

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**REZERPĪNA DEPRESIJAS MODELĒŠANA UZ
LABORATORIJAS DZĪVNIEKIEM**

MAĢISTRA DARBS

Autors: **Una Žubovica**

Stud. apl. uz07001

Darba vadītājs: Dr. med. Jolanta Pupure

RĪGA 2012

ANOTĀCIJA

Ir dažādi antidepresanti un to iedarbība, ir diezgan daudz blakusparādību, kuras rodas lietojot šos centrālo nervu sistēmu (CNS) ietekmējošos līdzekļus. Ik gadu notiek arvien jauni pētījumi, lai sintezētu jaunas zāļu vielas, kuras būtu efektīvas un drošas depresijas ārstēšanā.

Pasaulē rezerpīna depresijas modelēšana uz laboratorijas dzīvniekiem jau veikta iepriekš. Tiek pielietots rezerpīna darbības mehānisms, tas samazina kateholamīnu skaitu un bloķē to atpakaļuzņemšanu.

Pētījumā tika izmantots rezerpīns, imipramīns, rasagilīns un amantadīns, un veikti secinājumi par šo vielu iedarbību. Eksperimentus veicām ar atklātā lauka (*open field*) un piespiedu peldēšanas (*forced-swimming*) testiem, arī tika mērīta žurku rektālā temperatūrā.

Iegūtie dati parāda rezultātus, kas nav statistiski nozīmīgi, jo $p > 0,05$. Ir nepieciešams veikt ilgstošāku vielu ievadi, lai varētu objektīvi spriest par vielu antipsihotisko iedarbību.

Atslēgas vārdi: rezerpīns, depresija, imipramīns, rasagilīns, amantadīns, atklātā lauka un piespiedu peldēšanas testi.

ANNOTATION

There are various of antidepressants and their effects, with all kinds of side effects. Annually there are more new researches to synthesize new substances, which would make the treatment for depression more effective and safe.

In the world there has been made before a modelling of reserpine depression on laboratory animals. Its used mechanism of action of reserpine, it reduces the amount of catecholamines and re-uptake.

In the researches were used imipramine, amantadine, rasagiline and there was made a conclusion about the substances effect. Three types of experiments were carried out, open field test, forced-swimming test and rats rectal temperature test.

The obtained results show that they are not statistically significant, because $p > 0.05$. To judge objectively about the substances antipsychotic effects, the test should last longer.

Keywords: reserpine, depression, imipramine, rasagiline, amantadine, open field and forced-swimming tests.

Saturs

ANOTĀCIJA.....	2
ANNOTATION.....	3
Saturs	4
IEVADS	6
1. LITERATŪRAS APSKATS	7
1.1. Depresija.....	7
1.2. Depresijas klīniskās izpausmes veidi	7
1.2.1. Depresijas epizodes	8
1.3. Klasifikācija.....	9
1.4. Depresijas riska faktori.....	14
1.5. Epidemioloģija	16
1.6. Depresijas etioloģija	17
1.7. Depresijas ārstēšana.....	20
1.7.1. Depresijas bioloģiskās ārstēšanas metodes.....	21
1.7.2. Psihoterapija depresijas ārstēšanā.....	23
1.7.3. Depresijas medikamentozā terapija.....	26
1.8. Antidepresantu iedalījums pēc darbības mehānisma.....	27
1.9. Depresijas modelēšana uz dzīvniekiem.....	29
1.9.1. Antidepresantu pārbaudes testi.....	30
1.10. Rezerpīns	32
1.11. Imipramīns.....	33
1.12. Rasigilīns	35
1.13. Amantadīns.....	36
2.MATERIĀLI UN METODES.....	37
2.1.Reaktīvi un aparatūra.....	37
2.2.Laboratorijas dzīvnieki.....	37
2.3.Laboratorijas dzīvnieku ētika	37
2.4.Svara noteikšana un vielu ievade.....	37

2.5. Eksperimenta plānojums	38
2.6. Temperatūras mērīšana.....	39
2.7. Atklātā lauka tests.....	39
2.8. Piespiedu peldēšanas tests	39
2.9. Datu statistiskā analīze	39
3. REZULTĀTI	40
3.1. Rektālā temperatūra.....	40
3.2. Atklātā lauka tests.....	41
3.3. Piespiedu peldēšanas tests	42
4. DISKUSIJA	43
SECINĀJUMI	45
PATEICĪBAS	46
LITERATŪRAS AVOTI	47

IEVADS

Justies labi, kontrolēt sevi un būt noteicējam par savām sajūtām, domām, tas, manuprāt, ir galvenais priekšnosacījums harmoniskai dzīvei. Mūsdienu straujajā dzīves ritējumā arvien pieaug to cilvēku skaits, kurus skar depresija, tāpēc nepārtraukti aug pieprasījums pēc aizvien jauniem medikamentiem. Zāļu tirgū jau ir pieejami daudz un dažādi antidepresanti, taču pētījumi par jaunu zāļu sintezēšanu ir aktuāli, jo svarīgi, lai zāles būtu pēc iespējas efektīvākas, ar mazāk izteiktām blakusparādībām un citiem nevēlamiem efektiem, kā arī, lai tā varētu piemēroti individuāli katra pacienta vajadzībām.

Tika uzsākts eksperiments, kurā tika veidots rezerpīna depresijas modelis uz pieaugušām laboratorijas žurkām, lai pētītu depresijas pamatmehānismu. Eksperimentā tika ņemtas arī citas centrālo nervu sistēmu (CNS) ietekmējošas vielas (imipramīns, rasagilīns, amantadīns), lai varētu analizēt šo vielu aktivitāti saistībā ar rezerpīnu un vai attiecīgās vielas ietekmē antipsihotisko darbību.

Darba mērķis:

Izveidot rezerpīna depresijas modeli un analizēt imipramīna, rasagilīna un amantadīna antipsihotiskos efektus uz žurkām pēc testu veikšanas.

Darba uzdevumi:

- 1) intraperitoneāli i.p. ievadīt fizioloģisko šķīdumu kontroles grupai, kā arī rezerpīna, imipramīna, rasagilīna un amantadīna vielu šķīdumus attiecīgajām grupām noteiktos laikos eksperimenta dienās;
- 2) veikt temperatūras mērīšanu dzīvniekiem 18 h pēc vielu ievades, veikt atklātā lauka (*open field*) un piespiedu peldēšanas (*forced swimming*) testus;
- 3) analizēt iegūtos testu rezultātus un veikt secinājumus.

Pētījums veikts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Farmācijas maģistra studiju programmas ietvaros.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Depresija

Depresija jeb klīniskā depresija (saukta arī par endogēnu depresiju vai unipolāru depresiju) ir psihiska saslimšana, kurai raksturīgs hroniski nomākts garastāvoklis, zems pašvērtējums un pašcieņa, un prieka, un intereses zudums aktivitātēs, ko iepriekš indivīds uzskatīja vai arī sabiedrība uzskata par patīkamām.

Uzskata, ka depresijas cēlonis ir neurotransmisijas traucējumi visās galvas smadzeņu daļās, kā arī hipotalāma - hipofīzes - virsnieru garozas trakta aktivācija ar pastiprinātu kortizola izdali. Visbiežāk tiek konstatēti serotonīna, noradrenālīna un dopamīna līdzsvara traucējumi smadzenēs.

Depresija izpaužas kā vispārējs garīgo spēju novājinošs stāvoklis, kas negatīvi ietekmē saslimušā veselību, zaudējot spēju iekļauties ģimenes dzīvē, strādāt darbu vai mācīties skolā, uzturēt ēšanas un gulēšanas paradumus iepriekš pieņemtajā stāvoklī. (1;2)

Depresijas gadījumā vērojama somatiskā stāvokļa pasliktināšanās (endokrīni, kardiovaskulāri u. c. traucējumi), šiem pacientiem ir 1,8 reizes augstāks risks saslimt ar kādu no somātiskām slimībām, piem. – cukura diabētu, koronāro sirds slimību. (4;5)

1.2. Depresijas klīniskās izpausmes veidi

Depresija ir stipri nomākts garastāvoklis, kas ilgst vismaz divas nedēļas. Epizodes var būt atsevišķas vai periodiski atkārtoties, un tās iedala vieglās, izteiktās vai smagās. Ja pacientam jau bijusi mānijas vai nozīmīgi pacilāta garastāvokļa epizode, parasti diagnosticē bipolārus traucējumus nevis depresiju. Depresiju bez pacilātības vai mānijas periodiem tādēļ dažkārt uzskata par unipolāru depresiju, jo cilvēka noskaņojums nemainīgi paliek vienā emocionālā stāvoklī jeb “polā”. (2) Depresija var būt arī kā endogēna slimība – bipolāri afektīvo traucējumu un rekurentu depresīvu traucējumu ietvaros, vai kā sindroms, kas pavada citus psihiskus traucējumus vai somātisku un neiroloģisku saslimšanu. Depresijas klīniskās izpausmes ir atšķirīgas gan vīriešiem un sievietēm, gan dažādos vecuma posmos, gan pacientiem ar dažādām personības struktūrām. (4)

Depresijā nonākušam cilvēkam trūkst apņēmības un gribasspēka sevi motivēt un iekustināt kādai ļoti mērķtiecīgai, konstruktīvai un aktīvai sava stāvokļa uzlabošanai, jo slimība ir izmainījusi slimnieka skatījumu un attieksmi pret viņa dzīves notikumiem un situācijām. Kaut viņš apzinās savu slimību un nezaudē kritisku pašnovērtējumu, viņš it visā redz tikai un vienīgi negatīvos aspektus, tāpēc arī bieži sper kļūmīgus un lielā mērā destruktīvus soļus – pamet darbu, izšķiras, pārtrauc attiecības ar draugiem utt.(2)

1.2.1. Depresijas epizodes

Viegla depresijas epizode

Jābūt 2 nedēļu periodā novērotiem diviem pamatsimptomiem un vismaz trim papildus simptomiem. Šie simptomi pārsvarā ir viegli izteikti. Vieglas depresijas epizode sekmīgi var tikt ārstēta ambulatori.

Vidēji smagas (mērenas) depresijas epizode

Jābūt 2 nedēļu periodā novērotiem diviem pamatsimptomiem un vismaz četriem papildus simptomiem, vismaz viens no simptomiem ir smagi izteikts. Pacientam ir grūtības darbā, traucēta sociālā funkcionēšana. Pacients ar grūtībām tiek galā ar ikdienas pienākumiem.

Smaga depresijas epizode

Spilgti izteikti visi trīs depresijas pamatsimptomi, kā arī vismaz 4 papildus simptomi. Depresijas klīnisko ainu smagāku dara izteikta trauksme vai apātija. Pacients nespēj strādāt, nespēj veikt vienkāršus ikdienas darbus. Jālemj jautājums par stacionāru ārstēšanu.

Smaga depresijas epizode ar psihotiskiem simptomiem

Smagas depresijas klīnisko ainu papildina grēcīguma, izsīkuma, nabadzības murgu idejas, pašapsūdzības murgu idejas; ļauna, izsmejoša satura dzirdes halucinācijas vai ožas halucinācijas. Iespējams depresīvs stupors. Vienas depresijas epizodes laikā nevar mainīt epizodes dziļuma vērtējumu prognozējamajā depresīvās fāzes laikā. Unipolāras depresijas gadījumā depresijas epizodes ilgums ir 5–9 mēneši, bet bipolāro traucējumu ietvaros esoša depresija 3–4 mēneši. (4)

1.3. Klasifikācija

Depresijas epizode (F32)

Depresīva epizode (DE), kā diagnostiska kategorija jāizmanto pacientiem, kuriem pirmo reizi mūžā ir novērots depresijas kritērijiem atbilstošs stāvoklis. Bieži pirmā DE ir rekurentu depresīvu traucējumu (RDT) pirmā epizode, tomēr, vidēji katram 10. pacientam turpmāk var attīstīties bipolāri afektīvi traucējumi. Depresijas epizode var sākties bez acīmredzama iemesla (endogēna depresija), uzskata, ka depresijas cēlonis saistāms ar nelabvēlīgu pārmantotību, izmaiņām dažādās mediatoru sistēmās, arī psihotraumu bērnībā. DE var attīstīties arī pēc smagas, ilgstošas psihotraumējošas situācijas.

