bei bendros populiacijos tiriamųjų su sveikata susijusia gyvenimo kokybe.

TIRTASIS KONTINGENTAS IR METODAI

Tiriamąjį kontingentą sudarė KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos instituto Klinikos pacientai, sergantys depresija (F32–33), ir pacientai, persirgę ūminiu miokardo infarktu (MI). Buvo ištirti 167 pacientai, sergantys depresija, ir 151 pacientas, persirgęs MI. Bendros populiacijos grupę sudarė atsitiktinai atrinkti 259 Palangos m. gyventojai, kurie nesirgo nei išemine širdies liga (IŠL), nei depresija.

Tiriamųjų grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal amžių: sergančiųjų depresija amžiaus vidurkis – 56,3 m. (35–80 m.), persirgusių miokardo infarktu – 56,2 m. (35–80 m.), bendros populiacijos asmenų – 56,9 m. (35–80 m.) ($p=0,747$). Taip pat tiriamųjų grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal lytį: sergančiųjų depresija 24,6 proc. ($n=41$), persirgusių miokardo infarktu 27,2 proc. ($n=41$), bendros populiacijos asmenų 27,4 proc. ($n=71$) sudarė vyrai ($\chi^2=0,469$, $df=2$, $p=0,791$).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė vertinta naudojant SF–36 klausimyną (angl. *Short Form 36 Medical Outcomes Study questionnaire*) [8]. Jį sudaro 36 klausimai, kurie atspindi

di aštuonias gyvenimo sritis: fizinį aktyvumą (FA), veiklos apribojimą dėl fizinių problemų (VFP), veiklos apribojimą dėl emocinių problemų (VEP), socialinę funkciją (SF), emocinę būklę (EB), energingumą/gvybybingumą (EG), skausmą (S) ir bendrąjį sveikatos vertinimą (BSV). Atsakymai yra vertinami balais, ir pagal tam tikrą algoritmą kiekviena sritis vertinama nuo 0 iki 100 balų (100 balų – geriausias įvertinimas). Šios 8 sritys jungiamos į dvi pagrindines sveikatos dimensijas: fizinę ir psichinę sveikatą. Fizinę sveikatą atspindi FA, VFP, S ir BSV sritys, o psichinę sveikatą – VEP, SF, EB ir EG sritys. SF–36 klausimynas yra bendrasis klausimynas, kuris gali būti naudojamas tiek sergančiųjų įvairiomis ligomis, tiek ir bendros populiacijos su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei vertinti [9].

Depresijos simptomų pasireiškimas ir ryškumas buvo vertintas naudojant Hospitalinę nerimo ir depresijos skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD) [10]. Lietuvoje šią metodiką pritaikė Bunevičius R., Žilėnienė S., 1991 [11]. Depresijos simptomų stiprumas vertintas pagal suminių balų skaičių: nėra (0–7 balai), vidutiniškai pasireiškia (8–10 balų), labai ryškūs (≥ 11 balų).

Duomenims analizuoti naudotas statistinis programų paketas „SPSS for Windows 12“ ir „Excel“. Dviejų nepriklausomų grupių parametrų vidurkių skirtumų patikimumui vertinti naudotas Stjudento kriterijus. Daugiau nei dviejų grupių vidurkių skirtumams nustatyti naudotas ANOVA (angl. *analysis of variance*) modelis. Trims imtims palyginti naudotas Bonferonio kriterijus. Skirtumai laikomi reikšmingais, kai $p < 0,05$. Kokybiinių požymių priklausomumui ir homogeniškumui vertinti naudotas χ^2 kriterijus. Skirtumo tarp dviejų vidurkių dydžiui nustatyti buvo skaičiuotas poveikio dydis (angl. *effect size*), apskaičiuojamas kontrolinės ir tiriamosios grupės vidurkių skirtumą padalijus iš standartinių nuokrypių vidurkio [12].

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Analizuojant sergančiųjų depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, atsižvelgiant į depresijos simptomų sunkumo laipsnį, nustatyta, jog, simptomams sunkėjant, blogėja su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (1 lentelė).

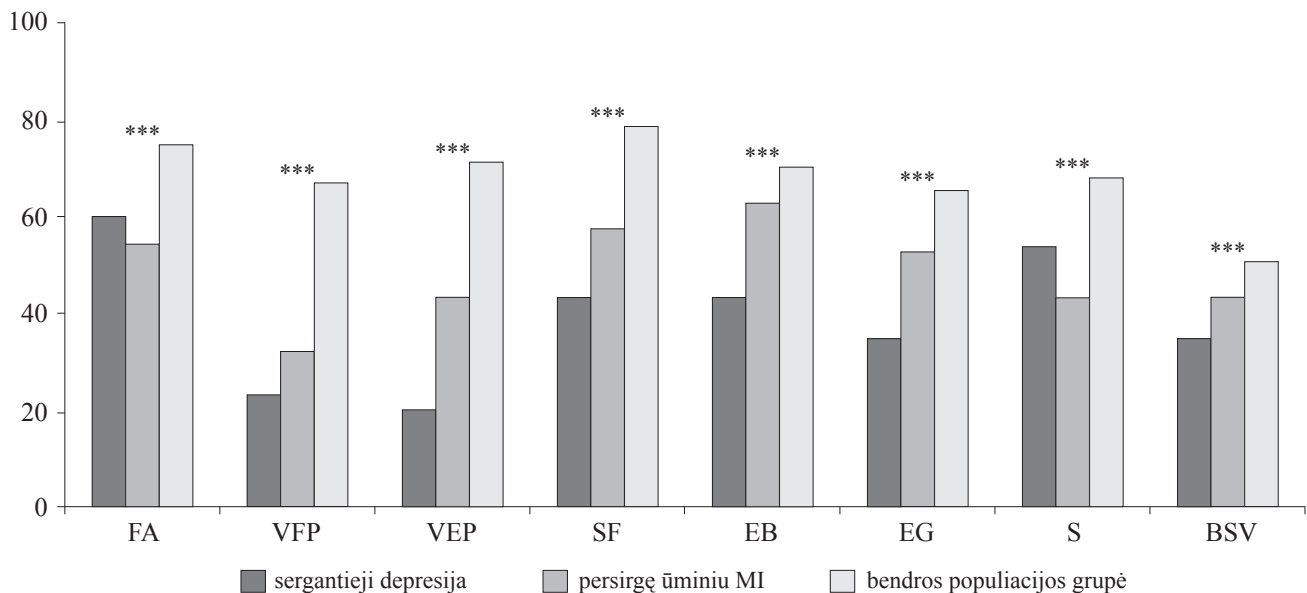
Esant labai sunkiems depresijos simptomams (depresija ≥ 11), pacientai statistiškai reikšmingai blogiau vertino fizinio aktyvumo, veiklos apribojimo dėl emocinių problemų, socialinės funkcijos, energingumo/gvybybingumo, emocinės būklės, bendros sveikatos vertinimo sritis, palyginti su pacientais, kuriems depresijos simptomų nustatyta nebuvo (depresija ≤ 7). Statistiškai reikšmingų su sveikata susijusios gyvenimo kokybės skirtumų nebuvo nustatyta pacientams, kuriems nėra depresijos simptomų (depresija ≤ 7) ir kurių depresijos simptomai buvo vidutinio stiprumo ($8 \leq$ depresija ≤ 10). Lyginant su sveikata susijusią gyvenimo kokybę pacientų grupių, kurių depresijos simptomai buvo vidutiniški ($8 \leq$ depresija ≤ 10) ir labai sunkūs (depresija ≥ 11), pastariesiems nustatyti statistiškai reikšmingai blogesni energingumo/gvybybingumo ir emocinės būklės sričių rodikliai. Kiti autoriai pateikia analogiškus rezultatus, kad, esant ryškesniems depresijos simptomams, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė yra blogesnė [13, 14].

1 lentelė. Sergančiųjų depresija SF-36 sričių vidurkiai, atsižvelgiant į depresijos simptomų sunkumą pagal HAD klausimyną

SF-36 sritis	Depresijos skalės balų įverčiai		
	depresija ≤7	8 ≤ depresija ≤10	depresija ≥11
	n=64	n=50	n=53
Fizinis aktyvumas	66,4*	60,0	55,4*
Veiklos apribojimas dėl fizinių negalavimų	26,3	25,5	16,8
Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų	29,9*	18,8	8,8*
Socialinė funkcija	49,9*	42,9	35,1*
Skausmas	60,3	49,3	52,1
Energingumas/gyvybingumas	41,5*	36,9 ⁺	25,3* ⁺
Emocinė būklė	50,4*	46,3 ⁺	32,6* ⁺
Bendros sveikatos vertinimas	39,3*	34,1	28,8*

* – p<0,05 tarp grupių „depresija ≤7“ ir „depresija ≥11“;

⁺ – p<0,05 tarp grupių „8 ≤ depresija ≤10“ ir „depresija ≥11“



*** p<0,001, lyginant tarp grupių (ANOVA metodas)

Pav. Sergančiųjų depresija, persirgusių miokardo infarktu ir bendros populiacijos asmenų su sveikata susijusios gyvenimo kokybės palyginimas

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės palyginimas tarp sergančiųjų depresija, persirgusių miokardo infarktu ir bendros populiacijos asmenų pateiktas paveiksle.

Kaip ir buvo daryta prielaida, tiek sergančiųjų depresija, tiek persirgusių miokardo infarktu pacientų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo statistiškai reikšmingai blogesnė negu bendros populiacijos asmenų. Sergančiųjų depresija fizinės sveikatos sričių vertinimai buvo statistiškai reikšmingai blogesni negu bendros populiacijos asmenų, nors atrodytų, kad šių pacientų fizinė sveikata nėra veikiamą objektyvių priežasčių. Tačiau tai iš dalies būtų galima paaiškinti tuo, jog, vertinant fizinės sveikatos sritis, yra įtraukiami klausimai, susiję su kasdiene veikla, kuri yra veikiamą depresijos simptomų. Analogiškus duomenis pateikia ir kiti autoriai. Akvadar ir bendraautoriai palygino sergančiųjų bipoliniu sutrikimu, cukriniu diabetu ir sveikų asmenų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir nustatė, jog iš visų minėtų grupių pacientų,

kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo blogiausia [15].

Mūsų tyrimo duomenimis, sergantieji depresija statistiškai reikšmingai blogiau vertino vieną iš keturių fizinę sveikatą atspindinčių sričių, palyginti su persirgusiais MI pacientais: jų bendros sveikatos vertinimo srities rodiklis buvo statistiškai reikšmingai blogesnis. Vertinant fizinio aktyvumo sritį, pastebėta, kad sergančiųjų depresija šis rodiklis yra didesnis negu persirgusių MI tiriamųjų, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Tačiau statistiškai reikšmingai geriau nei MI grupės pacientai sergantieji depresija vertina skausmo sritį. Veiklos ribojimo dėl fizinių problemų srities vertinimai yra blogesni sergančiųjų depresija negu persirgusių MI grupės, bet šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Psichinę sveikatą atspindinčios sritis, t.y. veiklos ribojimo dėl emocinių problemų, socialinės funkcijos, emocinės

2 lentelė. Sergančiųjų depresija ir persirgusių ūminiu miokardo infarktu poveikio dydžių palyginimas

SF-36 sritis	Poveikio dydžiai (95 proc. PI)	
	depresijos grupė	persirgusių ūminiu miokardo infarktu grupė
Fizinis aktyvumas	0,73 (0,53–0,93)	0,94 (0,72–1,15)
Veiklos apribojimas dėl fizinių negalavimų	1,22 (1,01–1,43)	0,89 (0,68–1,10)
Veiklos apribojimas dėl emocinių problemų	1,44 (1,22–1,66)	0,69 (0,48–0,89)
Socialinė funkcija	1,57 (1,35–1,79)	0,86 (0,65–1,07)
Skausmas	0,56 (0,36–0,75)	0,94 (0,73–1,15)
Energingumas/gvybybingumas	1,65 (1,42–1,87)	0,63 (0,42–0,83)
Emocinė būklė	1,53 (1,31–1,75)	0,43 (0,23–0,63)
Bendros sveikatos vertinimas	0,96 (0,75–1,16)	0,41 (0,21–0,62)

PI – pasikliautinis intervalas; $p < 0,001$

būklės, energingumo/gvybybingumo, sergantieji depresija vertino statistiškai reikšmingai blogiau nei persirgę miokardo infarktu pacientai.

Tyrimo rezultatai parodė, jog tiek sergančiųjų depresija, tiek sergančiųjų išemine širdies liga su sveikata susijusi gyvenimo kokybė statistiškai reikšmingai blogesnė negu bendros populiacijos asmenų. Siekiant įvertinti, kurie tiriamieji blogiau vertino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, buvo apskaičiuotas poveikio dydis, kuris ne tik parodo, ar skirtumas yra statistiškai reikšmingas, bet ir įvertina skirtumo dydį tarp dviejų reikšmių. Nustatyta, kad sergančiųjų depresija grupėje, palyginti su MI grupe, statistiškai reikšmingai didesni skirtumai yra veiklos apribojimo dėl fizinių ir emocinių problemų, socialinės funkcijos, energingumo/gvybybingumo, emocinės būklės, bendros sveikatos vertinimo srityse (2 lentelė). Tai dar kartą įrodo, kad sergančiųjų depresija su sveikata susijusi gyvenimo kokybė blogesnė negu persirgusių ūminiu miokardo infarktu.

Dažniausiai mokslinėje literatūroje depresija nagrinėjama kaip išeminės širdies ligos rizikos veiksnys arba šios ligos sukeltas emocinis sutrikimas. Tyrimų, lyginusių sergančiųjų iš-

emine širdies liga ir depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, šio straipsnio autorėms rasti nepavyko. O, lyginant depresija ir kitomis lėtinėmis ligomis sergančiųjų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, nustatyta, kad sergančiųjų depresija su sveikata susijusi gyvenimo kokybė yra blogesnė. Berlim ir bendraautoriai nagrinėjo sergančiųjų depresija ir pacientų, kuriems atliekama hemodializė, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (pagal amžių ir lytį grupės nesiskyrė) ir nustatė, jog subjektyvi sergančiųjų depresija su sveikata susijusi gyvenimo kokybė yra blogesnė negu pacientų, kuriems atliekama hemodializė [16]. Bonicatto ir bendraautoriai nustatė, kad sergantieji depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę vertino blogiau negu sergantieji lumbalgija, hipertenzija ar krūties vėžiu remisijos stadijoje [17].

IŠVADOS

1. Sergančiųjų depresija su sveikata susijusi gyvenimo kokybė blogėja didėjant depresijos simptomų sunkumui.

2. Sergantieji depresija su sveikata susijusią gyvenimo kokybę vertina blogiau nei persirgę miokardo infarktu pacientai.

LITERATŪRA:

- Slade M., Leese M., Cahill S., Thornicroft G. Patient-rated mental health needs and quality of life improvement // *The British Journal of Psychiatry*. – 2005, vol. 187, p. 256–261.
- Strakowski S.M., Johnson J.L., Delbello M.P. et al. Quality of life during treatment with haloperidol or olanzapine in the year following a first psychotic episode // *Schizophr Res.* – 2005, vol. 78(2–3), p. 161–169.
- Imfeld S., Singer L., Degischer S., Aschwanden M., Thalhammer C., Labs K.H., Jaeger K.A. Quality of life improvement after hospital-based rehabilitation or home-based physical training in intermittent claudication // *Vasa*. – 2006, vol. 35(3), p. 178–184.
- Berlim M.T., Fleck M.P.A. Quality of life and major depression // Ritsner M.S., Awad A.G., editors. *Quality of life impairment in schizophrenia, mood and anxiety disorders. New perspectives on research and treatment.* – Springer Netherlands, 2007, p. 241–252.
- Rapaport M.H., Clary C., Fayyad R., Endicott J. Quality of life impairment in depressive and anxiety disorders // *Am J Psychiatry*. – 2005, vol. 162, p. 1171–1178.
- Goldney R.D., Fisher L.J., Wilson D.H., Cheok F. Major depression and its associated morbidity and quality of life in a random, representative Australian community sample // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2000, vol. 34(6), p. 1022–1029.
- Skarsater I., Baigi A., Haglund L. Functional status and quality of life in patients with first-episode major depression // *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. – 2006, vol. 13(2), p. 205–213.
- Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // *Med. Care*. – 1992, vol. 30 (6), p. 473–483.
- Ware J. SF-36 Health Survey Update // *Spine*. – 2000, vol. 25 (24), p. 3130–3139.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983, vol. 67(6), p. 361–70.
- Bunevičius R., Žilėnienė S. Palyginamasis MMPI ir HAD skalių įvertinimas // *Psichologija*. – 1991, Nr. 11, p. 95–102.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. – Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- Masthoff E.D., Trompenaars F.J., Van Heck G.L., Hodiament P.P., De Vries J. Quality of life and psychopathology: investigations into their relationship // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2006, vol. 40 (4), p. 333–340.
- Yatham L.N., Lecrubier Y., Fieve R.R., Davis K.H., Harris S.D., Krishnan A.A. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients // *Bipolar Disorders*. – 2004, vol. 6 (5), p. 379–385.
- Akvardar Y., Akdede B.B., Ozerdem A., Eser E., Topkaya S., Alptekin K. Assessment of quality of life with the WHOQOL-BREF in a group of Turkish psychiatric patients compared with diabetic and healthy subjects // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2006, vol. 60, p. 693–699.
- Berlim M.T., Mattevi B.S., Duarte A.P.G., Thome F.S., Barros E.J.G., Fleck M.P. Quality of life and depressive symptoms in patients with major depression and end-stage renal disease: a matched-pair study // *Journal of psychosomatic research*. – 2006, vol. 61 (5), p. 731–734.
- Bonicatto S.C., Dew M.A., Zaratiegui R., Lorenzo L., Pecina P. Adult outpatients with depression: worse quality of life than in other chronic medical diseases in Argentina // *Social Science and Medicine*. – 2001, vol. 52, p. 911–919.

Gauta: 2008 04 10
Priimta spaudai: 2008 05 08

Dirbančiųjų laisvalaikio fizinio aktyvumo raiškos sąsajos su depresijos simptomais

An association between leisure physical activities and the presence of symptoms of depression in working population

Dalia STROPUTĖ, Jurgita ANDRUŠKIENĖ, Nijolė RAŠKAUSKIENĖ, Robertas BUNEVIČIUS
Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva
Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of Kaunas University of Medicine, Lithuania

SANTRAUKA

Įvadas. Straipsnyje nagrinėjama dirbančiųjų depresijos simptomų pasireiškimo sąsajos su kasdieniu bei laisvalaikio fiziniu aktyvumu. Keliamą hipotezę, kad dirbančiųjų depresijos simptomų pasireiškimas tiesiogiai priklauso nuo kasdienės mankštos dažnio, nuo kasdienio fizinio aktyvumo ir laisvalaikio fizinės veiklos.

Metodika. Iš viso tyrime dalyvavo 136 Palangos miesto dirbantys gyventojai, tarp jų 35 proc. (n=48) vyrų ir 65 proc. (n=88) moterų, nuo 35 iki 58 metų amžiaus. Buvo atlikta retrospektyvioji anketinė apklausa. Depresinei nuotakai įvertinti pasirinktas PSO geros savijautos indeksas (angl. *WHO Wellbeing Index*). Apklausos metu tiriamųjų buvo klausiama, kaip dažnai savo laisvalaikio metu užsiima fizine sportine veikla (važinėja dviračiu, lanko aerobiką, treniruoklių salę, bėgioja, plaukioja baseine, žaidžia krepšinį, tinklinį, jodinėja ir kt.), mankština mažiausiai 30 min. ir kiek laiko kasdien eina pėsčiomis iki darbo ir atgal.

Rezultatai. Tyrimo metu buvo nustatytas ryšys tarp depresijos simptomų pasireiškimo ir įvairių formų kasdienio fizinio aktyvumo – mankštos (p<0,01), ėjimo į darbą pėsčiomis (p<0,01), fizinės sportinės veiklos laisvalaikiu (p<0,05). Taip pat nustatyta, kad depresijos simptomai dažniau pasireiškia gaunantiems mažas pajamas (p<0,05). Tiriamųjų šeiminė padėtis, išsimokslinimas depresijos simptomų pasireiškimui buvo neinformatyvūs požymiai.

Išvada. Kasdienis fizinis aktyvumas, nepaisant formos, mažina dirbančiųjų depresijos simptomų pasireiškimą.

Raktažodžiai: fizinė veikla, depresijos simptomai.

SUMMARY

Background. An association of symptoms of depression with routine and leisure physical activities was evaluated in working population.

Methods. 136 inhabitants of Palanga having a permanent job, 48 men (35%) and 88 women (65%), ranging from 35 to 58 years of age, participated in the study. WHO Wellbeing Index was used to assess depressive mood. Participants filled in forms with information on their leisure physical and sport activities (raiding a bike, attending aerobics, attending gym, running, swimming, playing basketball or volleyball, riding a horse etc.), exercising at least 30 min. a day, and how long it takes walking to the job and back home.

Results. An association between symptoms of depression and different forms of routine physical activities, such as exercise (p<0,01); walking to the job (p<0,01); or sport activities in leisure time (p<0,05) was found. Symptoms of depression were more prevalent among those with lower incomes (p<0,05). Marital status and education had no impact on the presence of symptoms of depression.

Conclusion. Routine physical activities independently from their form are related with the lower presence of symptoms of depression in working population.

Key words: physical activities, symptoms of depression.

IVADAS

Fiziškai aktyvi gyvensena, sportavimas laisvalaikiu yra žinomi kaip fizinį pajėgumą, savijautą gerinantys ir sveikatą stiprinantys veiksniai [1]. Yra įrodymų, kad laisvalaikio fizinė veikla yra susijusi su gerėjančia sveikata, bet tik retas renkasi tokią veiklą [2–6]. Kai kurios gyventojų grupės yra ypač mažai fiziškai aktyvios – tai moterys, senyvo amžiaus, neįgalūs, nutukę, žemesnio išsilavinimo arba mažesnes pajamas turintys žmonės [3, 7, 8]. Mažas fizinis aktyvumas yra siejamas su širdies ir kraujagyslių ligomis, nutukimu [9], nuotaikos sutrikimais ir bloga bendra savijauta [10]. Sėdimą darbą dirbantiems žmonėms intensyvi fizinė veikla gerina tiek emocinę būklę, tiek širdies ir kraujagyslių sistemos darbą, medžiagų apykaitą ir bendrą sveikatos būklę [6]. Epidemiologiniai tyrimai patvirtina ryšį tarp neaktyvaus gyvenimo būdo ir psichikos sutrikimų ir parodo, kad tie asmenys, kurie reguliariai mankština, jau-

čiasi daug geriau ir yra daug energingesni [11]. Apskritai streso, nerimo ar depresijos varginami žmonės yra ne tokie fiziškai aktyvūs ir labiau sutrikusios sveikatos negu tie, kuriems šių sutrikimų nėra [12]. Nustatytas neabejotinas ryšys tarp fizinio aktyvumo ir pagerėjusios sergančiųjų depresija nuotaikos [13]. Ir vis dėlto nedaug yra gerai kontroliuotų tyrimų, patvirtinančių dozės–atsako ryšį tarp fizinio aktyvumo ir depresijos.

Tyrimo tikslas – įvertinti įvairių kasdienio gyvenimo fizinio aktyvumo formų ryšį su depresijos simptomų pasireiškimu dirbantiems žmonėms.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Šis tyrimas yra platesnio tyrimo „Nusiskundimai miegu, jų ryšiai su išemine širdies liga, arterine hipertenzija, depresine nuotaika ir su sveikata susijusia gyvenimo kokybe“ dalis [14]. Tyrimo tikslas buvo ištirti miego sutrikimų pasireiškimo

Adresas korespondencijai: Dalia Stroputė, Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Vydūno al. 4, 00135 Palanga, tel.: (8 460) 30012, faksas: (8 460) 30014, el. paštas: daliostr@yahoo.co.uk

dažni tarp 35–74 m. Palangos miesto gyventojų ir nustatyti jų sąsajas su išemine širdies liga, arterine hipertenzija, šių ligų rizikos veiksniais, depresine nuotaika bei su sveikata susijusia gyvenimo kokybe. Tyrime dalyvavo atsitiktinai atrinkti 1602 asmenys, gyvenantys Palangos mieste. Atsitiktinę stratifikuotą atranką atliko Gyventojų registro tarnyba prie LR Vidaus reikalų ministerijos. Tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas (2002 m., leidimo Nr. 90).

Iš minėto tyrimo kontingento atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti dirbantys Palangos miesto gyventojai, nuo 35 m. iki 60 m. amžiaus. 320 tiriamųjų į pašto dėžutes 2006 m. sausio 6–20 d. buvo įmesti vokai su klausimynais, kvietimu dalyvauti tyrime, informaciniu laišku bei vokais su atgaliniu adresu ir pašto ženklu. Pirmosios apklausos metu anketas užpildė ir grąžino 105 asmenys. Vasario 10–15 d. buvo pakartotinai išsiųsti laišukai–priminimai neatsakiusiems asmenims ir gauta dar 40 užpildytų anketų. Iš viso sugrįžo 145 anketos. 136 anketos buvo užpildytos teisingai ir pripažintos tinkamomis.

Iš 136 Palangos miesto dirbančių gyventojų 35 proc. (n=48) buvo vyrai ir 65 proc. (n=88) moterys, nuo 35 iki 58 metų amžiaus. Respondentų amžiaus vidurkis – 45,4±5,0 m. (atitinkamai vyrų – 47,3±5,6 m. (35–58 m.), moterų – 44,3±4,3 m. (37–53 m.).

Buvo atlikta retrospektyvinė anketinė apklausa. Depresinei nuotakai įvertinti pasirinktas PSO geros savijautos indeksas (angl. *WHO Wellbeing Index*). PSO geros savijautos indeksas – tai penkių klausimų anketa, kurios klausimai atspindi asmens savijautą per dvi paskutiniąsias savaites. Atsakymų įvertis svyruoja nuo 0 iki 100 balų. Ataskaitos taškas yra 50 balų. Tiriamieji, kurie surenka 50 ir daugiau balų, vertinami

kaip nepatiriantys depresijos simptomų, tiriamieji, kurie surenka mažiau nei 50 balų, vertinami kaip patiriantys depresijos simptomus [15] ir priskiriami didesnės depresijos rizikos grupei. Analizuojant šis požymis buvo suskirstytas į dvi kategorijas: (1) patyrę depresijos simptomus ir (2) nepatyrę depresijos simptomų.

Informacijai apie tiriamųjų amžių, lytį, išsimokslinimą, pajamas, šeiminių padėčių ir fizinį aktyvumą surinkti buvo sudaryta anketa. Anketinės apklausos metu tiriamųjų buvo klausama, kaip dažnai savo laisvalaikio metu užsiima fizine sportine veikla (važinėja dviračiu, lanko aerobiką, treniruoklių salę, bėgioja, plaukioja baseine, žaidžia krepšinį, tinklinį, jodinėja ir kt.), mankštinaisi mažiausiai 30 min. ir kiek laiko kasdien eina pėsčiomis iki darbo ir atgal.

Statistinė analizė. Logistinė regresija buvo taikoma veiksniams, susijusiems su depresijos simptomų pasireiškimu, analizuoti. Vieno nepriklausomo kintamojo logistinė regresija taikyta siekiant nustatyti veiksnius, kurie turėjo reikšmingą ryšį su depresijos simptomų pasireiškimu. Buvo analizuojamos tiriamųjų socialinių-demografinių (amžius, lytis, išsilavinimas, šeiminių padėtis, pajamos) duomenų ir fizinio aktyvumo sąsajos su depresijos simptomų pasireiškimu (priklausomas kintamasis). Sudarytas daugiaveiksnių logistinės regresijos modelis, įtraukiant kintamuosius į modelį, remiantis reikšmingumo lygmeniu 0,1 (taikant Backward:Wald atrankos algoritmą). Lentelėse pateikiami vienmačiai ir koreguoti (įvertinant amžiaus bei lyties įtaką) šansų santykiai (ŠS), Nagelkerke determinacijos koeficientas. Buvo analizuojami: parametru aritmetinis vidurkis, standartinis nuokrypis (SN), Spearman'o ranginė koreliacija. Šansų santykis statistiškai reikšmingas, kai

1 lentelė. Tiriamosios grupės charakteristika

Požymis	Bendras N (proc.)	Vyrai N (proc.)	Moterys N (proc.)	χ^2	p ^a
Amžius, m. (vidurkis ± SN)	45,4±5,0	47,3±5,6	44,3±4,3		0,01
Išsilavinimas:				6,7	0,034
Nebaigtas vid.	3 (2,2)	3 (6,3)	0 (0)		
Vidurinis/spec. vidurinis	81 (59,6)	29 (60,4)	52 (59,1)		
Aukštasis	52 (38,2)	16 (33,3)	36 (40,9)		
Pajamos Lt 1 asmeniui/mėn.:				0,95	0,620
≤330	35 (25,7)	10 (21,7)	25 (28,4)		
330–500	69 (50,7)	24 (52,2)	45 (51,1)		
>500	30 (22,1)	12 (26,1)	18 (20,5)		
Šeiminė padėtis:				8,1	0,044
Vedęs (ištekęs)	98 (72,1)	41 (85,4)	57 (64,8)		
Nevedęs (netekęs)	14 (10,3)	3 (6,3)	11 (12,5)		
Išsiskyres (-usi)	17 (12,5)	2 (4,2)	15 (17,0)		
Našlys (-ė)	7 (5,1)	2 (4,2)	5 (5,7)		
Fizinė sportinė veikla				0,29	0,378
<3 k./sav.	107 (78,7)	39 (81,3)	68 (77,3)		
≥3 k./sav.	29 (21,3)	9 (18,8)	20 (22,7)		
Mankšta (30 min.)				0,172	0,422
≤1 k./sav.	102 (75,0)	37 (77,1)	65 (73,9)		
>1 k./sav.	34 (25,0)	11 (22,9)	23 (26,1)		
Ėjimas į darbą pėsčiomis kasdien				5,02	0,025
<15 min.	33 (24,3)	17 (35,4)	16 (18,2)		
≥15–30 min.	103 (75,7)	31 (64,6)	72 (81,8)		
PSO geros savijautos indeksas <50	30 (22,1)	14 (29,2)	16 (18,2)	2,2	0,145

^a p – lyginant tarp vyrų ir moterų.

2 lentelė. Depresinės nuotaikos simptomų pasireiškimo sąsajos su socialiniais demografiniais ir fizinio aktyvumo požymiais

Požymis	Vienmatė analizė		Kontroliuojant amžių ir lytį	
	ŠS (95 proc. PI) ^a	p	ŠS (95 proc. PI) ^a	p
Lytis				
Vyrai	1,8 (0,8–4,2)	0,143		
Moterys [#]	1			
Amžius (vieneri metai)	0,98 (0,89–0,1,1)	0,723		
Amžius				
≤50 m.	1,2 (0,4–3,4)	0,748		
>50 m. [#]	1			
Pajamos		p _{trendui} =0,130		p _{trendui} =0,108
≤330 Lt	4,1 (1,1–16,6)	0,046	4,5 (1,1–18,5)	0,037
330–500 Lt	2,5 (0,7–9,4)	0,175	2,6 (0,6–9,9)	0,158
>500 Lt [#]	1		1	
Šeiminė padėtis		p _{trendui} =0,837		p _{trendui} =0,878
Vedę [#]	1		1	
Išsiskyre	0,9 (0,3–3,4)	0,996	1,5 (0,3–6,3)	0,611
Nevedę	0,5 (0,1–5,9)	0,616	1,1 (0,1–15,4)	0,930
Našliai	0,5 (0,1–3,5)	0,520	1,3 (0,2–11,3)	0,792
Išsimokslinimas				
Aukštasis [#]	1		1	
Vidurinis, spec. vid.	1,3 (0,6–3,1)	0,532	1,3 (0,5–3,4)	0,628
Fizinė sportinė veikla				
<3 k./sav.	2,9 (1,8–10,4)	0,048	2,8 (0,8–10,0)	0,098
>3 k./sav.	1		1	
Mankšta (30 min.)				
≤1 k./sav.	3,5 (1,4–8,8)	0,008	3,6 (1,4–9,1)	0,009
>1 k./sav.	1		1	
Ėjimas į darbą pėsčiomis kasdien				
<15 min.	4,8 (1,8–12,8)	0,002	4,6 (1,7–12,2)	0,002
≥15–30 min.	1		1	

Priklausomas kintamasis PSO geros savijautos indeksas: 0 – >50 balų; 1 – ≤50 balų (yra depresijos simptomai);

^a ŠS, šansų santykis, PI, pasikliautinis intervalas; # referentinė kategorija.

1 neįėjo į jo 95 proc. pasikliautinąjį intervalą (PI). Statistinis reikšmingumas vertintas $p < 0,05$ lygmeniu, o $0,05 < p \leq 0,1$ laikomas mažiau reikšmingu, $p > 0,1$ statistiškai nereikšmingas. Naudotas statistinis paketas SPSS 11.5.

REZULTATAI

Tiriamosios grupės charakteristika pateikta 1 lentelėje. Didžioji dalis tiriamųjų gyveno šeimoje (72,1 proc.), turėjo ne mažesnę kaip vidurinį arba specialųjį vidurinį išsilavinimą (59,6 proc.) ir trys ketvirtadaliai tiriamųjų turėjo mažesnes nei 500 Lt vienam šeimos nariui per mėnesį pajamas.

Daugiau negu tris kartus per savaitę fizine sportine veikla užsiima 21,3 proc. tiriamųjų, ketvirtadalis tiriamųjų (25 proc.) mankština daugiau nei kartą per savaitę ir 75,7 proc. tiriamųjų kasdien į darbą ir atgal eina pėsčiomis 15–30 min. ir ilgiau. Palyginus pagal lytį, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp fizinės sportinės veiklos ir mankštinimosi nenustatyta, tačiau statistiškai reikšmingai daugiau moterų nei vyrų kasdien į darbą ir iš darbo eina pėsčiomis ilgiau nei 15 min. (atitinkamai 81,8 proc. ir 64,6 proc., $p < 0,05$).

Depresijos simptomų pasireiškimo analizė

Depresijos simptomai nustatyti 22,1 proc. tyrime dalyvavusių dirbančiųjų Palangos miesto gyventojų. Depresijos simptomus patyrė 29,2 proc. vyrų ir šiek tiek mažiau (18,2 proc.) moterų (ŠS=1,8; 95 proc. PI 0,8–4,2; $p > 0,05$). Depresijos

simptomai nustatyti 23,8 proc. asmenų su viduriniu ir specialiu viduriniu išsilavinimu ir 19,2 proc. asmenų su aukštesniu išsilavinimu (ŠS=1,3; 0,5–3,4; $p > 0,05$), tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi. Depresijos simptomų pasireiškimo sąsaja su šeimine padėtimi taip pat nebuvo statistiškai reikšminga (2 lentelė).

