

NAJPOGOSTEJŠA VPRAŠANJA O ZDRAVILIH ZA ZDRAVLJENJE MOTENJ RAZPOLOŽENJA

Rok Tavčar¹

POVZETEK

Zdravila, ki se uporabljajo pri motnjah razpoloženja, spadajo v različne skupine: antidepressive, stabilizatorje razpoloženja, uspavala in anksiolitike (pomirjevala). Zdravila so učinkovita, vendar niso vsemogočna. Zgolj zanašanje nanje ne prinese dobrih rezultatov. Različne javnosti so do njihove uporabe za zdravljenje duševnih motenj zelo kritične. Nekatere kritike so upravičene, nekatere pa niso. V prispevku avtor povzema najpogostejša vprašanja, povezana z zdravljenjem motenj razpoloženja z zdravili, in odgovarja z informacijami, ki izhajajo iz raziskav.

Ključne besede: motnje razpoloženja, antidepressivi, stabilizatorji razpoloženja, zdravljenje, zdravila

1 UVOD

Široko področje zdravljenja motenj razpoloženja z zdravili je v kratkem poglavju skoraj nemogoče obdelati v vseh podrobnostih.

V tabeli 1 so predstavljena vsa zdravila, ki se uporabljajo za posamezne motnje razpoloženja.

-
1. Doktor medicine, specialist psihiater, redni profesor;
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana;
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1000 Ljubljana
E-naslov: rok.tavcar@mf.uni-lj.si

Tabela 1: Zdravila za zdravljenje motenj razpoloženja

Skupina zdravil	Posamezna zdravila	Motnje razpoloženja, kjer se ta zdravila uporabljajo
antidepresivi	citalopram, escitalopram, paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin, vortiooksetin, moklobemid, mirtazapin, bupropion, agomelatin, trazodon	Včasih se uporabljajo pri akutni stresni motnji in prilagoditveni motnji, zdravilo izbora za prvo in ponovne epizode depresije.
stabilizatorji razpoloženja	litij, lamotrigin, valproat, karbamazepin, okskarbazepin, kvetiapin, risperidon, olanzapin	Bipolarno motnjo razpoloženja zdravimo z različnimi kombinacijami stabilizatorjev razpoloženja.
anksiolitiki (pomirjevala)	lorazepam, bromazepam, alprazolam, oksazepam	Včasih se uporabljajo pri akutni stresni motnji, prilagoditveni motnji, anksioznih motnjah, bipolarni motnji razpoloženja in depresiji.
hipnotiki (uspavala)	zolpidem, midazolam	Včasih se uporabljajo pri akutni stresni motnji, prilagoditveni motnji, anksioznih motnjah, bipolarni motnji razpoloženja in depresiji.

2 AKUTNA STRESNA MOTNJA IN PRILAGODITVENA MOTNJA

Najpogostejša vprašanja, povezana z zdravili, ki jih uporabljamo pri teh motnjah, so naslednja:

Zakaj mi je zdravnik predpisal antidepresiv, saj nimam depresije? Izgubil/-a sem službo. Zakaj sem sedaj dobil/-a zdravilo? Antidepresiv mi ne bo prinesel nove službe.

Motnje, povezane s stresom (akutna stresna motnja in prilagoditvena motnja), se lahko ustrezno obvladajo tudi brez zdravil. Včasih bo družinski zdravnik ali psihiater (če bo posameznik poiskal njegovo pomoč) predpisal kratkotrajno jemanje katerega od antidepresivov, uspaval ali anksiolitikov. Nobeno od navedenih zdravil ni registrirano za zdravljenje akutne stresne motnje in prilagoditvene motnje, a jih uporabljamo, če so ljudje zelo vznemirjeni in trpijo (Battaglia, 2005; Allen in sod., 2005).

Odgovori na vprašanja:

- Nekateri antidepresivi, npr. trazodon, delujejo pomirjujoče in izboljšajo uspanje, zato se predpisujejo ob hudi vznemirjenosti.

- Antidepresiv je varnejši od uspaval in pomirjeval.
- Pri težavah, povezanih s stresom, je jemanje antidepresiva kratkotrajno.
- Antidepresiv zmanjša vznemirjenost in izboljša spanje, tako da se posameznik lažje sooča s težavami, ki ga pestijo.

Ali lahko postanem odvisen/-na od pomirjeval in uspaval?

Da, pomirjevala in uspavala povzročajo zasvojenost, zato se predpisujejo za največ štiri tedne. Nizki odmerki antidepresiva so mnogo varnejši.