Rekurenti depresīvi traucējumi (F33)

Rekurenti depresīvi traucējumi (RDT) ir klasiskā un biežāk sastopamā depresijas norises forma. RDT gadījumā pacientam anamnēzē nav datu par maniakālu stāvokli vai jaukti afektīvu stāvokli. RDT var sākties jebkurā vecumā, biežāk ap 30 gadu vecumu. Iespējams, ka anamnēzē bijusi viegla/vidēji smaga DE un nav tikusi ārstēta. Neatkarīgi no tā vai patreizējā depresijas epizode tikusi ārstēta, vai iestājusies spontāna remisija, 50 - 85% gadījumu jāērķinās ar sekojošiem, atkārtotiem depresijas uzliesmojumiem. Ap 60% depresīvo traucējumu recidīvē 1–5 gadu laikā, ap 30% depresijas epizodes beidzas ar reziduālu simptomātiku, 5–10% hronificējas.

Dažādi rekurentu depresiju varianti:

a) Pēcdzemdību depresija

Ap 10% sieviešu pirmajos mēnešos pēc dzemdībām (klasiski par pēcdzemdību depresiju sauc traucējumus, kuri sākušies 6 nedēļu periodā pēc dzemdībām) novēro depresijas kritērijiem atbilstošus traucējumus, apmēram pusei šie traucējumi koriģējas bez terapijas, bet daļai depresijas klīniskā aina var saglabāties pusgadu vai ilgāk. Viegla subklīniska depresija novērojama vēl biežāk. Pēcdzemdību depresija var būt gan vienīgā depresijas epizode dzīves laikā, gan turpmāk atkārtoties, biežāk bipolāri afektīvo traucējumu ietvaros. Pēcdzemdību depresija biežāk ir pacientēm ar depresīviem traucējumiem dzīves vai ģimenes anamnēzē, pacientēm ar dzemdību sarežģījumiem, kā arī tā bieži saistāma ar atbalsta trūkumu ģimenē un sociālām problēmām. Dzimuhormonu līmenis sievietēm ar pēcdzemdību depresiju biežāk neatšķiras no sievietēm bez afektīviem traucējumiem pēcdzemdību periodā, bet ir novērots, ka 12% pēcdzemdību depresijas pacientēm ir antivielas pret vairogdziedzera audiem. Pēcdzemdību depresijas pacientes aprūpē ir

nepieciešams tuviniekiem un ģimenes ārstam diendienā sekot pacientes veselības stāvoklim, kas var strauji mainīties dažu dienu laikā un var būt saistīts ar bērna aprūpes pasliktināšanos vai nopietnu suicīda risku. Medikamentu nozīmēšanā jāņem vērā nozīmēto medikamentu iespējamā ietekme uz bērnu, smagākos depresijas gadījumos nākas pārtraukt krūts barošanu.

b) Maskēta depresija

Maskētas depresijas gadījumā pacients bieži konsultējas pie ģimenes ārsta vai citiem speciālistiem ar sūdzībām par fiziskiem simptomiem, kuriem nerod apstiprinājumu klīniskajās analizēs un izmeklējumos. Šīs sūdzībās bieži ir saistāmas ar somatoformiem traucējumiem (somatizāciju, somatoformām sāpēm u. c.). Par depresijas masku var būt arī alkoholizācija, ēšanas traucējumi, seksuāla disfunkcija u. c. Pacienti nomāktu garastāvokli vai skumjas nepamana, reizēm aktīvi noliedz. Fizisko simptomu ārstēšana ar internajā praksē lietotiem medikamentiem neuzlabo pacienta pašsajūtu. Raksturīga veselības stāvokļa uzlabošanās, ja terapijai pievieno antidepresantus. Pacienta sūdzības ir smagākas dienas pirmajā pusē, traucējumu norise ir recidivējoša, hroniska, iespējama stāvokļa negaidīta uzlabošanās bez terapijas, kas var liecināt par maskētas depresijas endogēnu raksturu.

c) Sezonāla (ziemas) depresija

Biežāk sastopama ziemeļu valstīs, kur ir īsa dienas gaišā daļa. ASV sezonālas depresijas īpatsvars dienvidu štatos (Floridā) ir 1,4%, turpretī ziemeļu štatos (Ņūhempšīrā) 9,7% populācijā. Sezonālas depresijas patoģenēzes hipotēzes saistītas gan ar melatonīna, dopamīna un serotonīna metabolisma traucējumiem. Klīniski ziemas depresija var noritēt subsindromālā un izvērsta depresīva stāvokļa veidā rudens-ziemas periodā, tā jānovēro vismaz 2 gadus pēc kārtas. Vasarā iestājas remisija, dažkārt pat hipomānija. Raksturīgs nomākts garastāvoklis ar trauksmi un disforiju, pacienti sūdzas par kairināmību, nespēku, koncentrēšanās grūtībām. Pacientiem raksturīga miegainība, apetītes un svara pieaugums, pastiprināta vēlme ēst ogļhidrātus saturošus produktus ziemas periodā. Terapijā kā pirmās izvēles metodes ir gaismas terapija.

d) Īslaicīga rekurenta depresija

Pacientam gada laikā novēro vidēji 12–18 īslaicīgus depresīvus stāvokļus, kas ilgst 2 dienas līdz 2 nedēļas. Šī depresijas forma biežāk sastopama gados jauniem pacientiem, kombinējas ar personības traucējumiem un augstu pašnāvības risku – līdz 15% pacientu.

Bipolāri afektīvi traucējumi (F30–31)

Bipolāri afektīvi traucējumi (BAT) raksturojas ar pacilātības, paātrinātas domāšanas un paaugstinātas kustību aktivitātes periodiem (mānijām), kas mijas ar depresijas periodiem. Ap 10–20% pacientu ar RDT dzīves laikā var depresijām pievienoties (hipo)maniakāli stāvokļi, tad diagnoze jāmaina uz BAT. Depresijas klīniskā aina ir līdzīga unipolāras depresijas uzliesmojumam. Biežāk ir vērojamas t. s. atipiskās depresijas pazīmes, miegainība, apātija, pastiprināta apetīte. BAT sākums ir agrāks – ap 20 gadu vecumu, ģimenes anamnēzē biežāki ir BAT kā RDT, biežāk ir alkohola atkarība kādam no tuviem radniekiem. Smagākais no BAT norises veidiem rotējošais kontinuālais tips, kad viena afektīvo traucējumu fāze nomaina otru dažu nedēļu, dienu vai pat stundu laikā.

Organiski afektīvi traucējumi, depresīvs tips (F 06.32)

Pacientam ar organisku depresiju vienmēr jāņem vērā somātisko traucējumu fons vai procesi, kas izraisījuši organiskās izmaiņas CNS. Depresijas attīstību sekmē gan somātiskā stāvokļa pasliktināšanās (arī polipragmāzija), gan sociālās funkcionēšanas ierobežojumi (pacienta ietekmes samazināšanās ģimenē un darbā, kustību traucējumi, grūtības sevis apkopšanā). Raksturīgākās pazīmes ir astēnija, trauksmainība un viegli (mēreni) nomākts garastāvoklis. Raksturīgi, ka simptomātika kļūst smagāka pēcpusdienā. Organiskai depresijai raksturīgi pieaugoši, subjektīvi smagi atmiņas un koncentrēšanās spējas traucējumi, ko pavada raudulīgums, augsts trauksmes līmenis, miega traucējumi, apetītes pārmaiņas. Depresijas klīnisko ainu vienmēr dara smagāku sāpju simptomi (kas saistāmi ar somātisku saslimšanu vai somatoformiem traucējumiem) un somātiskā stāvokļa pasliktināšanās. Organiskas depresijas gadījumā nereti novēro neiroloģisku simptomātiku, atkarībā no organisko izmaiņu lokalizācijas – jušanas traucējumus, refleksu asimetriju, parēzes, gaitas traucējumus u. c. Organiskas depresijas pacientiem ir raksturīgas domas par nāvi un ļoti augsts pašnāvības risks. Šīs grupas pacientiem suīcīdi visbiežāk ir ilgi, rūpīgi plānoti un pabeigti.

Reaktīva depresija

(adaptācijas traucējumi ar depresīvu reakciju, PTSS)

Gan akūtu stresoru ietekmē, gan ilgstošas psihotraumējošas situācijas gadījumā pacientam var attīstīties trauksmaini – depresīvs stāvoklis ar dažādu intensitāti. Pēc tuva cilvēka zaudējuma, šķiršanās u. c. normas gadījumā attīstās sēru reakcija. Dažkārt pacientam var konstatēt izvairīšanos no vietām/apstākļiem, kas atgādina par psihotraumējošo situāciju, trauslu miegu ar

murgainiem sapņiem, kairināmību, izmisumu un koncentrēšanās grūtības. Iespējama arī daļēja vai pilnīga psihogēna amnēzija par psihotraumējošo situāciju.

Depresijas komorbīdie stāvokļi

(depresijas ar trauksmi, depresija ar fobijām, depresija ar derealizāciju un depersonalizāciju, depresija ar obsesīvi-kompulsīviem traucējumiem (OKT), depresija ar somatoforiem traucējumiem, depresija ar anoreksiju, depresija ar bulīmiju)

Depresija var pievienoties pie jebkuriem neirotiskiem traucējumiem, dekompensējas gadījumā, kā arī depresija un tai komorbīdie stāvokļi var sākties vienlaicīgi.

Depresijas komorbiditāti ar neirotiskiem u. c. traucējumiem novēro līdz pat 90% pacientu. Komorbīdi traucējumi depresijas ārstēšanu dara grūtāku.

Postšizofrēniska depresija (F20.4)

Pacientam pēdējā gada laikā ārstēta šizofrēnijas epizode, dotajā brīdī saglabājas atsevišķi negatīvie, retāk pozitīvie simptomi. Depresijas simptomi saistāmi gan ar pārciesto psihozi, gan ar terapiju ar depresiogēniem neiroleptiķiem (īpaši klasiskajiem), gan kā psiholoģiska reakcija uz psihozi un sociālām problēmām. Būtiski ir arī faktori, kas saistīti ar šizofrēnijas pacientu stigmatizāciju sabiedrībā. Klīniskajā ainā dominē pasivitāte, trauksmainība, grūtības interpersonālajās attiecībās, miega traucējumi. Raksturīgs augsts pašnāvības risks.

Depresija bērnu un pusaudžu praksē

Vēl pirms 20–25 gadiem bērnu un pusaudžu depresijas novēroja ļoti reti. Pēdējos 10–15 gados saslimstība ar dažādas etiopatogēnēzes depresijām ir ievērojami pieaugusi. Pēc Zviedrijas Statistikas datiem depresīvos traucējumus novēro 2% pirmsskolas un jaunākās skolas vecuma bērniem, bet pusaudžu populācijā šis rādītājs sasniedz 5%.

Biežāk kā pieaugušo praksē bērnu un pusaudžu vecumā novēro adaptācijas traucējumus, parasti uz subdepresijas vai depresijas fona. Smaga psihiska trauma, vecāku zaudējums, bērna ievietošanā bērnu namā vai internātskolā, nerunājot nemaz par bēgļu gaitām, karadarbību vai stihiskām nelaimēm, izraisa apjukumu, nomāktību, trauksmi un bezpalīdzību. Klīniskajā ainā dominē trauksme, nemiers, mazvērtības idejas. Bērns kļūst nedrošs, bezpalīdzīgs, strauji pasliktinās sekmes, galvenokārt uztveres, uzmanības fiksācijas un koncentrēšanās traucējumu dēļ. Atsevišķos gadījumos lielākie bērni reaģē ar savdabīgām hiperkompensatorām reakcijām, kļūstot nesavaldīgi, agresīvi, pat – asociāli savā uzvedībā. Minētie traucējumi parasti sākas viena mēneša

laikā pēc psihiskās traumas un ilgst aptuveni 6 mēnešus. Klīniskajā praksē ir lietderīgi diferencēt aprakstītas adaptācijas traucējumus, lai izvēlētos adekvātu aprūpi un terapiju.

Neirotiska līmeņa afektīvie traucējumi

Ciklotīmija

Viegla nepsihotiska līmeņa garastāvokļa svārstības. Viegla pacilātības periodi mijas ar subdepresīviem periodiem, norise hroniska. Neviens afektīvo traucējumu periods nesasniedz ne viegla depresijas epizodes, ne hipomānijas intensitāti. Ciklotīmija var dzīves laikā attīstīties par bipolāriem afektīviem traucējumiem.

Distīmija

Vismaz 2 gadus ilgs subdepresīvs stāvoklis, kas nesasniedz viegla depresīvas epizodes smagumu. Dubulta depresija – rekurentas depresijas epizodes uzslāņojas distīmijai. Pacientiem ar dubulto depresiju parasti novērojami izteiktāki sociālās funkcionēšanas traucējumi kā RDT. (4; 6)

1.4. Depresijas riska faktori

Riska faktori:

- Anamnēzē afektīvi traucējumi.
- Ģimenes anamnēzē depresija (pastāv ģenētiska predispozīcija).
- Pilsētnieki, bezdarbnieki.
- Dzimums – sievietē.
- Mātes zaudējums pirms 11 gadu vecuma.
- Vardarbība bērnībā.
- Ilgstoša psihotraumējoša situācija.
- Vientulība.
- Hroniska somātiska saslimšana.