Depresijos simptomų pasireiškimas turėjo ryšį ($r=0,18$, $p < 0,05$) su tiriamųjų gaunamomis pajamomis: didesnės pajamos – mažesnė depresijos simptomų tikimybė. Apie trečdalis (31,4 proc.) gaunančių mažas pajamas (≤330 Lt) tiriamųjų patyrė depresijos simptomus, ketvirtadalis tokių buvo tarp gaunančių 330–500 Lt vienam šeimos nariui. Iš penktadalio tiriamųjų (22,1 proc.), kurių pajamos viršijo 500 Lt vienam šeimos nariui per mėnesį, patyrusių depresijos simptomus buvo 12,7 proc. Tarp mažas pajamas (≤330 Lt) gaunančių nustatyta 4,1 karto daugiau patiriančių depresijos simptomus, palyginti su gaunančiais daugiau nei 500 Lt vienam šeimos nariui per mėnesį (ŠS=4,1; 1,1–16,6; $p < 0,05$).

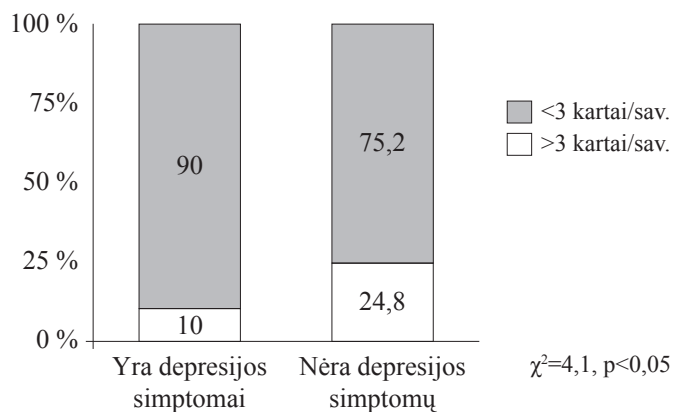
Nustatyta, kad ketvirtadalis asmenų (24,8 proc.), nepatiriančių depresijos simptomų, laisvalaikio metu užsiima fizine sportine veikla dažniau nei 3 kartus per savaitę. Tarp patiriančių depresijos simptomus tokių buvo tik 10 proc. (1 pav.). Taigi tarp užsiimančių sportine veikla rečiau nei 3 kartus per savaitę nustatyta apie 3 kartus didesnė tikimybė depresijos simptomams pasireikšti (ŠS=2,9; 1,8–10,4; $p < 0,05$) (2 lentelė).

Vienmatė logistinės regresijos analizė parodė, kad trumpesnis nei 15 min. ėjimas pėsčiomis, palyginti su ilgiau vaikščiojančiais, 4,8 karto ($p < 0,01$), o kasdienė mankšta rečiau nei 1 kartą per savaitę, palyginti su besimankštinančiais dažniau, 3,5 karto ($p < 0,01$) padidina depresijos simptomams pasireiškimo tikimybę (2 lentelė).

Įvertinus lyties ir amžiaus įtaką (2 lentelė), tarp gaunančių mažiausias pajamas buvo nustatyta 4,5 karto daugiau patiriančių depresijos simptomus nei tarp gaunančių >500 Lt vienam šeimos nariui per mėnesį (ŠS=4,5; 95 proc. PI 1,1–18,5). Mankštos ir ėjimo pėsčiomis į darbą poveikis depresijos simptomų pasireiškimui išliko statistiškai reikšmingas. Mažiau informatyviu požymiu depresijos simptomų pasireiškimui tapo laisvalaikio fizinė sportinė veikla ($0,05 < p < 0,1$). Tiriamųjų šeiminių padėčių, išsimokslinimas depresijos simptomų pasireiškimui buvo neinformatyvūs požymiai ($p > 0,1$).

Daugiaveiksnių logistinės regresijos analizė

Tarp ėjimo į darbą ir atgal pėsčiomis kasdien ir mankštos buvo nustatytas stiprus tarpusavio ryšys (Spearman'o $r = -0,6$; $p < 0,05$), todėl buvo sudaryti du logistinės regresijos modeliai, į kiekvieną atskirai įtraukiant vieną iš minėtų požymių.



1 pav. Ryšys tarp laisvalaikio fizinės sportinės veiklos ir depresijos simptomų pasireiškimo

3 lentelė. Daugiaveiksnių logistinės regresijos analizė

Požymis	I modelis ^b		II modelis ^c	
	ŠS (95 proc. PI) ^a	p	ŠS (95 proc. PI) ^a	p
Pajamos		$p_{\text{trendui}} = 0,115$		$p_{\text{trendui}} = 0,114$
≤330 Lt	6,2 (1,4–28,2)	0,019	4,3 (1,0–18,7)	0,048
330–500 Lt	3,3 (0,8–13,6)	0,092	2,1 (0,5–8,3)	0,291
>500 Lt [#]	1			
Mankšta				
<1 k/sav.	3,9 (1,5–10,2)	0,005		
>1 k/sav. [#]	1			
Ėjimas į darbą pėsčiomis kasdien				
<15 min.			4,9 (1,8–13,4)	0,002
≥15–30 min. [#]			1	
Fizinė sportinė veikla				
<3 k./sav.			3,2 (0,9–11,9)	0,083
>3 k./sav. [#]			1	
Modelio Nagelkerke R ²	17,8 proc.		20,8 proc.	

Priklausomas kintamasis PSO geros savijautos indeksas: 0 – >50 balų; 1 – ≤ 50 balų (yra depresijos simptomai)

^a ŠS, šansų santykis, PI, pasikliautinis intervalas; [#] referentinė kategorija; ^b – nepriklausomi kintamieji – lytis, amžius, pajamos, fizinė sportinė veikla, mankšta; ^c – nepriklausomi kintamieji – lytis, amžius, pajamos, fizinė sportinė veikla, ėjimas į darbą pėsčiomis kasdien.

Daugiaveiksnių analizė (Backward:Wald atranka), įvertinus įtrauktų į modelį požymių (amžius, lytis, pajamos, fizinė sportinė veikla ir mankšta ar ėjimas pėsčiomis) iškraipantįjį poveikį, parodė, kad, nepaisant lyties, amžiaus, šeiminių padėties, išsimokslinimo: 1) kasdienė mankšta rečiau nei kartą per savaitę ir mažiausios pajamos (≤ 330 Lt) nusako 17,8 proc. depresijos simptomų pasireiškimo kitimo; 2) ėjimas pėsčiomis į darbą ir atgal mažiau nei 15 min. ir mažos šeimos pajamos paaiškino 16,5 proc. depresijos simptomų pasireiškimo kitimo ir modelyje palikus mažiau informatyvių, tačiau svarbų fizinės sportinės veiklos kintamąjį ($0,05 < p < 0,1$), modelis paaiškino 20,8 proc. depresijos simptomų pasireiškimo kitimo (3 lentelė). Šiuose modeliuose ėjimas pėsčiomis į darbą ir atgal mažiau nei 15 min. (ŠS 4,9, 95 proc. PI 1,8–13,4) ir kasdienė mankšta rečiau nei kartą per savaitę (ŠS 3,9, 95 proc. PI 1,5–10,2) išliko reikšmingi veiksniai, didinantys depresijos simptomų pasireiškimo tikimybę.

DISKUSIJA

Mūsų tyrimas atskleidė, kad įvairios fizinio aktyvumo formos teigiamai veikia dirbančiųjų nuotaiką ir mažina depresijos simptomų buvimą. Teigiamas poveikis mažinant depresijos simptomų pasireiškimą gali būti pasiektas pasirinkus įvairias fizinio aktyvumo formas – kasdienė mankšta, kasdienis ėjimas į (iš) darbą pėsčiomis bent 15–30 min. ar fizinė sportinė veikla laisvalaikio.

Daugelio pastarųjų metų klinikinių stebėjimų, epidemiologinių tyrimų ir perspektyviųjų tyrimų duomenys rodo, kad fizinis aktyvumas gali sumažinti depresijos išsivystymo riziką ir palengvinti depresijos simptomus asmenims, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo depresija [16]. Klinikinių ir populiacijos tyrimų metaanalizė atskleidė teigiamą fizinio aktyvumo poveikį ir sveikiems žmonėms, ir ligoniams, taip pat ir pacientams, kuriems pasireiškia emociniai sutrikimai.

Mūsų tyrimo metu buvo nustatytas ryšys tarp dirbančiųjų asmenų depresijos simptomų pasireiškimo ir modifikuojamų nuotaikų darančių įtaką veiksnų, tokių kaip fizinis aktyvumas. Kasdienis fizinis aktyvumas, mankšta ar ėjimas į darbą pėsčiomis daro teigiamą įtaką nuotaikai. Fiziškai aktyviems asme-

nims rečiau nustatomi depresijos simptomai. Tyrimo metu taip pat nustatyta, kad depresijos simptomai dažniau pasireiškia mažas pajamas gaunantiems asmenims. Mūsų gauti rezultatai patvirtino Teychenne ir kolegų rezultatus, kad fizinė veikla yra teigiama susijusi su geresne psichikos sveikata [17].

Teigiama, kad laisvalaikio fizinė veikla yra susijusi su gerėjančia sveikata, bet tik retas kuris renkasi tokią veiklą [2–6]. Mūsų tyrimo fizinio aktyvumo rezultatai parodė, kad fizinė sportinė veikla laisvalaikiu daugiau nei tris kartus per savaitę užsiima penktadalis tiriamųjų, mankštinaisi dažniau nei vieną kartą per savaitę – ketvirtadalis tiriamųjų. Didžiosios dalies tiriamųjų fizinis aktyvumas apsiriboja kasdieniu ėjimu pėsčiomis į darbą ir atgal. Ir nors vyrai kiek daugiau nei moterys užsiima fizine sportine veikla laisvalaikiu, o moterys daugiau nei vyrai vaikšto į darbą pėsčiomis, apibendrinus galima daryti išvadą, kad tirtieji Palangos miesto gyventojai yra mažai fiziškai aktyvūs, kas būdinga ne tik visiems Lietuvos, bet ir bendrai Europos Sąjungos gyventojams. 1994 m. atliekant tarptautinius suaugusių žmonių gyvenimo tyrimus [18] ir nagrinėjant sveikatos būklę Lietuvoje [19], nustatyta, kad Lietuvos gyventojų fizinis aktyvumas yra nepakankamas. Ispanijos mokslininkai atliko fizinės veiklos laisvalaikiu Europos Sąjungoje tyrimą ir nustatė, kad, nors gyventojų fizinis aktyvumas skiriasi tarp valstybių, bet apskritai jis yra per mažas [20].

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad tarp asmenų, kurie laisvalaikiu užsiėmė fizine sportine veikla dažniau nei 3 kartus per savaitę, buvo didesnis skaičius asmenų, nepatiriančių depresijos simptomų, nei tarp užsiimančių šia veikla rečiau. Šie rezultatai sutampa su kitų autorių teiginiais, kad žmonės, patiriantys depresiją, yra linkę būti mažiau fiziškai aktyvūs [12, 21].

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad fizinio aktyvumo trukmė ir dažnis taip pat turi įtakos depresijos simptomų pasireiškimui – tiriamiesiems, kurie pėsčiomis kasdien vaikščiojo trumpiau, ir tiriamiesiems, kurie mankštinaisi rečiau, buvo didesnė depresijos simptomų tikimybė, palyginti su tiriamaisiais, kurie pėsčiomis vaikščiojo ilgiau ar mankštinaisi dažniau nei vieną kartą per savaitę. Osei–Tutu ir Campagna ištisinio (30 min. per dieną) ir pertraukiamo (3 kartus po 10 min. per dieną su 2 val. pertraukomis) fizinio aktyvumo lyginimo tyrimai parodė, kad ištisiniai vidutinio intensyvumo pratimai veiksmingiau pageri-

na nuotaiką negu pertraukiami pratimai [22].

Mūsų tyrimo metu įvertinus lyties ir amžiaus įtaką, laisvalaikio fizinės sportinės veiklos poveikis depresijos simptomų pasireiškimui neteko statistinio reikšmingumo. Bet mankštos (nors ir vieną kartą per savaitę ar rečiau) ir kasdienio ėjimo į darbą ir atgal pėsčiomis poveikis depresijos simptomų pasireiškimui išliko statistiškai reikšmingas. Galima daryti išvadą, kad depresijos simptomų pasireiškimui įtakos turi ir nedidelis fizinis aktyvumas. Tai patvirtina ir kitų autorių darbai. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad tiek trumpesnės, tiek ilgesnės trukmės fizinė veikla, taip pat tiek mažo, tiek ir didelio intensyvumo fizinė veikla yra efektyvi depresijos simptomams mažinti [17]. Martinsen grupė aerobinius pratimus lygino su jėgos ir lankstumo pratimais gydant nerimo sukeltus sutrikimus [23]. Tyrimo dalyvavo 79 įvairius nerimo sukeltus negalavimo kriterijus atitinkantys vyrai ir moteris, atsitiktine tvarka įtraukti į 8 savaites trunkančią vaikščiojimo, lėto bėgiojimo arba jėgos ir lankstumo programą. Tyrimo rezultatai parodė, kad vaikščiojimo, lėto bėgiojimo dalyviams labai pagerėjo širdies ir kraujagyslių sistemos būklė, palyginti su pradine būkle, taip pat su jėgos ir lankstumo grupe, tačiau abiejose grupėse nerimas sumažėjo beveik vienodai.

Pastarųjų metų moksliniai tyrinėjimai vis dėlto susitelkę ties potencialiu fizinės veiklos vaidmeniu depresijos gydymui ir depresijos simptomų prevencijai [21, 24]. Ir toliau diskutuojama, koks tiesioginis fizinės veiklos poveikis depresijai, kokia turi būti fizinė veikla – ilga, intensyvi ar priešingai. Yra darbų, teigiančių, kad fizinė veikla gali taip pat būti žalinga, ypač kai atliekama netinkamu būdu ar labai intensyviai („besaikis treniravimasis“ ir „persitreniravimo sindromas“) [10]. Todėl siūloma ir toliau rinktis optimalią fizinės veiklos dozę, aprūpinant tinkamomis rekomendacijomis gydytojus ir bendruomenę, kad tiek depresijos simptomų prevencija, tiek depresijos gydymas būtų siejamas su fizine veikla.

Taigi bet koks fizinis aktyvumas mažina dirbančių asmenų depresijos simptomų pasireiškimą. Fizinis aktyvumas yra svarbi žmogaus elgesio sritis, o reguliari fizinė veikla turi būti rekomenduojama kaip sudedamoji sveikos gyvenimo dalis [25]. Tam turėtų susivienyti ir pirminės sveikatos priežiūros, ir bendruomenės laisvalaikio organizavimo tarnybos.

LITERATŪRA:

1. Zuozienė I.J. Fizinis aktyvumas – svarbus sveikos gyvenimo veiksnys // Fizinis aktyvumas ir sveikata. Aut. kolektyvas: Skurvydis A., Zuozienė I.J., Stasiulis A. ir kt. – Kaunas: BCT, 2007, p. 10.
2. Caspersen C.J., Christenson G.M., Pollard R.A. Status of the physical fitness and exercise objectives: evidence from NHIS 1985 // Public Health Rep. – 1986, vol. 101(6), p. 94–97.
3. Caspersen C.J., Merritt R.K. Physical activity trends among 26 states // Med. Sci. Sports Exerc. – 1995, vol. 27 (5), p. 713–720.
4. Kujala U.M., Kaprio J., Sarna S. et al. Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish twin cohort // JAMA. – 1998, vol. 279, p. 440–444.
5. Powell K.E., Spain K.G., Christenson G.M. et al. The status of the 1990 objectives for physical fitness and exercise // Public Health Rep. – 1986, vol. 101(1), p. 15–20.
6. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2000: NATIONAL health promotion and disease prevention objectives // DHHS Pub. No. [PHS] 91–50212. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. – 1991.
7. Jones A.J., Ainsworth B.E., Croft J.B. et al. Moderate leisure-time physical activity // Arch. Fam. Med. – 1998, vol. 7, p. 285–290.
8. Wei M., Kampert J.B., Barlow C.E. et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men // JAMA. – 1999, vol. 282, p. 1547–1553.
9. Giada F., Biffi A., Agostoni P. et al. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part 1 // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2008, vol. 9(5), p. 529–544.
10. Peluso M.A., Guerra de Andrade L.H. Physical activity and mental health: the association between exercise and mood // Clinics. – 2005, vol. 60(1), p. 61–70.
11. Paffenbarger R.S. Jr. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men // Acta Psychiatr Scand. – 1994, (Suppl. 377).
12. Martinsen E.W. Benefits of exercise for the treatment of depression // Sports Med. – 1990, vol. 9(6), p. 380–389.
13. Brown D.R. Exercise, fitness and mental health // Bouchard C., Shepard R.J., Stephens T. et al. (eds). Exercise, fitness and health: a consensus of current knowledge. – Champaign, IL: Human Kinetics, 1990, p. 607–627.
14. Andruskiene J., Varoneckas G., Martinkenas A. et al. Factors associated with poor sleep and health-related quality of life // Medicina. – 2008, vol. 44(3), p. 240–246.
15. World Health Organization info package: Mastering depression in primary care. Frederiksberg: World Health Organization, regional Office for Europe Psychiatric Research Unit. – 1998.
16. Zoeller R.F. Physical Activity: Depression, Anxiety, Physical Activity, and Cardiovascular Disease: What's the Connection? // American Journal of Lifestyle Medicine. – 2007, vol. 1(3), p. 175–180.
17. Teychenne M., Ball K., Salmon J. Physical activity and likelihood of depression in adults: A review. // Prev. Med. – 2008, Jan. 26 [Epub ahead of print].
18. Grabauskas V., Klumbienė J., Petkevičienė J. ir kt. Suaugusiųjų Lietuvos žmonių gyvenimo tyrimas 1996. – Kaunas, 1998.
19. Lukoševičius L. Optimali gyvenimo programa // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. – 2004, T. 7 (7–8), p. 536–537.
20. Martinez-Gonzalez M.A., Javier Varo J., Luis Santos J. et al. Prevalence of physical activity during leisure time in the European Union // Medicine and Science in Sport & Exercise. – 2001, vol. 33(7), p. 1142–1144.
21. Paluska S.A., Schwenk T.L. Physical activity and mental health: current concepts // Sports Med. – 2000, vol. 29(3), p. 167–180.
22. Osei-Tutu K.E.K., Campagna P.D. Psychological benefits of continuous vs. intermittent moderate-intensity exercise [abstract] // Med. Sci. Sports Exerc. – 1998, vol. 30 (Suppl.) 5, p. 117.
23. Martinsen E.W., Hoffart A., Solberg O. Comparing aerobic with nonaerobic forms of exercise in the treatment of clinical depression: a randomized trial // Compr. Psychiatry. – 1989, vol. 30(4), p. 324–331.
24. Commonwealth Department of Health and Age Care. National Health Priority Areas report: mental Health 1998. Canberra. – 1999.
25. Glinister D. Exercise and mental health: a review // J. R. Soc. Health. – 1996, vol. 116(1), p. 7–13.

Gauta: 2008 04 22

Priimta spaudai: 2008 04 30

Sergančiųjų koronarine širdies liga fizinio nuovargio ir fizinio pajėgumo sąsajos bei priklausomybė nuo psichoemocinės būklės

The relationship between perceived physical fatigue and physical capacity in relation to psychoemotional status in patients with coronary artery disease

Albinas STANKUS, Julija BROŽAITIENĖ

Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva
Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of Kaunas University of Medicine, Lithuania

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas. Ištirti sergančiųjų koronarine širdies liga (KŠL) fizinio nuovargio ir fizinio pajėgumo sąsajas bei priklausomybę nuo psichoemocinės būklės. Buvo ištirta 1290 sergančiųjų KŠL, nuo 30 iki 80 metų (amžiaus vidurkis – 58,9±9,8 m.). 474 (37 proc.) tiriamieji sirgo stabilia krūtinės angina (KA), 472 (36,6 proc.) – buvo patyrę miokardo infarktą (MI), 344 (26,7 proc.) pasireiškė pofinfarktinė kardiosklerozė. Ligonių būklė, vertinant pagal NYHA funkcinės klases (NYHA FK), pasiskirstė taip: I NYHA FK dominavo sergantiesiems krūtinės angina, III NYHA FK – persirgusiems miokardo infarktu. Visiems ligoniams buvo atlikti klinikiniai kardiologiniai tyrimai, ligos sunkumas vertintas remiantis Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klasėmis. Psichoemocinei būklei vertinti buvo naudota nerimo ir depresijos skalė (*HADS*, angl. *Hospital Anxiety and Depression scale*), nerimo ir depresijos simptomų sunkumas vertintas naudojant poskalius (1 – nėra, 2 – sunki ir 3 – labai sunki). Fizinis nuovargis buvo matuojamas naudojant daugiamatį nuovargio inventorių (*The multidimensional fatigue inventory*, *MFI*) ir vertintas procentais nuo 0 iki 100. Fizinis pajėgumas vertintas pagal fizinį krūvį (nuo 25 iki 150 W), ribojamą simptomų atsiradimo veloergometrijos metu.

Nustatyta, kad sergančiųjų KŠL fizinio nuovargio dydis nepriklauso nuo šios ligos formų. Rasta tiesinė nuovargio pasireiškimo priklausomybė nuo amžiaus: kuo vyresnis amžius, tuo didesnis fizinis nuovargis. Nustatytas glaudus regresinis ryšys tarp objektyviai įvertinto fizinio krūvio dydžio ir jaučiamo fizinio nuovargio ($R^2=0,98$). Taip pat ryšys tarp fizinio nuovargio ir funkcinio pajėgumo, vertinto pagal NYHA FK. Nustatyta, kad fizinis nuovargis ir fizinis pajėgumas priklauso nuo psichoemocinės būklės. Pacientų, kuriems nebuvo depresijos ir nerimo simptomų, fizinis pajėgumas buvo didesnis nei tiems, kuriems tokių simptomų buvo. Nustatyta, kad nerimas turi ryšį su fizinio nuovargio stiprumu, tačiau neturi įtakos fiziniam pajėgumui. Taip pat nustatyta, kad sergančiųjų KŠL depresija lemia didesnę fizinį nuovargį ir mažesnę fizinį pajėgumą.

Raktažodžiai: koronarinė širdies liga, fizinis nuovargis, fizinis pajėgumas, depresija, nerimas.

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the relationship between fatigue and physical capacity in relation to psychoemotional status in coronary artery disease patients (CAD). The contingent was 1290 patients with CAD (mean age 58,9 years, range 30–80, male 67,8%). There were 37% with stable angina pectoris, 36,6% – after subacute myocardial infarction and 26,7% – with old myocardial infarction. The functional capacity of cardiovascular system was classified by New York Heart Association class (NYHA class). Majority of patients with angina pectoris were in NYHA class I, majority patients with myocardial infarction – in NYHA class III. Clinical and instrumental investigations of the cardiovascular status was estimated. Physical capacity was assessed using multistage bicycle ergometry (from 25 to 125W) until appear exercise-limiting symptoms. For evaluation of the physical fatigue Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) was used. Anxiety and depression were tested according Hospital Anxiety and Depression Scale. Severity of these symptoms was determined: without symptoms, moderate expression, strong expression.

Our results indicate that in CAD patients physical fatigue don't belong from CAD forms. Linear relation between fatigue and patients age was estimated. In older patients more expressed physical fatigue value was shown. Strong regression relation between physical fatigue scale and physical workload ($R^2=0,98$) and NYHA classess was established. Relation between physical fatigue and physical capacity belongs from patient's psychoemotional status. Patients without anxiety and depression symptoms performed significant higher physical workload than patients without these symptoms. There was determined that anxiety was related with expression of physical fatigue but not with physical capacity. There was shown that depression determined lower level of physical capacity and higher level of physical fatigue.

Key words: coronary artery disease, physical fatigue, physical capacity, depression, anxiety.

IVADAS

Nuovargio atsiradimas yra susijęs su aplinkos veiksniais (darbu, mityba, temperatūra, lėtiniu miego trūkumu, cirkadiniu ritmų kaita) ir įvairiomis ligomis, negalavimais, psichologi-

niais veiksniais bei negebėjimu su jais susidoroti. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ši negalia plačiai paplitusi tarp ligonių, sergančių lėtinėmis ligomis, ypač vėžiu, AIDS, infekcinėmis, radiacinio poveikio ligomis, išsėtine skleroze. Nuovargis tam-

Adresas korespondencijai: Albinas Stankus, KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Vydūno al. 4, LT-00135 Palanga. Telefonas: 8 686 22697, faksas: (460) 30014, el. paštas: albstan@ktl.mii.lt

1 lentelė. Tiriamųjų klinikiniai požymiai pagal KŠL formas

KŠL formos					
Rodmenys	N=1290	Krūtinės angina	Miokardo infarktas	Poinfarktinė kardiosklerozė	Iš viso
Pacientai		474 (36,7%)	472 (36,6%)	344 (26,7%)	1290
Vyrai		242 (27,7%)	359 (41,0%)	274 (31,3%)	875
Moterys		232 (55,9%)	113 (27,2%)	70 (16,9%)	415
Amžius±SD		59,1±9,0	58,3±10,7	59,6±9,7	
NYHA FK	I	49 (59,7%)	10 (12,2%)	23 (28,1%)*	82
	II	369 (37,4%)	354 (35,9%)	264 (26,7%)	987
	III	56 (25,3%)	108 (48,9%)	57 (25,8%)*	221
Cukrinis diabetas		43 (33,3%)	45 (34,9%)	41 (31,8%)	129
Nerimas	nėra	264 (34,3%)	302 (39,3%)	203 (26,4%)	769
	išreikštas	106 (35,6%)	100 (33,6%)	92 (30,8%)	298
	l. išreikštas	104 (47,1%)	69 (31,2%)	48 (21,7%)	221
Depresija	nėra	350 (35,0%)	379 (37,9%)	270 (27,1%)	999
	išreikštas	85 (42,7%)	64 (32,2%)	50 (25,1%)	199
	l. išreikštas	39 (43,3%)	28 (31,1%)	23 (25,6%)	90
Fizinis nuovargis	%	59,8±25,7	57,3±27,6	60,4±25,3	59,0±26,3

*) p<0,05

pa dar aktualesnis, kai susiduriame su sunkiai pagydomomis ar visai nepagydomomis ligomis. Dėl daugiamatės išraiškos nuovargis yra sudėtinga problema. Vieni skundžiasi fiziniu nuovargiu, kiti – protiniu, o dar kiti – bendru. Nuovargį sunku nustatyti, nes tai yra subjektyvus tiriamojo savęs įvertinimas, tuo labiau kad neaišku, ar tai simptomas, ar sindromas, ar liga. Reabilitacijos procese ar slaugant ligonius, šis požymis kartais lemia gydytojo ir kito medicininio personalo pastangų poreikį. Be to, nuovargis neretai pasireiškia ir sveikiems asmenims. Koronarinė širdies liga ir širdies nepakankamumas yra svarbūs veiksniai, kurie sutrikdo miego struktūrą, mažina fizinę aktyvumą, didina nuovargio jausmą ir daro įtaką gyvenimo kokybei bei gydymo ir reabilitacijos procesui [1].

Fizinio nuovargio jutimas formuojasi centrinėje nervų sistemoje (CNS) ir pasireiškia grįžtamam ryšiu siunčiamai informacijai iš dirbančio lokalios organo arba viso organizmo. Suprantama, kad šiam procesui gali turėti įtakos CNS būseną. Todėl norima išsiaiškinti: ar veloergometrijos metu tiriamasis pakelia fizinį krūvį adekvatų sveikatai, kaip pats ligonis vertina savo fizinio nuovargio jutimą, ar turi įtakos nuovargiui psichoemocinė būklė.

Darbo tikslas: ištirti sergančiųjų koronarine širdies liga fizinio nuovargio ir fizinio pajėgumo sąsajas ir priklausomybę nuo psichoemocinės būklės.

KONTINGENTAS

Buvo ištirta 1290 sergančiųjų KŠL, nuo 30 iki 80 metų (amžiaus vidurkis – 58,9±9,8 m.), kurie gydėsi KMU Psichofiziologijos instituto klinikoje 2004–2006 metais, iš jų – 875 vyrai (amžiaus vidurkis – 58,0±10,2) ir 415 moterų (amžiaus vidurkis – 60,8±8,7). 474 (37 proc.) tiriamieji sirgo stabilia krūtinės angina, 472 (36,6 proc.) – persirgę miokardo infarktu, 344 (26,7 proc.) – su poinfarktinė kardioskleroze. Šių grupių klinikiniai požymiai pateikti 1 lentelėje. Ligonų amžius, NYHA funkcinės klasės šiose grupėse nesiskyrė. Tarp sergančiųjų krūtinės angina dažnesnė buvo I NYHA FK klasė, tarp ligonių, patyrusių miokardo infarktą, – III NYHA FK klasė.

Pagal psichoemocinės būklės vertinimą nerimas ir depresija grupėse buvo vienodo sunkumo. Fizinio nuovargio duomenys tiriamųjų grupėse nesiskyrė.

METODIKA

Visiems ligoniams buvo atlikti klinikiniai kardiologiniai tyrimai, kurie leido įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, miokardo pažeidimo vietą ir laipsnį, išsiaiškinti, ar pacientas sirgo cukriniu diabetu, hipertenzija. KŠL diagnozė nustatyta remiantis PSO (1979) rekomendacijomis. Širdies ir kraujagyslių funkcinio pajėgumo klasės nustatytos remiantis Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klasių rekomendacijomis (2001). Nerimui ir depresijai įvertinti buvo naudotos nerimo ir depresijos skalė (*HADS*, angl. *Hospital Anxiety and Depression scale – A.S. Zigmond, R.P. Snaith – 1983*) [2, 3]. Kiekvienam pacientui nerimo ir depresijos sunkumas įvertintas pagal poskalius (1 – nėra, 2 – sunki ir 3 – labai sunki).

Fizinis nuovargis buvo matuojamas dieną iki atliekamos veloergometrijos, naudojant daugiamatį nuovargio inventorių [4, 5], kuris leido jį vertinti procentais nuo 0 iki 100. Fiziniam pajėgumui vertinti buvo atliekamas veloergometrijos testas, jo metu gydytojas kardiologas pažymėdavo pasiektą submaksimalų fizinį krūvį (nuo 25 iki 150 W), atsižvelgdamas į jo metu atsiradusius simptomus (*Exercise standards for testing and training, Statement from AHA, 2001*).

STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ

Panaudojus programą „Statistika“, buvo skaičiuojami: parametru vidurkiai, vidutinis kvadratinis nuokrypis, vidutinė standartinė paklaida, požymių pasiskirstymas procentais. Tarp dviejų grupių parametru vidurkių skirtumų patikimumas buvo vertinamas panaudojant Stjudento kriterijų. Ryšiui tarp dviejų parametru vertinti buvo skaičiuojamas koreliacijos koeficientas.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Nuovargio priklausomybė nuo amžiaus išryškėja suskirsčius ligonius pagal amžiaus grupes (1 pav.).

Duomenys parodė, kad, didėjant amžiui, fizinis nuovargis išaugo nuo 49,1 iki 60,7 proc. Skirtumai tarp grupių turėjo savo ypatumus: iki 30 metų jie buvo nepatikimi, vyresniųjų grupėse jie tapo smarkiai patikimai skirtingi, o tarp 41 metų skirtumas tarp grupių vėl išnyko. Geriausiai šią priklausomybę aprašo parabolinė funkcija ($R^2=0,95$; 1 pav.).

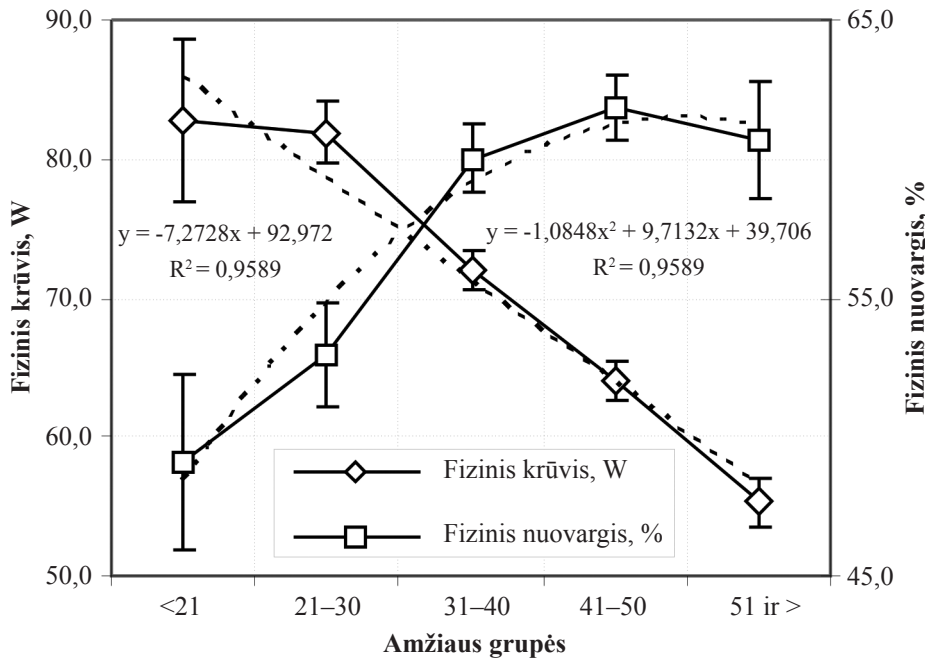
Fizinio pajėgumo skirtumai amžiaus grupėse buvo ryškesni ir kito nuo 82,7 W iki 55,3 W. Išskyrus pirmas dvi jaunesnes grupes, jie buvo labai patikimi ($p<0,002-0,001$). Duomenys parodė, kad, didėjant amžiui, pacientai galėjo atlikti vis ma-

žesnę fizinių krūvi. Ryšys tarp amžiaus ir atliekamo fizinio krūvio buvo tiesinis ir stiprus ($R^2=0,959$, $p<0,001$). Palyginus abu visų tiriamųjų parametrus, buvo nustatytas glaudus regresinis ryšys tarp pasiekto fizinio krūvio ir nustatyto fizinio nuovargio ($R^2=0,98$, $p<0,001$). Šie duomenys leidžia manyti, kad pildydamas anketą pacientas savo fizinių nuovargį įvertina taip, kaip gydytojas kardiologas велоergometrijos metu. Pasiekiamą submaksimalų fizinių krūvi lemia širdies ir kraujagyslių sistemos būklė, kurią gana tiksliai apibrėžia NYHA FK. Tai patvirtina mūsų gauti duomenys (2 pav.). Nustatyta, kad kuo didesnė pa-

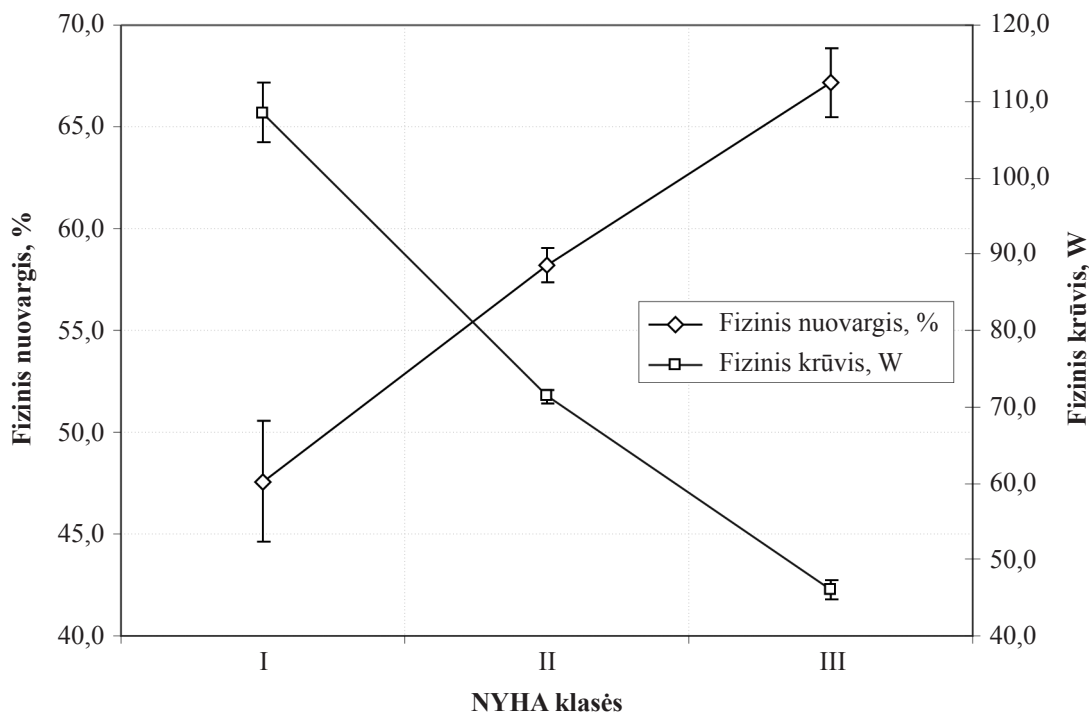
ciento NYHA FK, tuo mažesnę fizinių krūvi jis pakeldavo велоergometrijos metu ir tuo didesnę pažymėdavo savo fizinio nuovargio jutimą (skirtumai tarp klasių, $p<0,001$).