3 ANKSIOZNE MOTNJE

Najpogostejša vprašanja glede zdravil pri anksioznih motnjah so naslednja:

Ali je mogoče obvladati anksiozno motnjo brez zdravil? Katera zdravila se uporabljajo pri zdravljenju anksioznih motenj? Kako dolgo je treba jemati zdravila? Ali bom lahko kdaj brez zdravil? Ali lahko postanem odvisen/-na od pomirjeval, uspaval in antidepresivov?

Bandelow in sod. (2017) priporočajo zdravljenje z antidepresivi, med katerimi posebej izpostavljajo selektivne inhibitorje ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Opozarjajo, da je rutinska uporaba benzodiazepinov neustrezna.

Najučinkovitejše je kombinirano zdravljenje z zdravili in psihoterapijo (Tribaut, 2017).

Terapevtsko neodzivna anksiozna motnja je klinična kategorija, ki se šele uveljavlja in nima enotne definicije glede trajanja zdravljenja (od 4 tedne do 6 mesecev) in vrste zdravljenja (farmakoterapija in/ali psihoterapija) (Bokma in sod., 2019). To pomeni, da še nimamo definicije standardnega zdravljenja in s tem povezanega priporočljivega trajanja.

Možni odgovori na vprašanja:

- Pri zdravljenju anksioznih motenj uporabljamo antidepresive. Anksiolitiki niso priporočljivi.
- Trajanje zdravljenja z zdravili je odvisno od zmožnosti posameznika, da se nauči obvladovati tesnobo z drugimi metodami.
- Antidepresivi ne povzročajo odvisnosti. Poznamo pa odvisnost od pomirjeval in uspaval.

4 DEPRESIJA

Najpogostejša vprašanja o zdravljenju depresije z zdravili lahko strnemo v naslednje:

Ali je mogoče zdraviti depresijo brez zdravil? Kako izbrati pravi antidepresiv? Kako dolgo je treba jemati zdravila? Ali bom lahko kdaj brez zdravil? Kaj se zgodi, če zdravljenje z zdravili prekinem po dveh mesecih?

Poglejmo, kaj nam povedo raziskave. Depresijo zdravimo z antidepresivi, ki so velika skupina zdravil, ki se med seboj nekoliko razlikujejo glede na delovanje preko serotoninskega, noradrenalinskega in dopaminskega sistema (Montgomery, 2008; Morrissette in Stahl, 2014).

Cipriani in sod. (2018) so v metaanalizi 522 raziskav, ki je vključevala 21 različnih antidepresivov, ugotovili, da so antidepresivi učinkovitejši od placeba. Razlike med antidepresivi so se pokazale glede učinkovitosti in neželenih učinkov.

Nekateri antidepresivi delujejo pomirjujoče in se jemljejo zvečer, nekateri pa delujejo spodbujajoče in zmanjšujejo utrujenost, zato jih je treba vzeti zjutraj. Zdravljenje prve epizode depresije traja eno do dve leti (Faquih in sod., 2019).

Možni odgovori na vprašanja:

- Pri zdravljenju depresije uporabljamo antidepresive. Anksiolitiki, razen za krajši čas ob hudi tesnobi, niso priporočljivi.
- Izbor antidepresiva temelji tako na klinični sliki posameznikove depresije kot na morebitnih sočasno prisotnih drugih boleznih, prav tako pa tudi na prenosljivosti posameznega zdravila.
- Trajanje zdravljenja z zdravili je odvisno od števila epizod (ponovne epizode navadno zahtevajo daljše zdravljenje) in izraženosti simptomov.
- Antidepresivi ne povzročajo odvisnosti. Ob nagli prekinitvi jemanja nekaterih antidepresivov je možen pojav prekinitvenih (ne odtegnitvenih) simptomov, zato se navadno zdravila ukinjajo postopoma.

Kakšni so neželeni učinki antidepresivov?

Raziskave so glede varnosti uporabe antidepresivov enotne – to so varna zdravila, ki pa niso brez neželenih učinkov (Coupland in sod., 2018, Wang in sod., 2018). Na začetku zdravljenja so pogosti prehodni neželeni učinki, kot sta slabost in povišanje tesnobe. Med dolgoročnimi neželenimi učinki pa izstopajo povišanje telesne teže in motnje spolne funkcije (Wang in sod., 2018).

Odgovori na vprašanje o neželenih učinkih:

- Na začetku je pričakovati prehodne neželene učinke.
- O neželenih učinkih je treba poročati svojemu zdravniku.
- Zdrav življenjski slog je pomemben del okrevanja in prepreči težave glede povečanja telesne teže.

5 BIPOLARNA MOTNJA RAZPOLOŽENJA

Poglejmo si še najpogostejša vprašanja, povezana z zdravljenjem bipolarnе motnje razpoloženja:

Ali mi bo to zdravilo pomagalo? Ali bomo s tem zdravilom preprečili ponovitve? Se mi to splača jemati?