Papildus depresijas riska faktori vecākiem pacientiem:

- Tuva piederīgā zaudējums pēdējo 6 mēnešu laikā.
- Vientulības izjūta (nevis dzīvošana vienam).
- Neapmierinātība ar dzīvi, (dzīves kvalitātes pasliktināšanās, sociālās lomas pārmaiņas).
- Hroniska somātiska saslimšana (sāpes).

Depresija un pašnāvības risks:

Depresija bieži saistīta ar augstu pašnāvības mēģinājuma vai pašnāvības risku.

Pašnāvības risks vīriešiem ir augstāks kā sievietēm. Vairāk kā 50% depresīvu pacientu ir konstatējamās pašnāvības domas, pašnāvības mēģinājumu dzīves laikā izdara ap 4–8% depresijas pacientu. Latvijā 2007. gadā reģistrētas 453 pašnāvības, bet 2008. gadā vērojams būtisks pašnāvību skaita pieaugums – ap 15%. Pašnāvību veicēji pārsvarā ir darbaspējīgā vecumā, pabeigtas pašnāvības apmēram 4 reizes biežāk izdara vīrieši (2007. gadā 358 vīrieši, 95 sievietes). Latvijā ap 80% pašnāvības tiek veiktas pakaroties, 6% nošaujoties, 4% lecot no augstuma. 2007. gadā reģistrēti 99 pašnāvības mēģinājumi, pašnāvības mēģinājumi netiek pietiekami precīzi reģistrēti, uzskata, ka tie tiek izdarīti 10–20 reizes biežāk. Biežākie pašnāvības

mēģinājumu veidi 2007. gadā ir paškaitējums ar asu priekšmetu – 54%, indēšanās ar medikamentiem – 29%, bet pakāršanās mēģinājumi – 8%. Pašnāvības mēģinājumus biežāk izdara pacienti, kuriem depresija kombinējas ar trauksmi, alkohola vai narkotisku vielu atkarību.

Pazīmes, kuras liecina par augstu pašnāvības risku:

- Ilgstoša fiziska vai psihiska slimība.
- Alkohola vai citu vielu atkarība.
- Traucējumi ar masīvu trauksmi, bezpalīdzīgumu, anhedoniju, nespēja iespaidot apdraudošus faktoros.
- Hroniskas, nekorrigējamas sāpes.
- Vājas sociālās funkcionēšanas iemaņas vai sociāla izolētība.
- Nesens tuvākā cilvēka vai darba zaudējums.
- Pašnāvības mēģinājums anamnēzē.
- Pārtraukts pašnāvības mēģinājums ar sekojošiem veselības sarežģījumiem
- Intensīvas pašnāvības domas, pašnāvības plāns.
- Pacients slēpj līdzekļus pašnāvības izdarīšanai. (4;8)

1.5. Epidemioloģija

Klīniskā depresija skar apmēram 8 – 17% iedzīvotāju vismaz vienu reizi mūžā līdz 40 gadu vecumam. Tiek lēsts, ka pašlaik 121 miljonam cilvēku pasaulē ir depresija. Cilvēki, kuriem ir bijusi viena depresijas epizode, vairāk nekā citi ir pakļauti iespējamībai piedzīvot nākamās depresijas epizodes. Jo pirmo paasinājuma periodu izdodas ātrāk un efektīvāk pārtraukt, jo slimības tālākā norise ir vieglāka un mazāka ir tās atkārtošanās varbūtība. Tas ir svarīgi, jo depresija pēc būtības ir “viļņveida” slimība. Starp citu, 30 % gadījumu depresija tiek izārstēta, protams, ar nosacījumu, ka terapija uzsākta savlaicīgi un izvēlēta pareizi.

Depresija rodas abu dzimumu un jebkura vecuma cilvēkiem. Sievietes ar depresiju slimo aptuveni divas reizes biežāk nekā vīrieši. Viens no hipotētiskajiem skaidrojumiem – sievietes organisma funkcionēšanas cikliskums. Tiesa gan, pēc speciālistu domām šī tendence pēdējā laikā mazinās – turklāt atšķirība starp abiem dzimumiem vecumā pēc 50 – 55 gadiem izzūd pilnībā. – Jāatzīmē, ka vīriešiem, kaut arī viņi ar depresiju slimo retāk, slimības formas ir smagākas un norit ilgstošāk.

Klīniskā depresija pašlaik ir galvenais darba nespējas cēlonis Ziemeļamerikā, un, saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas aplēsēm, tā jau 2020. gadā būs otrais galvenais darba nespējas cēlonis pasaulē. (2)

Eiropas statistikas dati 2007. gadā parāda, ka ar depresiju dzīves laikā sastopas 13,4%, bet 12 mēnešu periodā 4,1% iedzīvotāju. Ģeneralizēta trauksme eiropiešiem novērota attiecīgi 2,8% un 0,9%, panika 1,6% un 0,7%, PTSS 2,5% un 1,1% iedzīvotāju. Salīdzinot depresijas izplatību Eiropā starp dzimumiem, depresijas prevalence dzīves laikā sievietēm ir 17,1%, vīriešiem 9,4%. Statistikas dati arī parāda būtisku depresijas iespaidu uz darba spējām, to zudumu – depresijas epizodes pacientam mēneša laikā tās ir bijušas 23 dienas, salīdzinot ar darba nespēju pie diabēta – 12 dienas vai kardioloģiskas patoloģijas – 18 dienas. (5)

Depresijas ārstēšanu vadlīniju aktualitāti apstiprina pētījums par to, ka joprojām pacientu ceļš līdz speciālista konsultācijai ir pietiekami ilgs dažādās valstīs, t. i. 28,8–52,1% depresijas pacientu vairāk par gadu nesaņem palīdzību dažādās valstīs Eiropā, bet ASV 25,4% pacientu. (6)

1.6. Depresijas etioloģija

Ģenētiskās teorijas

Pētot afektīvu traucējumu biežumu dvīņiem, dažādos pētījumos konstatēts, ja ir saslimis viens no monozigotiskiem dvīņiem, otram dvīnim iespēja saslimt ar afektīviem traucējumiem ir 51–69%, dizigotiskiem dvīņiem šī iespēja ir 13–28%.

Dānijā veiktā pētījumā salīdzinātas divas pacientu grupas. Vienai grupai depresijas slimnieku vecāki bijuši bioloģiski, otras grupas pacienti bērnībā bijuši adoptēti. Pirmās grupas pacientu vecākiem anamnēzē 8 reizes biežāk bijusi depresija, 15 reizes biežāk pašnāvības mēģinājums, salīdzinot ar adoptēto pacientu vecāku grupu. 90-to gadu pētījumi saistīti ar atsevišķu depresijas gēnu meklēšanu. 12. un 18. hromosomās konstatēti lokusi, kas iespējams atbild par afektīvu traucējumu attīstību. Pacientam ar izmaiņām genomā ir predispozīcija dažādu mediatoru sistēmu disfunkcijai, kas var izpausties kādu nelabvēlīgu ārējās vides faktoru ietekmē.

Bioloģiskās teorijas

Monoamīnu teorija, kuras pamatā ir pētījumu rezultāti par to, ka depresijas gadījumā ir pazemināta monoamīnu – serotonīna un norepinefrīna (noradrenalīna, NE) koncentrācija sinapsē. Jau 1965. gadā *Schildkraut* konstatē, ka depresijas simptomātika saistīta ar pazeminātu adrenalīna līmeni sinapsē. Serotonīna (5HT) loma depresijas patoģenēzē tiek pētīta no 1967. gada, kad *Coppen* konstatē, ka vairāki medikamenti pavājinot serotonīna atpakaļsaisti sinapsē, sekmē garastāvokļa uzlabošanos. Dažādos smadzeņu rajonos, kā arī likvorā endogēnas depresijas pacientiem konstatēts pazemināts serotonīna līmenis. Pacientiem, kas veikuši pašnāvības mēģinājumu, endogēnu pacientu grupā, konstatēts zemāks serotonīna līmenis likvorā, salīdzinot ar depresijas pacientiem bez suicidāla mēģinājuma. Uzlabojoties depresijas klīniskajai ainai, konstatēta arī serotonīna līmeņa paaugstināšanās likvorā. Līdzīgi novērojumi fiksēti saistībā ar norepinefrīna līmeņa izmaiņām depresīviem pacientiem. Tomēr, ja sinapsē ir paaugstināts serotonīna līmenis, var novērot paaugstinātu trauksmes līmeni. Dopamīna daudzuma izmaiņas CNS biežāk saista ar psihotiskiem traucējumiem un depresīvu simptomātiku pie šizofrēnijas.

Pēdējo gadu pētījumi pierāda arvien jaunu bioloģiski aktīvu vielu un mediatoru lomu depresijas patoģenēzē. Šeit minami citokīni, kortikotropais relizingfaktors, tireotropais hormons, P substance u. c.

Hormonāli traucējumi

Apmēram 50% pacientu ar monopolāru depresiju asins serumā var konstatēt paaugstinātu kortizola un AKTH līmeni, jo depresijas gadījumā tiek pārmērīgi aktivēta hipotalama – hipofīzes – virsnieru garozas sistēma. Paaugstināts kortizola līmenis saistīts ar neirotoksisku ietekmi, īpaši ar depresiju tiek saistīta kortizola negatīvā ietekme uz hipokampa neiroplasticitāti. Diagnostikā var tikt izmantots deksametazona supresijas tests. Veselam cilvēkam, ievadot deksametazonu, nākamajā dienā novēros kortizola līmeņa pazemināšanos plazmā. Pacientam ar vidēju/smagu depresijas epizodi, ievadot 1–2 mg deksametazona, kortizola sekrēcija plazmā nākamajā dienā būs ar iepriekšējo intensitāti. Pozitīvs testa rezultāts ir 60–70% depresijas pacientu un ap 10% veselu cilvēku.

Depresijas biežums sievietēm ir 1,5–3 reizes lielāks, to mēdz skaidrot gan ar estrogēnu un progesterona ietekmi, gan ar sievietes sociālās lomas atšķirībām. Ir novērojumi, ka vecumā pēc klimaksa iestāšanās sieviešu un vīriešu depresiju biežums ir līdzīgs.

Melatonīna teorija – ir viena no noteicošajām teorijām sezonālas (ziemas) depresijas patoģenēzē. Tās pamatā ir uzskats, ka epifīzē melatonīns vairāk tiek sintezēts tumšajā diennakts laikā. Ar specifisku receptoru palīdzību melatonīns kontrolē talamo-hipofizāro sistēmu un ietekmē dažādu endokrīno struktūru darbību. Ja pacientam tiek traucēts miega – nomoda ritms, rodas serotonīna, dopamīna sistēmu darbības traucējumi. Normalizējot melatonīna līmeni CNS (ar melatonīna 1 un 2 receptoru agonista nozīmēšanu), iespējams sekmīgi ārstēt depresiju, īpaši pacientiem ar sezonālu depresiju.