Kyla klausimas, ar subjektyvus savo savijautos ir fizinės sveikatos suvokimas nepriklauso nuo psichoemocinės būklės. Literatūros duomenys rodo abipusį ryšį tarp KŠL, nerimo ir depresijos [6, 7]. Šių psichoemocinių sutrikimų pasireiškimas gali veikti pacientą, vertinant savo būseną bei KŠL nulemtas širdies ir kraujagyslių funkcijas, nuo kurių priklauso bendras fizinis organizmo pajėgumas. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad abu parametrai (fizinis nuovargis ir fizinis pajėgumas) yra priklausomi nuo psichoemocinės būklės (3 pav.).

Ligonių, kuriems nebuvo depresijos požymių, fizinis nuovargis siekė $55,6\pm 0,8$ proc. Panašus rezultatas nustatytas tiriant pacientus, kuriems



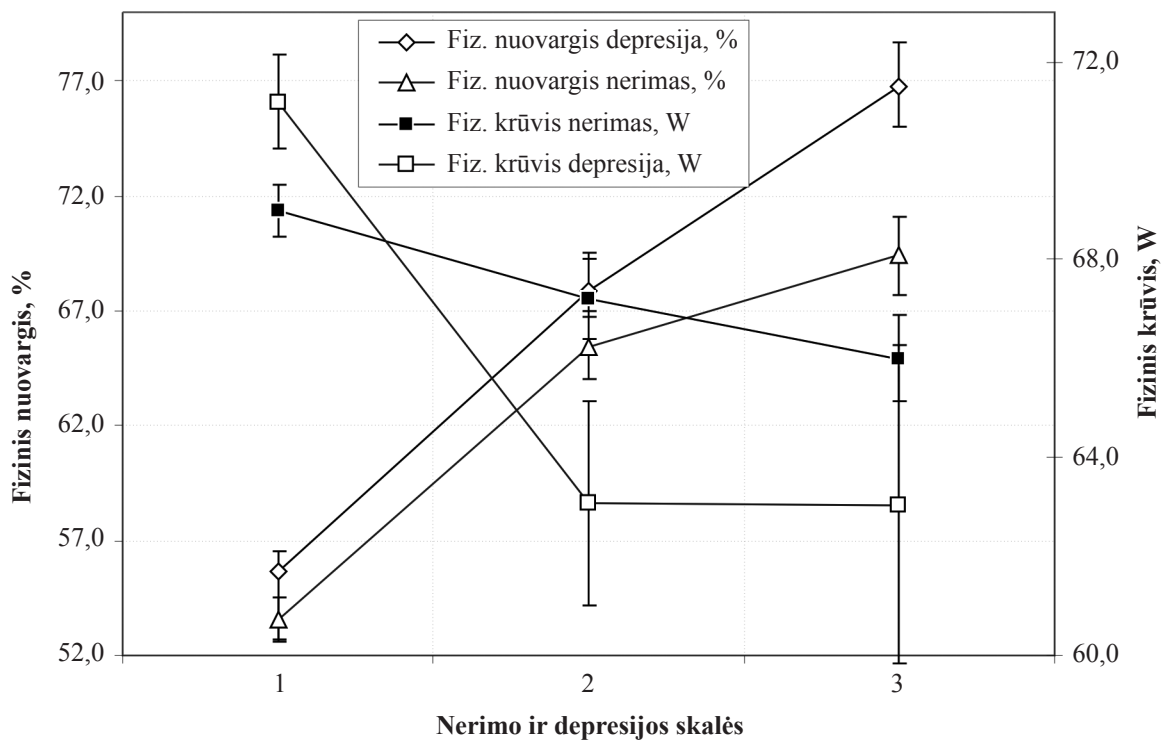
1 pav. Fizinio nuovargio ir fizinio pajėgumo pasiskirstymo priklausomybė nuo amžiaus



2 pav. Fizinio nuovargio ir fizinio pajėgumo pasiskirstymas, kai pacientų būklė skirtingos NYHA klasės

2 lentelė. Fizinis nuovargis ir fizinis pajėgumas amžiaus grupėse ir statistinio patikimumo tarp grupių reikšmės (viršutiniame trikampyje fizinio pajėgumo, apatiniame – nuovargio)

Fizinis nuovargis (%) amžiaus grupėse ir skirtumų (p) reikšmės	Fizinis pajėgumas (W) amžiaus grupėse ir skirtumų (p) reikšmės				
	{1 gr.}	{2 gr.}	{3 gr.}	{4 gr.}	{5 gr.}
	82,7	81,8	71,9	63,9	55,3
	N=42	N=227	N=448	N=408	N=165
49,1 {1 gr.}		0,853	0,022	0,0001	0,0001
52,9 {2 gr.}	0,383		0,0001	0,0001	0,0001
59,9 {3 gr.}	0,010	0,001		0,0001	0,0001
61,8 {4 gr.}	0,003	0,001	0,301		0,001
60,7 {5 gr.}	0,010	0,004	0,771	0,631	



3 pav. Fizinio nuovargio ir fizinio pajėgumo pasiskirstymas tarp pacientų, kurių skirtinga psichoemocinė būklė

3 lentelė. Fizinis nuovargis ir fizinis pajėgumas depresijos grupėse ir statistinio patikimumo tarp grupių reikšmės (viršutiniame trikampyje – fizinio pajėgumo, apatiniame – nuovargio)

Fizinis nuovargis depresijos grupėse ir skirtumų (p) reikšmės	Fizinis pajėgumas depresijos grupėse ir skirtumų (p) reikšmės		
	{1 gr.}	{2 gr.}	{3 gr.}
	71,2W	63,1W	63,1W
	(N=999)	(N=199)	(N=92)
55,6% {1 gr.}		0,0005	0,0145
67,8% {2 gr.}	0,0001		0,997
76,7% {3 gr.}	0,0001	0,006	

4 lentelė. Fizinis nuovargis ir fizinis pajėgumas nerimo grupėse ir statistinio patikimumo tarp grupių reikšmės (viršutiniame trikampyje – fizinio pajėgumo, apatiniame – nuovargio)

Fizinis nuovargis nerimo grupėse ir skirtumų (p) reikšmės	Fizinis pajėgumas nerimo grupėse ir skirtumų (p) reikšmės		
	{1 gr.}	{2 gr.}	{3 gr.}
	71,3W	67,5W	64,9W
	(N=769)	(N=298)	(N=223)
53,5% {1 gr.}		0,064	0,005
65,4% {2 gr.}	0,0001		0,334
69,4% {3 gr.}	0,0001	0,077	

nebuvo nerimo simptomų (53,5±0,9 proc.). Fizinio nuovargio pasiskirstymas tarp pacientų, kuriems pasireiškė nerimas ir depresija, priklausė nuo psichoemocinės būklės. Didžiausias nuovargis pasireiškė pacientams, sergantiems labai sunkia depresija (3 gr.), jo dydis siekė 76,7±2,0 proc. Mažesnis fizinis nuovargis buvo sergančiųjų sunkia depresija grupėje ir dar ma-

žesnis, kai pacientams depresijos požymių nebuvo. Skirtumas tarp grupių buvo labai patikimas (3 lentelė). Fizinio pajėgumo pasiskirstymas nebuvo tolygus. Mažiausias pajėgumas buvo 2 ir 3 grupėse, kurių rodikliai patikimai skyrėsi nuo 1 grupės. Grupėse sergančiųjų sunkia ir labai sunkia depresija fizinis pajėgumas buvo vienodas (p=0,99).

Fizinis nuovargis pacientams, kuriems buvo nerimo požymių, buvo patikimai didesnis nei grupėje, kurioje nebuvo nerimo (4 lentelė). Atsižvelgus į grupių apimtį ($N=298$ ir 223), galima teigti, kad nerimo sunkumas mažai veikė jų fizinį pajėgumą, nes skirtumas tarp 2 ir 3 grupių nebuvo patikimas ($p=0,077$). Fizinio pajėgumo rodiklių pasiskirstymas buvo panašus. Mažiausias pajėgumas buvo 3 grupėje, kurios rodikliai patikimai skyrėsi nuo 1 ir 2 grupių. Antros grupės pacientų pajėgumas ($p=0,06$) buvo mažesnis negu pacientų, kuriems nerimo požymių nebuvo. Grupėse, kur pasireiškė sunkus ir labai sunkus nerimas, fizinis pajėgumas buvo vienodas ($p=0,33$).

Tiriamieji, kuriems nebuvo depresijos ir nerimo simptomų, atliko patikimai didesnę fizinę krūvį (atitinkamai $71,2\pm 0,96$ W ir $71,3\pm 1,96$ W) negu tie, kuriuos vargino psichoemocinės problemos ($63,1\pm 3,2$ W ir $64,9\pm 1,86$ W) ($p<0,01$). Ligoniai, kuriems pasireiškė nerimo simptomai, atliko didesnę fizinę krūvį negu tie, kuriems buvo depresijos požymių.

Šio darbo rezultatai rodo, kad nuovargio įvertinimas, kurį atlieka pats pacientas, turi ryšį su objektyviais parametrais, kuriuos vertina gydytojas specialistas. Abu procesai priklausomi tarpusavyje dėl daugelio priežasčių. Manoma, kad pacientų, sergančių lėtiniu širdies nepakankamumu, nuovargis susijęs su kitais fiziniais simptomais, tokiais kaip dusulys, krūtinės ląstos skausmas [8, 9, 10, 11], miego sutrikimai [8, 9], pykinimas, apetito praradimas ir galvos skausmas [10]. Taip pat pastebėta, kad nuovargis turi ryšį su kairiojo skilvelio išvartymo frakcija [10] ir deguonies išotiniu [12]. Širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinio pajėgumo klasių nustatymas tiesiogiai susijęs su nuovargio stiprumu. Mūsų duomenys tai patvirtino ir rodo, kad ryšys tarp NYHA FK ir subjektyviai jaučiamo fizinio nuovargio buvo didžiausias iš visų analizuojamų parametrų ir siekė $r=0,44$. Nuovargis, kaip simptomas, labai paplitęs ir dažnai jaučiamas pacientų, sergančių lėtiniu širdies nepakankamumu. Be to, jis yra vienas iš svarbiausių veiksnių, veikiančių pacientų gyvenimo kokybę [13, 14, 15, 16].

Mokslinėje publikacijoje skelbiama, kad, kai lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų buvo paprašyta pasverti svarbumą tarp nuovargio palengvėjimo ir ilgesnio gyvenimo, reikšmingai daugiau pacientų pasirinko nuovargio palengvėji-

mą [17]. Schaefer [10] apibendrina pacientų savo nuovargio apibūdinimą: „Nuovargis reiškia, kad mano visa būtybė pavargsta. Šis nuovargis prasiskverbia per visą kaulo struktūrą; jūs jaučiate tai pačiuose jūsų kaulų čiulpuose. Tai yra visuotinis fizinis nuovargis, o viršūnėje yra protinis nuovargis. Tai panašėja į slaptą jausmą, kuris nereikalauja tavo mąstymo. Tavo kūnas išvargsta. Nuovargio našta slypi šešėliuose. Jei aš pailsėsiu, nuovargis užvaldys mane“ (p. 227). Toks pacientų požiūris verčia manyti, kad šiam požymiui reikia skirti daug daugiau dėmesio, ypač jo diagnostikai bei susidorojimo su juo metodų parinkimui.

Fizinio nuovargio kilmė nėra iki galo aiški. Remiantis tyrimais galima daryti prielaidą, kad nuovargio jutimas yra ankstyva sensorinė organizmo reakcija, kuri pasireiškia grįžtamuoju ryšiu į periferinių organų receptorių, signalizuojančią apie deguonies trūkumą, aktyvaciją [18, 19]. CNS šioje grandinėje atlieka motorinių centrų aktyvumo ir organizmo apsauginę funkciją. Kyla klausimas, ar nerimas ir depresija gali paveikti šį mechanizmą ir kuria kryptimi. Gauti tyrimo rezultatai (3 pav.) rodo, kad pacientų, varginamų labai stipraus nerimo, buvo mažesnis fizinis nuovargis ir didesnis fizinis pajėgumas negu ligonių, sergančių sunkia depresija. Depresijos sunkumas turėjo įtakos fiziniam pajėgumui: jis buvo patikimai mažesnis negu pacientų, kuriems nebuvo depresijos požymių. Galima teigti, kad depresijos požymiai, kaip ir fizinis nuovargis, riboja sergančiųjų KŠL fizinį pajėgumą. Ar tai apsauginis CNS mechanizmas, ar širdies ir kraujagyslių patologijos pasekmė? Norint atsakyti į šį klausimą, reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai.

IŠVADA

Sergančiųjų koronarine širdies liga fizinio nuovargio stiprumas nepriklauso nuo šios ligos formų. Fizinis nuovargis tiesiniu ryšiu susijęs su amžiumi, širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinė būkle (NYHA FK) ir fiziniu pajėgumu. Depresija lemia didesnę fizinį nuovargį ir mažesnę fizinį pajėgumą. Depresijos sunkumas daro įtaką koronarine širdies liga sergančių pacientų fiziniam pajėgumui. Nerimas turi atvirkštinį ryšį su fizinio nuovargio dydžiu ir daro mažesnę įtaką jų fiziniam pajėgumui.

LITERATŪRA:

1. Swain M.G. Fatigue in chronic disease // *Clinical Science*. – 2000, vol. 99(1), p. 1–8.
2. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983, vol. 67(6), p. 361–370.
3. Bunevičius R. HAD skalė – patogus depresijos ir nerimo sutrikimų tyrimo instrumentas // *Nervų ir psichikos ligos*. – 2002, T. 1, p. 19–20.
4. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., de Haes J.C. The multidimensional fatigue inventory (MFI). Psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1995, vol. 39(5), p. 315–325.
5. Stankus A. Daugiamatis nuovargio inventories // *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*. – 2007, T. 9, Nr. 1, p. 86–87.
6. 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.
7. Haworth J.E., Moniz-Cook E., Clark A.L., Wang M., Waddington R., Cleland J.G. Prevalence and predictors of anxiety and depression in a sample of chronic heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction // *European Journal of Heart Failure*. – 2007, vol. 7(5), p. 803–808.
8. Friedman M.M., King K.B. Correlates of fatigue in older women with heart failure // *Heart & Lung*. – 1995, vol. 24(6), p. 512–518.
9. Tiesinga L.J., Dassen T.W., Halfens R.J. DUF5 and DEFS: Development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale // *International Journal of Nursing Studies*. – 1998, vol. 35(1/2), p. 115–123.
10. Schaefer K.M. A description of fatigue associated with congestive heart failure: Use of Levine's Conservation Model // Parker M.E. (Ed.). *Nursing theories in practice*. – New York: National League for Nursing, 1990, p. 217–237.
11. Mayou R., Blackwood R., Bryant B., Garnham J. Cardiac failure: Symptoms and functional status // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1991, vol. 35(4/5), p. 399–407.
12. Schaefer K.M., Shober Potylycki J. Fatigue associated with congestive heart failure: use of Levine's Conservation Model // *Journal of Advanced Nursing*. – 1993, vol. 18(2), p. 260–268.
13. Drexler H., Coats A.J. Explaining fatigue in congestive heart failure // *Annual Review of Medicine*. – 1996, vol. 47, p. 241–256.
14. Bennett J.A., Riegel B., Bittner V., Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease // *Heart & Lung*. – 2002, vol. 31(4), p. 262–270.
15. Zambroski C.H., Moser D.K., Bhat G., Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2005, vol. 4(3), p. 198–206.
16. Barnes S., Gott M., Payne S., Parker C. et al. Prevalence of symptoms in community-based sample of heart failure patients // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2006, vol. 32(3), p. 208–216.
17. Stanek E.J., Oates M.B., McGhan W.F., Denofrio D., Loh E. Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: Symptom versus survival // *Journal of Cardiac Failure*. – 2000, vol. 6(3), p. 225–232.
18. Amann M., Eldridge M.W., Lovering A.T., Stickland M.K., Pegelow D.F., Dempsey J.A. Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans // *J Physiol*. – 2006, vol. 575(Pt 3), p. 937–952.
19. Noakes T.D., Marino F.E. Arterial oxygenation, central motor output and exercise performance in humans // *J. Physiol*. – 2007, vol. 585(Pt 3), p. 919–921.

Gauta: 2008 04 12
Priimta spaudai: 2008 05 20

Psichoemocinės būklės įtaka miokardo infarktą patyrusių ligonių fizinių treniruočių poveikio prognozei

The influence of psychoemotional status on the prognosis of the training effect in patients after myocardial infarction

Julija BROŽAITIENĖ, Jonas JUŠKĖNAS, Irma ABELKIENĖ

Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva
Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of Kaunas University of Medicine, Lithuania

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas – įvertinti psichoemocinės būklės įtaką miokardo infarktą patyrusių ligonių fizinių treniruočių poveikiui ir prognozei ankstyvosios fizinės reabilitacijos metu. Tyrime dalyvavo 226 miokardo infarktą patyrę ligoniai, kuriems buvo atliekama stacionarinė reabilitacija. Iš jų 75 (33,2 proc.) moterys ir 151 (66,8 proc.) vyras. Tiriamųjų būklė, vertinta pagal Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klases, pasiskirstė taip: II NYHA FK – 140 (61,9 proc.), III NYHA FK – 86 (38,1 proc.) ligoniai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis 59,6 ± 9,4 m. Depresijos ir nerimo simptomų buvimas ir sunkumas vertinti naudojant HAD (*HADS, angl. Hospital Anxiety and Depression Scale*) skalę. Treniravimo poveikiui (poveikis yra / poveikio nėra) prognozuoti naudotas dvinarės logistinės regresijos metodas (taikytas Backward LR atrankos algoritmas). Sudarant šį modelį, pagal galimybių santykio (GS) dydį atrinkti reikšmingi požymiai. Remiantis Nagelkerkes pseudodeterminacijos koeficientu ir χ^2 modelio suderinamumo kriterijumi (*Omnibus Tests of Model Coefficients*) nustatytas optimalus požymių kompleksas, lemiantis tiriamojo požymio dažnumą. Visi testai statistiškai laikyti reikšmingais, kai $p < 0,05$. Modeliui sudaryti naudotos pirmos treniruotės širdies ritmo Poincare diagramų variabilumo rodikliai, širdies ritmo (ŠR) variabilumo ir spektro charakteristikos, arterinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis, dviguba sandauga (ŠSD ir arterinio kraujospūdžio sandauga), baziniai ŠR variabilumo parametrai ramybės metu ir psichoemocinės būklės parametrai (be ir su nerimo simptomais, be ir su depresijos simptomais) bei klinikiniai simptomai (krūtinės anginos, širdies nepakankamumo) ir demografiniai duomenys. Nustatyta, kad teigiamas treniravimo, skiriamo miokardo infarktą patyrusiems ligoniams, poveikis dažniau tikėtinas moterims, asmenims, kuriems pasireiškia depresijos simptomų, mažesni ŠR parasimpatinės ir didesni simpatinės bei humoralinės reguliacijos bei sistolinio kraujospūdžio ir dvigubos sandaugos rodikliai prieš reabilitaciją.

Raktažodžiai: miokardo infarktas, nerimas, depresija, širdies ritmo variabilumas, treniruočių poveikis ir prognozė.

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate impact symptoms of depression and anxiety on the exercise training effect in post myocardial patients during early, short-time exercise training program. 226 patients (age 59,6±9,4 years) after myocardial infarction take part in 3 weeks exercise training program. The subjects filled in the Hospital Anxiety and Depression Scale to assess symptoms of anxiety and depression. Data of the heart rate variability, Poincare plots, ECG, arterial pressure, clinical values were measured at the baseline and at the end of training session. The results showed that according to the regression model there was realistic possibility to predict the positive training outcome in women, in patients with symptoms of depression, with reduced values of parasympathetic and expressed sympathetic regulation and higher value of arterial pressure before training session during cardiac rehabilitation program. The model accuracy was up to 70 percent.

Key words: myocardial infarction, symptoms of depression and anxiety, heart rate variability, exercise training effect and prognosis.

IVADAS

Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, paskutiniu metu didelis dėmesys skiriamas psichoemocinių veiksnių įtakai širdies ir kraujagyslių ligų patogenezėi, ligos sunkumui bei reabilitacijai nagrinėti [1, 2]. Tyrimų duomenys rodo, kad psichologinis distresas yra sunkus koronarinės širdies ligos (KŠL) rizikos veiksnys, neigiamai veikiantis (ypač esant depresijai) grįžtamą procesus po didžiųjų koronariinių įvykių [3–6]. Miokardo infarktą patyrusių ligonių fizinis treniravimas yra vienas pagrindinių kompleksinės reabilitacijos programos su-

dedamųjų dalių [7, 8, 9]. Nustatyta, kad kardiologinės reabilitacijos su fizinių pratimų programa taikymas po gydymo stacionare turi teigiamą reikšmę fizinio krūvio tolerancijai, lipidų koncentracijai kraujyje, uždegimo procesams, metaboliniam sindromui, autonominei reguliacijai, reologinėms savybėms, naujų hospitalizacijų dažniui ir mirtingumui ir mirštamumui nuo širdies ir kraujagyslių ligų [1, 10–11]. Taip pat pažymima, kad fizinės treniruotės gerina depresija sergančių pacientų prognozę, kognityvines funkcijas, smegenų plastiškumą bei mažina didžiųjų KŠL įvykių pasireiškimo dažnį [12–18].

Adresas korespondencijai: Julija Brožaitienė, KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Vydūno al. 4, LT-00135 Palanga. Telefonas: 8 (460) 30011, 8 (460) 30023, faksas: 8 (460) 30014, el. paštas: jbro@ktl.mii.lt

Paskutinių metų duomenys rodo, kad, skiriant fizines treniruotes, pasiekiami ne blogesnių depresijos gydymo rezultatų negu gydant antidepresantais [19]. Tačiau publikacijų, nagrinėjančių psichoemocinės būsenos įtaką fizinės reabilitacijos baigtims ir jų poveikio prognostinei vertei, treniruojant pacientus po patirto miokardo infarkto, sutinkama mažai [12, 15, 18, 20].

TYRIMO TIKSLAS

Įvertinti psichoemocinės būklės įtaką miokardo infarktą patyrusių ligonių fizinių treniruočių poveikiui ir jo prognozei ankstyvosios fizinės reabilitacijos metu.

TYRIMO KONTINGENTAS IR METODAI

Tyrime dalyvavo 226 miokardo infarktą patyrę ligoniai, kuriems atliekama stacionarinė reabilitacija (vidutiniškai 12 dienų po ūminio miokardo infarkto). Iš jų 75 (33,2 proc.) moterys ir 151 (66,8 proc.) vyras. Tiriamųjų amžiaus vidurkis $59,6 \pm 9,4$ m. Ligonų būklė, vertinta pagal Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klases (NYHA FK), pasiskirstė taip: II NYHA FK buvo 140 (61,9 proc.), III NYHA FK – 86 (38,1 proc.) ligoniai. Krūtinės angina (pagal Kanados klasifikaciją) 1 klasės buvo 34 (15 proc.), 2 klasės – 123 (54,4 proc.), 3 klasės – 22 (9,7 proc.) tiriamiesiems. 47 (20,8 proc.) tiriamiesiems krūtinės anginos simptomų nebuvo. Ekstrasistolės registruotos 134 (59,3 proc.), jų nebuvo 92 (40,7 proc.) tiriamiesiems. Vertinant psichoemocinę būklę nustatyta, kad nerimo simptomų nebuvo 84 (37,2 proc.) tiriamiesiems, jų rasta 63 (27,9 proc.), depresijos simptomų nenustatyta – 110 (48,7 proc.), depresijos simptomai diagnozuoti 37 (16,4 proc.) pacientams. Pagal klinikinės būklės sunkumą 54 (23,9 proc.) asmenų rizika fiziniam treniravimui buvo vidutinė, 172 (76,1 proc.) – didelė.

Reabilitacijos pradžioje pacientų funkciniai būklėi įvertinti buvo atliekami klinikiniai ir instrumentiniai tyrimai: elektrokardiograma, echokardiografija, veloergometrija (VEM) ir psichologinės būklės tyrimas. Depresijos ir nerimo simptomų buvimas ir sunkumas buvo įvertinti naudojant HAD (HADS, angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) skalę. HAD skalė – tai skalė, skirta depresijos ir nerimo simptomams įvertinti ligoniams, besigydantiems bendro profilio (ne psichiatrinėse) gydymo įstaigose. HAD skalėje pacientas atsako į keturiolika klausimų, vertinamus nuo 0 iki 3, atsižvelgdamas į savo sveikatą per paskutinę savaitę. Septyni klausimai vertina depresijos simptomus, septyni – nerimo simptomus. Įverčiai gali svyruoti nuo 0 iki 21. Įverčiai, didesni už 8, rodo galimą depresinį arba nerimo sutrikimą.

Fizinės reabilitacijos metu pacientai buvo treniruojami vidutinio intensyvumo (50–80 proc. ŠSD rezervo) aerobiniais ir kvėpavimo pratimais [8, 9]. Treniruotė, kurią sudarė 7 etapai, truko po 45 min. 5 kartus per savaitę, treniravimo trukmė – 3 savaitės. Treniruotės metu, naudojant telemetrinę sinchroninę keturių kanalų širdies ritmo (ŠR) įvedimo ir analizės sistemą, analizuotos ŠR variabilumo amplitudžių ir dažnio charakteristikos visos treniruotės metu ir atskirais etapais. Vertintas sinusinio širdies ritmo (ŠR) variabilumas (σ_{RR}), labai lėtų dažnių (LLDK, nuo 0,003 iki 0,04 Hz), lėtų dažnių (LDK, nuo 0,04 iki 0,15 Hz) ir aukštų dažnių širdies ritmo komponentės (ADK,

nuo 0,15 iki 0,4 Hz) absoliučiomis reikšmėmis (σ_{LLDK} ms, σ_{LDK} ms, σ_{ADK} ms) ir procentais (LLDK proc., LDK proc., ADK proc.) [7]. Taip pat analizuoti ir vertinti šie visos treniruotės Poincare diagramų žymenys: ΔRR_t – maksimalus ŠR variabilumas, σ_{RR} – bendras ŠR variabilumas, P – Poincare diagramos plotas (ms^2), t.y. žymenys, atspindintys toninę ŠR autonominio reguliavimo grandį, ΔRR_r – maksimali ŠR reakcija į treniruotės krūvį, atspindinti refleksinę ŠR reguliavimo grandį bei chronotropinę funkciją, RRmin. – ŠR dažnio maksimali ir RRmaks. – ŠR dažnio minimali reikšmė, RR – vidutinė ŠR reikšmė treniruotės metu. Šie žymenys vertinti fizinės reabilitacijos pradžioje ir po 3 savaičių treniruočių. Pirmos ir paskutinės treniruočių metu buvo stebimi klinikiniai simptomai (angininis skausmas, dusulys ir kt.), sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimas (ASS, ADS), širdies susitraukimų dažnis (ŠSD), vertinama teleEKG bei krūvio intensyvumo suvokimas pagal Borgo skalę [8]. Treniruotės poveikis buvo nustatomas pagal klinikinių (skausmo, dusulio), kraujotakos, EKG ir Borgo skalės rezultatų suminį įvertinimą balais. Treniravimo poveikis nustatomas pagal paskutinės ir pirmos treniruočių balų sumos skirtumą [8, 9, 21]. Kuo daugiau sutrikimų nustatoma treniruotės metu, tuo balai didesni. Teigiamas treniravimo poveikis (poveikis yra) nustatomas, kai šis balų skirtumas lygus nuo -3,9 iki -1,5, poveikio nėra, kai balų skirtumas lygus nuo -1,4 iki +2,5, ir neigiamas poveikis, kai balų skirtumas lygus $>+2,5$. Pagal treniravimo poveikį išskirtos 3 tiriamųjų grupės: 1 grupė (107 ligoniai) – yra poveikis, 2 grupė (113 ligoniai) – nėra poveikio ir 3 grupė (6 ligoniai) – neigiamas poveikis. 3 grupės pacientų būklė buvo III NYHA FK ir 2 klasės krūtinės angina. Pastaroji grupė dėl mažo tiriamųjų skaičiaus toliau nebuvo nagrinėta.

Dviejų grupių vidurkių skirtumai nepriklausomoms imtims lyginti taikant Stjudento t kriterijų. Kokybinių požymių priklausomumui ir homogeniškumui vertinti naudotas χ^2 (Chi kvadrato) kriterijus. Treniravimo poveikiui (nėra poveikio/yra poveikis) prognozuoti naudotas dvinarės logistinės regresijos metodas (taikytas Backward LR atrankos algoritmas). Tiriamųjų kintamųjų įtaka treniravimo poveikiui laikyta prognostiškai reikšminga, jei jų regresijos koeficientai skyrėsi nuo 0, kai reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$. Taikant šį modelį pagal galimybių santykio (GS) dydį atrinkti reikšmingi požymiai. Remiantis Nagelkerkes pseudodeterminacijos koeficientu ir χ^2 modelio suderinamumo kriterijumi (*Omnibus Tests of Model Coefficients*), nustatytas optimalus požymių kompleksas, lemiantis tiriamojo požymio dažnumą. Visi testai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. Analizei naudoti programų paketai „Statistika 5.5“ ir „SPSS 12.0“.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Pagal treniruočių poveikio įvertinimą 107 ligoniams nustatytas teigiamas poveikis, 113 ligonių didesnio poveikio nebuvo ir 6 ligoniams – neigiamas poveikis. Dėl mažo tiriamųjų skaičiaus pastaroji grupė toliau nebuvo nagrinėjama. Nagrinėtų grupių tiriamieji pagal klinikinę būklę reikšmingai nesiskyrė. Nagrinėjant treniravimo poveikį atsižvelgiant į psichoemocinę būklę, nustatyta, kad pacientams, kuriems pasireiškia ar nepasireiškia nerimo simptomai, bei pasireiškia ar nepasireiškia depresijos simptomai, po reabilitacijos tiek pastebėtas

1 lentelė. Treniravimo poveikis ligonių grupėse atsižvelgiant į jų psichoemocinę būklę

Treniravimo poveikis	Nerimas <8		Nerimas ≥8		Depresija <8		Depresija ≥8	
	Prieš reab.	Po reab.	Prieš reab.	Po reab.	Prieš reab.	Po reab.	Prieš reab.	Po reab.
Poveikio nėra	46 (58,2%)	51 (64,6%)	33 (41,8%)	28 (35,4%)	62 (78,5%)	68 (86,1%)	17 (21,5%)	11 (13,9%)
Poveikis yra	38 (55,9%)	43 (63,2%)	30 (44,1%)	25 (36,8%)	48 (70,6%)	53 (77,9%)	20 (29,4%)	15 (22,1%)

treniravimo teigiamas poveikis, tiek laukiamo poveikio nepasiekta – pastarieji rodikliai reikšmingai nesiskyrė (1 lentelė).

Siekiant atsakyti į klausimą, ar teigiamam treniruotės poveikiui prognozuoti turi įtakos psichoemociniai sutrikimai bei širdies ritmo autonominio reguliavimo rodikliai, buvo sudarytas prognozavimo modelis. Remiantis mokslinėmis publikacijomis, sergantiesiems širdies ligomis pacientams [13, 17] teigiamas treniravimo poveikis pasireiškia širdies ritmo variabilumo atsigavimu, todėl variabilumo rodikliai treniruotės metu taip pat įtraukti į modelį. Taigi teigiamo treniravimo poveikio prognozavimo modeliui sudaryti buvo naudotos pirmos treniruotės širdies ritmo Poincare diagramų variabilumo rodikliai, pirmos treniruotės 3 etapų (ramybės, intensyviausio ir atsigavimo etapų) ŠR variabilumo ir spektro charakteristikos, arterinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis, intensyviausio treniruotės etapo dviguba sandauga (DVS), baziniai ŠR variabilumo parametrai ramybės metu bei psichoemocinės būklės vertinimo rodikliai (be ir su nerimo simptomais, be ir su depresijos simptomais) bei klinikiniai (krūtinės anginos, širdies nepakankamumo) ir demografiniai duomenys. Gautame modelyje determinacijos koeficientas buvo 0,35. Logistinės regresijos modelis leido nustatyti požymių įtaką binominių įvykių (be poveikio/su poveikiu) pasireiškimo tikimybėms ir atrinkti požymių kompleksą, leidžiantį patikimai prognozuoti tiriamų įvykių pasireiškimo tikimybes. Bendra teisinga sudaryto modelio prognozė buvo 69,3 proc. (jautrumas 70,4 proc., specifiskumas 69,5 proc.). Teigiamas treniravimo poveikis prognozuotas 70 proc. tikslumu.