Vieta in sod. (2011) so objavili metaanalizo 20 raziskav, kjer je bil čas spremljanja vsaj šest mesecev po epizodi bipolarnе motnje. Vse raziskave so učinkovito terapijo iz akutne faze bolezni preverjale v času remisije. Vključenih je bilo osem raziskav z litijem, pet s kvetiapiinom in ostale z drugimi zdravili in različnimi kombinacijami zdravil. Nobena monoterapija se ni izkazala za učinkovito pri preprečitvi ponovitve. Najučinkovitejše so bile kombinacije kvetiapina in litija ali valproata.

Bowden in sod. (2015) so analizirali več vrst izidov – klinična stanja (remisija, subsindromi manije in manija, mešana slika, subsindromi depresije in depresija, prenosljivost zdravila) in podatke so pridobili iz baz dveh registracijskih raziskav FDA za lamotrigin, litij in placebo. Ugotovili so, da sta obe zdravili podaljšali čas remisije. Pacienti so imeli dolgo posamezne simptome depresije (subsindromi depresije), čas manije je bil pri litiju skrajšan, po lamotriginu pa ne. Litij je bil zelo učinkovit, njegovo prenašanje pa slabše, lamotrigin je bil učinkovit in dobro prenosljiv, placebo pa neučinkovit, a odlično prenosljiv.

Raziskava Geoffroya in sod. (2014) je pokazala, da je pogostost ponovitev velika in da bi potrebovali zanesljiv in ponovljiv način napovedovanja odziva in učinkovitosti zdravila. Farmakogenetika še ni dala pravih odgovorov. Nimamo zanesljivih rezultatov, zato ostaja klinična praksa zaenkrat nespremenjena.

Polovica ljudi z bipolarno motnjo razpoloženja ima več maničnih oziroma depresivnih epizod – kar pomeni, da lahko določimo prevladujoči pol (Carvalho in sod., 2014; Popovic in sod., 2014). Naturalistične raziskave kažejo, da se pacienti s prevladujočimi depresivnimi fazami pogosteje zdravijo z antidepresivi in stabilizatorji, tisti s prevladujočimi maničnimi pa z antipsihotiki.

Možni odgovori:

- Nimamo dobrega načina za napovedovanje izida zdravljenja. Ne moremo vedeti, kdo bo doživel poslabšanje in kdo ne, zato vse obravnavamo, kot da so kandidati za poslabšanje.
- Terapijo psihiater določa individualno – izhaja iz učinkovitosti/prenosljivosti v maniji/mešani sliki/depresiji in nato terapijo podaljša v preprečevalno fazo.
- Zdravimo tudi pridružene motnje – anksiozne motnje, zlorabe substanc.
- Manj zdravil potrebujejo ljudje z zdravim življenjskim slogom.
- Ljudje naj se poučijo o bipolarni motnji razpoloženja, da bodo lažje sprejeli dobre odločitve.

Zakaj moram jemati štiri vrste zdravil? Ali ne bi bilo dovolj samo eno zdravilo?

Metaanaliza monoterapije v akutni fazi (Selle in sod., 2014) je vključila 24 raziskav in opazovalno obdobje je bilo vsaj 7,5 tedna. Rezultati so pokazali naslednji rang učinkovitosti: olanzapin + fluoksetin \geq valproat > kvetiapin > lurazidon > olanzapin, aripiprazol, karbamazepin; ziprasidon neučinkovit. Podatki o litiju so bili pomanjkljivi.

Raziskava EMBLEM (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) je dveletna, prospektivna opazovalna raziskava kliničnih in funkcionalnih izidov zdravljenja indeksne manične in mešane epizode z monoterapijo z olanzapinom in s kombinacijo zdravil. Med kombinacijo in monoterapijo ni bilo razlik (Gonzalez-Pinto in sod., 2011).

Viktorin in sod. (2014) so analizirali obrat faze v manijo pri tistih, ki so bili zdravljeni samo z antidepresivom in z antidepresivom in stabilizatorjem razpoloženja. Podatki so bili iz švedskega nacionalnega registra. Pri predpisanem antidepresivu je bilo tveganje za ponovno manijo skoraj trikratno, pri kombinaciji antidepresiva in stabilizatorja razpoloženja pa 0,79.

Možni odgovori:

- Redki so tisti pacienti, ki imajo ves čas samo eno zdravilo.
- Postopoma bi lahko prekinili jemanje nekaterih zdravil.
- Najraje ukinemo benzodiazepine.