Psihodinamiskās teorijas pamatā ir Z. Freida uzskats (1917) par to, ka depresijas dinamikas pamatkomponents ir objekta zaudēšana, kas veido predispozīciju turpmākai depresijas attīstībai – var attīstīties tādi simptomi, kā psihomotors gausums, apātija, agresija, vainas apziņa vai pašapsūdzības domas. Nav būtiski vai objekta zaudējums pacientam ir bijis saistīts ar materiālu vai idealizētu zaudējumu, konkrētu cilvēku vai ideju, pacientam objekts ir bijis ar sevišķu nozīmi. Objekts ir pastāvējis «pacienta dēļ», bijis nepieciešams pacienta pašnovērtējumam vai pašapziņai (narcistisks konflikts). Zaudējot objektu, pacients zaudē «es» vērtību vai pašapziņu. Pēc objekta zaudējuma pie depresijas notiek psihisko procesu regress, pacients tiecas atrast jaunu objektu, identificēties ar to. Pacients, pieņemot (introjicējot) jauno objektu, izjūt ambivalentu vainas apziņu un naidu, kas izsauc uz iekšu vērstu frustrāciju. Šo procesu rezultātā depresijas pacientam

veidojas pašiznīcināšanas, pašnoniecināšanas un pašnosodījuma domas. Mūsdienu teorijas atzīmē neapzināto kritizējošo un atstumjošo internālo attiecību, kuras transformējušās no interpersonālajām attiecībām, introjekcijas un identifikācijas procesu nozīmi, agresijas neapzinātas pavēršanas pret sevi nozīmi, kā rezultātā depresijas pacienti jūtas kā slikti un vainīgi ilvēki, kuri ir pelnījuši sodu. Pēc Beka un Ellisa darbiem formulēta depresijas kognitīvā teorija, kuras pamatā ir uzskats, depresija rodas kā pacienta iracionālas un negatīvas domāšanas sekas. Pacients uzskata – «ja es neesmu perfekts visā – tātad esmu slikts». (4,7)

1.7. Depresijas ārstēšana

Depresīvu traucējumu ārstēšanas gaitā jānodrošina gan akūta depresīva stāvokļa terapija, gan jānodrošina arī uzturošā un profilaktiskā ārstēšana. Depresijas ārstēšanas rekomendācijas attiecas galvenokārt uz endogēnās depresijas pacientiem, t. i. pirmreizējas depresijas epizodes un rekurentas depresijas epizodes ārstēšanu. Ārstēšanas rekomendācijās turpmāk tiks apskatītas gan depresijas bioloģiskās, gan psihoterapeitiskās ārstēšanas pamatnostādnes. Pie bioloģiskām metodēm pieskaitāmas psihofarmakoterapija (medikamenti ar timoleptisku, trankvilizējošu vai stimulējošu darbību), gaismas terapija, miega deprivācija, elektrokonvulsīvā terapija. (4)

Arvien vairāk zinātniskos pētījumos par depresijas ārstēšanu ir dati par to, ka vislabākais terapijas efekts panākams apvienojot bioloģiskās ārstēšanas metodes ar psihoterapiju (atbalsta, ģimene, psihodinamisko, interpersonālo u. c.). Psihoterapija palīdz pacientam izprast depresijas psihiskos cēloņus, tikt galā ar ikdienišķiem stresoriem, risināt savstarpējo attiecību un sociālās funkcionēšanas problas.

Kvalificētai psihiatra palīdzībai jābūt pieejamai gan «Psihiatrijas un narkoloģijas centrā», gan citos stacionāros, gan ambulatorās aprūpes iestādēs pacientam pēc dzīvesvietas.

Nepieciešams organizēt multidisciplināras komandas gan ambulatorajā, gan stacionārās palīdzības etapā (psihiatrs, psihologs vai psihoterapeits, sociālais darbinieks, māsa). Jābūt iespējai novērtēt pacienta somātisko stāvokli arī pēc 1, 2 un 6 mēnešiem. Nepieciešamības gadījumā jābūt iespējai noteikt vairogdziedzera hormonu un litija līmeni plazmā, veikt citus izmeklējumus. Ja depresija noris atipiski, pastāv šaubas par depresijas nozoloģisko piederību, veidojas rezistence pret terapiju, nepieciešama psihologa konsultācija (psihodiagnostika). (4; 9)

1.7.1. Depresijas bioloģiskās ārstēšanas metodes

Gaismas terapija

Gaismas terapija (fototerapija) ir viena no izvēles metodēm, lai ārstētu sezonālo (ziemas) depresiju. Gaismas terapiju iespējams kombinēt ar antidepresantu terapiju (g. k. SSAI), psihoterapiju vai pielietot atsevišķi. Gaismas terapijas laikā pacients skatās uz spilgtu gaismu, ietekme uz smadzenēm notiek caur retinotalamisko traktu, nodrošinot diennakts miega – nomoda ritma regulāciju (melatonīna sintēzes regulācija) un pakārtotu ietekmi uz serotonīna un dopamīna regulāciju CNS.

Fototerapijai izmanto plaša spektra un spēcīgas intensitātes gaismu ziemas periodā. Pārsvārā pielieto dienas gaismas lampas (rekomendē ar ierobežotu gaismas spektru).

- Nepieciešamais gaismas spilgtums līdz 10 000 LUX, piemērotas fluorescentās spuldzes (bez UV spektra), kā arī gaismas emisijas diodes (LED – *light-emitting diodes*).
- Fototerapija efektīvāka no rīta vai priekšpusdienā.
- Rekomendējams seansa ilgums >2 stundas dienā.
- Gaismas iedarbība notiek caur acīm, nevis ādu.
- Seansu skaits 10–14 viena kursa laikā.

Biežākās blaknes ir acu asarošana, vieglas galvassāpes, retos gadījumos – miega traucējumi, hipomānija.

Miega deprivācija

Miega deprivācija (MD) ir neinvazīva depresijas bioloģiskās terapijas metode, kura vērsta uz pacienta diennakts nomoda/miega ritma ietekmēšanu. Tiek rekomendēta miega ilguma ierobežošana vai pilnīgs bezmiegs. MD stacionāra apstākļos ieteicama vienīgi kā papildus terapijas metode. MD efektivitāte rekurentas depresijas pacientiem biežāk ir īslaicīga, depresīvā simptomātika atjaunojas līdz ar miega režīma normalizēšanos. Tikai ap 15% pacientu MD efekts ir noturīgs ilgāku laika periodu. Dažkārt miega deprivāciju kombinē ar medikamentozu terapiju (litiju vai antidepresantiem) rezistentu depresiju gadījumā.

Rekomendējamās metodes:

- Nedēļas periodā katru nakti miegu ierobežot līdz 3–5 stundām.
- Nepārtraukts bezmiegs 48–72 stundas. (4)

Elektrokonvulsīvā terapija

EKT ir viena no bioloģiskajām depresijas ārstēšanas metodēm, kura Latvijā praktiski netiek izmantota. Pasaulē ir arvien vairāk pozitīvu datu klīniskajos pētījumos par EKT efektivitāti depresijas pacientiem. EKT rekomendē, kā atsevišķu ārstēšanas metodi (akūtā depresijas periodā), retāk arī kombinācijā ar AD terapiju.

Indikācijas EKT pielietošanai pie depresijas:

- augsts pašnāvības risks;
- apdraudošs fiziskais stāvoklis (nespēja ēst, dzert);
- psihotiska depresija (depresija ar murgiem);
- agrāka EKT laba efektivitāte pie depresijas;
- antidepresantu neefektivitāte;
- antidepresantu nepanesība;
- grūtniecība;
- pacienta terapijas izvēle.

EKT veicama īslaicīgā vispārējā narkozē, monitorējot EEG un asinsspiedienu. EKT šobrīd tiek vērtēta kā saudzīga ārstēšanas metode, nav pārliecinošu objektīvu pētījumu datu par EKT rezultātā iegūtu organisku CNS bojājumu. EKT efektu saista ar pozitīvu ietekmi uz neuroģenēzi CNS un neiromediātorus regulējošu darbību. Metodes. EKT kurss parasti ir 6–12 seansi ar 2–3 dienu intervālu, retāki EKT seansi ir saistāmi ar zemāku kognitīvo blakņu risku. Biežāk iesaka AD uz EKT laiku atcelt, bet nepieciešamības gadījumā, pēc EKT kursa atsākt. Ja pēc EKT kursa neturpina balstterapiju, tad 6 mēnešu laikā atkārtotu depresijas uzliesmojumu novēro ap 60–80% pacientu. EKT blaknes biežāk saistītas ar īslaicīgo narkozi un krampjiem seansa laikā. Biežākās blaknes ir nelabums, galvas sāpes un muskuļu sāpes. Iespējami arī īslaicīgi kognitīvi traucējumi – apjukuma stāvoklis un īslaicīga retrogrāda amnēzija. (4;30)

Nervus vagus stimulācija

Ķirurģiska depresijas ārstēšanas metode. Kakla kreisajā pusē pie *n. Vagus* implantē elektrodus, kas savienoti ar krūšu kurvja audos implantētu impulsu devēju. Impulsu devējs rada 30 sekundes ilgus impulsus, tad 5 min. pārtraukums. Dotā metode tiek pētīta un pielietota pacientiem ar terapeitiski rezistentu depresiju, kā arī pacientiem ar medikamentu rezistentu depresiju. Dati par metodes efektivitāti depresijas pacientiem ir pretrunīgi. Latvijā *n.vagus* stimulāciju pagaidām neizmanto.

Transkraniālā magnētiskā stimulācija

Neinvazīva metode, kurā tiek izmantota ierīce, kas rada spēcīgu, īslaicīgu magnētisko lauku, lai stimulētu kortikālos neironus pieres daivas garozā. TKMS tiek veikta pacientam nomoda stāvoklī. Neskatoties uz daudzām pozitīvām publikācijām par TKMS, metodes efektivitāte depresijas pacientiem ir diskutabla. (4;30)

1.7.2. Psihoterapija depresijas ārstēšanā

Psihoterapija (PT) – ārstēšana ar psihiskām (verbālām, neverbālām) metodēm. Pēdējos desmit gadus depresijas ārstēšanā ieņem līdzvērtīgu vietu psihofarmakoloģiskajai ārstēšanai un uzrāda ekvivalentus ārstēšanas rezultātus (ja ārstēšanu izdara psihoterapijā kvalificēts ārsts un depresija ir viegla vai vidēji smaga). Latvijā psihoterapijas virzienu un formu izvēle galvenokārt atkarīga no ārstu pieejamības. Pēdējo gadu pētījumi par psihoterapijas ietekmi parāda, ka ilgtermiņa psihodinamiskās PT rezultātā ir konstatējamas pārmaiņas gan psihiskajos procesos, gan var novērot arī neiroplasticitātes uzlabošanas galvas smadzenēs – starpneironu sinapšu kontaktu atjaunošanās, sinaptisko procesu aktivitāšu izmaiņas, neironu dendrītu skaita, kā arī neirofizioloģiskās regulācijas nodrošināšana, citokīnu līmeņa u. c. izmaiņas. (4)

1.7.2.1. Pielietojamie psihoterapijas virzieni un formas

Psihoterapijas formas: Individuālā, grupu, bērnu un pusaudžu, ģimenes.

Virzieni:

- 1) Atbalsta psihoterapija - mērķis samazināt trauksmes līmeni un paaugstināt pacienta pašapziņu.

Atbalsta terapija nav «vienkārši laipna sarunāšanās», tā pielieto tādas tehnikas kā emociju ventilāciju, klarifikāciju, mierinājumu, realitātes testēšanu, terapeitiskas vides veidošanu, kura ietver specifiska sarunas stila izstrādāšanu, padomu došanu, u. c., kuru apguve prasa ilgstošu treniņu. Atbalsta psihoterapija nepieciešama visiem pacientiem.

- 2) Kognitīvi (biheiviorālā terapija) - īsveida terapija (12–16 vizītes), fokusējas uz simptomu mazināšanu, uzdod mājas darbus. Pieejas būtība – paaugstināt pacientu aktivitātes līmeni un iesaistīt pacientu tādos pasākumos, kas ļauj viņam justies varošam un priecīgam.

Pamatojas uz pieņēmumu, ka depresijas afektu uztur traucēta sevis un citu uztvere un domas par to. Ārsts iedrošina pacientu apzināties šīs negatīvās automātiskās domas un pārbaudīt to nozīmīgumu. Kognitīvi biheiviorālā terapija indicēta pacientiem ar operacionālu domāšanu un aleksitīmijas iezīmēm, pacientiem ar personības obsesīvi kompulsīvām iezīmēm.

- 3) Interpersonālā terapija - īsveida terapija (12–16 vizītes), fokusējas uz simptomu mazināšanu. Fokusējas uz sociālajiem faktoriem un patlabanējām interpersonālajām problēmām.

Pamatojas uz novērojumu, ka depresijas gadījumā ir interpersonālo attiecību traucējumi, kuri var būt gan depresijas cēlonis, gan sekas, tādejādi izveidojot *circulus vitiosus*. Tiek diagnosticētas galvenās attiecību problēmas un meklēti to risinājumi. Pacientus iedrošina, veidojot attiecības, izteikt savas jūtas, sevišķi, ja ir runa par sērām vai zaudējumu, trenētas sociālās prasmes, kas nepieciešamas, lai samazinātu izolāciju, problēmu. Interpersonālā terapija indicēta pacientiem ar operacionālu domāšanu un aleksitīmijas iezīmēm.

- 4) Psihodinamiskā psihoterapija - fokusējas uz traucējumu patoģenēzi.