Didžiausią įtaką teigiamo treniravimo poveikio prognozavimui turėjo širdies ritmo variabilumo ir psichoemocinės būklės rodikliai, lytis. Nustatyta, kad teigiamas treniruočių poveikis dažniau tikėtinas moterų grupėje. Taip pat nustatyta, kad depresijos sutrikimai reikšmingai didino teigiamo treniravimo poveikio tikimybę 50 proc. (GS=1,51, p=0,013), treniruotės Poincare diagramos ΔRR_i padidėjimas 10 ms treniravimo poveikio tikimybę didino 16 proc. (GS=1,16, p=0,017), širdies ritmo spektro lėtų ir labai lėtų dažnių komponentų 5–10 proc. didesni dydžiai prieš treniruotę poveikio tikimybę didino 10 proc. (GS=1,10, p=0,008) ir 12 proc. (GS=1,12, p=0,001). Prieš treniruotę didesnis sistolinio arterinio kraujospūdžio dydis ($KS_{sist.}$) ir didesnis dvigubos sandaugos rodiklis (DVS) treniruotės metu 10 vienetų reikšmingai didino teigiamo treniravimo poveikio tikimybę atitinkamai 6 proc. (GS=0,94, p=0,049) ir 8 proc. (GS=1,108 p=0,004) (2 lentelė).

Mūsų duomenimis, tarp patyrusių MI ligonių ankstyvos treniruotės buvo efektyvesnės moterims, depresiškiems asmenims, o laukiamas teigiamas poveikis kraujotakai susijęs su parasimpatinės reguliacijos atsigavimu, simpatinės ir humoralinės reguliacijos įtakos susilpnėjimu bei arterinio kraujospūdžio normalizavimu. Tačiau, priešingai nei mūsų duomenys, kiti autoriai teigiamą treniravimo poveikį nurodo KŠL pacientams, kuriems yra nerimo simptomų [20]. Kitų autorių

2 lentelė. Binarinės logistinės regresijos modelio lygties koeficientai, galimybių santykiai [poveikio nėra (0), teigiamas treniravimo poveikis (1)] prieš reabilitaciją

Parametrai	B	p	GS	95 proc. PI
$RR_{min.}$ Poincare	0,01	0,016	1,01	1,00–1,02
ΔRR_i Poincare	0,15	0,017	1,16	1,03–1,31
V Poincare	-0,21	0,015	0,81	0,69–0,96
$KS_{sist.}$ prieš tren.	0,06	0,013	1,06	1,01–1,11
$KS_{sist.}$ po tren.	-0,07	0,002	0,93	0,89–0,97
$KS_{diast.}$ prieš tren.	-0,06	0,049	0,94	0,89–1,00
DVS	0,08	0,004	1,08	1,03–1,14
ŠN	-0,54	ns	0,59	0,34–1,00
NYHA	0,75	ns	2,11	0,92–4,83
Lytis	0,89	0,036	2,43	1,06–5,55
σRR prieš tren.	-0,07	0,013	0,94	0,89–0,99
σRR intens.	-0,04	0,028	0,96	0,92–1,00
KA prieš trenir.	0,12	0,001	1,12	1,05–1,21
KA intens. krūv.	0,07	0,036	1,07	1,01–1,15
σLDK int. krūv.	-0,09	ns	0,91	0,82–1,02
LLDK prieš tren.	0,11	0,000	1,12	1,05–1,19
LDK prieš tren.	0,09	0,008	1,10	1,03–1,17
Depresija	0,41	0,013	1,51	1,09–2,10
σRR ramybė	-0,01	ns	0,99	0,98–1,01
σLDK ramybė	0,08	ns	1,08	0,99–1,17
Konstanta	-20,57	0,000		

B – logistinės regresijos modelio lygties koeficientas; ns – skirtumas statistiškai nereikšmingas

duomenys patvirtina, kad fizinis treniravimas ne tik turi teigiamą poveikį ligonių, kuriems įvyko MI, elgesio charakteristikoms ir psichoemociniams sutrikimams [18], bet ir pagerina reabilituojamų pacientų gyvenimo kokybę ir atsigauja ŠR autonominė reguliacija [10, 13, 17]. Mūsų duomenimis, fizinių treniruočių teigiamą poveikį lėmė tai, kad depresiškiems didelės rizikos grupės pacientams po miokardo infarkto taikytos optimalios fizinės treniruotės lėmė autonominio reguliavimo (parasimpatinio aktyvumo) atsigavimą.

IŠVADOS

1. Teigiamas treniravimo poveikis dažniau tikėtinas miokardo infarktą patyrusioms moterims, depresiškiems asmenims, kuriems nustatomi mažesni ŠR parasimpatinės ir didesni simpatinės bei humoralinės reguliacijos bei sistolinio kraujospūdžio ir dvigubos sandaugos rodikliai prieš reabilitaciją.

2. Miokardo infarktą patyrusių ligonių teigiamo treniravimo poveikio galimybę nusakančio modelio bendra teisinga prognozė buvo 69,3 proc. Teigiamas treniravimo poveikis prognozuotas 70 proc. tikslumu.

3. Miokardo infarktą patyrusių ligonių fizinis aktyvumas yra svarbus psichologinės būklės dinamikai.

LITERATŪRA:

1. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W., Saab P.G., Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: The emerging field of behavioral cardiology // *J Am Coll Cardiol.* – 2005, vol. 45, p. 637–651.
2. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11, 119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.* – 2004, vol. 364, p. 953–962.
3. Januzzi J.L. Jr., Stern T.A., Pasternak R.C., DeSanctis R.W. The Influence of Anxiety and Depression on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease // *Arch Intern Med.* – 2000, vol. 160, p. 1913–1921.
4. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.B. et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease // *Am J Cardiol.* – 1996, vol. 78, p. 613–617.
5. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction // *JAMA.* – 1993, vol. 270, p. 1819–1825.
6. Romanelli J., Fauerbach J.A., Buch D.E. & Ziegelstein R.C. The significance of depression in older patients after myocardial infarction // *Journal of the American Geriatric Society.* – 2002, p. 50, p. 817–822.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Eur Heart J.* – 1996, 17, p. 354–381.
8. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. et al. T. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association // *Circulation.* – 2001, vol. 104, p. 1694–1740.
9. Žemaitytė D., Brožaitienė J., Žiliukas G. ir kt. *Kardiovaskulinė reabilitacija / Universiteto vadovėlis.* – Kaunas, 2001.
10. Malfatto G., Facchini M., Sala L., Branzi G., Bragato R., Leonetti G. Relationship between baseline sympatho-vagal balance and the autonomic response to cardiac rehabilitation after a first uncomplicated myocardial infarction // *Ital Heart J.* – 2000, Mar., vol. 1, No 3, p. 226–232.
11. Ades P.A. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease // *N Engl J Med.* – 2001, vol. 345, p. 892–902.
12. Scholz U., Knoll N., Sniehotta F.F., Schwarzer R. Physical activity and depressive symptoms in cardiac rehabilitation: Long-term effects of a self-management intervention // *Social Science & Medicine.* – 2006, vol. 62, p. 3109–3120.
13. Lucini D., Milani R.V., Constantino G., Lavie C.J., Porta A., Pagani M. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease // *Am Heart J.* – 2002, vol. 143, No 6, p. 1–2.
14. Sniehotta F.F., Scholz U., Schwarzer R., Fuhrmann B., Kiwus U. & Voller H. Long-term effects of two psychological intervention on physical exercise and self-regulation after coronary rehabilitation // *International Journal of Behavioral Medicine.* – 2005, vol. 12, p. 244–255.
15. Cossette S., Frasure-Smith N., Lesperance F. Clinical Implications of a Reduction in Psychological Distress on Cardiac Prognosis in Patients Participating in a Psychosocial Intervention Program // *Psychosom. Med.* – 2001, vol. 63, p. 257–266.
16. McAuley E., Kramer A.F., Colcombe S.J. Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older adults: a brief overview // *Brain Behav Immun.* – 2004, vol. 18, p. 214–220.
17. Iellamo F., Legramante J.M., Massaro M., Raimondi G., Galante A. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensitivity and Heart rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation.* – 2000, vol. 102, p. 2588–2592.
18. Milani R.V., Lavie C.J. Prevalence and effects of cardiac rehabilitation on depression in the elderly with coronary heart disease // *Am J Cardiol.* – 1998, vol. 81, p. 1233–1236.
19. Babyak M., Blumenthal J.A., Herman S. et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months // *Psychosom Med.* – 2000, vol. 62, p. 633–638.
20. Lavie C.J., Milani R.V. Prevalence of anxiety in coronary patients with improvement following cardiac rehabilitation and exercise training // *Am J Cardiol.* – 2004, vol. 93, p. 336–339.
21. Vaičiūnienė B., Brožaitienė J., Juškėnas J. ir kiti. Ligonių po miokardo infarkto fizinio treniravimo poveikio vertinimas pagal širdies ritmo variabilumą, fizinio pajėgumo ir kraujotakos rodiklius // *Sveikatos mokslai.* – 2007, T. 1, Nr. 48, p. 716–718.

Gauta: 2008 04 12
Priimta spaudai: 2008 05 23

Autonominio širdies ritmo reguliavimo ypatumai sergantiesiems koronarine liga su obstrukcine miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo sunkumą ir metabolinį sindromą

Autonomic heart arte control in coronary artery disease patients with sleep apnea in relation to heart failure and metabolic syndrome

Giedrius VARONECKAS, Audrius ALONDERIS, Aurelija PODLIPSKYTĖ

Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

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

SANTRAUKA

Straipsnyje nagrinėjama obstrukcinės miego apnėjos sindromo (OMAS) įtaka sergančiųjų koronarine liga autonominiam širdies ritmo (ŠR) reguliavimui, atsižvelgiant į metabolinį sindromą ir širdies nepakankamumą.

Klinikinis ištyrimas, polisomnografinis ir ŠR tyrimas aktyvaus ortostatinio mėgimo (AOM) ir miego metu buvo atliktas 58 pacientams, iš kurių 49 vyrai (84,5 proc.) ir 9 moterys (15,5 proc.). Visiems sergantiesiems koronarine liga pasireiškė miego apnėjos sindromas. Pagal širdies nepakankamumo sunkumą jie buvo suskirstyti į tris grupes: 1 grupę sudarė 17 sergančiųjų, kuriems nebuvo širdies nepakankamumo; 2 grupę sudarė 26 sergantieji, kuriems pasireiškė NYHA I klasės širdies nepakankamumas, ir 3 grupę sudarė 15 sergančiųjų, kuriems pasireiškė NYHA II klasės širdies nepakankamumas.

Pastebėta, kas sergantiems koronarine liga su miego apnėjos sindromu autonominis ŠR reguliavimas, ypač parasimpatinė jo grandies įtaka, mažėja esant širdies nepakankamumui, o metabolinis sindromas autonominį ŠR reguliavimą dar labiau sumažina. Didesnis kvėpavimo sutrikimų indeksas pastebėtas ligoniams, sergantiems sunkesniu širdies nepakankamumu, ar esant metaboliniam sindromui. Sunkiausia širdies ir kraujagyslių patologija, nulemta NYHA funkcinės klasės, nustatyta ligoniams, kuriems pasireiškė miego apnėja ir II klasės širdies nepakankamumas. Jie dažniau sirgo stabilia krūtinės angina, buvo persirgę miokardo infarktu, o miego metu dažniau pasireiškė skilvelinės ir mišrios ekstrasistolės.

Raktažodžiai: autonominis širdies ritmo reguliavimas, širdies nepakankamumas, koronarinė liga, metabolinis sindromas, miego apnėja.

SUMMARY

The paper deals with the impact of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on autonomic heart rate control in coronary artery disease patients with metabolic syndrome and congestive heart failure.

Clinical examination, polysomnography and heart rate analysis during active orthostatic test as well as during night sleep was performed in 58 coronary artery disease patients (49 males (84,5%) and 9 females (15,5%)). Sleep apnea syndrome was diagnosed in all patients (Respiratory Disturbance Index (RDI) ≥ 10 apneas/hipopneas per hour). According the level of prevalence of congestive heart failure patients were distributed into the following groups: 1st group, 17 patients without heart failure; 2nd group, 26 patients with heart failure NYHA I class; and 3rd group, 15 patients with heart failure NYHA II class.

In coronary artery disease patients with sleep apnea a lowering of autonomic heart control, especially parasympathetic one, in parallel with an increase of evidence of congestive heart failure was observed. Metabolic syndrome has additional negative impact on autonomic control. Respiratory disturbance index gradually increases in relation to the prevalence of heart failure or metabolic syndrome. The mostly expressed cardiovascular pathology was observed in coronary artery disease patients with sleep apnea syndrome and evidence of symptoms of congestive heart failure. In such patients a tendency for more often stable angina pectoris, myocardial infarction and ventricular or mixed premature beats during sleep was observed.

Key words: autonomic heart rate control, congestive heart failure, coronary artery disease, metabolic syndrome, sleep apnea.

ĮVADAS

Obstrukcinės miego apnėjos sindromas (OMAS) pasireiškia besikartojančiais viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos epizodais miegant, jų metu periodiškai padidėja kvėpavimo pastangos, sumažėja kraujo prisotinimas deguonimi, padidėja arterinis kraujo spaudimas plaučiuose ir sutrinka miego proceso vientisumas. Tai sukelia sunkias sveikatos komplikacijas, tiek ūmines (miokardo infarktą, galvos smegenų insultą, staigią mirtį), tiek lėtines (arterinę hipertenziją, koronarinę

ligą, širdies ritmo bei laidumo sutrikimus ir širdies nepakankamumą) [1, 2]. Sergantieji OMAS dažnai būna nutukę, jiems būdingas metabolinis sindromas, dėl kurio padidėja rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis, kadangi miego apnėja ir protarpinė hipoksija gali savarankiškai veikti energijos metabolizmo procesus [3, 4, 5].

OMAS daro didelę įtaką širdies funkcijai, nes intratorakalinio spaudimo svyravimai kvėpavimo pastangų metu didina veninio kraujo pritekėjimą į širdį ir prieškrūvį skilvelyje, tuo

Adresas korespondencijai: Giedrius Varoneckas, prof. habil. dr., KMU Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Palanga, Vydūno al. 4, LT 00135, tel.: 8 460 30 010, el. paštas: giedvar@ktl.mii.lt

tarpu dėl hipoksijos ir prabudimų padidėjęs antrinis simpatinis aktyvumas padidina arterinį kraujo spaudimą ir deguonies suvartojimą miokarde kiekvienos apnėjos pabaigoje. Padidėjęs širdies prieškrūvis apnėjos metu pastebimas ir normalioje širdyje [6], tačiau tai ypač ryšku, kai miokardas yra nusilpęs ir vyrauja širdies nepakankamumas [7].

Darbo tikslas buvo išnagrinėti miego apnėjos poveikį autonominiam širdies ritmo reguliavimui sergantiesiems koronarine liga su miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo sunkumą ir metabolinį sindromą.

TYRIMO METODIKOS

1. Klinikinis ištyrimas visiems tiriamiesiems buvo atliekamas norint įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, širdies nepakankamumo sunkumą, taip pat ar serga gretutinėmis ligomis (hipertenzine liga, cukriniu diabetu, galvos smegenų kraujotakos sutrikimu, lėtinėmis plaučių ligomis). Koronarinės ligos diagnozė nustatyta pagal PSO rekomendacijas (1979). Krūtinės angina klasifikuota pagal Kanados kardiologų draugijos rekomendacijas (1972). Lėtinis širdies nepakankamumas klasifikuotas pagal Amerikos kardiologų kolegijos ir Amerikos širdies asociacijos širdies nepakankamumo įvertinimo ir gydymo 2001 m. gaires. Širdies ir kraujagyslių funkcinio pajėgumo klasės nustatytos pagal Niujorko kardiologų asociacijos rekomendacijas (NYHA, 1973). Miokardo infarkto diagnozė nustatyta remiantis ligos anamneze, elektrokardiografijos metu nustatytais pakitimais, ligonio mediciniais dokumentais. Hipertenzinės ligos diagnozė ir lygis nustatyti pagal 1999 m. PSO/THD klasifikaciją. Metaboliniam sindromui diagnozuoti atlikti šie tyrimai: (1) klinikinis-antropometrinis ištyrimas, apskaičiuojant kūno masės indeksą, išmatuojant liemens apimtį bei arterinį kraujospūdį (sėdint) ir (2) laboratoriniai kraujo tyrimai: gliukozės kiekis veniniame kraujyje nevalgius, bendras cholesterolio kiekis, didelio tankio lipoproteinai, mažo tankio lipoproteinai, trigliceridai. Metabolinis sindromas buvo diagnozuojamas pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo grupės NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, JAV*) siūlomus kriterijus [8, 9].

2. Funkcinio testavimo procedūra

Aktyvus ortostatinis mėginys. Mėginys buvo atliktas pagal standartinę metodiką [10], pacientui ramiai gulint 5 min., atsisojus ir stovint 5 min., atsigulant ir gulint 5 min.

Poligrafinis nakties miego tyrimas. Tyrimas buvo atliktas stacionaro sąlygomis, specialiai įrengtoje palatoje. Fiziologiniai parametrai buvo registruojami „Alice 4“ aparatūra. Miego stadijoms nustatyti registruotos dvi elektroencefalogramos (EEG) kreivės, uždedant elektrodus pagal standartinę tarptautinę metodiką [11]. Kvėpavimo judesiai buvo registruojami trimis davikliais. Krūtinės kvėpavimo judesiams įvertinti dedamas diržas krūtinkaulio viršutiniame trečdalyje. Pilvo judesiams įvertinti dedamas diržas apatinėje pilvo sienos dalyje. Kvėpuojamosios oro srovės daviklis dedamas virš viršutinės lūpos, kur viršutiniai sparneliai ties nosies landomis nustato kvėpavimą pro nosį, apatinis sparnelis žemiau viršutinės lūpos krašto – kvėpavimą pro burną. Mikrofonas knarkimui registruoti dedamas tarp Adomo obuolio ir Jungo duobutės. Kraujo prisotinimo deguonimi daviklis dedamas ant bevardžio piršto.

Tyrimo metu taip pat stebėtas kūno padėties kitimas, pritvirtinus daviklį krūtinkaulio viršutinio trečdalyje srityje; elektroencefalogramos kreivė, uždėjus elektrodą blauzdos vidurinio trečdalyje šėivinio raumens srityje; EKG II standartinė derivacija; ŠSD. Kūno padėties daviklis dedamas ant krūtininio kvėpavimo diržo.

3. Kompiuterizuota širdies ritmo analizė. Aktyvus ortostatinis mėginys. Pasitelkus kompiuterizuotą ŠR analizės sistemą [10] įvairių funkcinių mėginių stacionariųjų atkarpų metu buvo vertintas ŠR dažnis, jo variabilumas pagal ŠR dispersiją, kvėpuojamąją aritmiją ir labai lėtų, lėtų ir aukštų dažnių komponentes [10, 12]. Taip pat buvo vertintas ŠR charakteristikų kitimas aktyvios ortostazės mėginio metu stojantis. Gulint buvo analizuojamas ŠR dažnis (RR), ŠR dispersija ir kvėpuojamoji aritmija (σ_{RR} , KA), ŠR variabilumo dažnio charakteristikų procentinis indėlis (LLDK proc., LDK proc., ADK proc.) ir absoliutinių reikšmių indėlis (σ_{LLDK} , σ_{LDK} , σ_{ADK}) į bendrą ŠR variabilumą. Pereinamojo proceso metu (stojantis) pagal sinusinį ŠR dažnį gulint (RR), maksimalų jo padažnėjimą stojant (RR_B), maksimalų ŠR dažnį stovint (RR_C) buvo vertinamas maksimalus sinusinio ŠR pokytis (ΔRR_B) procentinėmis (ΔRR_B , proc.) ir absoliučiomis reikšmėmis ($\sigma \Delta RR_B$). Vertinant ištinę visos nakties ritmogramos užrašą, buvo analizuojamas RR intervalų vidurkis (RR), jo dispersija (σ_{RR}) ir santykinis variabilumo rodiklis (σ_{RR}/RR).

4. Poligrafinio miego tyrimo analizė buvo atliekama remiantis A. Rechtschaffen ir A. Kales kriterijais [11]. Buvo skiriamos lėtojo (I–IV stadijos) ir aktyviojo miego fazės, kūno judesiai, būdravimas. OMAS buvo nustatomas remiantis standartiniais kriterijais: miego apnėja – kvėpavimo nutrūkimas daugiau nei 10 sek., hipopnėja – kvėpavimo amplitudės sumažėjimas daugiau nei 50 proc., užsitiesęs daugiau nei 10 sek., kraujo prisotinimo deguonimi nukritimas daugiau nei 4 proc., o elektroencefalogramoje matomas smegenų žievės sujaušinimas. Šių kvėpavimo sutrikimų indeksas (KSI) ≥ 10 apnėjos/hipopnėjos epizodų per miego valandą [13].

5. Statistinei duomenų analizei buvo naudojami statistiniai programų paketai „Statistika“ ir „SPSS“. Buvo skaičiuojami: parametų aritmetinis vidurkis, paklaida, vidutinis kvadratinis nukrypimas (SD), dispersija; dviejų nepriklausomų grupių parametų aritmetinių vidurkių skirtumų patikimumas buvo nustatomas pagal Stjudento kriterijų. Skirtumai tarp jų laikyti patikimais, kai $p \leq 0,05$, skirtumų tendencija nustatyta, kai $0,05 \leq p < 0,1$. Naudoti χ^2 kriterijus (klinikinių požymių pasitaikymo dažnumo skirtumams vertinti), Pearsono χ^2 kriterijus požymių informatyvumui nagrinėti.

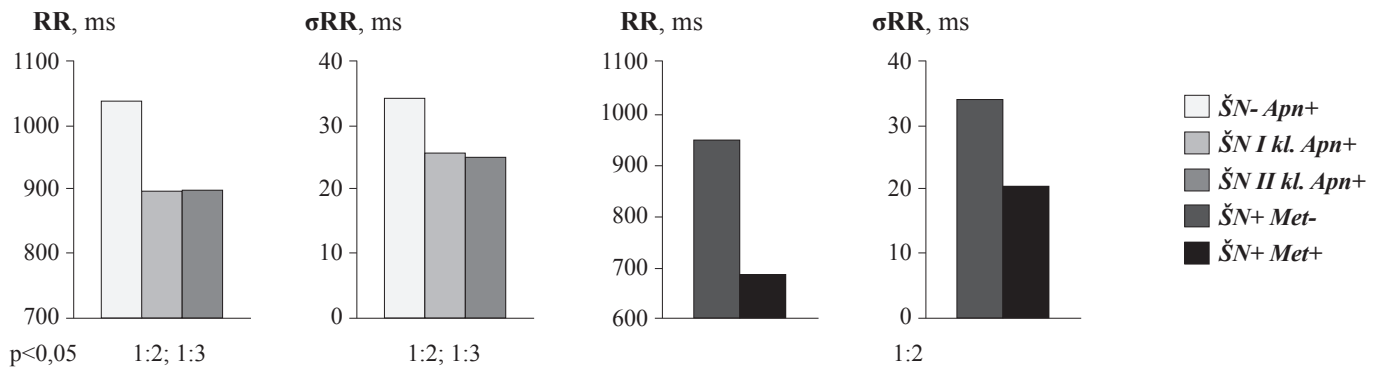
TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS

Klinikinis ištyrimas, polisomnografinis ir ŠR tyrimas aktyvaus ortostatinio mėginio ir miego metu buvo atliktas 58 pacientams – 49 vyrams (84,5 proc.) ir 9 moterims (15,5 proc.). Tiriamieji buvo suskirstyti į tris grupes, visiems pasireiškė miego apnėja. Pagal širdies nepakankamumo sunkumą visi ligoniai buvo suskirstyti į tris grupes:

- 1 grupę sudarė 17 sergančiųjų koronarine liga, kuriems nebuvo širdies nepakankamumo, bet vargino miego apnėja (15 vyrų ir 2 moterys, nuo 48 iki 74 m. amžiaus, amžiaus vidurkis – $62,5 \pm 1,63$ m.);

Lentelė. Tiriama kontingento demografiniai duomenys

	Apn+ ŠN-	Apn+ ŠN I kl.	Apn+ ŠN II kl.	p<0,05; p<0,1*
N	17	26	15	
Amžius, m.	62,5±1,63	59,7±1,20	63,6±1,63	
Ūgis, cm	173,5±1,61	171,1±1,25	171,5±2,15	
Svoris, kg	85,9±3,36	91,6±3,06	94,5±5,82	
KMI	28,5±1,00	31,0±0,93	32,0±1,70	1:2*; 1:3*



1 pav. Širdies ritmo parametrai įvairių grupių sergantiesiems koronarine liga, kuriems pasireiškia miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo ir metabolinio sindromo pasireiškimą

RR – RR intervalo dydis (ms); **σRR** – RR intervalų dispersija (ms);

ŠN- Apn+ – grupė, kuriems nėra širdies nepakankamumo, bet pasireiškia miego apnėjos sindromas; **ŠN I kl. Apn+** – grupė, sergantys I klasės širdies nepakankamumu ir varginami miego apnėjos; **ŠN II kl. Apn+** – grupė, kuriems pasireiškia II klasės širdies nepakankamumas ir miego apnėja, **ŠN+ Met-** – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, miego apnėja ir nėra metabolinio sindromo, **ŠN+ Met+** – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, metabolinis sindromas ir miego apnėja.

- 2 grupę sudarė 26 sergantieji koronarine liga, kuriems pasireiškė NYHA I klasės širdies nepakankamumas ir miego apnėja (22 vyrai ir 4 moterys, nuo 48 iki 73 m. amžiaus, amžiaus vidurkis – 59,7±1,20 m.);

- 3 grupę sudarė 15 sergančiųjų koronarine liga, kuriems pasireiškė NYHA II klasės širdies nepakankamumas ir miego apnėja (12 vyrų ir 3 moterys, nuo 49 iki 78 m. amžiaus, amžiaus vidurkis – 3,6±1,63 m.).

Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikti lentelėje.

Bendroje visų ištirtų asmenų grupėje 9 (15,5 proc.) asmenys sirgo I klasės, 29 (50,0 proc.) – II klasės, 2 (3,5 proc.) – III klasės krūtinės angina. Poūmiu miokardo infarktu sirgo 12 (20,7 proc.) ligonių. Ribinė arterinė hipertenzija nustatyta 1 (1,7 proc.) tiriamajam, I laipsnio arterinė hipertenzija – 4 (6,9 proc.), II laipsnio – 13 (22,4 proc.) ir III laipsnio – 28 (48,3 proc.) tiriamiesiems. Cukrinis diabetu sirgo 19 (32,8 proc.) tiriamųjų. Prieširdinės ekstrasistolės užregistruotos 5 asmenims (8,6 proc.), skilvelinės ekstrasistolės – 20 (34,5 proc.), mišrios ekstrasistolės – 13 asmenų (22,4 proc.). Pagal NYHA funkcinę klasę tiriamieji pasiskirstė taip: I klasės – 1 (1,7 proc.), II klasės – 39 (67,2 proc.), III klasės – 18 (31,0 proc.) asmenų.

Norint išnagrinėti metabolinio sindromo įtaką autonomiam reguliavimui, sergantieji širdies nepakankamumu (41 pacientas), kuriems pasireiškė miego apnėja, buvo suskirstyti į dvi grupes pagal metabolinio sindromo pasireiškimą:

- 1 grupę sudarė 15 sergančiųjų koronarine liga, kuriems pasireiškė širdies nepakankamumas ir miego apnėja, bet nebuvo metabolinio sindromo (14 vyrų ir 1 moteris, nuo 49 iki 73 m. amžiaus, amžiaus vidurkis – 62,9±1,58 m.);

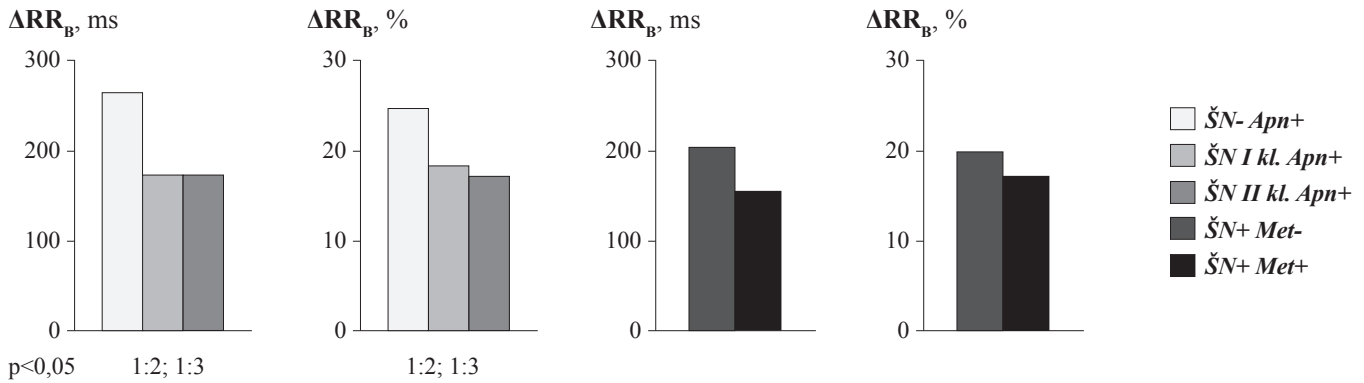
- 2 grupę sudarė 26 sergantieji koronarine liga, kuriems pasireiškė širdies nepakankamumas, metabolinis sindromas ir miego apnėja (20 vyrų ir 6 moterys, nuo 48 iki 78 m. amžiaus, amžiaus vidurkis – 50,1±0,72 m.).

Grupės patikimai statistiškai skyrėsi pagal ūgį ir kūno masės indeksą (kadangi skirstyta pagal tai, ar pasireiškia metabolinis sindromas), tačiau pagal amžių nesiskyrė. Pagal klinikiškus požymius šios dvi grupės nesiskyrė, išskyrus pagal hipertenzinę ligą ir diabetą.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Nagrinėjant autonominio ŠR reguliavimo ypatumus, kuriuos atspindi ŠR variabilumo pokyčiai, pastebėta, kad sergantiesiems koronarine liga, kuriems pasireiškia apnėja ir širdies nepakankamumas, pastebimas dažnesnis pulsas (trumpesnis RR intervalas) ir sumažėjęs ŠR variabilumas (σ RR) ramybės metu (1 pav.). Tai rodo, kad, esant širdies nepakankamumui, sumažėja autonominis ŠR reguliavimas. Suskirstę ligonius, sergančius širdies nepakankamumu, į dvi grupes – kuriems pasireiškia ir nepasireiškia metabolinis sindromas, išnagrinėjome, kokią įtaką šis sindromas turi autonomiam reguliavimui.

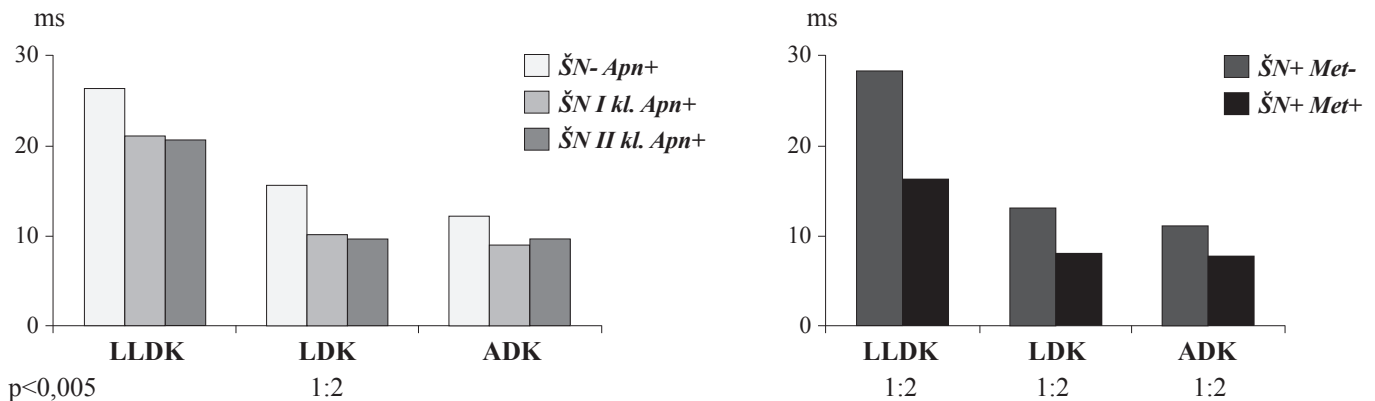
Esant metaboliniam sindromui, taip pat būna dažnesnis pulsas ir sumažėjęs širdies ritmo variabilumo dydis ramybės metu (1 pav.). Jeigu palygintume pulso padažnėjimą ir širdies variabilumo sumažėjimą absoliučiomis reikšmėmis minėtose tiriamųjų grupėse, tai pastebėtume, kad dažniausias pulsas ir mažiausias širdies ritmo variabilumas būna sergančiųjų koronarine liga su miego apnėja asmenų grupėje, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas ir metabolinis sindromas. Labiausiai autonominis ŠR reguliavimas sumažėja tiriamiesiems,



2 pav. Širdies ritmo parametrai įvairių grupių sergantiesiems koronarine liga, kuriems pasireiškia miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo ir metabolinio sindromo pasireiškimą

ΔRR_B – RR intervalų pokytis AOM metu (ms); ΔRR_B% – RR intervalų pokytis AOM metu (%);

ŠN- Apn+ – grupė, kuriems nėra širdies nepakankamumo, bet pasireiškia miego apnėjos sindromas; ŠN I kl. Apn+ – grupė, sergantys I klasės širdies nepakankamumu ir varginami miego apnėjos; ŠN II kl. Apn+ – grupė, kuriems pasireiškia II klasės širdies nepakankamumas ir miego apnėja; ŠN+ Met- – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, miego apnėja ir nėra metabolinio sindromo; ŠN+ Met+ – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, metabolinis sindromas ir miego apnėja.



3 pav. Širdies ritmo spektrinės analizės parametrai įvairių grupių sergantiesiems koronarine liga, kuriems pasireiškia miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo ir metabolinio sindromo pasireiškimą

LLDK – labai lėto dažnio komponentė (ms); LDK – lėto dažnio komponentė (ms); ADK – aukšto dažnio komponentė (ms);

ŠN- Apn+ – grupė, kuriems nėra širdies nepakankamumo, bet pasireiškia miego apnėjos sindromas; ŠN I kl. Apn+ – grupė, sergantys I klasės širdies nepakankamumu ir varginami miego apnėjos; ŠN II kl. Apn+ – grupė, kuriems pasireiškia II klasės širdies nepakankamumas ir miego apnėja; ŠN+ Met- – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, miego apnėja ir nėra metabolinio sindromo; ŠN+ Met+ – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, metabolinis sindromas ir miego apnėja.

