

Omega-3 zsírsavak alkalmazási lehetőségei SSRI-resistens praemenstrualis dysphoriában

Buda Botond¹, Tóth Gábor², Buda Bálint³, Szatmáry F. Péter⁴

¹Ideggyógyászati Magánszakrendelés, Szombathely, ²Berzsenyi Dániel Főiskola, Szombathely, ³Belgyógyászati Magánszakrendelés, Kaposvár, ⁴Szülészeti-Nőgyógyászati Magánszakrendelés, Pápa

Posibilități de utilizare ale acizilor grași omega-3 în domeniul disforiei premenstruale ISRS-rezistente

Tulburarea disforică premenstruală (TDPM/PMDD) este o grupă de simptome severe experimentată de către 5 % a femeilor de vârstă fertilă. Cu toate că începând cu anii 1990 tratamentul primar constă în administrarea unor inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), mereu apar încercări privind introducerea unor tratamente medicale alternative. Din anii 1980 multe studii au verificat faptul că în cazul majorității femeilor afectate de TDPM există și o tulburare a metabolismului acizilor grași. Autorii au tratat timp de trei cicluri menstruale 24 femei de vârstă fertilă și afectate de TDPM, și care au primit tratament ISRS anterior tratamentului descris, administrându-le 1000 mg/zi de etilester de acid omega-3. Pe baza rezultatelor favorabile dănași propun ca, în special în cazul TDPM refractar la ISRS, utilizarea acizilor grași polinesaturați omega-3 să aibă un loc important pe paleta terapeutică.

Omega-3 fatty acids — a treatment option in SSRI-resistant premenstrual dysphoric disorder

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a severe form of premenstrual syndrome, afflicting approximately 5% of all women of fertile age. Although selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) are considered as the first-line medication in our days, efforts have continuously been made in order to find alternative treatment options. From the 1980s on, a couple of studies drew our attention to the abnormal essential fatty acid levels among women suffering from PMDD. 24 PMDD patients, all having received SSRI treatment before, were treated by the authors for 3 menstrual cycles with 1000 mg QD omega-3-acid ethyl esters. Based on the favourable outcome omega-3-polyunsaturated fatty acid medication augurs well as a treatment option in SSRI-resistant PMDD.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (3): 198-199

www.emeogysz.ro

A praemenstrualis dysphoriás zavar (PMDD) a fertilis korban lévő nők mintegy 3-8%-át érintő súlyos tünetegyüttes [9]. Vezető tünetei az irritabilitás, harag, melyhez gyakran társul szomorúság, feszültség, szénhidrátéhség [20]. Nem ritka azonban szokatlan tünetek, panaszok megjelenése sem [10]. Rendszerint az ovulatio és a menstruatio közt jelentkező panaszok a menstruatio kezdete után néhány nappal maradéktalanul megszűnnek. A follicularis phasisban is persistáló panaszok mindenképpen felvetik a diagnosis felülvizsgálatának szükségességét.

A legújabb állatkísérletes modellek a biokémiai és genetikai hajlam etológiai szemléletének alapjait is megvetni látszanak [16].

Jóllehet az 1990-es évek óta selectiv serotonin újrafelvétel gátlókat (SSRI) alkalmazunk első vonalbeli kezelés gyanánt [23], mégis folyamatosan történnek próbálkozások alternatív gyógyszeres kezelési módok bevezetésére is [15]. Igazolták a calcium [1], L-tryptophan [18], E-vitamin [2] hatásosságát, de történtek próbálkozások spironolacton [21], B-csoportú vitaminok [22], magnesium [12], inositol [13], danazol [8], Oenothera biennis (ligetszépe) olaj [7] stb. adásával is. Eredményesnek tűnik az alvásmegvonás is nemcsak a terhességi és postpartum depresszióban [4], hanem a praemenstrualisan jelentkező affectiv zavarokban is [14].

Az 1980-as évektől több vizsgálat is igazolta a PMDD-ben szenvedő nők jelentős részében az essentialis zsírsavak szintjének abnormalitását [5]. A legújabb vizsgálatok nyomán közvetlen összefüggésre is fény derült egyes omega-3 zsírsavak (elsősorban a palmitoleinsav és eicosadiensav) hiánya és az alvászavar – mint az affectiv zavarok egyik vezető tünete – között [11]. A többszörösen telítetlen esszenciális

zsírsavak (PUFA) aránytalanságának korrekciója, illetve az omega-3 PUFA bevitelének emelése hatékonyak bizonyultak post-partum depressio [17] és dysmenorrhoea [6] esetében. Kézenfekvőnek tűnt a módszer alkalmazásának megkísérlése PMDD-ben is. A szerzők ezzel kapcsolatos előzetes eredményeiket közlik jelen dolgozatukban.