Simptomi tiek uzlūkoti kā attīstības konfliktu vai deficīta rezultāts. Pamatojas uz neapzināto jūtu un konfliktu ienešanu apziņā. Darbs ar apzinātajām un neapzinātajām vainas, savas nevērtības, nepilnības un kauna izjūtām. Zemapziņas materiālam piekļūst caur transferences,

kontrtransferences, rezistences reakcijām, tās interpretējot. Psihodinamiskā psihoterapija indicēta pacientiem, kuru personības funkcionē neirotiskā vai robežlīnijas līmenī, kuriem ir pašrefleksijas spēja. (4)

1.7.2.2. Bērnu un pusaudžu depresīvo traucējumu ārstēšanas principi

Bērnu un pusaudžu depresīvo traucējumu ārstēšana nav domājama bez ģimenes terapijas, intrapersonālo attiecību noskaidrošanas atsevišķos gadījumos, izolējot pacientu no psihotraumējošas ģimenes situācijas. Liela nozīme ir psiholoģiskam un pedagoģiskam atbalstam. Maziem bērniem (<8–9 g.) ir piemērota rotaļu terapija. Ārstēšanai jābūt kompleksai: vispārspēcinoša terapija, ārstnieciskā fizikultūra, masāža, ūdensdziedniecība. Plānojot farmakoterapiju rekomendējam nozīmēt bērniem atļautos antidepressantus: sertralīnu (>5–6 g.), fluvoksamīnu (>8 g. v.), klomipramīnu (>10 g. v.). Līdzīgi kā pieaugušo praksē, farmakoterapijai jābūt saudzīgai, ar bērnu vecumam piemērotām devām un ilgstošai – 4–6 mēn. ar sekojošu balsta terapiju. (4)

1.7.3. Depresijas medikamentozā terapija

Depresijas psihofarmakoterapijā galvenā nozīme ir antidepresantiem (AD). Citu medikamentu grupu (trankvilizatoru, miega līdzekļu, neiroleptiķu, garastāvokļa stabilizatoru) pielietojums depresijas ārstēšanai uzskatāms par simptomātisku, tos var pielietot kombinējot ar AD.

Kopš 1957. gada, kad depresijas ārstēšanai tika piedāvāts pirmais antidepresants – imipramīns, pasaulē pieejami vairāk kā 30 dažādi AD, tie atšķiras gan pēc klīniskās efektivitātes, gan ar darbības mehānismu, gan ar blakusparādību spektru, gan ar cenu. Kopumā tiek uzskatīts, ka AD mērenas/smagas depresijas epizodes gadījumā, var nodrošināt remisiju 50–75% pacientu. (10;31)

1.7.3.1. Antidepresanti un to izvēles kritēriji

Par antidepresantiem sauc zāļu līdzekļus, ko lieto dažādu depresiju un depresīvu stāvokļu ārtēšanā, pie kuriem raksturīgs visu psihotisko procesu aizkavējums. (12)

Protams, antidepresanti ir nopietni un komplicēti medikamenti, taču ārsti tos vērtē daudz pozitīvāk, nekā Latvijā tik bieži lietotos trankvilizatorus (benzodiazepīnus) – nomierinošos recepšu medikamentus. No benzodiazepīniem veidojas atkarība, tāpat kā no alkohola un cigaretēm, turklāt tā ir grūti ārstējama. Antidepresanti atkarību un pieradumu neraisa, kā arī neatstāj nekādas citas sekas – cilvēks kā personība nemainās, saglabājas viņa intelektuālās un radošās spējas.

Vispirms – antidepresanti nav zāles, kas iedarbojas uzreiz. Paies pāris nedēļas, līdz jutīs uzlabojumu. Ne velti vislielākās raizes, īpaši, ja ir smaga depresija, ārstiem sagādā tieši sākuma periods. Nākamais klupšanas akmens – kad antidepresanti sāk iedarboties, cilvēks tos vēl kādu laiku padzer un tad nospriež: „Man jau ir labi, vairāk nevajag.” Taču antidepresanti ir zāles, kurām ir stingri noteikta lietošanas taktika. Pārtraucot tās dzert nelaikā, seko gan kritiens atpakaļ depresijā vai lēkmēs, gan organisms pret šo antidepresantu veidu kļūst nejūtīgs – atkārtoti dzerot, zāles vairs neiedarbosies.

Parasti antidepresanti jāturpina lietot apmēram divus mēnešus pēc uzlabojumu sākšanās, tad mēneša laikā no tiem atradinās – taču to visu izskaidro un lietošanas grafiku koriģē ārsts. (11)

Antidepressantu izvēles kritēriji: efektivitāte uz depresijas simptomiem, laba panesamība, pierādīta profilaktiska efektivitāte, iespējami ātrs klīniskais efekta sākums, efektivitāte pie komorbīdiem traucējumiem, vienkārša dozēšana, zema mijiedarbība ar citiem medikamentiem, drošība pārdozējot, pieejama cena. (4;6)

1.8. Antidepressantu iedalījums pēc darbības mehānisma

Antidepressantus klasificē pēc to ķīmiskās uzbūves: bicikliskos, tricikliskos, tetracikliskos un atipiskos antidepressantos, bet pēc darbības mehānisma; monoamīnoksidāzes inhibitoros (neatgriezeniskas un atgriezeniskas darbības), serotonīna vai noradrenālīna atpakaļskaitīšanas inhibitoros, kā arī centrālo presinaptisko α_2 adrenoreceptoru antagonistos, serotonīna 5-HT_{1A} receptoru agonistos un serotonīna

5-HT₂ receptoru antagonistos. Klasifikācija pēc darbības mehānisma ir nosacīta tāpēc, ka lielākai daļai antidepressantu ir ļoti komplicēta darbība (piemēram, amitriptilīns nodrošina vismaz 9 šādus mehānismus: H₁ un H₂ receptoru, M holīnoreceptoru, 5-HT₂ receptoru, α_1 un centrālo α_2 adrenoreceptoru blokādes, kā arī noradrenālīna un serotonīna neironālā satveres atpakaļsaistīšanas kavēšanu un šūnu membrānu stabilizācija). (12; 27)

Bicikliskie antidepressanti (BiCAD). Fluoksetīns ir BiCAD pārstāvis, kas darbojas līdzīgi tricikliskajiem antidepressantiem (TCAD), vairāk gan normalizējot serotonīnerģiskos procesus smadzenēs. Fluoksetīns ir spēcīgs daudzu medikamentu noārdītājenzīma CYP 2D6 inhibitors, tāpēc to vienlaicīgas lietošanas laikā sagaidāma nevēlama mijiedarbība. Citaloprāms ir viens no visselektīvākajiem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SASI) BiCAD. Tas nerada miegainību, nogurumu un koncentrēšanās grūtības, kā arī neizraisa medikamentu nesaderību, nepastiprina alkohola darbību un ir pat noderīgs alkoholisma ārstēšanā. To iesaka trauksmainas depresijas un trauksmes ārstēšanai.

Tricikliskie antidepressanti (TCAD) - antidepressīvo darbību izskaidro ar to, ka tie inhibē noradrenālīna un serotonīna atpakaļsaistīšanu centrālās nervu sistēmas adrenerģiskajās un serotonīnerģiskajās sinapsēs. Līdz ar to šie preparāti stimulē adrenerģiskos un serotonīnerģiskos procesus bez monoamīnoksidāzes inhibēšanas.

TCAD piemēri: imipramīns, amitriptilīns, dezipramīns.

Tetracikliskie antidepresanti (TeCAD). Piemēram, maprotilīns selektīvi kavē noradrenalīna atpakaļsaistīšanos nervu terminālēs, neietekmējot serotonīnerģiskos procesus. Preparātam bez antidepresīvās darbības piemīt arī trankvilizējoša, anksiolītiska un holinolītiska darbība. Savukārt mirtazapīns (viens no jaunākajiem antidepresantiem), ir centrālo presinaptisko α_2 adrenoreceptoru antagonists, kas ne tikai pastiprina noradrenalīna un serotonīna izdali sinaptiskajā spraugā, bet arī bloķē serotonīna 5-HT₂ un 5-HT₃ receptorus. Šī apgalvojuma pamatā ir atziņa, ka α_2 adrenoreceptori ir lokalizēti arī serotonīnerģisko nervu terminālēs un līdzīgi adrenerģiskiem neironiem nodrošina serotonīna izdales regulāciju. (4; 13; 27)

Atipiskie antidepresanti specifiskajā aktivitātē ir salīdzināmi ar tricikliskajiem antidepresantiem, turklāt ar labāku panesamību. Pie šīs grupas pieder trazodons, amfebutamons, venlafaksīns un nefazodons. Amfebutamons kavē dopamīna un noradrenalīna, bet venlafaksīns – noradrenalīna un serotonīna atpakaļsaistīšanos, savukārt nefazodons bloķē 5-HT₂ receptorus un arī kavē serotonīna atpakaļsaistīšanos.

(13; 14; 27)

1.9. Depresijas modelēšana uz dzīvniekiem

Depresijas modelēšana uz dzīvniekiem tiek izmantota, lai pētītu depresiju kā slimību un simulatīvo antidepresantu darbību, lai pētītu simptomātiku un patfizioloģiju depresijai vai arī atklātu jaunus antidepresantus.

Ir diezgan grūti izveidot dzīvnieku modeli, kas perfekti atdarinātu depresijas nomāktu pacientu. Dzīvniekiem trūkst pašapziņas, pašrefleksija un „atalgojuma sistēmas”, turklāt raksturīgo iezīmju traucējumi kā, piemēram, nomākts garastāvoklis, zems pašvērtējums vai pašnāvnieciskas tieksmes, šādas sajūtas nav raksturīgas dzīvniekiem. Tomēr depresija, kā citas psihiskas saslimšanas, veido iekšējos fenotipus (intereses zudums, izmisums, izmaiņas ēstgribā vai svara pieaugums, neuroendokrīnie traucējumi, miega traucējumi, pastiprināta trauksmes sajūta), ko iespējams producēt neatkarīgi no novērtētā dzīvnieka. Ideāls dzīvnieku modelis sniedz iespējas saprast molekulāros, ģenētiskos un epiģenētiskos faktoros, kas var novest pie depresijas. Izmantojot dzīvnieku modeļus, pamatā molekulārās izmaiņas un sakarības starp ģenētiskajām un vides izmaiņām, tas ļautu skatīt dziļāk depresijas patoloģiju. Pie tam dzīvnieku depresijas modeļi ir nepieciešami, lai identificētu jaunas terapijas iespējas depresijas skartiem pacientiem.

Lai dzīvnieku modelis būtu piemērots cilvēku depresijas atdarināšanai, tam jāatbilst šādiem kritērijiem, cik vien iespējams: stipra fenomenoloģiskā līdzība, līdzīga patfizioloģija, salīdzināma etioloģija un kopīga ārstēšana. Depresija ir heterogēna slimība un tās daudzos simptomus ir sarežģīti parādīt uz laboratorijas dzīvniekiem, tāpēc rodas jautājums, kā mēs varam zināt, ka dzīvnieks ir ar depresijas iezīmēm. Patiesībā, daži depresijas modeļi pilnībā atbilst šiem validācijas kritērijiem, kā arī daudzos modeļos šobrīd izmanto jau zināmu antidepresantu iedarbības kā atbildi uz stresu. Taču tas nav nepieciešams „ideālam” dzīvnieku depresijas modelim eksponēt visas anomāliskās depresijas izpausmes, gluži tāpat, kā tas ir depresijas pacientiem, kuri neparāda visus iespējamus depresijas simptomus. (15;16;28;30)

1.9.1. Antidepresantu pārbaudes testi

Antidepresantu pārbaudes testi nodrošina tikai kādu parametru uzvedībā vai fizioloģisko pasākumu, kas paredzēts, lai novērtētu ietekmi uz ģenētisko, farmakoloģisko vai vides manipulāciju. Tas atšķiras no citiem modeļiem, kuri var būt definēti kā organisms vai kāds tiešs organisma stāvoklis, kas atveido cilvēka pataloģiskās īpašības.