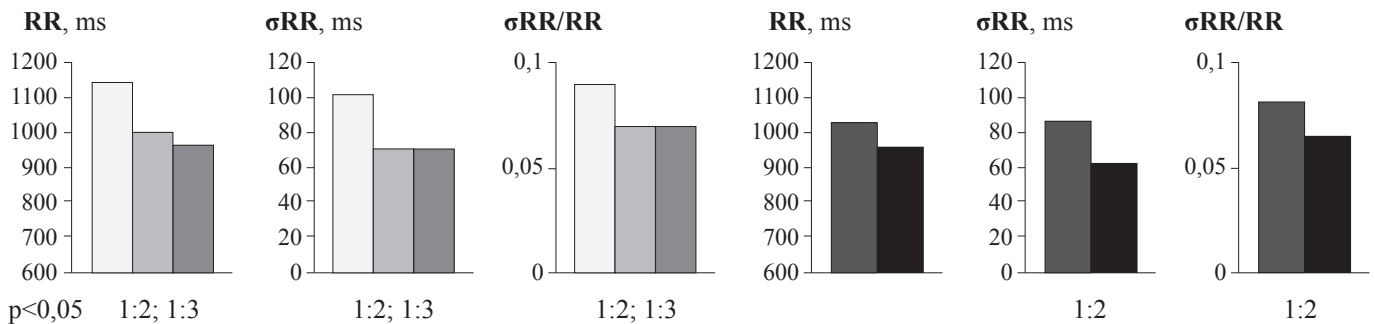
kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas ir metabolinis sindromas. Tai rodo, kad autonominis reguliavimas turi prognostinę reikšmę vystantis širdies nepakankamumui ar metaboliniam sindromui.

Tai patvirtina ir širdies ritmo reakcijų į aktyvų ortostatinį mėginį (AOM) ypatumai minėtose grupėse. ŠR reakcijos į AOM (ΔRR_B) yra laikomos parasimpatinio reguliavimo lygio indikatoriumi: kuo jos ryškesnės, tuo stipresnė parasimpatinės nervų sistemos įtaka ŠR reguliavimui, ir atvirkščiai, kuo ŠR reakcijos mažesnės, tuo labiau sumažėjusi parasimpatinė reguliacija [10, 14]. Mūsų tyrimų metu ŠR reakcijos į AOM mažėja esant širdies nepakankamumui (2 pav.). O ligoniams, sergantiems širdies nepakankamumu, kuriems pasireiškia metabolinis sindromas, jos dar mažesnės. Tai dar kartą patvirtina širdies nepakankamumo ir metabolinio sindromo poveikį autonominiui ŠR reguliavimui, ypač parasimpatinio, sumažėjimui. Kadangi autonominio reguliavimo sumažėjimas turi ryšį su

širdies ir kraujagyslių patologijos vystymuisi, tai galime manyti, kad širdies nepakankamumas ir metabolinis sindromas yra koronarinės ligos vystymosi ir jos komplikacijų žymuo.

Padidėjęs simpatinis aktyvumas, miego fragmentacija ir protarpinė hipoksija, kurie atsiranda esant OMAS, sukelia metabolinio reguliavimo sutrikimus. Gliukozės tolerancijos sutrikimas sergantiesiems OMAS pasireiškia insulino rezistentiškumo padidėjimu, kuris nepriklauso nuo kūno masės [15, 16], tačiau didėja sunkėjant OMAS laipsniui [16]. Nustatyta, kad insulino rezistentiškumo, priklausomo nuo leptino, patogenezės vystymuisi yra svarbi protarpinė hipoksija, atsirandanti apnėjos metu [17]. Tai patvirtina miego apnėjos įtaką gliukozės tolerancijos ir medžiagų apykaitos sutrikimų vystymuisi.

Širdies ritmo spektrinė analizė taip pat rodo analogiškus pokyčius. Esant širdies nepakankamumui, mažėja absoliutinės labai lėtų, lėtų ir aukštų dažnumų komponentės, kurios atspindi įvairias ŠR reguliavimo grandis (3 pav.). Spektrinė analizė



4 pav. Širdies ritmo parametrai nakties miego metu įvairių grupių sergantiesiems koronarine liga, kuriems pasireiškia miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo ir metabolinio sindromo pasireiškimą

RR – RR intervalo dydis (ms); **sigma RR** – RR intervalų dispersija (ms); **sigma RR/RR** – santykinis ŠR variabilumas miego metu; **ŠN-Apn+** – grupė, kuriems nėra širdies nepakankamumo, bet pasireiškia miego apnėjos sindromas; **ŠN I kl. Apn+** – grupė, sergantys I klasės širdies nepakankamumu ir varginami miego apnėjos; **ŠN II kl. Apn+** – grupė, kuriems pasireiškia II klasės širdies nepakankamumas ir miego apnėja; **ŠN+ Met-** – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, miego apnėja ir nėra metabolinio sindromo; **ŠN+ Met+** – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, metabolinis sindromas ir miego apnėja.

rodo, kad autonominis ŠR reguliavimas mažėja esant širdies nepakankamumui. O ligoniams, sergantiems širdies nepakankamumu, autonominio reguliavimo įtaka dar labiau sumažėja, kai išsivystęs ir metabolinis sindromas.

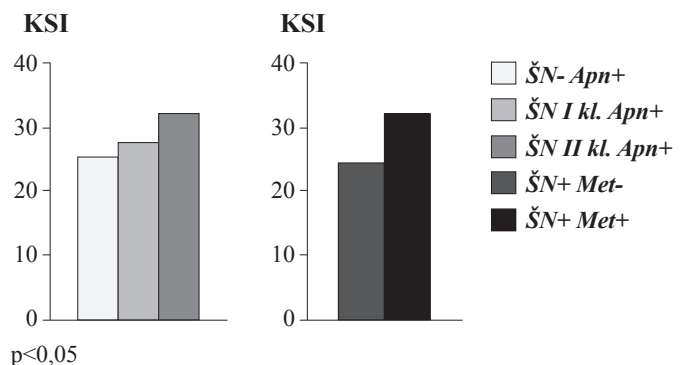
ŠR variabilumas buvo nagrinėtas visos nakties miego metu (4 pav.). ŠR dažnis (RR), dispersija (sigma RR) ir santykis tarp ŠR dispersijos ir dažnio (sigma RR/RR) rodo, kad autonominis reguliavimas nakties miego metu taip pat mažesnis ligoniams, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas ir/ar metabolinis sindromas. Autonominio reguliavimo sumažėjimas gali būti siejamas su įvairių širdies veiklos sutrikimų pasireiškimu, kurie dažnai įvyksta nakties miego metu [18].

Sergantiesiems koronarine liga autonominio ŠR reguliavimo sumažėjimui turi įtakos ne tik širdies nepakankamumas ir metabolinis sindromas, bet ir miego apnėjos ryškumas. Didžiausias KSI ligonių grupėje, kuriems pasireiškia II klasės širdies nepakankamumas. Sergantiesiems širdies nepakankamumu, kuriems pasireiškia ir metabolinis sindromas, KSI taip pat didesnis negu tuo atveju, kai metabolinio sindromo nėra. Galime teigti, kad didesnis KSI buvo ligoniams, sirgusiems sunkesniu širdies nepakankamumu, ar esant metaboliniam sindromui (5 pav.).

Reikia pažymėti, kad sergantiesiems koronarine liga su miego apnėjos sindromu autonominis ŠR reguliavimas mažėja, kai kartu pasireiškia širdies nepakankamumas. Labiausiai sumažėja parasimpatinis reguliavimas. Kai pasireiškia metabolinis sindromas, autonominis ŠR reguliavimas dar labiau sumažėja.

ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ PATOLOGIJA SERGANTIEMIEMS MIEGO APNĖJA SU ŠIRDIES NEPAKANKAMUMU

Sunkiausia NYHA funkcinė klasė nustatyta ligoniams, kuriems pasireiškė su miego apnėja ir širdies nepakankamumas. Jei I–II NYHA funkcinė klasė vyravo ligoniams, kuriems nebuvo širdies nepakankamumo (82,3 proc.), palyginti su I klasės (69,2 proc.) ir II klasės (53,3 proc.) širdies nepakankamumu, tai III NYHA funkcinė klasė vyravo ligoniams, kuriems pasireiškė III klasės širdies nepakankamumas (46,7 proc.), pa-



5 pav. Kvėpavimo sutrikimų sunkumas įvairių grupių sergantiesiems koronarine liga, kuriems pasireiškia miego apnėja, atsižvelgiant į širdies nepakankamumo ir metabolinio sindromo pasireiškimą

KSI – kvėpavimo sutrikimų indeksas ($k./val.$) tikrą miego laiką; **ŠN-Apn+** – grupė, kuriems nėra širdies nepakankamumo, bet pasireiškia miego apnėjos sindromas; **ŠN I kl. Apn+** – grupė, sergantys I klasės širdies nepakankamumu ir varginami miego apnėjos; **ŠN II kl. Apn+** – grupė, kuriems pasireiškia II klasės širdies nepakankamumas ir miego apnėja; **ŠN+ Met-** – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, miego apnėja ir nėra metabolinio sindromo; **ŠN+ Met+** – grupė, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas, metabolinis sindromas ir miego apnėja.

lyginti su ligoniais, kuriems širdies nepakankamumo nebuvo (17,6 proc.).

Ligoniams, sergantiems II klasės širdies nepakankamumu, palyginti su sergančiais I klasės širdies nepakankamumu, dažniau buvo stabili krūtinės angina (atitinkamai 80 ir 65 proc.), persirgta miokardo infarktas (atitinkamai 87 ir 70 proc.). Jiems taip pat dažniau pasireiškė skilvelinės (atitinkamai 20 ir 6 proc.) ir mišrios ekstrasistolės (atitinkamai 33 ir 17 proc.) miego metu.

Kaip rodo duomenys, esant obstrukcinei miego apnėjai, sutrinka gliukozės tolerancija ir vystosi aterosklerozė, kurios skatina širdies ir kraujagyslių patologijos vystymąsi. Autonominio reguliavimo pokyčiai sergantiesiems koronarine liga su

miego apnėja ir metaboliniu sindromu leidžia įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos prisitaikymo galimybes, ypač vystantis širdies nepakankamumui. Autonominio širdies ritmo reguliavimo įvertinimas sergantiesiems koronarine liga su metaboliniu sindromu ir miego apnėja leidžia patikslinti širdies ir kraujagyslių komplikacijų vystymosi patogenetinius mechanizmus bei jas nuspėti.

IŠVADOS

1. Sergantiesiems koronarine liga su obstrukcinės miego apnėjos sindromu autonominis ŠR reguliavimas, ypač para-

simpatinė jo grandis įtaka, mažėja esant širdies nepakankamumui, o metabolinis sindromas autonominių ŠR reguliavimą dar labiau sumažina. Didesnis kvėpavimo sutrikimų indeksas buvo ligoniams, sirgusiems sunkesniu širdies nepakankamumu, ar esant metaboliniam sindromui.

2. Sunkiausia širdies ir kraujagyslių patologija, nulemia NYHA funkcinės klasės, pastebėta ligoniams, kuriems pasireiškė miego apnėja ir II klasės širdies nepakankamumas. Jiems nustatyta dažnesnės stabilios krūtinės anginos, persirgto miokardo infarkto, taip pat dažnesnės skilvelinės ir mišrios ekstrasistolijos miego metu tendencija.

LITERATŪRA:

1. Philips B. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease // *Sleep Med. Rev.* – 2005, vol. 9, p. 131–140.
2. Peker Y., Hedner J., Norum J. et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002, vol. 166, p. 159–165.
3. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. and the Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities // *European Respiratory J.* – 2007, vol. 29 (1), p. 156–178.
4. Vgontzas A.N., Bixler E.O., Chrousos G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome // *Sleep Med. Rev.* – 2005, vol. 9, p. 211–224.
5. Punjabi N.M., Polotsky V.Y. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea // *J. Appl. Physiol.* – 2005, vol. 99, p. 1998–2007.
6. Parker J.D., Brooks D., Kozar L.F. et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999, vol. 160, p. 1888–1896.
7. Hall M.J., Ando S.I., Floras J.S., Bradley T.D. Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure // *J. Appl. Physiol.* – 1998, vol. 85, p. 1476–1484.
8. Coughlin S., Mawdsley L., Mugarza J. A. et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with increased prevalence of metabolic syndrome // *European Heart J.* – 2004, vol. 25, p. 735–741.
9. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). NIH Publication No. 01-3670 May 2001, p. II–27.
10. Žemaitytė D. Širdies ritmo autonominis reguliavimas: mechanizmai, vertinimas, klinikinė reikšmė. – Palanga, 1997.
11. Rechtschaffen A., Kales A. (Eds.). A manual for standardization terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. NIH Publication 204. – US Government printing Office, Bethesda, MD, 1968.
12. Žemaitytė D., Varoneckas G., Plauška K. et al. Components of the heart rhythm power spectrum in wakefulness and individual sleep stages // *International J. of Psychophysiology.* – 1986, vol. 4 (2), p. 129–141.
13. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. et al. Principles and Practice of Sleep Medicine. W.B. Saunders Company. – Philadelphia, USA, 1989.
14. Levy M.N., Schwartz P.J. Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications // Armonk N.Y. (eds.). – Futura Publishing Company, 1994, p. 644.
15. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., Lam W.K., Tsang K.W., Lam K.S. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002, vol. 165, p. 670–676.
16. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000, vol. 85, p. 1151–1158.
17. Polotsky V.Y., Li J., Punjabi N.M. et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice // *J. Physiol.* – 2003, vol. 552, p. 253–264.
18. Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep // *N. Engl. J. Med.* – 1993, vol. 328, p. 347–349.

Gauta: 2008 04 10
Priimta spaudai: 2008 04 28

Modernaus Didžiojo penketo asmenybės klausimyno Lietuviškos versijos patikimumas

Validity of Lithuanian version of the Modern Personality Assessment based on the Big-Five personality dimensions questionnaire

Adomas BUNEVIČIUS^{1,2}, Arūnė KATKUTĖ¹, Inesa BIRBILAITĖ³

¹ Kauno medicinos universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

² Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Palanga, Lietuva

³ Vytauto Didžiojo universitetas, Politikos mokslų ir diplomatijos institutas, Kaunas, Lietuva

SANTRAUKA

Įvadas. Šiuolaikinėje psichologijoje Didžiojo penketo asmenybės dimensijos yra pats populiariausias asmenybės bruožų tyrinėjimo metodas, todėl atsiranda vis didesnis trumpesnių klausimynų, skirtų asmenybės dimensijoms vertinti, poreikis. Šio tyrimo tikslas buvo: (1) įvertinti psichometrinės Modernaus asmenybės klausimyno (MPA) Lietuviškos versijos savybes ir (2) palyginti šį instrumentą su Dešimties klausimų asmenybės inventoriumi (TIPI).

Metodai. Tyrime sutiko dalyvauti 338 atsitiktinai pasirinkti Kauno medicinos universiteto studentai. Jie užpildė MPA ir TIPI klausimynus. Mes atskirai įvertinome visų 5 MPA klausimyno poskalių vidinį nekintamumą, naudodami Cronbach alfa koeficientą, ir suskaičiavome Pearson'o koreliacijos koeficientą tarp visų MPA poskalių surinktų taškų skaičiaus ir visų TIPI poskalių taškų skaičiaus.

Rezultatai. MPA vidinis nekintamumas buvo tarp 0,61 ekstraversijos poskalyje ir 0,68 nuoširdumo poskalyje. MPA ekstraversijos ir neurotiškumo poskalių taškų skaičius stipriai koreliavo su TIPI ekstraversijos ir emocinio stabilumo poskalių taškų skaičiumi (atitinkamai $r=0,55$, $p<0,001$ ir $r=-0,57$, $p<0,001$). MPA sąmoningumo, nuoširdumo ir atvirumo naujovėms poskalių taškų skaičius vidutiniškai koreliavo su TIPI sąmoningumo, nuoširdumo ir atvirumo naujovėms poskalių taškų skaičiumi (atitinkamai $r=0,45$, $p<0,001$; $r=0,34$, $p<0,001$ ir $r=0,48$, $p<0,001$).

Išvados. MPA klausimynas pasižymi geromis psichometrinėmis savybėmis. MPA klausimyno ekstraversijos bei neurotiškumo poskaliai koreliuoja stipriai, o MPA sąmoningumo, nuoširdumo ir atvirumo naujovėms poskaliai su atitinkamais TIPI poskaliais koreliuoja vidutiniškai.

Raktažodžiai: Didžiojo penketo asmenybės dimensijos, vidinis nekintamumas, koreliacija.

SUMMARY

Introduction. In the modern psychology the Big Five Personality Dimensions is the most popular way in evaluating personality traits, so there is a growing need for short questionnaires for evaluation of personality dimensions. Therefore the aims of this study were (1) to evaluate psychometric properties of Lithuanian version of the Modern Personality Assessment (MPA) questionnaire and (2) to compare this questionnaire with the Ten Item Personality Inventory (TIPI).

Methods. A randomly selected 338 students of the Kaunas University of Medicine were evaluated for personality dimensions using the MPA and the TIPI questionnaires. We evaluated (1) the internal consistency of all 5 MPA subscales using the Cronbach coefficient alpha and (2) calculated Pearson correlation between score received on the MPA subscales and score received on the TIPI subscales.

Results. The internal consistency of the MPA was from 0.61 in the Extroversion subscale to 0.68 in the Agreeableness subscale. There was a strong correlation between scores received on the MPA Extroversion and Neuroticism subscales versus scores received on the TIPI Extroversion and Emotional stability subscales, respectively ($r=0,55$, $p<0,001$ and $r=-0,57$, $p<0,001$, respectively). There was a medium correlation between scores received on the MPA Conscientiousness, Agreeableness and Openness to new experiences subscales versus scores received on the TIPI Conscientiousness, Agreeableness and Openness to new experiences subscales, respectively ($r=0,45$, $p<0,001$; $r=0,34$, $p<0,001$ and $r=0,48$, $p<0,001$, respectively).

Conclusions. The MPA has good psychometric properties. There is a strong correlation between scores on the MPA Extroversion and Neuroticism subscales, medium correlation between scores on the MPA Conscientiousness, Agreeableness and Openness to new experiences subscales versus scores on corresponding subscales of the TIPI.

Key words: Big Five Personality Dimensions, internal consistency, correlation.

IVADAS

Penkių veiksnų asmenybės modelis, arba Didžiojo penketo asmenybės dimensijos (angl. *Big-Five Personality Dimensions*), yra hierarchinė struktūrizuota dažniausiai naudojama [1, 2, 3] ir plačiausiai ištyrinėta asmenybės bruožų vertinimo sistema [4]. Tačiau taip pat yra diskutuojama ir apie įvairias silpnąsias šios asmenybės bruožų vertinimo sistemos puses [5, 6].

Pagrindinė didžiojo penketo asmenybės dimensijų sistemos idėja yra, kad kiekvieno žmogaus asmenybė gali būti priskirta vienai iš penkių plačių empiriškai nustatytų dimensijų. Kiekviena iš penkių dimensijų yra dvipolis veiksnys (pvz., ekstraversija ir intraversija), kuris atspindi asmenybę plačiausiu abstrakcijos lygiu. Kiekvienas iš dvipolių veiksnų turi specifiskesnius asmenybės aspektus (pvz., socialumas), kurie susideda iš daugybės specifiskų asmenybės bruožų (pvz., šne-

Adresas korespondencijai: Adomas Bunevičius, Mokyklos 4, 53216 Garliava, Kauno rajonas, Lietuva, el. paštas: a.bunevicius@yahoo.com

kus, mėgstantis bendrauti). Visos asmenybės varijuoja tarp šių penkių dimensijų vyraujant vienai iš jų, ir kiekvieno vyraujanči asmenybės dimensija gali kisti. Tam tikru metu vyraujanti asmenybės dimensija ne tik nulemia reakcijų į aplinką pobūdį, bet ir turi įtakos psichinei bei somatinei sveikatai [7, 8].

Yra sukurta ir psichometriškai įvertinta nemažai Didžiojo penketo asmenybės dimensijų vertinimo klausimynų [9, 10], tačiau dauguma jų yra per ilgi naudoti mokslinėje bei klinikinėje praktikoje [11]. Todėl kuriami vis trumpesni klausimynai. Dešimties klausimų asmenybės inventorių (angl. *Ten Item Personality Inventory*) (TIPI) [11] pasižymi geromis psichometrinėmis savybėmis, palyginti su ilgesniais klausimynais, o lietuviška šio klausimyno versija jau yra naudojama atliekant mokslinius tyrimus [12].

Modernus asmenybės klausimynas (angl. *Modern Personality Assessment based on „Big Five“ Personality Dimensions*) (MPA) [13, 14] yra sudarytas iš 25 būdvardžių porų, o tiriamasis užtrunka 3–5 minutes jį pildydamas, todėl yra pakankamai trumpas naudoti klinikinėje praktikoje ir atliekant mokslinius tyrimus. Tačiau šio klausimyno originalios (angliškos) versijos ir Lietuviškos versijos [15] patikimumas iki šiol nebuvo įvertintas.

Todėl šio tyrimo tikslai buvo: (1) įvertinti psichometrinės MPA klausimyno Lietuviškos versijos savybes ir (2) palyginti šį instrumentą su TIPI klausimynu.

TIRTŪJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODAI

Tirtųjų kontingentas

360 atsitiktinės atrankos būdu pasirinktų Kauno medicinos universiteto Medicinos fakulteto studentų buvo pakviesta dalyvauti tyrime. Tiriamųjų pasirinkimui nebuvo jokių apribojimų. 338 studentai (94 proc. pakviestųjų) (73 (22 proc.) vaikinai ir 265 (78 proc.) merginos) sutiko dalyvauti tyrime ir taisyklingai užpildė klausimynus. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 21 ± 1 metai.

Tyrimo metodai

Apklausa buvo anoniminė, bet studentų buvo prašoma nurodyti savo lytį ir amžių. Tiriamieji užpildė Modernų asmenybės klausimyną (angl. *Modern Personality Assessment based on „Big Five“ Personality Dimensions*) (MPA) ir Dešimties klausimų asmenybės inventorių (angl. *Ten Item personality Inventory*) (TIPI). MPA ir TIPI klausimynai buvo pateikiami atsitiktine tvarka, kad atsakymai į vieno klausimyno klausimus nedarytų įtakos atsakymams į kito klausimyno klausimus.

Visų tiriamųjų buvo prašoma užpildyti ir MPA klausimyną, kurį sudaro 5 poskaliai: ekstraversijos, nuoširdumo, sąmoningumo, neurotiškumo ir atvirumo naujovėms. Į lietuvių kalbą MPA klausimynas buvo išverstas naudojant dvigubo vertimo standartą [15]. Šį instrumentą sudaro 25 būdvardžių poros. Kiekvienas būdvardis poroje apibūdina priešingą asmenybės bruožą (pvz., ramus ir susirūpinęs, valingas ir silpnavalis ir kt.). Tiriamasis kiekvienai būdvardžių porai turi apibrukti po vieną jam labiausiai tinkamą skaitmenį skalėje nuo „1“ iki „7“, kuris tiksliausiai atspindi tiriamojo asmenybę. Suskaičiuojamas kiekvieno poskalių balų skaičius (tarp 5 ir 35). MPA klausimynas yra užpildomas per 2 minutes ir yra trumpesnis

nei dauguma kitų instrumentų, skirtų Didžiojo penketo asmenybės dimensijoms vertinti. Tačiau iki šiol nebuvo atlikta tyrimų, vertinančių MPA klausimyno psichometrinės savybes.

TIPI klausimynas yra sudarytas iš 5 poskalių: ekstraversijos, nuoširdumo, sąmoningumo, emocinio stabilumo ir atvirumo naujovėms. Į lietuvių kalbą TIPI klausimynas buvo išverstas naudojant dvigubo vertimo standartą [12]. Šis instrumentas yra sudarytas iš 10 būdvardžių porų, apibūdinančių po vieną asmenybės bruožą, ir bendro klausimo visoms būdvardžių poroms: „Aš save laikau:“. Greta kiekvienos būdvardžių poros tiriamojo yra prašoma įvertinti jo sutikimo ar nesutikimo laipsnį pasirenkant skaičių nuo 1 (visiškai nesutinku) iki 7 (visiškai sutinku). Suskaičiuojamas tiriamojo surinktų kiekvieno poskaliao taškų skaičius (tarp 2 ir 14). TIPI klausimynas yra pranašesnis, palyginti su kitais instrumentais asmenybės dimensijoms vertinti, nes yra trumpas ir tiriamasis jį pildydamas užtrunka apie 1 minutę. Taip pat TIPI klausimynas pasižymi geromis psichometrinėmis savybėmis vertinant asmenybės dimensijas [11], todėl šiame tyrime jis buvo pasirinktas kaip „tyrimo standartas“.

Tyrimas buvo atliktas gavus Kauno regioninio biomedicininii tyrimų etikos komiteto leidimą.

STATISTINĖ ANALIZĖ

Mes atskirai įvertinome visų 5 MPA klausimyno poskalių vidinį nekintamumą naudodami Cronbach alfa koeficientą. Cronbach alfa koeficientas yra atsakymų į klausimus vidutinio koreliacijos koeficiento ir klausimų skaičiaus funkcija. Savistabos klausimynas yra patikimas, kai jo Cronbach alfa koeficientas yra didesnis už 0,6 [16].

Taip pat apskaičiavome Pearson'o koreliacijos koeficientą tarp TIPI klausimyno ekstraversijos, nuoširdumo, sąmoningumo, emocinio stabilumo ir atvirumo naujovėms poskalių surinktų taškų skaičiaus ir MPA klausimyno ekstraversijos, nuoširdumo, sąmoningumo, neurotiškumo ir atvirumo naujovėms poskalių taškų skaičiaus. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „SPSS 15.0“. Kiekybiniai dydžiai pateikiami kaip vidurkiai plus/minus standartiniai nuokrypiai (vidurkis \pm SN). Kokybiniai dydžiai pateikiami kaip skaičius ir procentas (n(%)). Duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Vidutinis surinktų balų skaičius ir Cronbach alfa koeficientas visuose penkiuose MPA klausimyno poskaliuose pateikiamas pirmoje lentelėje. Aukščiausias Cronbach alfa koeficientas buvo MPA klausimyno nuoširdumo poskalyje (0,68), o žemiausias – MPA klausimyno ekstraversijos poskalyje (0,61), todėl šis instrumentas yra patikimas naudoti savistabai.

1 lentelė. Vidutinis surinktų taškų skaičius ir Cronbach alfa koeficientas visuose Modernaus asmenybės klausimyno (MPA) poskaliuose (vidurkis \pm SN)

MPA poskaliai:	Taškai	Cronbach alfa
Ekstraversija	25,1 \pm 4,5	0,61
Sąmoningumas	26,6 \pm 4,2	0,62
Nuoširdumas	25,3 \pm 4,8	0,68
Neurotiškumas	16,8 \pm 4,4	0,62
Atvirumas naujovėms	23,2 \pm 4,7	0,64

2 lentelė. Pearson'o koreliacijos koeficientas tarp Modernaus asmenybės klausimyno (MPA) poskalių ir Dešimties klausimų asmenybės inventoriaus (TIPI) poskalių

	MPA	Ekstraversija	Sąmoningumas	Nuoširdumas	Neurotiškumas	Atvirumas naujovėms
TIPI						
Ekstraversija		0,55*	0,11*	0,06	-0,09	0,39*
Sąmoningumas		0,04	0,45*	0,24*	-0,19**	0,03
Nuoširdumas		0,13*	0,05	0,34*	-0,14*	-0,07
Emocinis stabilumas		0,09	0,23*	0,25*	-0,57*	-0,11*
Atvirumas naujovėms		0,17*	0,24*	0,06	-0,10	0,48*

* Koreliacijos koeficientas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$).

MPA klausimyno ekstraversijos poskalo taškų skaičius teigiamai stipriai ir patikimai koreliavo su TIPI klausimyno ekstraversijos poskalo taškų skaičiumi ($r = 0,55$, $p < 0,001$). MPA klausimyno sąmoningumo poskalo taškų skaičius teigiamai vidutiniškai ir patikimai koreliavo su TIPI klausimyno sąmoningumo poskalo taškų skaičiumi ($r = 0,45$, $p < 0,001$). MPA klausimyno nuoširdumo poskalo taškų skaičius teigiamai vidutiniškai ir patikimai koreliavo su TIPI klausimyno nuoširdumo poskalo taškų skaičiumi ($r = 0,34$, $p < 0,001$). MPA klausimyno neurotiškumo poskalo taškų skaičius neigiamai stipriai ir patikimai koreliavo su TIPI klausimyno emocinio stabilumo poskalo taškų skaičiumi ($r = -0,57$, $p < 0,001$). MPA klausimyno atviro naujovėms poskalo taškų skaičius teigiamai vidutiniškai ir patikimai koreliavo su TIPI klausimyno atvirumo naujovėms poskalo taškų skaičiumi ($r = 0,48$, $p < 0,001$).

DISKUSIJA

Pagrindinės šio tyrimo išvados – kad MPA klausimynas yra patikimas instrumentas ir gali būti naudojamas savistabai. Taip pat MPA klausimyno ekstraversijos ir neurotiškumo poskalių taškai koreliavo stipriai, o MPA klausimyno sąmoningumo, nuoširdumo ir atvirumo naujovėms poskalių taškai koreliavo vidutiniškai su atitinkamų TIPI klausimyno poskalių taškais.

MPA klausimyno vidinis nekintamumas, įvertintas Cronbach alfa koeficientu, buvo pakankamai geras, kad būtų galima šį klausimyną naudoti savistabos tikslais [16]. Yra sukurta daug instrumentų Didžiojo penketo asmenybės dimensijoms vertinti. NEO Asmenybės inventorių, peržiūrėta versija (angl. *NEO Personality Inventory, Revised*) [10], yra visapusiškiausias ir išsamiausiai ištyrinėtas klausimynas Didžiojo penketo asmenybės dimensijoms vertinti. Tačiau jis sudarytas iš 240 klausimų, o tiriamasis jį pildydamas užtrunka apie 45 minutes, todėl šis klausimynas yra per ilgas naudoti daugumoje mokslinių tyrimų, ypač kai asmenybės bruožai nėra pagrindinis tyrimo tikslas. Todėl buvo pradėti kurti trumpesni klausimynai. Pavyzdžiui, pildydamas 60 klausimų NEO Penkių veiksmių inventorių (angl. *NEO Five-Factor Inventory*) [10] tiriamasis užtrunka apie 15 minučių, o pildydamas 44 klausimų Didžiojo penketo inventorių (angl. *Big-Five Inventory*) [9] – apie 5 minutes. Tačiau kai kuriems moksliniams tyrimams netgi ir šie klausimynai yra per ilgi. Todėl atsirado poreikis sukurti dar trumpesnius Didžiojo penketo asmenybės dimensijų klausimynus. Nors trumpesni klausimynai ir yra psichometriškai prastesni už ilgesnius, tačiau jie yra pranašesni, kai tyrimo

protokole numatyta nedaug laiko tiriamojo asmenybei vertinti, o mažesnės psichometrinės skalės savybės gali būti toleruojamos ir asmenybės ištyrimas nėra pagrindinis tyrimo tikslas. Taip pat trumpuose klausimynuose nėra klausimų pertekliaus, ir tiriamasis nepradeda nuobodžiauti „vėl ir vėl atsakydamas į tą patį klausimą“ ir visą tyrimo laiką yra susikaupęs, o tai gali pagerinti psichometrines trumpo klausimyno savybes.

Atliekant šį tyrimą, kaip „tyrimo standartas“ buvo pasirinktas TIPI klausimynas. Goslingas su kolegomis [11] pasiūlė idėją, jog, norint sužinoti tiriamojo asmenybės bruožą, galima jo tiesiogiai paklausti apie tą bruožą, o ne apie daugybę sudedamųjų dalių, sudarančių tą bruožą. Turėdami tai galvoje, jie sukūrė 10 klausimų TIPI klausimyną, kuris pasižymi pakankamomis psichometrinėmis savybėmis naudoti mokslinių tyrimų metu. MPA klausimyno ekstraversijos ir neurotiškumo poskaliai stipriai koreliavo su TIPI klausimyno ekstraversijos ir emocinio stabilumo poskaliais. MPA klausimyno neurotiškumo poskalis neigiamai koreliavo su TIPI klausimyno emocinio stabilumo poskaliu, nes neurotiškumas ir emocinis stabilumas yra priešingi tos pačios asmenybės dimensijos poliai. MPA klausimyno sąmoningumo, nuoširdumo ir atvirumo naujovėms poskaliai vidutiniškai koreliavo su atitinkamais TIPI klausimyno poskaliais. Taigi MPA klausimyno ekstraversijos ir neurotiškumo poskalių rezultatai buvo geri, palyginti su atitinkamais TIPI klausimyno poskaliais, todėl šie MPA klausimyno poskaliai gali būti naudojami mokslo tiriamajame darbe. Tačiau, kai yra pakankamai laiko ir asmenybės įvertinimas yra svarbus, mes rekomenduojame naudoti ilgesnius ir geresnes psichometrinėmis savybėmis pasižyminčius klausimynus.

Pagrindinis šio tyrimo trūkumas – kad MPA klausimynas buvo palygintas su trumpu TIPI klausimynu, kuris yra šiuo metu nepakankamai ištyrinėtas instrumentas, o ne su plačiai ištyrinėtu ir patikimu Didžiojo penketo asmenybių klausimynu. Tačiau originali TIPI klausimyno versija pasižymėjo geromis psichometrinėmis savybėmis [11], palyginti su ilgesniais Didžiojo penketo asmenybės dimensijų klausimynais.

IŠVADOS

MPA klausimynas pasižymi geromis psichometrinėmis savybėmis ir MPA ekstraversijos bei neurotiškumo poskaliai stipriai, o sąmoningumo, nuoširdumo ir atvirumo naujovėms poskaliai vidutiniškai koreliuoja su atitinkamais TIPI poskaliais. Tačiau mes rekomenduojame, esant galimybėms ir pakankamai laiko, naudoti ilgesnius Didžiojo penketo asmenybės dimensijų vertinimo klausimynus.

LITERATŪRA:

1. Hatchett G.T., Han K. Development and evaluation of new factor scales for the expectations about counseling inventory in a college sample // *J. Clin. Psychol.* – 2006, vol. 62, p. 1303–1318.
2. Miller J.D., Pilkonis P.A., Mulvey E.P. Treatment Utilization and Satisfaction: Examining the Contributions of Axis II Psychopathology and the Five-Factor Model of Personality // *J. Personal. Disord.* – 2006, vol. 20, p. 369–387.
3. Bakker A.B., Van der Zee K.I., Lewig K.A., Dollard M.F. The relationship between the Big Five personality factors and burnout: a study among volunteer counselors // *J. Soc. Psychol.* – 2006, vol. 146, p. 31–50.
4. 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.
5. Block J. A contrarian view of the five-factor approach to personality description // *Psychological Bulletin.* – 1995, vol. 117, p. 187–215.
6. McAdams D.P. The five-factor model in personality: a critical appraisal // *J. Pers.* – 1992, vol. 60, p. 329–361.
7. Durrett C., Trull T.J. An evaluation of evaluative personality terms: a comparison of the big seven and five-factor model in predicting psychopathology // *Psychol. Assess.* – 2005, vol. 17, p. 359–368.
8. Weiss A., Costa P.T. Domain and facet personality predictors of all-cause mortality among Medicare patients aged 65 to 100 // *Psychosom. Med.* – 2005, vol. 67, p. 724–733.
9. Benet-Martínez V., John O.P. “Los Cinco Grandes” Across cultures and ethnic groups: Multitrait-multimethod analyses of the Big-Five in Spanish and English // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1998, vol. 75, p. 739–750.
10. Costa P.T., McCrae R.R. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO five-factor inventory (NEO-FFI) professional manual // Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc. – 1992.
11. Gosling D.G., Rentfrow P.J., Swann W.B. A very brief measure of the Big-Five personality domains // *J. Res. Psychol.* – 2003, vol. 37, p. 504–528.
12. Bunevicius A., Katkute A., Bunevicius R. Symptoms of anxiety and depression in medical students and in humanitarian students: relationship with Big-Five personality dimensions and vulnerability to stress // *Int. J. Soc. Psych.* – 2008 (in press).
13. VerWys C. Modern Personality Assessment of the “Big Five” Personality Dimensions // is <http://www.rpi.edu/~verwyc/BIGFIVEOH.html>. – [2006–08–15].
14. Goldberg L.R. A broad-bandwidth, public domain, personality inventory measuring the lower-level facets of several five-factor models // *Pers. Psychol. Eur.* – 1999, 7, p. 7–28.
15. Bunevicius A. Didžiojo penketo asmenybės dimensijos (DPAD) // *Biologinė Psichiatrija ir Psichofarmakologija.* – 2005, vol. 6, p. 34.
16. Nunnally J., Bernstein I. *Psychometric theory* // New York: McGraw-Hill. – 1994.