Ali lahko terapijo prekinem? Tako dolgo sem že povsem v redu. Kaj se bo zgodilo, če terapijo prekinem? Ali je mogoče biti brez zdravil?

Kaj se zgodi v treh mesecih po prekinitvi terapije, je pokazala naturalistična retrospektivna raziskava s 310 primeri in 53 nenadnimi prekinitvami vsaj ene terapije pri 48 osebah. Ponovitev (največkrat manija ali hipomanija) je bila za-

beležena pri 86 % tistih, ki so jemali litij, 89 % tistih, ki so uživali antiepileptike, 64 % antipsihotike in 58 % antidepresive (Franks in sod., 2008).

Post (2012) opozarja, da lahko učinkovitost litija z leti izgine, zlasti če je terapija prekinjena.

Možni odgovori:

- Nikakor ne prekinite zdravljenja z zdravili sami in ne opustite pregledov pri psihiatru. Če se odločite prekiniti terapijo z zdravili, to sporočite psihiatru in se dogovorite, da boste hodili na preglede pogosteje.
- Povejte bližnji osebi, da ste prekinili terapijo, in se z njo dogovorite, da vam bo brez odlašanja povedala, ko bo opazila spremembe razpoloženja.
- Zelo redki ljudje shajajo brez zdravil, a so zelo prilagodili življenjski slog.
- Če vam pade na misel, da se bolezen nikoli več ne bo ponovila in ste popolnoma zdravi, je to znak manije. Določeno nelagodje ob misli na ponovitev je znak zdravja.

6 ZAKLJUČEK

Prispevek obravnava nekaj najpogostejših vprašanj v zvezi z zdravili. Zdravilom za zdravljenje duševnih motenj se vse prevečkrat pripisuje vse mogoče: okrivijo se za simptome in znake duševne motnje, farmacevtski industriji se očitajo zaslužki in pojavljajo se trditve, da zdravila kontrolirajo človekovo svobodno voljo. Vse navedeno je pretirano. Poznavanje zdravil za zdravljenje duševnih motenj omogoča ustrezna pričakovanja, kje in kako lahko zdravila pomagajo, kje pa ne. Uporaba zdravil za zdravljenje duševnih motenj je ustrežnejša, če je oseba, ki jih jemlje, dobro poučena in seznanjena z njimi.

Literatura

- Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract.* 2005; 11(1): 5–108.
- Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017; 19(2): 93–107.
- Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs.* 2005; 65(9): 1207–1222.

- Bokma WA, Wetzter GAAM, Gehrels JB, Penninx BWJH, Batelaan NM, van Balkom ALJM. Aligning the many definitions of treatment resistance in anxiety disorders: A systematic review. *Depress Anxiety*. 2019; Doi: 10.1002/da.22895. [Epub ahead of print] Review.
- Bowden CL, Mintz J, Tohen M. Multi-state outcome analysis of treatments (MOAT): application of a new approach to evaluate outcomes in longitudinal studies of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(2): 237–242.
- Carvalho AF, Quevedo J, McIntyre RS, Soeiro-de-Souza MG, Fountoulakis KN, Berk M, Hyphantis TN, Vieta E. Treatment implications of predominant polarity and the polarity index: a comprehensive review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 18(2).
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391(10128): 1357–1366.
- Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in people aged 20–64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Med*. 2018; 16(1): 36–48.
- Faqui AE, Memon RI, Hafeez H, Zeshan M, Naveed S. A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians. *Cureus*. 2019; 11(3): e4185.
- Franks M, Macritchie KA, Mahmood T, Young AH. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(4): 452–456.
- Geoffroy PA, Bellivier F, Leboyer M, Etain B. Can the response to mood stabilizers be predicted in bipolar disorder? *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014; 6: 120–138.
- Gonzalez-Pinto A, Vieta E, Reed C, Novick D, Barraco A, Aguado J, Haro JM. Effectiveness of olanzapine monotherapy and olanzapine combination treatment in the long term following acute mania – results of a two year observational study in bipolar disorder (EMBLEM). *J Affect Disord*. 2011; 131(1-3): 320–329.
- Montgomery SA. The under-recognized role of dopamine in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23(2): 63–69.
- Morrisette DA, Stahl SM. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2014; 19(1): 57–67.
- Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sánchez-Moreno J, González-Pinto A, Vieta E. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 129(5): 366–374.
- Post RM. Acquired lithium resistance revisited: discontinuation-induced refractoriness versus tolerance. *J Affect Disord*. 2012; 140(1): 6–13.
- Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017; 19(2): 87–88.
- Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Åström M, Paulsson B. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14(8): 1029–1049.

- Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PK, Landén M. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(10): 1067–1073.
- Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J*. 2018; 54(2): 101–112.