Piespiedu peldēšanas tests (*forced-swimming test*) balstās uz novērojumu, ka dzīvnieks izstrādā nekustīgu ķermeņa stāvokli cilindrā, kurš piepildīts ar ūdeni. Šajā testā nekustīgums ir jāinterpretē kā pasīvu stresa adaptācijas stratēģiju vai depresijai līdzīgu uzvedību. Pēc antidepresantu lietošanas dzīvnieki aktīvi koncentrējas izglābties ilgāku laiku nekā kontroles grupas dzīvnieki. Piespiedu peldēšanas tests ir visplašāk izmantotais līdzeklis depresijas pētniecībā, to parasti veic ar pelēm vai žurkām. Priekšrocība piespiedu peldēšanas testam ir tā, ka tas ir pieejams ar zemām izmaksām, ir ātrs un uzticams, viegli rīkoties un ir pierādījis savu uzticamību laboratorijās modelējot depresiju uz dzīvniekiem. Turklāt tas ļauj ātri caurskatīt lielu daudzumu medikamentu. Testa rezultāti ir atkarīgi no laika starp zāļu ievadīšanu un testa uzsākšanu. (15)



1.9.1.1. attēls Piespiedu peldēšanas tests (17)

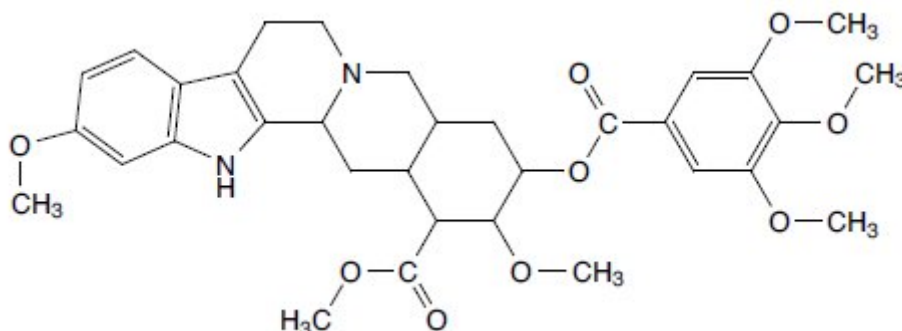
Atklātais lauks (*open field*) ir gaišs laukums, testa laikā grauzēji tiek novietoti viduspunktā uz šī laukuma, tādējādi spiesti uzturēties jaunā un gaišā vidē. Parasti grauzējiem ir tendence izvairīties no spilgtām, apgaismotām vietām. Šī izvairīšanās mulsina un vienlaikus var pastiprināt trauksmes simptomus dzīvniekiem. Eksperimentālā subjekta kustības tiek ierakstītas, tiek analizēts noietais attālums un ceļš. Atklātā lauka tests var atspoguļot antidepresantus, uzrādot ar trauksmi saistītu uzvedību kā depresijas iekšējo fenotipu. Ir zināms, ka dažu antidepresantu pielietošana samazina uzvedības aktivitāti šajos testos, tāpat kā anksiolītiķi. Tomēr uz dažiem antidepresantiem atbilde nav konstatēta. Ir grūti atšķirt ar trauksmi saistīto izvairīšanos no pastiprinātas jaunumu meklēšanu šajos testos. (15;28)



1.9.1.2. attēls **Atklātā lauka tests** (18)

1.10. Rezerpīns

Rezerpīns ir indola grupas alkaloids, kurš izdalīts no Indijā augoša auga – Čūsksveida rauwolfijas jeb “čūsku saknes” (*Rauwolfia serpentina*). Sintezēts 1956. gadā (V. Vudvords). (19)



1.10.1.attēls **Rezerpīna struktūrformula** (20)

Līdz pat 20. gs. 40. gadiem netika nopietni ņemti vērā seno indiešu manuskriptos atrastie apgalvojumi, ka ar 16. gs. vācu ārsta un botāniķa Leonharda Rauwolfā aprakstīto “čūska sakni” var ārstēt ne tikai čūska kodumus, bet arī ārpūru un daudzas citas slimības, to skaitā hipertoniiju.

Rezerpīna galvenās farmokoloģiskās īpašības ir nomierinošā darbība uz centrālo nervu sistēmu un hipotensīvā darbība. Rezerpīns uzkrājas adrenerģisko šķiedru galos vezikulu membrānā, līdz ar to traucējot dopamīna nokļūšanu vezīkulās un noradrenalīna sintēzi. Apgrūtināta tiek arī noradrenalīna atpakaļsaistīšana vezīkulās, tāpēc tas tiek noārdīts aksoplazmā monoamīnooksidāzes ietekmē. Rezultātā mediatoru daudzums adrenerģisko šķiedru galos samazinās, un impulsu pārvade sinapsē tiek traucēta. Šo rezerpīna darbības mehānismu atklāja A. Bertlers, A. Karlsons, E. Rosengrēns 1956. gadā. (21)

Rezerpīns viegli iet cauri hematoencefāliskai barjerai un samazina noradrenalīna daudzumu arī centrālajā nervu sistēmā. Ar to izskaidrojama rezerpīna sedatīvā darbība un tas, kāpēc rezerpīns pieder pie neiroleptiskajiem jeb antipsihotiskajiem līdzekļiem.

Rezerpīna sedatīvā darbība ir noderīga hipertensīvās slimības ārstēšanā, jo novēršot nepatīkamās emocijas, tas novērš vienu no šīs slimības etioloģiskajiem faktoriem.

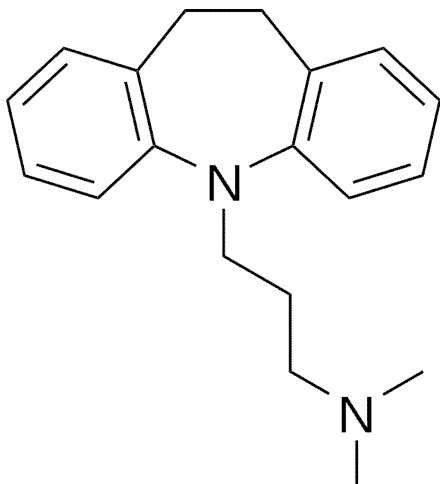
Lielākā daļa slimnieku rezerpīnu panes labi. Tas praktiski neizraisa ortostatisko hipotoniju un to var lietot ilgstoši. Pīrašana pie rezerpīna neattīstās. Tomēr lietojot rezerpīnu sistemātiski

var rasties blakusefekti: miegainība, depresija, seksuālo funkciju nomākums, parkinsonisma pazīmes, apgrūtināta elpošana caur degunu, kuņģa un zarnu motorikas un sekrēcijas pastiprināšanās. Depresijas gadījumā preperātu jāpārtrauc lietot. Rezerpīnu nevajadzētu dot pacientam, kam anamnēzē bijušas depresijas epizodes.

Rezerpīns ir medikaments, kas samazina kateholāminus perifērajās nervu šūnās un samdzenēs. Rezerpīns pastiprina stresu/depresiju dzīvniekos samazinot kateholamīnu skaitu un bloķējot to atpakaļuzņemšanu. Šī sakarība tiek pielietota, lai modelētu depresiju uz laboratorijas dzīvniekiem un pētītu pamata mehānismu psiholoģiskajai depresijai. (21)

1.11. Imipramīns

Imipramīns ir triciklisks antidepresants ar vāji izteiktu psihostimulējošu darbību. Tas bija pirmais antidepresants, kurš tika pētīts 20. gs. 50. gadu beigās. Šis pētījums bija pirmais mēģinājums atrast zāles psihiskām slimībām, piemēram, šizofrēnija, taču tas izrādījās neefektīvs. Taču klīniskajos pētījumos, kā antidepresants, tas uzrādīja labus rezultātus pat ļoti smagos depresīvos stāvokļos. (22)



1.11.1. attēls Imipramīna struktūrformula (22)

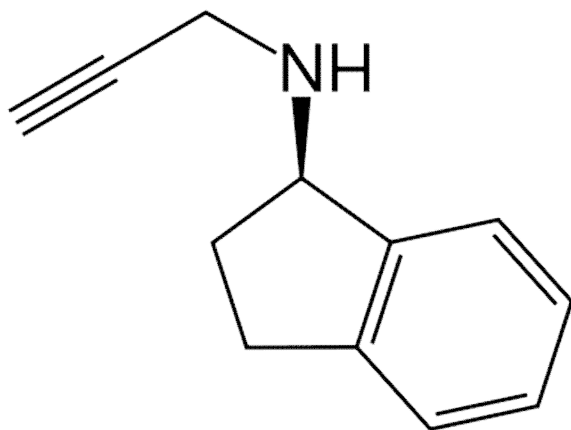
Depresīviem slimniekiem imipramīns mazina grūtsirdību, apātiju un vienaldzību pret apkārtni, uzlabo garastāvokli, nedaudz palielina psihomotoro aktivitāti. Daži imipramīna efekti saistāmi ar tā ietekmi uz veģetatīvo nervu sistēmu (M-holinoreceptorus bloķējošām, adrenobloķējošām īpašībām), kā arī ar kardiotoksisko ietekmi. Tāpēc, lietojot imipramīnu, var samazināties dziedzeru sekrēcija (piemēram, siekalu), kuņģa un zarnu gludās muskulatūras tonuss un pazemināties arteriālais asinsspiediens. Līdz ar to ir saprotamas imipramīna izraisītās blakusparādības: bezmiegs (tāpēc lietojams dienas pirmajā pusē – līdz plkst.16), uzbudinājums, halucinācijas, sausums mutē, sirdsklauves, ortostatiskā hipotonija, aizcietējumi un redzes traucējumi. (14)

1.12. Rasagilīns

Rasagilīns ir monoamīnoksidāzes-B inhibitors. Tas bloķē B tipa monoamīnoksidāzi, kas smadzenēs noārda neurotransmiteru dopamīnu. To izmanto monoterapijā Pārkinsona slimības sākumposmā. (23)

Rasagilīns tika izstrādāts, lai pētītu Parkinsona slimību, taču atklāja, ka tas var ne tikai efektīvi ārstēt šo slimību, bet, ka tam piemīt arī neiroprotektīvo un antiapoptotiskās īpašības.

Rasagilīna vienas devas absolūtā biopieejamība ir aptuveni 36%. (24)

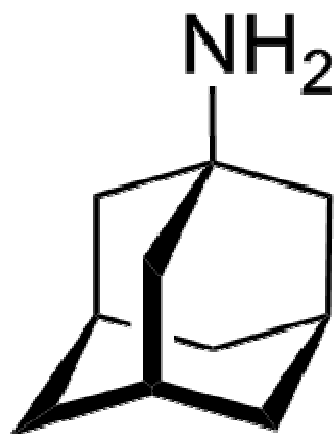


1.12.1. attēls Rasagilīna struktūrformula (24)

1.13. Amantadīns

Amantadīns pieder pie adamantāna atvasinājumiem, un tas ir antivirāls līdzeklis. 1966. gadā ASV tas tika apstiprināts kā profilaktisks līdzeklis pret Āzijas gripu, taču 1969. gadā nejauši atklāja, ka to var izmantot arī Parkinsona slimības, narkotiku izraisītu ekstrapiramidālu sindromu un akatīzijas mazināšanā. (25)

Amantadīns ietekmē RNS saturošus mikrovīrusus, aizkavējot to iekļūšanu šūnā, kā arī inhibējot tur iekļuvušā vīrusa genoma atbrīvošanos. Kopš 1975. gada amantadīnu izmanto arī jostas rozes akuto formu un postherpētisko neiralģiju terapijā. Amantadīns ietekmē CNS, un to lieto arī kā pretparkinsonisma līdzekli, jo veicina dopamīna izeju no neironāliem depo un paaugstina dopamīnreceptoru jutīgumu. Bez tam tas var izraisīt arī tādas blakusparādības kā galvassāpes, reiboņus, nervozitāti, bezmiegu, sliktu dūšu, aizcietējumus, redzes traucējumus un sirdsklauves. Amantadīns darbojas caur vairākiem farmakoloģiskiem mehānismiem, taču nav konstatēts neviens dominējošs darbības mehānisms. (26)



1.13.1. attēls Amantadīna struktūrformula

2.MATERIĀLI UN METODES

2.1.Reaktīvi un aparatūra

Eksperimentā tika izmantots atklatā lauka tests (*Open field*) , kur visas dzīvnieku kustības tika ierakstītas ar *SMART Video Tracking System (Basic System V2.5 Single Subject Tracking)* un piespiedu peldēšanas tests (*Forced-swimming or Porsolt test*), kā arī temperatūras mērīšanai tika izmantota ierīce – termometrs "*Thermalert TH-5*".

2.2.Laboratorijas dzīvnieki

Pieauguši *Wistar* līnijas žurku tēviņi (no Rīgas Stradiņa Universitātes Eksperimentālo dzīvnieku laboratorijas) tika turēti standartizētos laboratorijas apstākļos ($22 \pm 0,5^{\circ}$ C, 12 h gaismas – tumsas cikls) ar brīvu pieeju standarta laboratorijas barībai un dzeramajam ūdenim.

2.3.Laboratorijas dzīvnieku ētika

Visi eksperimenti tika veikti saskaņā ar Eiropas Savienības Direktīvas 86/609/EEC vadlīnijām “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes” (1986) un saskaņā ar Latvijas Republikas Pārtikas un veterinārā dienesta dzīvnieku ētikas komitejas atļauju.