Gauta: 2008 04 12
Priimta spaudai: 2008 05 23

Enigma of Bipolar depression

Bipolīnēs depresijas mīslē

Elmārs RANCĀNS

Department of Psychiatry, Riga Stradins University, Riga, Latvia

SUMMARY

Bipolar disorder is a prevalent and disabling mental disorder. Annual prevalence rates vary from 1–6% depending on the diagnostic criteria used in the studies. Substantial part of the bipolar disorder is spent in depressive phase of the illness. The clinical picture of it resembles that of Major depressive disorder, what causes difficulties in making an appropriate diagnosis and selecting effective treatment. Several studies found relatively high percentage of diagnose conversion for patients with diagnosis of depressive episode at index admission 12,9–49 %. The higher rate in family history of mental disorders, especially bipolar disorders, younger age of onset of first depression, more atypical symptoms like hypersomnia and weight gain; higher rate of suicidal attempts, recurrence and hospitalisations; more complex temperamental dysregulations could help to recognise bipolar depression.

The therapeutic management of bipolar disorder may be extremely complex, because of the episodic course, the usually severe disability associated with the acute manic and especially depressive phases of illness.

Conventional mood stabilisers and antidepressants are frequently prescribed for the acute and prophylactic management of bipolar depression. This prescription patterns continues despite proofs of their limited efficacy and risks of inducing mood swings. Several novel treatments, such as third-generation anticonvulsants, atypical antipsychotics and dopamine agonists have been actively studied for this indication.

Based on the current published evidences lithium, lamotrigine and quetiapine monotherapy, olanzapine plus selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and lithium or divalproex plus SSRI/Bupropion continue to remain the first-line options for the management of bipolar depression.

Key words: bipolar depression, anticonvulsants, antidepressants, atypical antipsychotics.

SANTRAUKA

Bipolīnīs sutrikimas – paplitusi negalią sukelianti psichikos liga. Metinis sergamumas svyruoja nuo 1 iki 6 proc. bendros gyventojų populiacijos, – priklausomai nuo to, kokie diagnostiniai kriterijai naudojami tyrimų metu. Pagrindinę bipolīnio sutrikimo trukmės dalį užima depresijos fazė. Klinika panaši į didžiosios depresijos, o tai sukelia sunkumų diagnozuojant ir parenkant veiksmingą gydymo būdą. Keletas tyrimų nustatė santykinai didelį depresija sergančių pacientų diagnozių pakeitimo procentą, kai priimtinas rodiklis yra 12,9–49 proc. Bipolīnę depresiją gali padėti atpažinti tokie veiksniai, kaip psichikos ligos šeimos anamnezėje, ypač bipolīnis sutrikimas; jaunesnis amžius pirmąkart susirgus depresija; daugiau atipinių simptomų, tokių kaip hipersomnija ir svorio priaugimas; daugiau suicidinių bandymų, recidyvai ir hospitalizacijos; sudėtingesnis temperamentas.

Bipolīnio sutrikimo gydymas gali būti ypač sudėtingas dėl epizodinės eigos, paprastai gana sunkaus neįgalumo, susijusio su ūmine manija, o ypač dėl šios ligos depresijos fazių.

Ūminei būklei gydyti ar bipolīnės depresijos prevencijai dažnai yra skiriami įprastiniai nuotaikos stabilizatoriai ir antidepresantai. Toks gydymas vis tebeskiriamas, nepaisant įrodymų apie šių vaistų ribotą veiksmingumą ir galimai sukeliama nuotaikų svyravimus. Šioms indikacijoms gana aktyviai tiriama keletas naujų medikamentų, tokių kaip trečios kartos vaistai nuo epilepsijos, atipiniai antipsichotikai ir dopamino agonistai.

Remiantis dabar skelbiamais įrodymais, ličio, lamotrigino ir kvetiapino monoterapija, olanzapino ir selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) derinys ir ličio ar divalproekso derinys su SSRI/bupropionu išlieka pirmos eilės vaistais gydant bipolīnę depresiją.

Raktažodžiai: bipolīnė depresija, vaistai nuo epilepsijos, antidepresantai, atipiniai antipsichotikai.

INTRODUCTION

The term bipolar disorder describes usually episodic and clinically sometimes extremely severe and dramatic presentation. Bipolar disorder encompasses several phenotypes. Cross-sectionally, bipolar patients may present with either depressive, or manic or hypomanic episodes; additionally a wide spectrum of other psychopathological features may be present. This considerable cross-sectional phenotypic heterogeneity continues to be the source of some controversy and the exact clinical characteristics of bipolar disorder are subject to debate. The core diagnostic criterion of bipolar disorder is the presence of a manic syndrome, defined as a period in which the person suffers from unusually and clinically significant extreme good mood or irritability and experiences

a number of explicitly defined associated symptoms (i.e. decreased need to sleep, hyperactivity and impaired control). Although, typically, patients with a manic episode also experience major depressive episodes, bipolar disorder can be diagnosed even if only one manic episode and no past major depressive episodes are present, in such a cases diagnosis of Bipolar disorder type I is assigned. Another disorder type is Bipolar disorder type II, which differ from type I only by presence of hypomanic but no manic episodes. Hypomanic episodes differ from mania by a shorter duration (at least 4 days instead of 1 week), and less severe impairment (not severe enough to cause marked impairment in social or occupational functioning, psychiatric hospitalization, or psychotic features).

Address for correspondence: Elmārs Rancāns, MD, PhD, Department of Psychiatry, Riga Stradins University, Tvaika str. 2, Riga LV 1005, Latvia, e-mail: erancans@latnet.lv

The epidemiology of bipolar disorder has been addressed in several studies in Europe [1, 2]. The prevalence estimates for any bipolar disorders range from less than 1% to over 5%. This variation seems to be largely dependent on the type of study, the diagnostic coverage and the type of assessment instrument used. Prospective-longitudinal studies tend to report higher rates, possibly because they are more sensitive in catching the lifetime history. The 12-month prevalence of bipolar I disorder is usually estimated to be around 1%, and on average similarly high for hypomania (bipolar II, 1,2%). Bipolar II prevalence findings show much more variation with estimates up to 6%, especially if cyclothymia – a trait-like variant – and other bipolar-spectrum like conditions are considered. Some authors suggested to separate additional forms of bipolar disorders like types III and IV [3].

Bipolar disorder usually takes a recurrent and severe course with an increasing number of manic, depressive and missed episodes of variable severity and duration over the patient's lifetime. The majority of patients with bipolar I will frequently receive drug treatment over their lifetime to prevent further episodes. Over 60% of all patients affected will require hospitalization during the course of their disorder. The therapeutic management of bipolar disorder may be extremely complex, because of the episodic course, the usually severe disability associated with the acute manic and especially depressive phases of illness. The article will review efficacy of different treatment options in the management of depressive phase of bipolar disorder.

PREVALENCE AND CLINICAL FEATURES OF BIPOLAR DEPRESSION

Patients with Bipolar disorders presented one or other type of affective symptoms almost half of their lives over 13 years of observation. Depressive symptoms accounted from 67 to 93 % of time spend in ill state [4, 5]. The depressed phase of Bipolar disorder, albeit usually much less colourful than mania, is more likely to lead to psychosocial impairments and shorten lives.

Several studies found relatively high percentage of diagnose conversion for patients with diagnosis of depressive episode at index admission 12,9–49 % [6–9]. By the 15-year follow-up, 27% of the study group had developed one or more distinct periods of hypomania, while another 19% had at least one episode of full bipolar I mania in one study [9].

French multi-centre study (EPIDEP), repeatedly assessed soft bipolarity symptoms in the population of 537 patients, found higher rate in family history of mental disorders, especially bipolar disorders, younger age of onset of first depression, more atypical symptoms like hypersomnia and weight gain; higher rate of suicidal attempts, recurrence and hospitalisations; more complex temperamental dysregulations [7].

The authors in a recent study, comparing 477 subjects with a diagnosis of bipolar disorder and 1,074 with major depressive disorder, found that Bipolar depression was associated with family history of bipolar disorder, an earlier age at onset, a greater previous number of depressive episodes and more common fears. Whereas sadness; insomnia; intellectual

(cognitive), somatic (muscular), respiratory, genitourinary complaints; and depressed behaviour were more common in patients with unipolar depression. A logistic regression model correctly classified 86,9% of the subjects [10].

TREATMENT OPTIONS FOR BIPOLAR DEPRESSION

Mood stabilisers

Mood stabilisers are the cornerstone of the treatment of bipolar disorders. They were the only first-line options for monotherapy for bipolar depression up to very recent times.

Lithium

Eight of nine double-blind trials versus placebo suggest that lithium is superior to placebo in treating bipolar depression [11]. However, most of these trials are methodologically questionable. Only a meta-analysis of these studies has sufficient patient numbers to confirm the efficacy of lithium [12]. The strength of the antidepressant effect of lithium monotherapy compared to that of other antidepressants also remains rather unclear. Five rather small double blind trials have been documented (for a review, see [13]). I am not aware of published controlled trials comparing the antidepressant efficacy of lithium with that of antidepressants of the new generation head to head. Although lithium is also used as an augmentation strategy in refractory depression, lithium monotherapy by itself may not be sufficient in patients with moderate to severe bipolar depression.

Valproate

Previously, support for divalproex monotherapy for bipolar depression was available only from uncontrolled trials. A prospective, open-label study in 19 patients with bipolar II disorder, depressed phase, demonstrated an antidepressant effect of valproate especially in medication naive patients [14]. This strategy has now shown efficacy in two small randomised placebo-controlled study (RCT) in Bipolar depression [15, 16]. A large-scale, placebo-controlled maintenance study showed that valproate, but not lithium, was significantly better than placebo in preventing a depressive relapse [17]. However, this was a secondary analysis of a trial that failed on its primary outcome measure.

Carbamazepine

Similar to valproate, carbamazepine has been much less studied in the treatment of acute bipolar depression than in mania and prophylaxis. The majority of studies again mixed unipolar and bipolar depressed patients. Some trials suggested moderate efficacy [18, 19], including one placebo-controlled trial [20], but others did not replicate this [21]. In the latter trial, the response rate for carbamazepine did not appear to be better than that expected for placebo. Thus, similar to valproate, carbamazepine is not to be recommended as a monotherapy for bipolar depression, although it may be helpful to prevent a switch into mania.

Lamotrigine

Of all available so-called mood stabilisers, lamotrigine is supported by the largest trials suggesting acute antidepressant efficacy. Although, it failed to show significance for the primary outcome variable, namely the Hamilton Depression

Scale, against placebo [22], other ratings (Montgomery-Asberg-Depression-Scale, CGI) were significantly in favour of lamotrigine. The second large RCT showed that about 52% of patients responded, which was twice that seen in the placebo group [23]. Further, a recent RCT in patients who had breakthrough bipolar depression while on lithium showed that lamotrigine add-on was significantly superior to placebo add-on in treating depressive symptoms as indicated by significantly greater improvements in MADRS scores [24]. Unfortunately, at present there is no controlled trial published comparing lamotrigine with a standard antidepressant.

Adjunctive strategies

Adjunctive lamotrigine. Although there was no previous controlled trial evidence for lamotrigine as an add-on to lithium or divalproex, the addition of lamotrigine was recommended as second line option in one recent guidelines [25]. This strategy is now supported by a small RCT reporting that the addition of lamotrigine was as effective as adding an SSRI to lithium or divalproex for patients with bipolar depression [26]. A more recent larger RCT also now supports this strategy [24]. In the STEP-BD study, lamotrigine was numerically more effective than inositol or risperidone for patients with treatment-resistant bipolar depression already receiving combination therapy with lithium, divalproex or carbamazepine plus an antidepressant [27].

Adjunctive topiramate. A single-blind trial suggested that adjunctive topiramate was as effective as adjunctive bupropion when added to ongoing therapy with divalproex, lithium or atypical antipsychotics [28].

Adjunctive zonisamide. A chart review was conducted of naturalistic treatment with zonisamide in 35 persons with bipolar disorder taking standard mood stabilizers and other psychotropic agents, adjunctive zonisamide appears to have modest benefit in global improvement [29].

Adjunctive riluzole. Preliminary, open-label data suggest that adjunctive riluzole may improve bipolar depression when added to lithium therapy [30].

Adjunctive pramipexole. The dopamine agonist pramipexole was found to have good antidepressant effects in two small placebo controlled randomised trials in patients with bipolar depression [31, 32].

Adjunctive eicosapentaenoic acid. In a 12-week RCT in 85 patients with bipolar depression, adjunctive eicosapentaenoic acid (EPA) was more effective than placebo in improving depressive symptoms [33]. But another study did not find overall evidence of efficacy for adjunctive treatment with EPA [34].

Antidepressants

The use of antidepressants in the treatment of bipolar depression is a continuous area of controversies. Food and Drug Administration (FDA) has not approved any of the more than 25 standard antidepressants for the treatment of bipolar depression. However, standard antidepressants are commonly used as adjuncts to mood-stabilizing medication for the treatment of bipolar depression, despite limited evidence of the short-term and long-term efficacies and the putative risk of treatment-emergent mania or hypomania.

Long-term continuation of initiated antidepressant treatment showed decreased the risk of depressive relapse in patients with bipolar illness in one study [35]. In a 6-month RCT in patients with BD II and bipolar not otherwise specified who had responded to fluoxetine, relapse rates were 43% with continued fluoxetine and 100% with placebo, but the sample size was too small to show statistical significance. Although no hypomanic switch was observed, there was a significantly greater mean increase in manic symptom scores with fluoxetine [36].

In a placebo-controlled study in which subjects using therapeutic doses of the mood stabilizer lithium were randomly assigned to receive concurrent treatment with a standard antidepressant (paroxetine or imipramine) or placebo, those receiving lithium plus an antidepressant did not have a significant advantage over those receiving lithium plus placebo [37]. The only large positive trial of standard antidepressant treatment for bipolar depression published to date involved the combination of olanzapine and fluoxetine, which was superior to placebo as well as to olanzapine alone [38]. However, the study did not address the effectiveness of standard antidepressants used in conjunction with lithium or valproate.

The recent double-blind of The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) study equal number of patients (23,5%) receiving a mood stabilizer plus adjunctive antidepressant therapy had a durable recovery, as did 51 patients (27,3%) receiving a mood stabilizer plus a matching placebo ($P=0,40$) [39].

The Stanley Foundation Bipolar Network study addressed comparative efficacy of different new generation antidepressants in the treatment of bipolar depression. Using outcome criteria corrected for rates of treatment-emergent affective switch, they reported that 33,3% of patients with bipolar depression had a response to treatment with bupropion, 41,4% had a response to sertraline, and 35,6% had a response to venlafaxine, in between group differences were not statistically significant [40].

Treatment-emergent switch into mania

Prescription of antidepressants for bipolar patients always carries certain risk of polarity switch. Some early studies found higher rates of treatment-emergent switch into mania in bipolar patients treated with tricyclic antidepressants (TCAs) and monoaminoxidase inhibitors (MAOs) than with selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) or placebo [41, 42]. The double-blind comparison of bupropion, sertraline, and venlafaxine by the Stanley Foundation Bipolar Network, one of the largest trial in this field, found a significantly higher rate of switch from depression to mania or hypomania among subjects receiving venlafaxine than among those receiving bupropion or sertraline [43].

Neither paroxetine nor bupropion was associated with an increased rate of treatment-emergent affective switch in STEP-BD study [39]. These results are largely in agreement with those from studies that associate selective serotonin-reuptake inhibitors and bupropion with lower rates of treatment-emergent affective switch than venlafaxine or

desipramine [44, 45].

The findings from another STEP-BD study found, that in bipolar depression accompanied by manic symptoms, antidepressants do not hasten time to recovery relative to treatment with mood stabilizers alone, and treatment with antidepressants may lead to greater manic symptom severity [46].

Antipsychotics

Clinical qualities of Second Generation Antipsychotics have expanded their use not only in schizophrenia and other psychotic, but also in affective and anxiety disorders. Over the recent years several studies have been carried on also in the treatment of bipolar depression.

Olanzapine

In the first double-blind, 8-week, RCT 833 adults with bipolar I disorder were randomly allocated to the treatment with olanzapine, olanzapine-fluoxetine combination or placebo. Olanzapine was found to be more effective than placebo, and combined olanzapine-fluoxetine was found to be more effective than olanzapine and placebo [38]. A second, large RCT has now assessed this combination [47]. In a 7-week RCT, the combination of olanzapine and fluoxetine was as or more effective than lamotrigine, but lamotrigine was better tolerated. Olanzapine plus fluoxetine was associated with statistically significantly greater improvement in depressive and manic symptoms compared to lamotrigine. However, effect sizes were small (0,24–0,26) and there were no differences in response rates.

One of the criticisms of the original study was that it did not include a fluoxetine alone treatment regimen, which raised the possibility that the olanzapine plus fluoxetine combination may be no more effective than fluoxetine alone. A small, recent RCT did include both monotherapy groups, as well as the combination, but failure to detect differences in improvements in depressive symptoms between groups, including the placebo group, were attributed to inadequate sample size [48].

Quetiapine

The first double-blind, placebo controlled BOLDER study assessing efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar depression has recently been published [49]. In this report, the effect size on Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in the bipolar I sample was very large (1,09 and 0,91 on 600 and 300 mg, respectively), with a smaller effect size in the bipolar II sample (0,39 and 0,28, respectively). Remission rates were 52,9% in the groups taking 600 mg/day and 300 mg/day of quetiapine compared to 28,4% for placebo [49].

Recently published 8 week, double-blind BOLDER II study of 509 patients, showed significant benefit in the patients with bipolar II depression. Therapeutic effect sizes at Week 8 were 0,61 and 0,54 for quetiapine 300 and 600 mg/d, respectively [50].

A post hoc analysis, pooling the patients with bipolar II depression from both BOLDER trials, demonstrated benefits in both rapid and non-rapid cycling depression, with a moderate effect size on MADRS of 0,54 in those on 600 mg and 0,45 in those on 300 mg [51].

Other antipsychotics

Open label adjunctive strategies of other antipsychotics have been assessed in two recently published studies.

Participants (N=66) with treatment-resistant bipolar depression from STEP-BD programme were randomly assigned to open-label adjunctive treatment with lamotrigine, inositol, or risperidone for up to 16 weeks. Risperidone showed the lowest and very small recovery rate, although no statistically significant difference between the groups were found on primary efficacy measure [27].

Open adjunctive aripiprazole was administered to 30 outpatients with treatment-resistant bipolar depression defined by STEP-BD Affective Disorders Evaluation. Following treatment for a mean duration of 84 ± 69 days, 8/30 (27%) patients responded and 4/30 (13%) remitted according to the CGI-S criteria [52].

Non pharmacological treatments

An RCT reporting on 5-year follow-up results found that a 21-week group psycho education program as adjunct to standard pharmacological management significantly reduced the rate of relapse of both hypo/manic and depressive episodes [53].

In an RCT examining the role of adjunctive Cognitive-behavioural therapy (CBT) for relapse prevention over 30 months, patients in the CBT group had significantly fewer days in bipolar episodes; however, CBT had no significant effect on relapse reduction after the first year [54]. Similarly, in an RCT of CBT in 253 patients, more than half the patients had a recurrence by 18 months, with no significant differences between groups [55]. Post hoc analyses showed that a small group of patients with fewer than 12 lifetime episodes did experience a benefit from the intervention. Together, these two trials suggest that the long-term effectiveness of CBT may be limited, but the role of booster sessions in maintenance of efficacy needs further exploration.

In a comparison of Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT) to intensive clinical management, there was no difference in the time to stabilization of acutely ill patients with BD [56]. However, over the 2-year follow-up, patients treated with IPSRT acutely had a significantly lower rate of recurrence whether they continued IPSRT or were switched to intensive clinical management.

Eighty-four of 152 depressed outpatients with bipolar I or bipolar II disorder in the multisite STEP-BD study were randomly assigned to intensive psychosocial intervention (30 sessions over 9 months of interpersonal and social rhythm therapy, cognitive behavioural therapy [CBT], or family-focused therapy), and 68 patients were randomly assigned to collaborative care (a 3-session psycho educational treatment). Patients in intensive psychotherapy had better total functioning, relationship functioning, and life satisfaction scores over 9 months than patients in collaborative care [57].

CONCLUSIONS

Based on the current published evidences lithium, lamotrigine and quetiapine monotherapy, olanzapine plus selective

serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and lithium or divalproex plus SSRI/Bupropion continue to remain the first-line options for the management of bipolar depression.

Modern antidepressants are relatively safe in the treatment of bipolar depression, but appear to have limited efficacy in RCTs. Antidepressants should be prescribed with mood stabilisers, which could attenuate risks of treatment-emergent affective switches.

First-line options in the maintenance treatment of bipolar disorder continue to be lithium, lamotrigine, valproate and

olanzapine-fluoxetine combination. New data also support quetiapine monotherapy as a second-line option for the management of bipolar II depression. There is recent evidence to support the use of olanzapine as a second-line maintenance therapy for bipolar depression. When antidepressants are effective, the duration of maintenance therapy should be determined on a case-by-case basis.

Psychosocial interventions for maintenance therapy are associated with reduction in overall rates of relapses, especially in depressive phase of illness.

REFERENCES:

- Witchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2005, vol. 15, p. 357–376.
- Pini S., de Q., V. Pagnin D. et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2005, vol. 15, p. 425–434.
- Akiskal H.S., Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1999, vol. 22, p. 517–34, vii.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002, vol. 59, p. 530–537.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2003, vol. 60, p. 261–269.
- 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, vol. 52, p. 114–123.
- Allilaire J.F., Hantouche E.G., Sechter D. et al. [Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP] *Frequence et aspects cliniques du trouble bipolaire II dans une etude multicentrique française: EPIDEP // Encephale.* – 2001, vol. 27, p. 149–158.
- Benazzi F. Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: a 203-case study in private practice // *J Affect. Disord.* – 1997, vol. 46, p. 73–77.
- Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 2001, vol. 158, p. 1265–1270.
- Perlis R.H., Brown E., Baker R.W., Nierenberg A.A. Clinical Features of Bipolar Depression Versus Major Depressive Disorder in Large Multicenter Trials // *American Journal of Psychiatry.* – 2006, vol. 163, p. 225–231.
- Zornberg G.L., Pope H.G., Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research // *J Clin. Psychopharmacol.* – 1993, vol. 13, p. 397–408.
- Souza F.G., Goodwin G.M. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis // *Br. J Psychiatry.* – 1991, vol. 158, p. 666–675.
- Adli M., Bschor T., Canata B. et al. [Lithium in the treatment of acute depression] // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1998, vol. 66, p. 435–441.
- Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M., Ketter T.A. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression // *J Affect. Disord.* – 2001, vol. 67, p. 207–212.
- Davis L.L., Bartolucci A., Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study // *J Affect. Disord.* – 2005, vol. 85, p. 259–266.
- Ghaemi S.N., Gilmer W.S., Goldberg J.F. et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study // *J Clin. Psychiatry.* – 2007, vol. 68, p. 1840–1844.
- Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000, vol. 57, p. 481–489.
- Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment // *Am J Psychiatry.* – 1980, vol. 137, p. 782–790.
- Maj M., Pirozzi R., Kemali D. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar patients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1991, vol. 48, p. 772.
- Ballenger J.C. The clinical use of carbamazepine in affective disorders // *J Clin. Psychiatry.* – 1988, vol. 49 Suppl., p. 13–21.
- Small J.G. Anticonvulsants in affective disorders // *Psychopharmacol. Bull.* – 1990, vol. 26, p. 25–36.
- Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group // *J Clin. Psychiatry.* – 1999, vol. 60, p. 79–88.
- Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A. et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // *J Clin. Psychopharmacol.* – 2000, vol. 20, p. 607–614.
- Van der Loss, M. and Nolen, W. Lamotrigine as add-on to lithium in bipolar depression // Presented at the Fifth European Stanley Conference on Bipolar Disorder, Barcelona, October 5–7, 2006.
- Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 // *Bipolar. Disord.* – 2006, vol. 8, p. 721–739.
- Schaffer A., Zuker P., Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression // *J Affect. Disord.* – 2006, vol. 96, p. 95–99.
- Nierenberg A.A., Ostacher M.J., Calabrese J.R. et al. Treatment-Resistant Bipolar Depression: A STEP-BD Equipoise Randomized Effectiveness Trial of Antidepressant Augmentation With Lamotrigine, Inositol, or Risperidone // *American Journal of Psychiatry.* – 2006, vol. 163, p. 210–216.
- McIntyre R.S., Mancini D.A., McCann S. et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study // *Bipolar. Disord.* – 2002, vol. 4, p. 207–213.
- Ghaemi S.N., Shirzadi A.A., Klugman J. et al. Is adjunctive open-label zonisamide effective for bipolar disorder? // *J Affect. Disord.* – 2008, vol. 105, p. 311–314.
- Zarate C.A., Jr., Quiroz J.A., Singh J.B. et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression // *Biol. Psychiatry.* – 2005, vol. 57, p. 430–432.
- Goldberg J.F., Burdick K.E., Endick C.J. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 2004, vol. 161, p. 564–566.
- Zarate C.A., Jr., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study // *Biol. Psychiatry.* – 2004, vol. 56, p. 54–60.
- Frangou S., Lewis M., McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study // *Br. J Psychiatry.* – 2006, vol. 188, p. 46–50.
- Keck P.E., Jr., Mintz J., McElroy S.L. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder // *Biol. Psychiatry.* – 2006, vol. 60, p. 1020–1022.
- Altshuler L., Suppes T., Black D. et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up // *Am J Psychiatry.* – 2003, vol. 160, p. 1252–1262.
- Amsterdam J.D., Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2005, vol. 20, p. 257–264.
- 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, vol. 158, p. 906–912.
- 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, vol. 60, p. 1079–1088.
- Sachs G.S., Nierenberg A.A., Calabrese J.R. et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression // *N Engl J Med.* – 2007, vol. 356, p. 1711–1722.
- Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S. et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline // *Br. J Psychiatry.* – 2006, vol. 189, p. 124–131.
- Boerlin H.L., Gitlin M.J., Zoellner L.A., Hammen C.L. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study // *J Clin. Psychiatry.* – 1998, vol. 59, p. 374–379.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *Br. J Psychiatry.* – 1994, vol. 164, p. 549–550.
- Leverich G.S., Altshuler 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, vol. 163, p. 232–239.
- Sachs G.S., Printz D.J., Kahn D.A. et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 // *Postgrad. Med.* – 2000, vol. Spec No, p. 1–104.
- Vieta E., Martinez-Aran A., Goikolea J.M. et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers // *J Clin. Psychiatry.* – 2002, vol. 63, p. 508–512.
- Goldberg J.F., Perlis R.H., Ghaemi S.N. et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD // *Am J Psychiatry.* – 2007, vol. 164, p. 1348–1355.
- Brown E.B., McElroy S.L., Keck P.E. Jr. et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression // *J Clin. Psychiatry.* – 2006, vol. 67, p. 1025–1033.
- Amsterdam J.D., Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression – lack of manic induction // *J Affect. Disord.* – 2005, vol. 87, p. 121–130.
- Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am J Psychiatry.* – 2005, vol. 162, p. 1351–1360.
- Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study) // *J Clin. Psychopharmacol.* – 2006, vol. 26, p. 600–609.
- Hirschfeld R.M., Suppes T., Vieta E. Quetiapine Monotherapy for Bipolar II Depression: Pooled Results from Two Placebo-controlled Studies. // *New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 20–25, 2006 [Abstract NR227].*
- Ketter T.A., Wang P.W., Chandler R.A. et al. Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2006, vol. 18, p. 169–172.
- Colom F., Vieta E. Efficacy of Group Psychoeducation in Bipolar Disorders: 5-Year Outcome // *New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 20–25, 2006 [Abstract NR27].*
- Lam D.H., Hayward P., Watkins E.R. et al. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years // *Am J Psychiatry.* – 2005, vol. 162, p. 324–329.
- Scott J., Paykel E., Morriss R. et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial // *Br. J Psychiatry.* – 2006, vol. 188, p. 313–320.
- Frank E., Kupfer D.J., Thase M.E. et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2005, vol. 62, p. 996–1004.
- Miklowitz D.J., Otto M.W., Frank E. et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial // *Am J Psychiatry.* – 2007, vol. 164, p. 1340–1347.

Gauta: 2008 04 05
Priimta spaudai: 2008 05 12

Depression symptoms: significance of the circadian rhythms. Review of literature

Depresijos simptomai: cirkadinių ritmų reikšmė. Literatūros apžvalga

Virginija ADOMAITIENĖ, Darius LESKAUSKAS, Gediminas KUNCA
Kaunas Medical university, Psychiatric clinic

SUMMARY

The circadian rhythms act like a multifunctional timer to adjust the homeostatic brain system, including sleep and alert states, locomotor activity, to approximately 24 hour cycle and allow organisms to adapt to environmental changes. The endogenous circadian rhythm comes in cycles of roughly 24–25 hour, but is unadulterated only when a person is completely isolated from the outside influences (e.g., in a windowless basement, dark cave, etc.). It takes several days to „reset“ the biological clock, e.g., after a long journey from east to west (jet lag). The mechanism by which this cycle activates subsequent neuronal actions (membrane potentials) is still unclear.

The primary molecular clock is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) in the hypothalamus, and consists of environmental input. The major transcriptional activator consists of a dimer between the circadian locomotor output cycles kaput protein (CLOCK) and brain and muscle ARNT-like protein1 (BMAL 1, also known as ARNTL or MOP3). Some of the major neurotransmitters that have been implicated in mood regulation, including serotonin, norepinephrine and dopamine, have a circadian rhythm in their levels, release, and synthesis related enzymes. It seems likely that disruptions in the normal rhythms in these circuits (either continuous or abrupt) could have major effects on mood and motivational states. Some of these modulations seems to occur through connections between the SCN and other brain regions. Melatonin is synthesized from tryptophan by pineal gland, and is under direct control of the central circadian pacemaker that is located in the SCN of the hypothalamus. Melatonin can bind to the G-protein coupled receptors M1 and M2. These receptors are expressed at high levels in the SCN, and upon stimulation, modulates SCN transmission and circadian activity. The expression of the 5-HT_{5A} receptor in raphe nuclei and in higher brain areas, such as the cerebral cortex and hippocampus, suggests a potential autoreceptor function whilst localisation in the SCN suggests a role in circadian rhythm control. Abnormal sleep is a core symptom of major depressive disorder, with sleep disruption seen at all stages in the sleep cycle. Studies suggest a potential role of the 5-HT_{5A} receptor in the control of circadian timing. Clinical findings have provided evidence for a relationship between disturbances in circadian rhythms and sleep architecture, including rapid eye movement (REM) sleep. For many years it is considered that abnormalities in circadian rhythms may underlie the development of mood disorders such as bipolar disorder, major depression and seasonal affective disorder (SAD). There is reason to suspect that many of the mood stabilizers and antidepressants used to treat these disorders may exhibit at least some of their therapeutic efficacy by affecting the circadian clock. For treating mood disorders by altering the circadian cycle are used: sleep deprivation therapy, bright light therapy or dawn simulation; pharmacological treatments. Efficiency of drugs used for treatment of mood disorders partially or essentially depends on their effect on human circadian rhythms.

Key words: circadian rhythms, cycle, neurotransmitters, mood regulation, melatonin, receptors, treatment.

SANTRAUKA

Cirkadiniai ritmai veikia kaip daugiavandens laikmatis, kuris pritaiko homeostazines smegenų sistemas, taip pat miego bei būdravimo būsenas ir lokomotorinį aktyvumą prie dvidešimt keturių valandų ciklo ir taip leidžia organizmui prisitaikyti prie aplinkos pokyčių. Endogeniniai cirkadiniai ritmai susideda iš reguliarių 24–25 val. ciklų, tačiau taip yra, tik jei asmuo visiškai izoliuotas nuo aplinkos veiksnių įtakos (vėjuotos aplinkos, tamsos ir pan.). Pvz., po ilgos kelionės iš rytų į vakarus prireikia keletos dienų vidiniam laikrodžiui „persukti“. Tačiau iki šiol nėra žinoma mechanizmo, kuriuo šis ciklas aktyvina membranineis potencialus (neuronų aktyvumą). Pirminis molekulinis laikrodis lokalizuotas pogumburyje, suprachiazminiame branduolyje (SChB), ir susideda iš atgalinio ryšio perrašymo kilpų, kurių kurso cikliškumas be aplinkos įtakos yra 24 val. Kai kurie pagrindiniai neurotransmiteriai – serotoninas, norepinefrinas ir dopaminas, dalyvaujantys nuotaikos reguliacijoje, turi savo kiekio, atpalaidavimo bei su sintetinimu susijusių fermentų cirkadinį ritmą. Šių neurotransmiterių receptorių aktyvumas taip pat turi ciklinius ritmus, o tai rodo bendrą cirkadinę reguliaciją. Normalių grįžtamųjų cikliškumų sutrikdymas gali stipriai paveikti nuotaiką ir motyvaciją. Iki šiol nėra tiksliai žinoma, kaip šios grandys yra kontroliuojamos cirkadinio ritmo. Kai kurios moduliacijos kyla per SChB ir kitų smegenų regionų ryšius. Melatoniną iš triptofano sintetina kankorėžinė liauka, o jo gamyba tiesiogiai kontroliuojama centrinio cirkadinio aktyvatoriaus, kuris yra pogumburyje, SChB. Melatoninas gali jungtis prie G-proteino porinių receptorių MT1 ir MT2, kurių gausiai yra SChB, o juos stimuliuojant, daroma įtaka SChB transmisijai ir cirkadiniam aktyvumui. 5-HT_{5A} receptorių kiekis *raphes* branduolyje ir aukštesnėse smegenų srityse, tokiose kaip smegenų žievė ir hipokampus, siejamas su cirkadinių ritmų kontroliavimu. Didžiosios depresijos metu sutrikęs miegas yra vienas šerdimų simptomų. Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad yra ryšys tarp cirkadinių ritmų sutrikimo ir miego architektūros, apimant ir REM (angl. *rapid eye movement*) miegą. Jau keletą metų manoma, kad cirkadinių ritmų sutrikimai gali daryti įtaką nuotaikos sutrikimų, tokių kaip bipolinis afektinis sutrikimas, didžioji depresija ir sezoniniai afektiniai sutrikimai, vystymuisi. Galima įtarti, kad dauguma nuotaikos stabilizatorių ir antidepresantų, vartojami nuotaikos sutrikimams gydyti, terapinį aktyvumą pasiekia paveikdami cirkadinį laikrodį. Nuotaikos sutrikimams gydyti, paveikiant cirkadinį ciklą, skiriama miego deprivacijos terapija, ryškios šviesos terapija arba sutemos simuliacija bei farmakologinis gydymas. Nuotaikos sutrikimų medikamentinio gydymo efektyvumas iš dalies priklauso nuo jų poveikio žmogaus cirkadiniams ritmams.