2.4.Svara noteikšana un vielu ievade

Pirmajā eksperimenta dienā žurkas tika svērtas, sākotnējais to svars bija $216 \text{ g} \pm 58 \text{ g}$. Vielu ievades daudzums bija atkarīgs no žurkas svara (piemēram, ja dzīvnieks svēra 220 g, tad tam i.p. tika ievadīti 220 ml vielas šķīduma).

2.5. Eksperimenta plānojums

1. Pirmajā dienā samarķē dzīvniekus un sadala tos 7 grupās:

- 1) kontroles grupa - ievada fizioloģisko šķīdumu intra peritoniāli (i.p.), grupā 7 dzīvnieki;
- 2) kontroles rezerpīna grupa - ievada rezerpīnu i.p. 5mg/kg, grupā 8 dzīvnieki;
- 3) imipramīna grupa - ievada imipramīnu i.p. 10mg/kg, grupā 8 dzīvnieki;
- 4) rasagilīna I grupa - ievada rasagilīnu i.p. 1mg/kg, grupā 7 dzīvnieki;
- 5) rasagilīna II grupa - ievada rasagilīnu i.p. 5mg/kg, grupā 8 dzīvnieki;
- 6) amantadīna I grupa - ievada amantadīnu i.p. 1mg/kg, grupā 7 dzīvnieki;
- 7) amantadīna II grupa - ievada amantadīnu i.p. 5 mg/kg, grupā 7 dzīvnieki.

Pirmās dienas pēcpusdienā katras grupas pirmajiem 4 dzīvniekiem ievada attiecīgos vielu šķīdumus.

2. Otrās dienas rītā (apmēram pēc 18 stundām) tika mērīta rektālā temperatūra dzīvniekiem, kuriem iepriekšējā dienā ievadīja attiecīgo vielu šķīdumus. Uzreiz pēc temperatūras izmērīšanas imipramīna, rasagilīna un amantadīna grupu pārstāvjiem atkārtoti tika ievadīti attiecīgo vielu šķīdumi, bet kontroles grupas un kontroles rezerpīna grupas pārstāvjiem tika ievadīts fizioloģiskais šķīdums, tālāk ar dzīvniekiem tika veikti atklātā lauka un piespiedu peldēšanas testi.

Otrās dienas pēcpusdienā katras grupas atlikušajiem 3 vai 4 dzīvniekiem arī ievadīja attiecīgos šķīdumus.

3. Trešās dienas rītā (apmēram pēc 18 stundām) tika mērīta rektālā temperatūra dzīvniekiem, kuriem iepriekšējās dienas pēcpusdienā ievadīja attiecīgo vielu šķīdumus. Uzreiz pēc temperatūras mērīšanas imipramīna, rasagilīna un amantadīna grupu pārstāvjiem atkārtoti tika ievadīti attiecīgo vielu šķīdumi, bet kontroles grupas un kontroles rezerpīna grupas pārstāvjiem tika ievadīts fizioloģiskais šķīdums, tālāk ar dzīvniekiem tika veikti atklātā lauka un piespiedu peldēšanas testi.

2.6. Temperatūras mērīšana

Otrās un trešās dienas rītā dzīvniekiem tika mērīta rektālā temperatūra (pirmās un otrās dienas pēcpusdienā dzīvniekiem i.p. ievadīja vielu šķīdumus, kuri norādīti punktā 2.5.) ar termometru "*Thermalert TH-5*".

2.7. Atklātā lauka tests

Atklātā lauka testā dzīvnieks tiek ievietots izgaismotas arēnas centrā. Visas dzīvnieka kustības tiek ierakstītas ar *SMART Video Tracking System (Basic System V2.5 Single Subject Tracking)*, vēlāk analizētas. Izpētes laiks dzīvniekam ir 5 minūtes. Šajā testā svarīgākais, kas tiek analizēts, ir dzīvnieka noietais attālums un ceļš.

2.8. Piespiedu peldēšanas tests

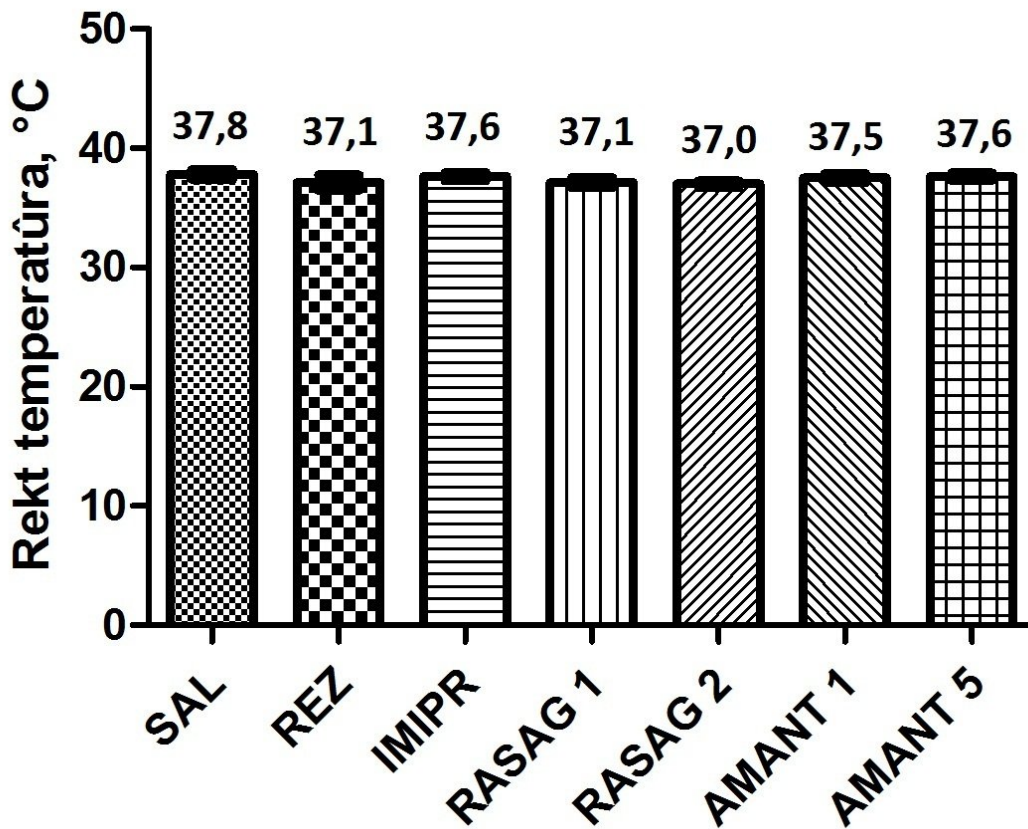
Piespiedu peldēšanas testā dzīvnieks tiek ievietots silta ūdens cilindrā tā, ka dzīvnieka aste nebalstās pret trauka dibenu. ir divas minūtes latences periods, kam seko četru minūšu kustību fiksēšana.

2.9. Datu statistiskā analīze

Statistiskā analīze tika veikta ar *GraphPad Prism 5* un *Microsoft Word* programmām. Rezultātus salīdzinājām ar nesapāroto t testu. Dati ir statistiski ticami pie $p < 0,05$.

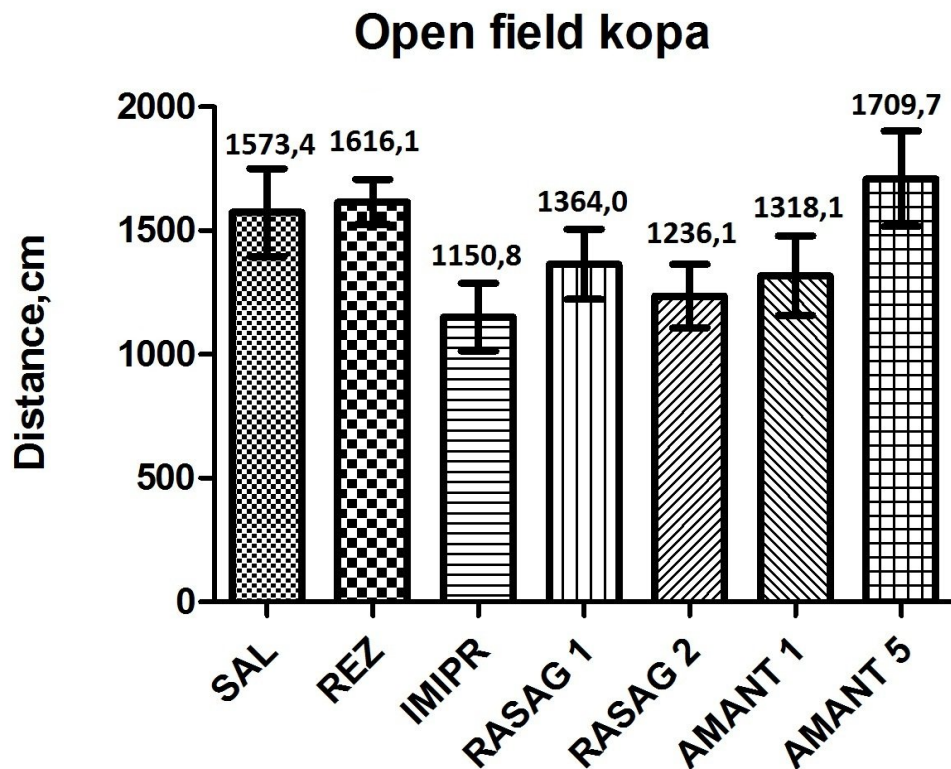
3. REZULTĀTI

3.1. Rektālā temperatūra



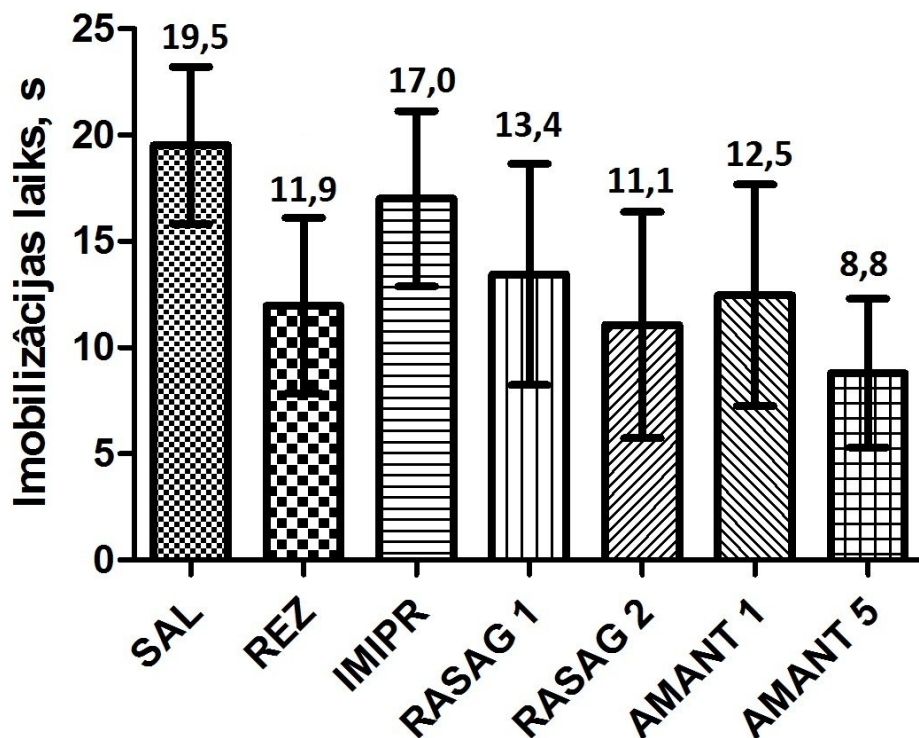
3.1.1. attēls Vidējā rektālā temperatūra žurkām katrā grupā. Kontroles grupā vidējā temperatūra ir $37,8^{\circ}\text{C}$, kontroles rezerpīna grupā vidējā temperatūra ir $37,1^{\circ}\text{C}$, imipramīna grupā vidējā temperatūra $37,6^{\circ}\text{C}$, rasagilīna I grupā vidējā temperatūra $37,1^{\circ}\text{C}$, rasagilīna II grupā 37°C , amantadīna I grupā vidējā temperatūra $37,5^{\circ}\text{C}$ un amantadīna II grupā vidējā temperatūra ir $37,6^{\circ}\text{C}$.

3.2. Atklātā lauka tests



3.2.1. attēls Atklātā lauka testa rezultāti katrā grupā, kuros parādīti attālumi, ko dzīvnieki veica izpētes periodā. Kontroles grupā vidējā distance ir 15,7 m, kontroles rezerpīna grupā vidējā distance ir 16,2 m, imipramīna grupā vidējā distance ir 11,5 m, rasagilīna grupā vidējā distance ir 13,6 m, rasagilīna II grupā vidējā distance ir 12,4 m, amantadīna I grupā vidējā distance ir 13,2 m un amantadīna II grupā vidējā distance ir 17,1 m.