Raktažodžiai: cirkadiniai ritmai, ciklas, neurotransmiteriai, nuotaikos reguliacija, melatoninas, receptoriai, gydymas.

Address for correspondence: Virginija Adomaitienė, MD, PhD, Kaunas Medical university, Psychiatric clinic, Eivenių 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania, tel. (+370 37) 32 69 71, fax: (+370 37) 32 69 18, e-mail: virginija.adomaitiene@kmuk.lt

INTRODUCTION

The circadian rhythms act like a multifunctional timer to adjust the homeostatic brain system, including sleep and alert states, locomotor activity, to approximately 24 hour cycle and allow organisms to adapt to environmental changes [1].

The endogenous circadian rhythm comes in cycles of roughly 24–25 hours, but is unaltered only when a person is completely isolated from the outside influences (e.g., in a windowless basement, dark cave, etc.). External zeitgebers (incoming signals) synchronize the biological clock to precise 24-hour cycles. It takes several days to “reset” the biological clock, e.g., after a long journey from east to west (jet lag). The mechanism by which this cycle activates subsequent neuronal actions (membrane potentials) is still unclear. The main external zeitgeber for 24-hour synchronization of the sleep–wake cycle is bright light (photic input). Light stimuli are directly sensed by a small, melanopsin-containing fraction of retinal ganglion cells and conducted to the suprachiasmatic nucleus (SCN) via the retinohypothalamic tract. The coupled cells of the SCN generate circadian rhythms of hormone secretion, core temperature, and sleep–wake cycles by various effector systems of the CNS. The zeitgeber slows or accelerates the rhythm, depending on which phase it is in. Signals from the zeitgeber also reaches the epiphysis (pineal body, pineal gland) where it inhibits the secretion of melatonin which is high at night. Since it exerts its effects mainly on the SCN, administration of melatonin before retiring at night can greatly reduce the time required to “reset” the biological clock. The main reason is that it temporarily “deactivates” the SCN (via MT2 receptors), thereby excluding most nocturnal neuronal input (except light stimuli) [2].

MOLECULAR CLOCK

„Inner clock“

The primary molecular clock is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) in the hypothalamus, and consists of a transcriptional feedback loop which cycles over the course of ~24 hr in the absence of environmental input. The major transcriptional activator consists of a dimer between the circadian locomotor output cycles kaput protein (CLOCK) and brain and muscle ARNT-like protein 1 (BMAL1, also known as ARNTL or MOP3). This complex binds to E–box sequences in the promoters of many genes including the Period (Per) and Cryptochrome (Cry) genes. The PER and CRY proteins are translated in the cytoplasm, and are phosphorylated by casein kinase 1 (CK1) ϵ and δ and glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β), leading to changes in their stability, association and nuclear entry. Upon entering the nucleus, they can repress the actions of CLOCK/BMAL1, thus creating a negative feedback loop. In addition, there is an adjoining loop in which CLOCK/BMAL1 activates the transcription of *Rev-erba* and *Rora*. Once translated, these proteins can bind to the promoter of the *Bmal1* gene and both positively and negatively affect its transcription. Selectively in forebrain regions, neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2), a protein very similar to CLOCK, can bind BMAL1 and induce Per and Cry gene expression. NPAS2 may also function in the place of CLOCK in the SCN if the CLOCK protein is genetically

defective. Though the central circadian pacemaker is located in the SCN, all of these genes are expressed throughout the brain and in other organs where they function as peripheral clocks that respond to non–photic stimuli, and likely also in other processes unrelated to circadian rhythms [3, 4].

Influence of the molecular clock on mood–related neurotransmitter systems

The biological factors that underlie the relationship between circadian rhythms and mood disorders are still unknown, but probably could be related with the influence of the molecular clock on certain neurotransmitters and their receptors. Indeed some of the major neurotransmitters that have been implicated in mood regulation, including serotonin, norepinephrine and dopamine, have a circadian rhythm in their levels, release, and synthesis-related enzymes. There are also circadian rhythms in the expression and activity of several of the receptors that bind these neurotransmitters, suggesting that these entire circuits are under circadian control. It seems likely that disruptions in the normal rhythms in these circuits (either continuous or abrupt) could have major effects on mood and motivational states. How these circuits are controlled in a circadian manner is still uncertain. Some of this modulation seems to occur through connections between the SCN and other brain regions. For example, an indirect projection from the SCN to the locus coeruleus appears to regulate the circadian rhythm in noradrenergic neuronal activity. Furthermore, circadian gene expression outside of the SCN, in these specific regions, may contribute to their rhythmic activity. Circadian activity rhythms in rodents can be entrained to daytime methamphetamine injections, even in SCN lesioned animals. This treatment shifts the expression of the period genes in striatal regions typically associated with movement control in a manner that matches the shift in activity rhythms. This same shift in period gene expression does not occur in the SCN with methamphetamine treatment, thus there is a disconnect between the SCN, molecular rhythms in the striatum and locomotor activity rhythms. This suggests that the period gene expression and rhythms in striatal regions is important in producing rhythms in locomotor activity. Therefore, the circadian genes both in the SCN and in these specific circuits may be involved in regulating this rhythmic activity in neurotransmission. Future studies are needed to determine exactly how these rhythms in dopamine, serotonin and other neurotransmitters are involved in mood regulation [3].

SYNTHESIS OF MELATONIN

Melatonin is synthesized from tryptophan in a series of four enzymatic steps. First, tryptophan hydroxylase (TPH) converts tryptophan to 5–hydroxytryptophan, which is then converted to 5–hydroxytryptamine (serotonin) by aromatic amino acid decarboxylase. Serotonin is then converted to N–acetylserotonin by arylalkylamine N–acetyltransferase. N–acetylserotonin is converted to melatonin (N–acetyl–5–methoxytryptamine) by hydroxyindole–O–methyltransferase. The enzyme activity and mRNA encoding TPH and AANAT display circadian rhythms of expression, with highest levels occurring at night. Melatonin is a highly lipophilic molecule, and presumably diffuses out of the cells as soon as it is synthesized, into the neighboring cells and tissues [5].

Melatonin is synthesized by the pineal gland and its synthesis is under direct control of the central circadian pacemaker that is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus. Previous studies have shown that at night, norepinephrine (NE) is released from the sympathetic nerve endings and activates the adrenergic receptors located in the pineal gland, the activation of adrenergic receptors leads to the transcriptional activation of the arylalkylamine N-acetyltransferase (Aanat, the rate limiting enzyme of melatonin synthesis) gene via CRE (cyclic AMP response element) and thus to the activation of circadian melatonin synthesis. The adrenergic mechanisms also regulate circadian Period1 gene expression, further suggesting that the SCN via the adrenergic mechanism is responsible for circadian events in the pineal gland. In the recent years, the DNA microarray technique has been successfully used to study circadian gene expression in the SCN, liver, heart, kidney, and fibroblasts. The emerging evidence indicates that a certain number of genes (approximately 2–10%) in each tissue or organ are under circadian control [6].

Melatonin is released primarily by the pineal gland and can bind to the G-protein coupled receptors, MT₁ and MT₂. These receptors are expressed at high levels in the SCN, and upon stimulation, modulate SCN transmission and circadian activity. Melatonin is suppressed by light, participates in sleep, and varies seasonally in many mammals [3].

ROLE OF THE 5-HT_{5A} RECEPTORS

The 5-HT_{5A} receptor is enigmatic among 5-HT receptors since, although the human receptor was cloned in 1994, until recently, very little has been learned about the function of the receptor in native tissues. Findings from 5-HT_{5A} receptor mRNA localisation and immunolabelling studies have revealed widespread expression in the CNS, and have provided pointers to the potential functional role(s) of the receptor. The expression of the 5-HT_{5A} receptor in raphe nuclei and in higher brain areas, such as the cerebral cortex and hippocampus, suggests a potential autoreceptor function whilst localisation in the suprachiasmatic nucleus (SCN) suggests a role in circadian rhythm control [7].

CIRCADIAN RHYTHM AND SLEEP DISORDERS IN DEPRESSION

Circadian Dysregulation

Abnormal sleep is a core symptom of major depressive disorder, with sleep disruption seen at all stages in the sleep cycle. Symptoms include difficulty falling asleep, or staying asleep, as well as early-morning awakening. Hypersomnia is also described. Electroencephalography (EEG) abnormalities in depressed patients include prolonged sleep latency, decreased slow-wave sleep, and reduced rapid eye movement (REM) latency with disturbances in the relative time spent in both REM (increased) and non-REM sleep (decreased slow-wave sleep). Reduced REM latency probably is the best studied and most reproducible sleep-related EEG finding in depressed patients, and this abnormality is reversed by most antidepressants. Sleep deprivation, particularly if induced in the second half of the night, has a similar effect, although the

rapid, dramatic improvement in depressive symptoms is short lived. Changes in nocturnal body temperature and attenuation of the normal fluctuations in core body temperature during sleep further suggest a more generalized dysregulation of normal circadian rhythms in patients with depression. To date, however, none of these markers have proven to be specific to depression [8].

As described above tissue localisation studies and pharmacological studies suggest a potential role of the 5-HT_{5A} receptor in the control of circadian timing. Although further studies are required to substantiate this concept, these findings raise the preclusion that 5-HT_{5A} receptor-selective ligands might exhibit therapeutic action in circadian rhythm disorders. Furthermore, a number of experimental and clinical findings have provided evidence for a relationship between disturbances in circadian rhythms and sleep architecture, including rapid eye movement (REM) sleep [7].

As mentioned previously the circadian clock is responsible for controlling sleep patterns. Melatonin secretion from this region of the brain actually induces sleep. Depressed patients often experience a wide variety of sleep disorders. It could look surprising that there is a connection between disruptions of the circadian cycle and depressive disorders. Generally a decreased amount of deep sleep per night comes just before the onset of depression. Therefore a drastic change in sleep schedule caused by jet lag, or multiple shift changes may result in a disruption of circadian rhythm function. In these instances it is possible for the circadian clock to induce REM sleep 15 to 20 minutes earlier in the sleep cycle, resulting in decrease in the amount of deep sleep, and ultimately leading to the beginning stages of depression.

Circadian rhythm sleep disorders (CRSD) manifest as misalignment between the sleep period and the physical/social 24-h environmental cycle. The two most prevalent circadian rhythm sleep disorders are delayed sleep phase (common in adolescents) and advanced sleep phase (common in the elderly), situations in which the sleep period is displaced to a later or earlier time, respectively. It is important to keep these two disorders in mind, since they can be confused with insomnia and excessive sleepiness. However, there are nine possible diagnoses, and all nine are of clinical interest. Since light is the principal cue used in synchronizing the biological clock, blind individuals and night-shift/swing-shift workers are more prone to develop circadian rhythm sleep disorders. Martinez et al. review the new international classification of circadian rhythm sleep disorders [9].

Primary disorders:

- 1) Delayed sleep phase
- 2) Advanced sleep phase
- 3) Sleep-wake cycle irregular pattern
- 4) Non-24-h sleep-wake cycle

Secondary disorders

- 5) Jet lag
- 6) CRSD secondary to work at irregular hours
- 7) CRSD secondary to diseases
- 8) CRSD secondary to the use of drugs or medications

Other

- 9) Other CRSDs

A diagnosis of CRSD can be made under certain conditions. First, the disorder must be accompanied by insomnia, excessive sleepiness or both, with social/occupational impairment or jeopardizing other areas. Second, the pattern of the disorder should be persistent or recurrent. Finally, the cause should be either an alteration in the timing mechanism or the lack of synchronization between the endogenous circadian rhythm and exogenous factors that affect the hours or the duration of sleep [9].

In order to help prevent disruptions in the circadian sleep cycle it is important to maintain a regular sleep schedule, which includes retiring and waking at approximately the same time each day, and sleeping a consistent number of hours each night. This is especially important for people with morningness tendencies because their circadian cycles are less adaptable to changes in behavior.

Circadian rhythm and mood disorders

For many years it is considered that abnormalities in circadian rhythms may underlie the development of mood disorders such as bipolar disorder (BPD), major depression and seasonal affective disorder (SAD). Furthermore, some of the treatments that are currently employed to treat mood disorders are thought to act by shifting or “resetting” the circadian clock, including total sleep deprivation (TSD) and bright light therapy. There is also reason to suspect that many of the mood stabilizers and antidepressants used to treat these disorders may exhibit at least some of their therapeutic efficacy by affecting the circadian clock. Recent genetic, molecular and behavioral studies implicate individual genes that make up the clock in mood regulation. As well, important functions of these genes in brain regions and neurotransmitter systems associated with mood regulation are becoming apparent. Current evidence about the linkage between circadian rhythms and mood disorders, underlying biological factors of these relationships is presented in the review by McClung and colleagues [3].

The circadian rhythms act like a multifunctional timer to adjust the homeostatic brain system, including sleep and wakefulness, locomotor activity, to approximately 24-h cycle, and allow organisms to adapt to environmental changes. Different paradigms can be used to explain the disruptions of the circadian rhythms, including chronic constant light exposure (CCL), phase shifting of the light–dark cycle, bilateral lesions of the master clock in the suprachiasmatic nucleus and clock gene mutant, etc. Among these paradigms, CCL is a simple, chronic way to influence circadian rhythms which may occur during shift work, hospital intensive care units or future space travel. Furthermore, evidence suggests that disruption of biological rhythms increases plasma corticosterone levels, and evokes stress. Stress is defined as adaptive syndromes in response to negative life-events and tactically indicated by plasma levels of glucocorticoids [1].

SEASONAL AFFECTIVE DISORDER

In recent years psychiatrists have recognized the impact of seasonal changes on mood and behavior. Seasonal affective disorder (SAD) is a unipolar mood disorder in which patients are highly responsive to the total amount of light available in the environment [10]. SAD, characterized by recurring fall

and winter depressions (with remissions during spring and summer), affects approximately 5% of the population [11]. SAD is not recognized as a distinct disorder in ICD–10, but it is included in DSM–IV as recurrent mood disorder with seasonal pattern. Individuals who suffer from seasonal affective disorder show signs of depression during the fall and winter months when there are less hours of natural sunlight. Disturbances in mood are the main psychological component of seasonality [12]. Persons suffering from seasonal depression generally show an increase in appetite and hypersomnia, which oddly is opposite of the behavior normally associated with most other forms of depression. This behavior is consistent with research conducted on animals and may be related to basic survival instincts. The explanation behind this theory is that people like some animals may have a natural tendency towards increasing fat stores in the body during the winter, as well as sleeping more often in order to preserve energy levels. Several more recent studies suggest that sufferers of seasonal affective disorder display disturbances in their circadian cycles, as indicated by less consistent rhythm patterns. A common therapy used to treat seasonal affective disorder is light exposure therapy [10]. Though the effects of light exposure are not completely understood it has been shown that the presences of either natural or artificial light seems to work towards correcting circadian disturbances caused by seasonality.

Symptoms of seasonal depression

The characteristic feature is the recurrent episodes of depression with an onset in autumn or winter, and remission over the spring and summer months. Features shared with non-seasonal depression include:

- low mood (often worst in the morning)
- anhedonia
- low libido
- irritability
- impaired concentration.

Features more specific to SAD than non-seasonal depression include:

- hypersomnia (often with prominent daytime sleepiness and fatigue)
- chocolate/carbohydrate craving
- weight gain.

These symptoms have given rise to analogies with hibernation and may have been advantageous at an earlier stage of man’s development [13].

The pathophysiology of SAD is not fully understood, although it is assumed to be associated with altered circadian rhythms. Basic circadian rhythms are regulated by several endogenous or exogenous pacemakers. The major endogenous pacemaker is probably located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus. One of the major exogenous pacemakers is the light–dark cycle, in which different durations of light or dark hours affect the timing of sleep induction, hormone secretion, and many other biological rhythms. In healthy, euthymic subjects, the ratio of light to dark hours triggers the SCN to induce certain activities, including sleep, hormone secretion, and the secretion of melatonin via stimulating the pineal gland. SAD is characterized, among other things, by a basic state of ‘phase-delay’ circadian rhythm.

This means that the same triggered activities (by the SCN) are induced at a later time in the day (24-hour clock) than in non SAD patients. Empirical data suggest that when a person is exposed to bright light during the light hours, the SCN is stimulated to induce its activities at an early time in the 24-hour cycle. This is termed 'phase-advance' circadian rhythm. If it is administered to a SAD patient, the 'phase-advance' is superimposed on a 'phasedelay' status, which may bring the system (e.g. the SCN) to an equilibrium, normalizing circadian rhythms, and at the same time ameliorating the depressive symptoms of SAD [14].

TREATING MOOD DISORDERS BY ALTERING THE CIRCADIAN CYCLE

Sleep deprivation therapy

Treatment with sleep deprivation may offer valuable clues to the mechanisms that underlie rapid treatment of depression. Sleep deprivation has been used to treat more than 1000 depressed patients worldwide in more than 60 studies and is consistently reported to produce rapid (within 24–48 h) reversal of depressive symptoms in approximately 40–60% of depressed patients [15]. Sleep deprivation protocols vary, but essentially, the depressed patient is kept awake all night (total sleep deprivation) or part of the night (partial sleep deprivation). By the next morning, approximately half of depressed patients experience a dramatic improvement in mood which continues throughout the day. Relapse is common following recovery sleep; however, recent studies suggest that the response can be prolonged with adjunctive treatments which include antidepressant medications and mood stabilizers (e.g. lithium) and chronobiological (e.g. light therapy, sleep phase advance) interventions. Even the most difficult to treat patients (treatment resistant) may respond to sleep deprivation [16].

Bright light therapy or dawn simulation

Bright light therapy is an effective treatment for some depressed patients. This circadian use of brightlight therapy for depression activates the SCN, inhibiting corticotrophin-releasing hormone release and suppressing hypothalamic–pituitary–adrenal activity [17]. Impairment in the normal mechanisms that 'turn off' hypothalamic–pituitary–adrenal activation can produce behavioural manifestations and neuro-vegetative responses similar to those seen in major depressive disorder including changes in sleep, appetite, concentration, motivation, pleasure seeking and psychomotor alterations [18].

Twenty three studies met inclusion criteria, and 20 provided sufficient data for meta-analysis. Compared to placebo, bright light treatment reduced the symptoms of seasonal affective disorder (eight RCTs; 360 people; effect size: 0,84, 95% CI 0,60 to 1,08; $p < 0,0001$) and non-seasonal depression (three RCTs; 127 people; effect size: 0,53, 95% CI 0,18 to 0,89; $p < 0,003$). Remission of seasonal affective disorder was almost three times more likely after bright light therapy than with placebo (four RCTs; OR 2,9, 95% CI 1,6 to 5,4). Dawn simulation also improved the symptoms of seasonal affective disorder (five RCTs; 133 people; effect size: 0,73, 95% CI 0,37 to 1,08, $p < 0,0001$). No additional benefit was found for bright light therapy in conjunction with drug therapy in non-

seasonal depression (five RCTs; 135 people; effect size: 20,01, 95% CI 20,36 to +0,34, $p > 0,95$) [19]. As also showed by Lee, Chan and colleagues in their study, phototherapy (bright light therapy or dawn simulation) is an effective treatment for seasonal affective disorder. Although bright light therapy reduces the symptoms of non-seasonal depression, it does not provide additional benefits when used as an adjunct to drug therapy. 39 studies met the selection criteria. Studies were grouped according to timing of treatment and the intensity of light used: strong light (≥ 6000 lux), medium light (1700–3500 lux), and dim light (≤ 600 lux). The fixed effects model was used to combine the results in metaanalysis. In the morning, strong light was more effective than medium or dim light ($p < 0,05$) and medium light was more effective than dim light ($p < 0,05$) for reducing depressive symptoms measured with the HDRS. In people with seasonal affective disorder, a dose response relation exists between the intensity of light and reduction in typical depressive symptoms. No dose response relation exists for atypical symptoms [20].

Pharmacological treatments

Mood stabilizers like lithium and valproate are commonly used for treatment of bipolar patients. Interestingly, both of these drugs have been repeatedly shown to alter the circadian period, leading to a long period in *Drosophila*, nonhuman primates, rodents and humans. This effect on circadian rhythms could involve the inhibition of GSK3 β which modifies multiple members of the molecular clock. It is thought that this action of lithium on the circadian clock is important in its therapeutic efficacy. Lithium is able to slow the abnormally fast circadian rhythms found in many bipolar patients. Furthermore, patients that have a shift in rhythms respond positively to lithium treatment in terms of mood stabilization, whereas those few bipolar patients that begin with an abnormally slow clock do not respond to lithium treatment. Furthermore, lithium treatment is able sustain and enhance the phase-shifting and mood-altering effects of TSD. Similar to morning bright light therapy, the antidepressant, fluoxetine, also affects circadian output by producing a phase advance in the firing of SCN neurons in rat slice culture. Indeed, serotonin neurons from the midbrain raphe nuclei innervate the SCN, and local applications of 5-HT or 5-HT_{1A} and 7 receptor agonists to the SCN will also produce a phase advance in circadian activity. Thus antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) class may also exert some of their effects on depression through modulation of the circadian clock. Interestingly, SSRI and mood stabilizers can have opposing therapeutic actions in bipolar patients. This could be linked to their opposing actions on rhythms since SSRI cause a phase advance in rhythms while lithium can cause a phase delay.

Recently, agomelatine, a potent agonist of the melatonin receptors and an antagonist at the serotonin 5-HT_{2C} receptor has proven to be highly effective in animal models of depression, and in several on-going clinical trials involving patients with MDD. Agomelatine also seems to produce fewer adverse side effects than some of the other antidepressant medications, and it alleviates many of the sleep problems associated with depression that are typically exacerbated by SSRI treatment,

making it a potentially valuable new treatment for depression. As expected by its pharmacologic profile, agomelatine has been shown to resynchronize circadian rhythms in body temperature, cortisol and other hormones in animal models and in humans, which may underlie some of its therapeutic effects. Interestingly, agomelatine is much more effective than melatonin in reversing depression-like behavioral responses in animal models, suggesting that the therapeutic actions of agomelatine are not exclusively due to its actions at the melatonin receptors. However, the kinetics of agomelatine, and actions at the melatonin receptors, may differ greatly from those of melatonin, so this action may still underlie at least part of its efficacy as an antidepressant. Though the latency to action is similar between agomelatine and the SSRIs, agomelatine seems to have no effect on central serotonin transmission or

the density and function of 5-HT_{1A} receptors. However, its actions at the 5-HT_{2C} receptors enhances mesolimbic dopaminergic and noradrenergic transmission, an effect also seen with SSRIs. Furthermore, chronic, but not acute, treatment with agomelatine also induces neurogenesis in the hippocampus similar to other antidepressants. Interestingly, specific antagonists at the 5-HT_{2C} receptor have potent anxiolytic-like activity in animal models, but they seem to have no effect in models of depression. Therefore, the therapeutic actions of agomelatine in the treatment of depression are still uncertain and may involve both the 5-HT_{2C} and melatonin receptors [3].

The current review reveals obvious connection between circadian rhythms and mood disorders. Efficiency of drugs used for treatment of mood disorders partially or essentially depends on their effect on human circadian rhythms.

REFERENCES:

1. Ma W.P., Cao J., Tian M., Cui M.H., Han H.L., Yang Y.X., Xu L. Exposure to chronic constant light impairs spatial memory and influences long-term depression in rats // *Neuroscience Research*. – 2007, vol. 59, p. 224–230.
2. Despopoulos A. *Color Atlas of Physiology* // Thieme. – 2003, p. 334.
3. McClung C.A. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2007, vol. 114, p. 222–232.
4. Mignot E., Takahashi J.S. A Circadian Sleep Disorder Reveals a Complex Clock // *Cell*. – 2007, vol. 128, p. 23.
5. Wiechmann A.F., Summers J.A. Circadian rhythms in the eye: The physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2008, vol. 27, p. 137–160.
6. Fukuhara C., Tosini G. Analysis of daily and circadian gene expression in the rat pineal gland // *Neuroscience Research*. – 2008, vol. 60, p. 192–198.
7. Ramage A.G., Thomas D.R. 5-HT_{1A} receptors as a therapeutic target // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2006, vol. 111, p. 707–714.
8. Panksepp J. *Textbook of biological psychiatry* A John Wiley & Sons, INC. – 2004, p. 202–204.
9. Martinez D., Sfreddo Lenz M.C., Menna-Barreto L. Diagnosis of circadian rhythm sleep disorders // *J Bras Pneumol*. – 2008, vol. 34(3), p. 173–180.
10. Rudorfer M.V., Skwerer R.G., Rosenthal N.E. Biogenic amines in Seasonal Affective Disorder: effects of light therapy // *Psychiatry Research*. – 1993, vol. 46, p. 19–28.
11. Wehr T.A. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective Disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2001, vol. 58, p. 1108–1114.
12. Ennis E., McConville C. Stable characteristics of mood and seasonality // *Personality and Individual Differences*. – 2004, vol. 36, p. 1305–1315.
13. Eagles J.M. Light therapy and seasonal affective disorder // *Psychiatry*, Elsevier Ltd. – 2006, vol. 5:6, p. 199–202.
14. Shiloh R., Stryjer R., Weizman A., Nutt D. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*, Second Edition, Taylor & Francis. – 2006, p. 158.
15. 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, vol. 147, p. 14–21.
16. Benedetti F. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates // *J Clin Psychiatry*. – 2005, vol. 66, p. 1535–1540.
17. Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus // *Brain Res Rev*. – 2007, vol. 57, p. 531–553.
18. McEwen B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders // *Ann NY Acad Sci*. – 2004, vol. 1032, p. 1–7.
19. Golden R.N., Gaynes B.N., Ekstrom R.D. Review: light therapy is an effective treatment for seasonal affective disorder. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence // *Am J Psychiatry*. – 2005, vol. 162, p. 656–662.
20. Lee T.M., Chan C.C. Dose–response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a metaanalysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 1999, vol. 99:3, p. 15–23.

Gauta: 2008 05 22
Priimta spaudai: 2008 06 02

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) biologinių žymenų tyrimo darbo grupės sutarimo dokumentas (išvados): biologiniai depresijos žymenys

Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression

Rainald MÖSSNER¹, Olya MIKOVA², Eleni KOUTSILIERI¹, Mohamed SAOUD^{3,4},
Ann-Christine EHLIS¹, Norbert MÜLLER⁵, Andreas J. FALLGATTER¹, Peter RIEDERER¹

¹Viurcburgo Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Viurcburgas, Vokietija

²Sofijos medicinos universiteto Psichiatrijos departamentas, Sofija, Bulgarija

³Liono universitetas, Lionas, Prancūzija

⁴Vinatier universiteto Psichiatrijos departamentas, Vinatier, Bron, Prancūzija

⁵Miuncheno Liudviko Maksimiliano universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

SANTRAUKA

Depresijos biologinių žymenų suradimas gali padėti suprasti depresijos priežastis. Mes įvertinome šiuo metu prieinamus depresijos biologinius žymenis ir jų patikimumą nustatant didžiosios depresijos diagnozę. Ypač didelį dėmesį skyrėme neurotrofiniams veiksniams, serotoninerginiams, biocheminiams, imunologiniams žymenims, neurovizualiniams tyrimo metodams, neurofiziologiniams pakitimams ir neuropsichologiniams žymenims. Mes aprašėme svarbiausius didžiosios depresijos biologinius žymenis. Tai – sumažėjęs trombocitų imipramino sujungimas, 5-HT_{1A} receptorių ekspresijos sumažėjimas, tirpaus interleukino-2 receptorių ir interleukino-6 kiekio serume padidėjimas, smegenų neurotrofinio faktoriaus kiekio sumažėjimas serume, hipocholesterolemija, maža folatų koncentracija kraujyje ir deksametazono supresijos testo metu pastebima sumažėjusi deksametazono supresija. Tačiau nė vienas iš šių žymenų nėra pakankamai specifiskas nustatant didžiosios depresijos diagnozę. Taigi, nors naujose diagnostikos vadovuose (DSM-V ir TLK-11) yra svarstoma, ar biologinius žymenis įtraukti į diagnostikos kriterijus, šiuo metu tam tinkamų biologinių žymenų nėra žinoma.

Žemiau pateikiama Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, WFSBP) biologinių depresijos žymenų tyrimo darbo grupės susitarimo dokumento (išvadų) santrauka.

SUMMARY

Biological markers for depression are of great interest to aid in elucidating the causes of major depression. We assess currently available biological markers to query their validity for aiding in the diagnosis of major depression. We specifically focus on neurotrophic factors, serotonergic markers, biochemical markers, immunological markers, neuroimaging, neurophysiological findings, and neuropsychological markers. We delineate the most robust biological markers of major depression. These include decreased platelet imipramine binding, decreased 5-HT_{1A} receptor expression, increase of soluble interleukin-2 receptor and interleukin-6 in serum, decreased brain-derived neurotrophic factor in serum, hypocholesterolemia, low blood folate levels, and impaired suppression of the dexamethasone suppression test. To date, however, none of these markers are sufficiently specific to contribute to the diagnosis of major depression. Thus, with regard to new diagnostic manuals such as DSM-V and ICD-11 which are currently assessing whether biological markers may be included in diagnostic criteria, no biological markers for major depression are currently available for inclusion in the diagnostic criteria.

IVADAS

Depresija yra heterogeninė liga, diagnozuojama pagal ligos simptomus, o ne pagal laboratorinių testų duomenis. Biologinių žymenų ieškojimas yra iš dalies reikalingas depresijos diagnostikai objektyvizuoti.

Kita problema – tai uždelstas gydymas – antidepresinis poveikis pradėjus gydyti antidepresantais. Nors antidepresantai gydymo tikslu vartojami daugiau kaip 40 m., tačiau net

naujausi suveikia ne greičiau kaip per 14 d., per kurias pacientui lieka depresija, jis gali nusižudyti. Biologiniai žymenys galėtų parodyti ankstyvą sveikimą paskyrus vaistų (po pirmų dienų ar net valandų). Biologinių žymenų suradimas gali padėti geriau suprasti depresijos kilmę, o tai leistų sukurti veiksmingesnius vaistus.

Šiuo metu psichiatrai, atsižvelgdami į konkrečiam pacientui pasireiškiančios depresijos ypatumus, gali parinkti jam

Adresas korespondencijai: Prof. Dr. Peter Riederer, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Würzburg, Fuchsleinstr. 15, D-97080 Würzburg, Germany. Tel: 49 931 201 77210. Fax: 49 931 201 77220. E-mail: peter.riederer@mail.uni-wuerzburg.de

tinkamiausią gydymą. Terminas „biologinis žymuo“ apibūdina biologinius pokyčius sergant depresija, kurie gali būti naudojami įvertinant depresijos pasireiškimą, jos sunkumą, parinkti reikalingus vaistus ar kitokią gydymą bei įvertinti ligos prognozę.

NERVŲ AUGIMO/NEUROTROFINIAI FAKTORIAI

Smegenyse, sudėtingiausiame žmogaus organizmo organe, yra 100 milijardų neuronų ir 10 kartų tiek glijos ląstelių. Kiekviena šių ląstelių turi tą pačią genetinę informaciją (genotipą), tačiau atlieka skirtingas funkcijas. Procesas, kai ląstelė tampa specializuota, vadinamas diferenciacija. Nors dauguma neuronų susiformuoja jau iki gimimo (neurogenezė), tačiau tuo jie dar nebaigia savo augimo ir specializacijos. Daugiau kaip pirmus 3 m. po gimimo vyksta svarbūs neuronų migracijos, aksodendritinės projekcijos, mielinizacijos, sinaptogenezės ir neurocheminės diferenciacijos procesai. Jei tuo metu kūdikis patiria stresą, dėl smegenyse susidariusios neurocheminių įvykių kaskados pakeičiama smegenų mikroaplinka, ir tai lemia pakitusią genų ekspresiją. Tai apima ne tik pirmus gyvenimo metus, bet ir prenatalinį bei gimimo periodus. Smegenys ypač jautrios trauminiais stresoriais kritinių periodų metu, kai į stresą reaguojančioje katecholamininėje sistemoje vyksta neurogenezė, migracija, sinaptogenezė ir neurocheminė diferenciacija. Ankstyvu gyvenimo periodu patirti stresai neabejotinai susiję su dažnesne psichiatriine patologija suaugus (Rutter, 1984). Yra tyrimų duomenų, kurie parodo esant ryšį tarp traumų vystymosi periodu ir ribinės asmenybės patologijos, depresinių sutrikimų (Kaufman, 1991), disociacinių sutrikimų ir kt. Gale ir Martin (2004) teigia, kad smegenų vystymosi sutrikimai embriono periodu padidina depresijos tikimybę.

Adaptacinis fiziologinis atsakas į realų ar įsivaizduojamą stresą apima neurofiziologines reakcijas smegenyse, autonominėje nervų sistemoje, pogumburio–hipofizės–antinksčių (angl. *hypothalamic–pituitary–adrenal*, HPA) ašyje. Normaliais atvejais neurofiziologinė aktyvacija (pvz., noradrenalino išsiskyrimas) kaip reakcija į stresą yra trumpa ir laikino pobūdžio. Jei stresogeniniai įvykiai yra intensyvūs, dažni ar besitęsiantys, įvyksta streso indukuota „sensitizacija“. Tai yra neurocheminiai streso atsako sistemoje dalyvaujančių sistemų (pvz., lot. *locus ceruleus* (melsvoji vieta) noradrenerginės sistemos) pakitimai, dėl kurių vėliau smegenys tampa jautresnės panašaus pobūdžio stresoriais. Labiausiai nukenčia CNS katecholaminų sistemos, t.y. smegenų kamieno ir tarpinių smegenų katecholaminai, atsakingi už afekto reguliaciją, nerimą, budrumą ir koncentraciją, impulsų kontrolę, miegą, išgąstį, autonominės nervų sistemos reguliaciją, atmintį ir pažintines funkcijas. Teigiama, kad streso indukuoti hipokampo pakitimai yra svarbiausi vystantis depresijai genetiškai jautriems individams. Be hipokampo, depresijos neuropatologijai svarbūs prefrontalinės smegenų žievės (angl. *prefrontal cortex*, PFC) pakitimai. Atliekant pomirtinius sirgusiųjų didžiaja depresija tyrimus, yra nustatomi 3 būdingi neuronų ir glijos histopatologiniai pakitimai: ląstelių žuvimas (subgenualinė PFC), ląstelių atrofija (dorsolateralinė PFC ir orbifrontalinė žievė) ir ląstelių skaičiaus padidėjimas (pogumburis, lot. *nucleus raphe dorsalis* (nugarinis siūlės branduolys)).