3.3. Piespiedu peldēšanas tests



3.3.1. attēls Piespiedu peldēšanas testa rezultātu apkopojums pa grupām. Attēlā redzams imobilizācijas laiks katras grupas ietvaros, kurš tika uzņemts četru minūšu ilgā kustībā pa ūdeni. Redzams, ka kontroles grupā kopējais vidējais imobilizācijas laiks dzīvniekiem ir 19,5 sekundes, rezerpīna kontroles grupā tas ir 11,9 sekundes, imipramīna grupā tas ir 17 sekundes, rasagilīna I grupā tas ir 13,4 sekundes, rasagilīna II grupā tas 11,1 sekunde, amantadīna I grupā tas ir 12,5 sekundes un amantadīna II grupā tas ir 8,8 sekundes.

4.DISKUSIJA

Depresijas modelēšana uz dzīvniekiem tiek izmantota, lai pētītu depresiju kā slimību un simulatīvo antidepressantu darbību. Nav viegli izveidot dzīvnieku modeli, kas perfekti atdarinātu depresijas nomāktu pacientu, jo dzīvniekiem trūkst pašapziņas un „atalgojuma sistēmas”, turklāt raksturīgo iezīmju traucējumi kā, piemēram, zems pašvērtējums vai pašnāvnieciskas tieksmes, šādas sajūtas nav raksturīgas dzīvniekiem. Tomēr depresija, kā citas psihiskas saslimšanas, rada izmaiņas sajūtās un uzvedībā, piemēram, intereses zudums, izmisums, izmaiņas ēstgribā vai svara pieaugums, neiroendokrīnie traucējumi, miega traucējumi, pastiprināta trauksmes sajūta.

Pētījumā mākslīgi tika veidots rezerpīna depresijas modelis uz pieaugušiem žurku tēviņiem. Kopā eksperimentā piedalījās 52 dzīvnieki, kuri tika sadalīti 7 grupās. Eksperiments notika 3 dienas, kuru laikā tika veikti atklātā lauka un piespiedu peldēšanas testi, kā arī tika mērīta žurku tēviņu rektālā temperatūra.

Mūsu pētījumā redzams, ka kontroles grupā rektālā vidējā temperatūra ir $37,8^{\circ}\text{C}$, kontroles rezerpīna grupā vidējā temperatūra ir $37,1^{\circ}\text{C}$, imipramīna grupā vidējā temperatūra $37,6^{\circ}\text{C}$, rasagilīna I grupā vidējā temperatūra $37,1^{\circ}\text{C}$, rasagilīna II grupā 37°C , amantadīna I grupā vidējā temperatūra $37,5^{\circ}\text{C}$ un amantadīna II grupā vidējā temperatūra ir $37,6^{\circ}\text{C}$. Normāla ķermeņa temperatūra žurkām ir nedaudz augstāka kā cilvēkam, tātad tas ir no 37°C un kā norma tiek uzskatīta līdz $38,5^{\circ}\text{C}$. Visās grupās dzīvnieku vidējā temperatūra sakrīt ar normālu žurku rektālo temperatūru. Kaut gan ir vērojamas nelielas temperatūras izmaiņas, temperatūra ir zemāka kontroles rezerpīna grupā un rasagilīna I un rasagilīna II grupā, taču izmaiņas ir nenožīmīgas un tām nav statistiskās nozīmes, jo $p>0,05$.

Piespiedu peldēšanas testā redzams, ka kontroles grupā kopējais vidējais imobilizācijas laiks dzīvniekiem ir 19,5 sekundes, rezerpīna kontroles grupā tas ir 11,9 sekundes, imipramīna grupā tas ir 17 sekundes, rasagilīna I grupā tas ir 13,4 sekundes, rasagilīna II grupā tas 11,1 sekunde, amantadīna I grupā tas ir 12,5 sekundes un amantadīna II grupā tas ir 8,8 sekundes. Klasiski piespiedu peldēšanas testa rezultāti tiek interpretēti, ka dzīvnieka mazkustīgums ūdenī tiek saistīts ar negatīvām sajūtām, tas attēlo dzīvnieka bezcerīgo noskaņojumu. Tomēr pastāv arī viedokļu atšķirības, daži zinātnieki uzskata, ka palielināts imobilizācijas laiks norāda uz dzīvnieka pozitīvo uzvedības pielāgošanos, tas ir, dzīvnieks ir iemācījies, ka nevar izbēgt un līdz ar to enerģijas taupīšanas nolūkos, tas ilgāku laiku paliek nekustīgs līdz brīdim, kad testēšana tiek

izbeigta. Zinot to, ka kontroles grupas dzīvnieki netika iespaidoti, tas ir, nav saņēmuši medikamentus, un izmantojot šīs viedokļu atšķirības, var secināt, ka dzīvnieku spēcīgais izdzīvošanas instinkts liek tiem iemācīties taupīt enerģiju situācijās, kad apdraudēta dzīvība, līdz ar to palielinās arī dzīvnieku imobilizācijas laiks piespiedu peldēšanas testos. Runājot par pārējo vielu iedarbībām, varētu teikt tā, jo labāk viela organismā iedarbojusies, jo grūtāk dzīvniekam kontrolēt savus instinktus un vieglāk padoties medikamenta iedarbībai. Manuprāt, pēc šī testa rezultātiem nevar viennozīmīgi spriest par vielu potencējošo vai nomācošo iedarbību, lai varētu pilnīgāk izvērtēt vielu efektus, dzīvniekiem vielu ievade jāveic ilgāku laiku. Šajā testā, manuprāt, ir pieļauta arī diezgan liela cilvēciskā kļūda, kas traucē pamatot rezultātus, jo fiksējot imobilizācijas laikus, mēs izmantojam hronometrus un imobilizācijas laiki tika fiksēti balstoties uz subjektīvām sajūtām. Arī šajā testā $p > 0,05$, tas norāda uz testa statistisko nenozīmīgumu.

Atklātā lauka testā ir grūti atšķirt ar trauksmi saistīto izvairīšanos no pastiprinātas jaunumu meklēšanu, kas ļoti raksturīga žurkām, tāpēc šis tests vairāk kalpo kā dzīvnieku aktivitātes fiksēšanas tests, arī šajā testā $p > 0,05$, kas nozīmē, ka nav statistiskās nozīmes.

SECINĀJUMI

1. Žurku rektālās temperatūras mērījumos netika konstatētas nekādas novirzes no dzīvnieku normālās ķermeņa temperatūras.
2. Pēc piespiedu peldēšanas testa rezultātiem nevar spriest par vielu potencējošo vai nomācošo antipsihotisko iedarbību uz dzīvniekiem, jo vielu ievade tika veikta pārāk īsu laiku, kā arī testa izpildes brīdī, fiksējot žurku imobilizācijas laikus, tika pieļautas kļūdas.
3. Ar atklāta lauka testu nevar objektīvi novērtēt medikamentu efektus uz žurkām, jo šī metode tieši neparāda antidepresantu iedarbību, bet gan vairāk tiek izmantota žurku aktivitātes novērtēšanā.
4. Visos veiktajos testos $p > 0,05$, kas nozīmē, ka iegūtie rezultāti ir statistiski nenozīmīgi.

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību savai darba vadītājai Jolantai Pupurei par iespēju piedalīties eksperimentā, iespēju iemācīties strādāt ar žurkām un veikt eksperimentālos testus. Liels paldies arī Reinim Švarcbaham par sniegtajām konsultācijām darba izstrādes laikā. Un paldies Mārtiņam Lagzdiņam par palīdzību datu apstrādē, kā arī par morālo atbalstu maģistra darba tapšanas laikā.

LITERATŪRAS AVOTI

1. *Depresija*, [tiešsaiste] – [atsauce 21.03.2012.]. Pieejams: <http://lv.wikipedia.org/wiki/Depresija>
2. *Depresija*, [tiešsaiste] – [atsauce 21.03.2012.]. Pieejams: <http://www.gsk.lv/Depresija.html>
3. *Depresija*, [tiešsaiste] – [atsauce 21.03.2012.]. Pieejams: <http://www.ipi.lv/depresija.htm>
4. **Dr. E. Tērauds, Prof. R. Andrēziņa, As.prof. B. Kupča**, *Depresijas norise un ārstēšanas iespējas*, Vadlīnijas RSU Psihiatrijas un narkoloģijas katedra, Rīga, 2009.g.
5. *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) /MHEDEA (Mental Health Disability: A European Assessment) 2000.g.*
6. *Depresija*, [tiešsaiste] - [atsauce 21.03.2012.]. Pieejams: <http://www.arstipsihoterapeiti.lv/lv/depresija.html>
7. *Depresijas dažādās sejas*, [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: http://www.psihoterapijasprakse.lv/public/?id=3&ln=lv&news_id=18
8. *Depresija*, [tiešsaiste] [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: http://www.emedica.lv/slimibas_depresija.htm
9. *Depresijas ārstēšana*, [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: <http://lv.lundbeck.com/lv/depression/treatment/default.asp>
10. *Psihotropie līdzekļi mūsdienu skatījumā*, [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: <http://www.iaptieka.lv/?lapa=doctus2&id=304>
11. *Antidepresanti*, [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: <http://www.vegdist.lv/lv/page/ka-arstet-vegetativo-distoniju/antidepresanti>
12. **I.Purviņš, S. Purviņa**, *Praktiskā farmakoloģija*, Rīga, 2002, 212. lpp.
13. **I.Purviņš, S. Purviņa**, *Praktiskā farmakoloģija*, Rīga, 2002, 212. – 219. lpp.
14. *Psihotropie līdzekļi mūsdienu skatījumā*, [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: <http://www.iaptieka.lv/?lapa=doctus2&id=304%20%29>
15. *Animal model of depression*, [tiešsaiste] – [atsauce 04.05.2012.]. Pieejams: http://en.wikipedia.org/wiki/Animal_model_of_depression

16. **SHISAN BAO, JIAN F E I**, *Reserpine-induced model of stress suppresses mucosal immunity*, 2006 Australasian Society for Immunology, [atsauce 20.03.2012.]. Pieejams: <http://www.uptodate.com>
17. [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: <http://www.keywordpictures.com/keyword/forced%20swim%20test/>
18. [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: <http://www.mpipsykl.mpg.de/en/institute/services/emolab/index.html>
19. *Reserpine*, [tiešsaiste] – [atsauce 02.05.2012.]. Pieejams: <http://en.wikipedia.org/wiki/Reserpine>
20. [tiešsaiste] – [atsauce 10.05.2012.]. Pieejams: <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Reserpine.pdf>
21. **I.Purviņš, S. Purviņa**, *Praktiskā farmokoloģija*, Rīga, 2002, 122. lpp.
22. *Imipramine*, [tiešsaiste] – [atsauce 10.05.2012.]. Pieejams: <http://en.wikipedia.org/wiki/Imipramine>
23. [tiešsaiste] – [atsauce 10.05.2012.]. Pieejams: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200502219000/anx_9000_lv.pdf
24. *Rasagiline*, [tiešsaiste] – [atsauce 10.05.2012.]. Pieejams: <http://en.wikipedia.org/wiki/Rasagiline>
25. *Amantadine*, [tiešsaiste] – [atsauce 10.05.2012.]. Pieejams: <http://en.wikipedia.org/wiki/Amantadine>
26. **I.Purviņš, S. Purviņa**, *Praktiskā farmokoloģija*, Rīga, 2002, 552.lpp.
27. **G.Biksone**, *Medikamentozā ārstēšana un aprūpe*, 1.sējums, Rīga, 2008, 179. – 185. lpp
28. **A.Wesołowska, A.Nikiforuk**, *Effects of the brain-penetrant and selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-399885 in animal models of anxiety and depression*, 15 January 2007, [atsauce 20.03.2012.]. Pieejams: <http://www.sciencedirect.com/>
29. **R.McArthur, F.Borsini**, *Animal models of depression in drug discovery: Ahistorical perspective*, Available online 14 July 2006, [atsauce 20.03.2012.]. Pieejams: <http://www.sciencedirect.com/>

30. **C.Hamani, Jose N. Nobrega**, *Deep brain stimulation in clinical trials and animal models of depression*, 2010 Federation of European Neuroscience Societies and Blackwell Publishing
31. **M. BARES, T.NOVAK**, *Antidepressant monotherapy and combination of antidepressants in the treatment of resistant depression in current clinical practice: A retrospective study*, 3 May 2010