Neurotrofiniai faktoriai

Nervų sistemos vystymosi procesas yra palaikomas polipeptidinių hormonų, vadinamų neurotrofiniais faktoriais. Tai yra svarbios signalinės molekulės, skatinančios įvairių tipų neuronų populiacijų vystymąsi ir išlikimą, taip pat slopinančios ląstelių mirčių kaskadas. Kai kurie neurotrofiniai faktoriai, tokie kaip nervų augimo faktorius (angl. *nerve growth factor*, NGF), smegenų neurotrofinis faktorius (angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), glijos neurotrofinis faktorius (angl. *glial-derived neurotrophic factor*, GDNF) bei citokinai ir į insuliną panašus augimo faktorius-1 (angl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1), didina ląstelių išgyvenamumą ir taip kontroliuoja apoptozę. Estrogenai taip pat veikia kaip neurotrofinis faktorius. CREB (angl. *cAMP response element-binding protein*) – tai cAMP (ciklinį adenozinmonofosfatą) prijungiantis baltymas, kuris reguliuoja neuroplastiškumą, reaguodamas į įvairius aplinkos ir farmakologinius faktorius, taip pat ir į gydymą antidepressantais. CREB dalyvauja intraląstelinio signalo pernešimo kaskadose, ir tai gali būti susiję su depresijos simptomais (Newton ir kt., 2002). Jo aktyvumas gali būti vertinamas matuojant fosforilizacijos procesą. Yra duomenų, kad CREB fosforilizacijos padidėjimas gali būti atsako į gydymą antidepressantais molekulinis žymuo (Koch ir kt., 2002).

Labiausiai tyrinėjamas smegenų neurotrofinis faktorius (BDNF). Jo fiziologinė funkcija yra skatinti dendritų galūnių ataugimą ir stabilizuoti jungtis tarp neuronų. Jis skatina neuroplastiškumą ir dalyvauja atminties bei mokymosi procesuose. CREB ir BDNF sumažėjimas buvo nustatytas savižudžiams (Dwivedi ir kt., Yamada ir kt., 2003). Kelių tyrimų metu nustatyta neigiama koreliacija tarp BDNF ir HAM-D-17 (Hamiltono depresijos skalė (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17)) skalės balų. Gydant antidepressantais, BDNF didėjo tik tais atvejais, kai pacientų būklė gerėjo. Taigi tiek CREB, tiek BDNF gali būti atsako į gydymą antidepressantais žymuo. Savo ruožtu, veikdami šias medžiagas, antidepressantai didina smegenų ląstelių išgyvenamumą, neurogenezę ir neuroplastiškumą.

Yra žinoma apie genetiškai nulemtą BDNF polimorfizmą. BDNF geno pakitimai, kaip rodo tyrimai, susiję su bipolinio sutrikimo išsivystymo rizika. Tam tikras BDNF genetinis variantas lemia asmenybės neurotiškumą. Mažas BDNF kiekis sveikiems asmenims gali reikšti riziką susirgti nuotaikos sutrikimais.

SEROTONINERGINIAI DEPRESIJOS ŽYMENYS

Imipramino sujungimas

Vienas iš svarbiausių biologinių žymenų psichiatrijoje yra imipramino prisijungimas prie kraujo trombocitų. Imipraminas prisijungia prie trombocitų serotonino (5-HT) transporterių – tai yra serotoninerginė neuronų sistemos modelis. Depresijos metu imipramino prisijungimas prie trombocitų sumažėja, tai parodo sumažėjęs maksimalaus sugebėjimo prisijungti rodiklis (B_{max}). Šio rodiklio sumažėjimas rodo, kad sumažėja imipramino prisijungimas ir smegenų audinyje.

5-HT receptoriai

Kadangi serotoniną veikiančius vaistus veiksmingai gydo

depresiją, susidomėta serotonino (5-HT) receptoriais. Yra žinoma 17 jų tipų ir potipių, iš kurių labiausiai ištirtas 5-HT_{1A} receptorius, taip pat tiriami 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} receptoriai, nustatytas jų genetinis polimorfizmas ir jų aktyvumą koduojantys genai. Pvz., 1019G alelė, atsakinga už 5-HT_{1A} receptoriaus veiklą, daug dažniau randama didžiaja depresija sergantiems asmenims. 5-HT receptoriai tiriami smegenų žievėje, prefrontalinėje žievėje, hipokampo ir siulės (lot. *raphe*) srityse, pasinaudojant PET (pozitronų emisijos tomografija), taip pat atliekant *postmortem* tyrimus.

BIOCHEMINIAI ŽYMENYS

Lipidai

Yra duomenų, kad hipocholesterolemija susijusi su depresija ir savižudybėmis. Lipidų pakitimai veikia smegenų lipidinę aplinką ir moduliuoja neurotransmiterių veikimą bei neuronų baltymų funkciją. Cholesterolis taip pat yra substratas steroidiniams ir lytiniams hormonams. Nėra organizmo sistemos, kurios audiniams nereikėtų nepakeičiamų riebalų rūgščių. Didelė smegenų dalis (ypač nervų membranos) yra sudaryta iš riebalų rūgščių. Depresijos metu kraujyje dažnai būna sumažėjęs cholesterolio, geležies, kalio, albuminų kiekis bei padidėjęs trigliceridų kiekis. Žmonėms, kuriems yra mažai cholesterolio, Hamilton depresijos skalės balai daug aukštesni. Yra duomenų, kad žuvų taukai naudingi sergant įvairiomis galvos smegenų ligomis: Alzheimerio liga, dėmesio trūkumo hiperaktyvumo sutrikimu, autizmu, schizofrenija, pasireiškiant priešiškuumui, nerimui, esant ribinio tipo asmenybės sutrikimui bei bipoliniam sutrikimui. Spėjama, kad omega 6 ir omega 3 santykis turėtų būti 1:1. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu buvo stebėta, kaip trigliceridų kraujyje sumažinimas palengvina depresijos simptomus. Trigliceridemia kartu su depresija gali nulemti rezistenciją insulinui, kadangi saldaus maisto vartojimas padidina insulino išsiskyrimą, o tai pablogina būtinųjų riebalų rūgščių metabolizmo reguliavimą, neigiamai veikia prostaglandinų, citokinų, hormonų gamybą, membranų pralaidumą bei smegenų biochemiją (Glueck ir kt., 1993). Yra ir naujų duomenų, rodančių lipidų svarbą depresijos etiologijoje ir ją gydant.

Azotas

Azoto žymenys yra kraujo šlapalo azotas (angl. *blood urea nitrogen*, BUN), kreatininas ir šlapimo rūgštis. Azoto oksidas („linksminančios dujos“) gali padidinti azoto kiekį ir sukelti malonias emocijas, o aukštai kalnuose, kai yra žemas atmosferos slėgis ar pilnatis, sumažėja azoto kiekis ir gali pablogėti nuotauka ar paūmėti nuotaukos sutrikimai. Azoto susilaikymas priklauso ir nuo dietos, t.y. jį sumažina aukštos kokybės baltymų vartojimas kartu papildomai vartojant kreatino, amonio chlorido, glutamino, niacino. Nedidelės apimties tyrimų metu sergantiesiems depresija nustatomi skirtingi azoto oksido metabolitų lygio pakitimai (padidėjimas arba sumažėjimas).

Elektrolitai ir mikroelementai

Sergantiems somatinėmis ligomis žmonėms dažnai pasireiškia depresija, kai jų kalio kiekis sumažėja iki apatinės normos ribos. Per mažas cinko kiekis susijęs su gydymui rezistentiška depresija (Maes ir kt., 1997). Magnio trūkumas gali provokuoti įvairius psichiatrinius simptomus, nuo apatijos iki

psichozės. Pacientams, kuriems pasireiškia manija, palyginti su kontroline ir su pasveikusių nuo manijos pacientų grupe, plaukuose rastas labai padidėjęs vanadžio kiekis. Daugelio tyrimų metu nustatyta, kad nedidelės gyvsidabrio dozės per ilgą laiką gali sukelti neurologinius, atminties, elgesio, miego ir nuotaukos sutrikimus. Gyvsidabris, be to, kad susijungia su baltymais ir blokuoja keletą cheminių reakcijų, susijusių su neurotransmiterių gamyba, sumažina ir ličio kiekį. Litis apsaugo smegenis nuo glutamato ir kalcio pertekliaus.

Vitaminai: folio rūgštis

Folatai kaip kofaktoriai dalyvauja homocisteino (citotoksiškos aminorūgšties, kuri gali skatinti DNR sekų suirimą, oksidacinį stresą ir apoptozę) metilinimo procese. Gaunami su maistu folatai reikalingi normaliam nervų sistemos vystymuisi ir yra svarbūs reguliuojant neurogenezę bei užprogramuotą ląstelių mirtį. Nauji epidemiologiniai ir eksperimentiniai tyrimai folatų sumažėjimą sieja su homocisteino kiekio padidėjimu, o tai padidina Alzheimerio ir Parkinsono ligų bei insulto išsivystymo riziką. Gaunant su maistu nepakankamai folio rūgšties, didėja ir depresijos išsivystymo galimybė. Yra diskutuojama, ar mažas folio rūgšties kiekis kraujyje nesujęs su mažesniu serotonino kiekiu smegenyse, – kaip yra nustatoma atliekant tyrimus su žiurkėmis. Literatūroje yra duomenų, kad kai kurių depresija sergančių pacientų, kuriems nustatomas folatų trūkumas, būklė pagerėja jiems paskyrus folio rūgšties. Folatų trūkumas pasireiškia polineuropatija ir organiniais psichikos sutrikimais, taip pat ir organine depresija. Folio rūgšties kiekis yra matuojamas kraujo serume ir eritrocituose. Depresija sergantiems ir priklausomiems nuo alkoholio pacientams jis dažnai yra sumažėjęs, ypač kraujo serume. Sumažėjęs folio rūgšties kiekis yra susijęs su blogesniu atsaku į gydymą antidepresantais. Folio rūgšties paskyrimas yra paprastas būdas sustiprinti fluoksetino (o gal ir kitų antidepresantų) veiksmingumą.

Vitaminai B₆ ir B₁₂

Teoriškai vitamino B₆ sumažėjimas gali sukelti depresiją, kadangi šis vitaminas kaip kofaktoriai dalyvauja triptofano virtimo serotoninu metabolizmo kelyje. Mažas vitamino B₆ derivato piridoksalfosfato kiekis kraujo plazmoje susijęs su depresijos simptomais (Hvas ir kt., 2004). Tačiau neseniai atlikta sisteminė apžvalga nepatvirtino kliniškai reikšmingo vitamino B₆ veiksmingumo gydant depresiją (Williams ir kt., 2005).

Vitamino B₁₂ trūkumas gali sukelti depresiją dėl keleto biocheminių mechanizmų. Vitaminas B₁₂ ir kartu folio rūgšties trūkumas yra susijęs su įvairių ligų patogenezė, taip pat neurokognityvinės funkcijos pablogėjimu ir ateroskleroziniu pažeidimu. Vitamino B₁₂ trūkumas nustatomas gana dažnai, kadangi 20–50 proc. pagyvenusių asmenų pasireiškia atrofines gastritas, dėl kurio sumažėja vitamino B₁₂ absorbcija. Vitamino B₁₂ trūkumas susijęs ir su demencijos išsivystymu bei progresavimu. Manoma, kad reikia apsvarstyti, ar netikslinga papildomai profilaktiškai vartoti vitamino B₁₂ sveikiems pagyvenusiems asmenims (Wolters ir kt., 2004).

G–baltymai

G–baltymai yra pagrindinė grandis, reguliuojanti ląstelės atsaką ir perduodanti signalą nuo receptorių iki veikiančio bal-

tymo. Per kelerius paskutinius metus atlikti tyrimai rodo, kad depresija ir bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams keičiasi G–baltymo subvienetų kiekis ir aktyvumas. G–baltymo β (beta) 3 subvieneto C825T (t.y. geno) polimorfizmas susijęs su skirtinga nervinio signalo transdukcija ir jonų transporto aktyvumu. Daug dažniau T alelė nustatoma depresiškiems asmenims. Asmenims, turintiems 2 T aleles (TT), blogiau padėjo gydymas, ir tai nepriklausė nuo demografijos ir depresijos klinikos (Serretti ir kt., 2003). G–baltymo β 3 subvieneto C825T alelė yra depresijos prediktorius jauniems, sveikiems asmenims.

Pogumburio – hipofizės – antinksčių (adrenalino) ašis

Depresija sergantiems asmenims dažnai nustatoma kortizolio hipersekrecija, deksametazono supresijos testo (DST) metu neslopinamas deksametazonas bei sumažėjęs tiotropino atsakas į protireliną. Tačiau nė vienas iš šių testų negali būti diagnostinis ir tinkamas daugumai pacientų.

DST testas yra vienas iš patikimiausių neuroendokrininės funkcijos testų, parodančių pogumburio–hipofizės–antinksčių (HPA) sistemos išsiderinimą. Po sėkmingo gydymo antidepresantais išliekantis padidėjęs HPA sistemos aktyvumas rodo padidėjusią pakartotinio depresijos epizodo išsivystymo riziką. HPA ašį veikia renino–angiotenzino sistema. Angiotenziną konvertuojančio baltymo (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) geno polimorfizmas lemia ACE koncentraciją kraujo plazmoje. Manoma, kad HPA sistemos aktyvumas sergant depresija atsiranda dėl didelės ACE koncentracijos stimuliuojamo poveikio HPA sistemai ir kartu dėl P substancijos sumažėjimo (Baghai ir kt., 2002).

Laisvo kortikotropiną atpalaiduojančio hormono (KAH) poveikį CNS reguliuoja KAH sujungiantis baltymas. Nustatyta, kad KAH susijungimo baltymą koduojantis genas yra vienas iš genų, padidinančių genetinį jautrumą didžiajai depresijai ir riziką depresijos pasikartojimams.

NEUROVIZUALINIAI ŽYMENYS

Pozitronų emisijos tomografijos (PET) būdu tiriami smegenų kraujotakos (angl. *cerebral blood flow*, CBF) ir gliukozės metabolizmo prefrontalinėje žievėje (angl. *prefrontal cortex*, PFC) pakitimai depresijos metu. Pakitimai apima limbinės srities–gumburo–žievės ir limbinės srities–žievės–dryžuotojo kūno (lot. *corpus striatum*)–blyškiojo kamuolio (lot. *globus pallidus*)–gumburo (lot. *thalamus*) ratus, taip pat migdolinį kūną, orbitinę ir medialinę prefrontalinę žievę. Sergantiems depresija nustatomas pilkosios medžiagos sumažėjimas orbitinėje ir medialinėje PFC ir hipokampo bei trečiojo skilvelio padidėjimas, palyginti su sveikais asmenimis. Jei sveikiems asmenims po fenfluramino (serotoniną atpalaiduojančios medžiagos) patekimo į organizmą padidėja gliukozės metabolizmas prefrontalinėje žievėje ir parietalinėje skiltyje (kaip rodo PET tyrimas), tai depresiškiems asmenims to nepastebima, kas patvirtina depresijos serotonino apykaitos sutrikimo hipotezę. Pacientams, kuriems pasikartoja depresijos epizodai, pastebimas hipokampo srities sumažėjimas. Kuo daugiau patirtų epizodų, tuo pakitimai didesni, be to, jie susiję ir su pablogėjusiu atminties testų atlikimu. Gydymas antidepresantais dažnai sumažina buvusius depresijos sukeltus pakitimus, taip pat ir organinius.

IMUNINIAI DIDŽIOSIOS DEPRESIJOS ŽYMENYS

Imuninės ląstelės

Jau anksčiau atlikti tyrimai parodė imuninių ląstelių – T–pagalbininkų (CD4⁺ ląstelių) padaugėjimą ir padidėjusį CD4⁺/CD8⁺ santykį sergantiems depresija. Taip pat pastebimas periferinių mononuklearinių ląstelių padidėjimas. Jautrus ląstelinio imuniteto žymuo yra neopterinas, kurio pagrindinis šaltinis yra monocitai/makrofagai. Jo kiekio padidėjimas nustatomas sergantiesiems depresija.

Interleukinas–6

Interleukinas–6 (IL–6) yra monocitų ir makrofagų produktas. Tai yra vienas iš dažniausiai tiriamų imuninių depresijos žymenų. Jo kiekis padidėja sergant depresija, bet taip pat didėja metams bėgant ir priklauso nuo tokių veiksnių, kaip rūkymas, lytis, neseniai persirgtos ligos ir vartoti medikamentai. IL–6 padidėjimas gali būti susijęs ir su psichologiniu stresu. Nėra abejonių, kad IL–6 dalyvauja HPA ašies moduliacijoje, taip pat yra duomenų, kad jo kiekis susijęs su serotonino kiekiu smegenyse.

Prostaglandinas E₂ (PGE₂) stimuliuoja IL–6. Taip sergantiesiems depresija cerebrospinaliniame skystyje, kraujo serume ir seilėse padidėja PGE₂, ir jis gali būti laikomas depresijos žymeniu.

Interleukinas–2

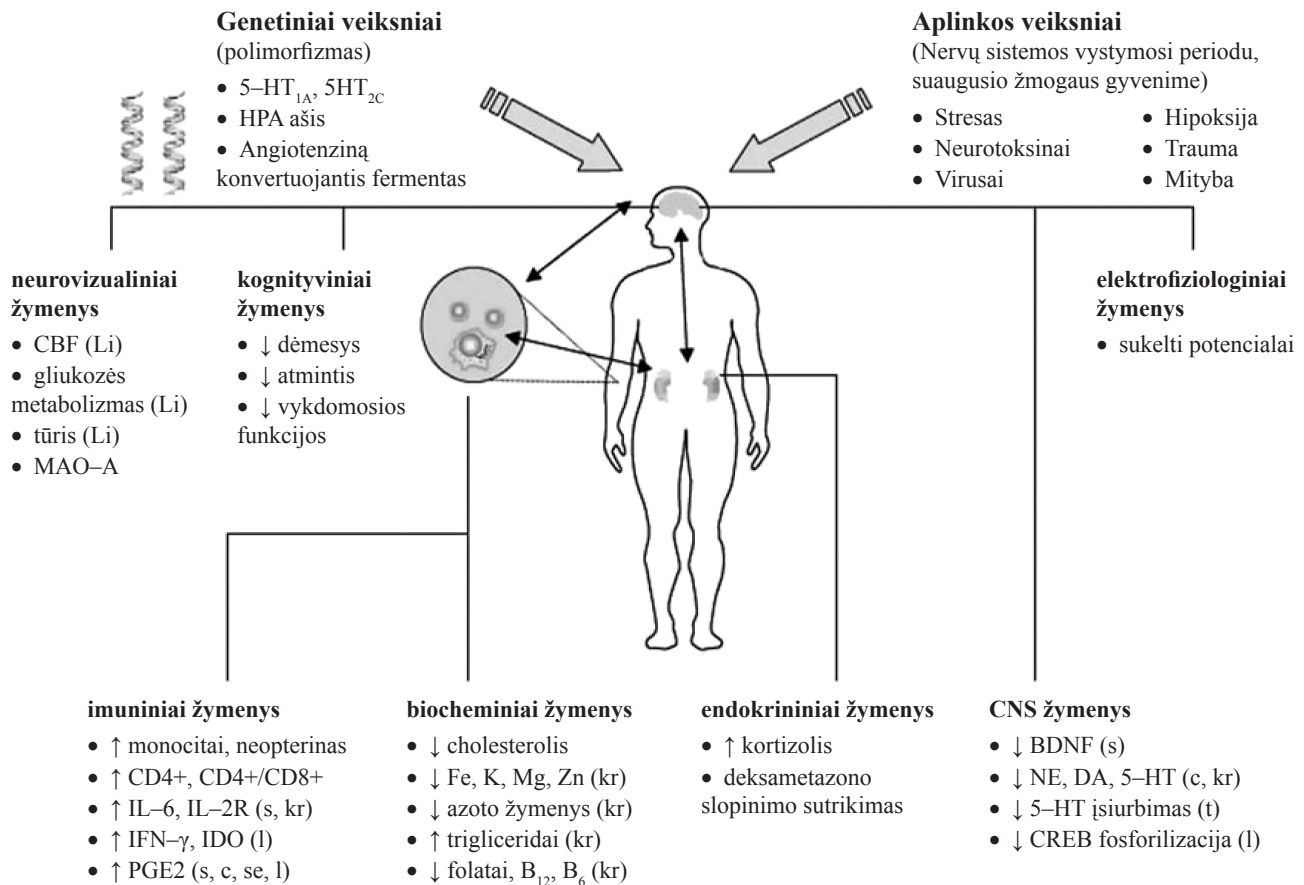
Sergant didžiąja depresija periferiniame kraujyje padidėja ir interleukino–2 (IL–2) kiekis, dėl to periferiniame kraujyje didėja jo tirpių receptorių (angl. *soluble receptor of IL–2*, sIL–2R), šis dydis ir matuojamas kaip imunologinis depresijos žymuo. Limfocitų gaminamas γ (gamma) interferonas (IFN– γ) yra tipiškas I tipo imuninio atsako žymuo.

Triptofano metabolizmas

Nepakeičiama aminorūgštis triptofanas yra dviejų skirtingų medžiagų apykaitos kelių prekursorius, vieno jų galutinis rezultatas yra serotoninas, kito – kinureninas. Baltymas, vadinamas indolamino 2,3–dioksigenaze (IDO), triptofaną metabolizuoja į kinureniną, kuris, veikiant fermentui kinurenino hidroksilazei, virsta kvinolino rūgštimi. Tiek IDO, tiek kinurenino hidroksilazė yra indukuojami IFN– γ . Depresija sergantiems pacientams pastebimas sumažėjęs triptofano kiekis plazmoje kartu su IFN– γ lygio padidėjimu.

NEUROFIZIOLOGINIAI PAKITIMAI

Fiziologinę ar patologinę smegenų funkcinę būklę gali parodyti elektrofiziologinis nuo įvykio priklausomų sukeltų potencialų (angl. *event-related potentials*, ERPs) matavimas, parodantis neuronų aktyvumą, susijusį su skirtingais emociniais ir kognityviniais procesais. Tiriamasis stimuliuojamas įvairiais stimulais, tuo tarpu jam užrašoma EEG (elektroencefalograma). Labiausiai paplitęs yra P300 sukeltas potencialas, o tyrimų metu paprastai naudojamas garsinis stimulus. Tam tikro pobūdžio kreivė (jos amplitudės mažėjimas garsėjant tonams) yra būdinga sumažėjusiai serotonino neurotransmisijai. Be to, tam tikri žymenys parodo ankstyvą atsaką gydant antidepresantais ir galėtų būti terapinio poveikio prediktoriais.



Pav. Biologiniai depresijos žymenys

Tiek aplinkos, tiek genetiniai veiksniai vystantis nervų sistemai ir vėliau gyvenime veikia nervų sistemos plastiškumą bei moduliuoja imunines ir endokrinines kaskadas, kurios dalyvauja depresijos patofiziologijoje. Nervų, imuninė ir endokrininė sistema turi grįžtamojo ryšio reguliaciją ir yra susijusios tarpusavyje. Pvz., kortizolio padidėjimas gali aktyvuoti monocitus; dėl to padidėja uždegimo citokinai, o tai sukelia 5-HT sumažėjimą, nes, padidėjus neurotoksinų kinurenino bei kvinolino rūgšties kiekiui, triptofanas labiau dalyvauja IDO metabolizme. Šie reguliacijos pakitimai gali būti išmatuoti ir naudojami įvertinti depresijos buvimą, sunkumą, prognozę ir parenkant gydymo būdą.

Li – limbinės sritys; ↑ – padidėja; ↓ – sumažėja; s – serumas; c – CSF; se – seilės; l – limfocitai; kr – kraujas; t – trombocitai. Kitos santrumpos – žr. tekstą.

KOGNITYVINIS DEFICITAS SERGANT DIDŽIAJA DEPRESIJA

Sergant didžiąja depresija pablogėja dėmesys, atmintis ir vykdomosios funkcijos. Ypač pablogėja pacientų sugebėjimas išlaikyti dėmesį atliekant pastangų reikalaujančias protines užduotis, t.y. užduotis, reikalaujančias selektyvaus ir nepertraukiamo dėmesio. Taip pat iš dalies sutrinka verbalinis išmokymas ir epizodinė atmintis, tačiau išlieka nepakitusi implicitinė (procedūrinė) atmintis. Manoma, kad kognityviniai pakitimai iš dalies susiję su gydymu antidepressantais. Yra duomenų, kad atminties sutrikimai gali likti ir po depresijos epizodo, pacientui jau esant eutiminės būklės. Kognityviniai sutrikimai ryškesni bipolinio sutrikimo depresijos epizodo metu, palyginti su unipoline depresija, taip pat kai depresijos epizodas yra ūminis, sunkus, su psichozės ar melancholijos simptomais ir kai pacientas yra vyresnio amžiaus. Jei jaunas

žmogus serga lengva ar vidutinio sunkumo depresija, kognityvinių sutrikimų galima ir nerasti.

APIBENDRINIMAS

Svarbiausi didžiosios depresijos biologiniai žymenys yra (pav.):

- sumažėjęs imipramino sujungimas trombocituose (5-HTT ekspresija),
- sumažėjusi 5-HT_{1A} receptorių ekspresija,
- sIL-2R ir IL-6 padidėjimas serume,
- hipocholesterolemija,
- folatų koncentracijos kraujyje sumažėjimas,
- kortizolio hipersekrecija; jis neslopinamas deksametazono supresijos testo metu.

Parengė gyd. Zita Alseikienė
Medicinos centras „Neuromeda“

LITERATŪRA:

1. Mossner R., Mikova O., Koutsilieri E. et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression // World Journal of Biological Psychiatry. – 2007, vol. 8 (3), p. 141–174.

A.Deksnytės daktaro disertacija „Delyro įtaka pagyvenusių žmonių išgyvenamumui“



Aušra DEKSNYTĖ yra gimusi Vilniuje, baigusi Vilniaus Užupio mokyklą ir Vilniaus universiteto (VU) Medicinos fakultetą, įsigijo medicinos gydytojos kvalifikaciją. 1995–2001 m. ji dirbo Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje Somatopsichiatrijos skyriuje gydytoja psichiatre, o 2001–2005 m. – šio skyriaus vedėja. Nuo 1999 m. gyd. A.Deksnytė dirbo VU ligoninės Santariškių klinikose gydytoja konsultante, o nuo 2005 m. dirba gydytoja psichiatre naujai įkurtame šios ligoninės Psichiatrijos skyriuje. Nuo 2007 m. ji taip pat dirba VU Psichiatrijos klinikoje lektore. A.Deksnytė 2007 11 15 VU Psichiatrijos klinikoje apgynė daktaro disertaciją tema „Delyro įtaka pagyvenusių žmonių išgyvenamumui“.

A.Deksnytė visada domėjosi sergančiųjų somatinėmis ligomis psichikos sutrikimais ir psichosomatikos temomis. 1996 m. stažavosi Vokietijoje, Kylio mieste, Christian–Albrecht universiteto Psichosomatikos klinikoje.

ĮVADAS

Delyras yra vienas iš nedaugelio psichikos sutrikimų, peržengiančių psichiatrijos ribas ir daug dažniau pasitaikančių gydant somatines ligas nei psichiatrijos praktikoje. Todėl daugelis delyro tyrimų buvo atlikta somatinio profilio ligų gydymo įstaigose. Tačiau psichiatrijos įstaigoje paprastai gydomi ligoniai, kuriems pasireiškia sunkesnis delyras, kurio nepavyko pagydyti somatinio profilio ligoninėje ar namuose. Būtent šios populiacijos delyro fenomenologija yra nagrinėta mažai, o perspektyviųjų delyro įtakos išgyvenamumui tyrimų apskritai nėra atlikta.

DARBO TIKSLAS

Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti, kokią įtaką delyras turi pagyvenusių psichiatrijos ligoninės pacientų išgyvenamumui per 1, 1,5 ir 2 m. po hospitalizacijos, taip pat atlikti delyro fenomenologijos tyrimą ir įvertinti, kaip atskiri delyro ypatumai veikia išgyvenamumą.

METODIKA

Perspektyvusis kohortos stebėjimo tyrimas buvo atliktas 30-ies vietų Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės Somatopsichiatrijos skyriuje. Tyrime (nuo 2003 10 01 iki 2005 04 18) dalyvavo abiejų lyčių 65 m. amžiaus ir vyresni pirmą kartą hospitalizuoti pacientai. 103 pacientai pateko į delyro grupę, 45 pacientams nebuvo delyro, tačiau jiems buvo kitų (be sąmonės sutrikimo) psichikos sutrikimų, 12 pacientų sudarė abejotino delyro grupę.

Somatinei būklei įvertinti buvo naudotas Charlson gretutinių ligų indeksas (toliau – Charlson CI), Ūminės fiziologijos poskalis, paimtas iš APACHE II (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*). Delyro diagnozės buvo nustatytos remiantis DSM–IV klasifikacijos moksliniu variantu. Kitos, gretutinių psichikos sutrikimų diagnozės nustatytos remiantis TLK–10 klasifikacijos moksliniu variantu. Pažintinės funkcijos vertintos atliekant Protinės būklės mini tyrimą (angl. *Mini Mental State Examination*, MMSE). Delyro fenomenologijai tirti ir jo sunkumui įvertinti buvo naudojama Delyro įvertinimo skalė, revizuota 1998 m. (angl. *Delirium Rating Scale–Revised–1998*, DRS–R–98).

Duomenys buvo analizuojami naudojantis statistinių programų paketu SPSS–11. Išgyvenamumas nustatytas taikant Cox vienamatę ir daugiamatę regresinę analizę.

DARBO REZULTATAI

Delyro grupėje kliesių simptomatika užregistruota tik 22,3 proc. tirtųjų, tuo tarpu tarp demencija ir nedelyru sergančiųjų ji

pasitaikė dvigubai dažniau. Kliesių simptomatika delyro metu daug dažniau reikėsi pacientams, kuriems buvo kliesių iki sergant delyru. Apskritai psichozės simptomai (kliesiai ir halucinacijos) užregistruoti tik 51,5 proc. tirtųjų pacientų, ir jų buvimas siejosi su geresne tiriamųjų fizine ir psichikos būsenomis.

Delyras buvo tirtos populiacijos mirštamumo per 1, 1,5 ir 2 m. po hospitalizacijos prognostinis veiksnys – atitinkamai HR (santykinė rizika) 2,44 (95 proc. PI (pasikliautinis intervalas) 1,02–5,81), $p=0,044$; HR 2,28 (95 proc. PI 1,00–5,19), $p=0,049$, HR 2,03 (95 proc. PI 1,02–4,07), $p=0,045$. Reikšmingiausias prognostinis mirties po išsirašymo veiksnys buvo amžius, kuris nekintamas liko visais atvejais. Charlson CI buvo vienintelis veiksnys, kuris neprognozavo mirštamumo per metus, tačiau jo vertė sustiprėjo stebėjimo periodui tęsiantis ilgiau nei metus. Psichiatriniai veiksniai (depresija, demencija, kliesiai, piktnaudžiavimas alkoholiu) prarado savo prognostinę vertę, tačiau pastebėta tendencija, kad depresija turėjo teigiamą įtaką tirtos populiacijos išgyvenamumui. Delyro grupės pacientų išgyvenamumui delyro sunkumas įtakos neturėjo.

IŠVADOS

- Delyras gali būti laikomas pagyvenusių žmonių artėjančios mirties (mirimo proceso) požymiu, nes:
 - hospitalizacijos metu mirė 13,6 proc. ($n=14$) delyro grupės pacientų, o iš kontrolinės grupės niekas nemirė;
 - delyras yra pagyvenusių žmonių mirties per 1, 1,5 ir 2 m. prognostinis veiksnys.
- Mirties laikas nepriklauso nuo delyro ypatumų:
 - demencija neturėjo didesnės įtakos išgyvenamumui per 1, 1,5 ir 2 m.;
 - išgyvenamumas nepriklausė nuo delyro sunkumo.
- Delyras dažniau ištiko demencija sergančius, anksčiau piktnaudžiavusius alkoholiu asmenis, tačiau jis rečiau ištiko tuos, kuriems anksčiau pasireiškė kliesiai, ir sirgusius depresija.
- Delyro fenomenologijos tyrimo rezultatai iš dalies patvirtina hipotezę, kad kuo geresnė tiriamojo fizinė būseną ir kognityvinės funkcijos, tuo dažniau pasireiškia psichozės simptomai delyro metu – pacientų, kuriems buvo psichozės simptomų, fizinės ir psichikos būsenos arba nesiskyrė, arba buvo geresnės už pacientų, kuriems šių simptomų nebuvo.
- Sutrikus kognityvinėms funkcijoms jaunesniems žmonėms, laikotarpis iki mirties buvo ilgesnis nei tais atvejais, kai kognityvinės funkcijos sutrikdavo vyresniems žmonėms.
- Delyro metu nustatyti kliesiai dažniau buvo prieš delyrą buvusios psichopatologijos tąsa, bet ne savarankiškas delyro simptomas.

Žurnale „Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija“ skelbiami originalūs moksliniai, apžvalginiai ir gydytojams praktikams skirti straipsniai apie naujausius psichikos ligų etiopatogenezės, klinikos, diagnostikos, gydymo ir profilaktikos bei psichofarmakologijos laimėjimus. Žurnale 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 arba anglų kalba, atitinkamai pateikiama angliška arba lietuviška santrauka. Rankraščio apimtis (su lentelemis, piešiniais, nuotraukomis ir kt.) neturėtų būti didesnė nei 25 000 spaudos ženklų be tarpų, santrauka – ne mažiau nei 600 spaudos ženklų be tarpų, o literatūros sąrašas – ne daugiau nei 50 cituojamos literatūros šaltinių. Rankraščiai pateikiami tik elektroniniu būdu (el. paštu) MS Word formatu.

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

Mokslinio straipsnio struktūra:

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

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

Lentelės ir iliustracijos

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

Sutrumpinimai

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

Literatūra

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

Literatūros šaltinių pateikimo pavyzdžiai:

Straipsnis:

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

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

Knyga:

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

Straipsnių rinkinys:

3. Hegman M.R., Schiffer C.A. Platelet transfusion to patients recei-

ving chemotherapy. In: Rosse E.C., Simon T.L., Moss G.S., Gould S.A. (eds.). *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. – Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, p. 263–273.

Straipsnių rankraščiai pateikiami el. paštu: solveiga@medicine.lt

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Requirements for Papers

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

The Structure of the Paper

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

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

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

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

The Title Page

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

Tables and Illustrations

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

Abbreviations

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

References

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

Examples of the References:

The article:

If there are more than 5 authors, there must be indicated only first three, followed by *et al.*: Barr W.B., Ashtari M., Bilder R.M. et al. Brain morphometric comparison of first episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy // *Br. J. Psychiatry*. – 1997, vol. 170, p. 515–519.

The book:

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

The Collection of Articles:

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

The Papers must be submitted to: solveiga@medicine.lt