Anyag és módszer

A szerzők olyan, a DSM-IV TR kritériumai alapján PMDD-ben szenvedő fertilis korú nőket vontak be a vizsgálatba, akik ezen zavar miatt megelőzően részesültek már SSRI-kezelésben, s akiknél aktuálisan nem állt fenn az I. tengely mentén kódolható pszichiatriai zavar. A nők először 3 cikluson keresztül 7–10 nappal a menstruatio első napját követően, illetőleg a késői lutealis phasisban, 1–5 nappal a következő menstruatio előtt 100 mm-es visualis analog skálákon (VAS) jelölték az alábbi tünetek-panaszok mértékét: feszültség, dysphoria, hangulati labilitás, irritabilitás. (A VAS alkalmazását valid és megbízható módszernek tartjuk a praemenstrualis tünetek súlyosságának megítélésében [19].) A felsorolt elemek közül legalább háromnak 50%-ot elérő, vagy egynek 100%-ot elérő egy cikluson belüli emelkedését tekintettük körjelző értékűnek —, amennyiben ez a helyzet 3 egymást követő ciklusból legalább kettőben fennállt. További feltételként határoztuk meg – a klinikai relevanciát biztosítandó –, hogy a follicularis phasisban bejelölt súlyosság abszolút értékben 20 mm alatt, a késői lutealis phasisban 40 mm felett legyen.

A feltételeknek megfelelő 24 egymásutáni nőt betegeket (átlagéletkor 29 év, SD = 10) a kezdeti 3 felmérő ciklust



követően 3 cikluson át kezeltünk 1000 mg/die omega-3-sav-etilészterrel. Közülük a korábbi SSRI-kezelés – a betegek subjectiv értékelése szerint – 14-nél eredményes volt, 10-nél nem kielégítő. A felmérő ciklusokhoz hasonló módon a nők a medicatio 3. ciklusának megfelelő napjain is bejelölték panaszaik súlyosságát a visualis analog skálán.

A terapiás effectus értékelésére az analog eredmények digitalis reconversiojának módszerét választottuk. Hatásosnak (1) tekintettük a terapiás próbálkozást abban az esetben, ha a három kezelt ciklus közül legalább kettőben minden skálán az általunk előzetesen meghatározott klinikai relevantia-szint (40 mm) alá, de a 4 VAS közül legalább 3-ban több mint 33%-kal, vagy legalább 1-ben 50%-kal csökkent a késői lutealis phasisban a panaszok súlyossága. Minden egyéb esetben – quo ad qualitatem vitae – hatástalannak (0) tekintettük a terapiás kísérletet.

Eredmények

A 24 vizsgálatba bevont nő esetében javulás (1) jelentkezett 15-nél (62,5%), hatástalan (0) volt a kezelés 9-nél (37,5%). A korábban SSRI-re jól reagáló 14 beteg közül 7-nél (50%) volt eredményes (1) az omega-3-sav-etilészterrel történő kezelés, másik 50%-uknál azonban hatástalannak (0) bizonyult. Az SSRI-refractaer 10 nő közül ugyanakkor 8 (80%) kezelése volt sikeres (1), míg 2-é hatástalan (20%).

Megbeszélés

Az eredményeket áttekintve szembeötlő, hogy

- Az effectivitási-ráta significansan meghaladja az affectiv zavarok esetén 30-50% között várható [3] placebo-hatást.
- Az SSRI-re nem kellően reagáló betegek esetén az omega-3-sav-etilészterrel történő kezelés – egyelőre nem ismert okokból – több mint másfélszer valószínűbben vezet sikerre, mint az SSRI-re jól reagáló nőké.

Az egyelőre csak előzetes és részleges adatok alapján a szerzők felvetik, hogy – különösen SSRI-re refractaer PMDD esetén – a terapiás palettán helye lehet az omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavak alkalmazásának. Ennek egyértelmű igazolására azonban a VAS-n kívül más értékelő módszerek (módosított Prospective Record of the Impact and the Severity of Menstrual Symptomatology /PRISM-naptár/, Premenstrual Tension Syndrome Self-Rating /PMTS-SR/ skála stb.) alkalmazására és további, gondosan megtervezett vizsgálatokra van szükség.

Irodalom

1. Bendich A. - *The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms*, J Am Coll Nutr, 2000, 19(1):3–12.
2. Bowman M. A. - *Premenstrual syndrome*, In: Dambro M. R., Griffith J. A., eds.: Griffith's 5 minute clinical consult, Lippincott

- Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 862–863.
3. Brown W. A., Johnson M. F., Chen M. G. - *Clinical features of depressed patients who do and do not improve with placebo*, Psychiatr Res, 1992, 41:203–214.
4. Brush M. G., Watson S. J., Horrobin D. F. et al. - *Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome*, Am J Obstet Gynecol, 1984, 150(4):363–366.
5. Çalıyurt O., Güdücü F. - *Depresyonda Uyku Yoksunluğu Tedavisi Uygulamaları*, Klinik Psikiyatri, 2004, 7:120–126.
6. Deutch B., Jorgensen E.B., Hansen J.C. - *Menstrual discomfort in Danish women reduced by dietary supplements of omega-3 PUFA and B12 (fish oil or seal oil capsules)*, Nutr Res, 2000, 20:621–631.
7. Girman A., Lee R., Kligler B. - *An integrative medicine approach to premenstrual syndrome*, Am J Obstet Gynecol, 2003, 188(5 Suppl):56–65.
8. Hahn P. M., Van Vugt D. A., Reid R. L. - *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome*, Psychoneuroendocrinology, 1995, 20:193–209.
9. Halbreich U., Borenstein J., Pearlstein T. et al. - *The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD)*, Psychoneuroendocrinology, 2003, 28(Suppl 3):1–23.
10. Hsiao M. C., Lyu C. Y. - *Unusual manifestations of premenstrual syndrome*, Psychiatry Clin Neurosci, 2007, 61(1):120–123.
11. Irmisch G., Schläpke D., Gierow W. et al. - *Fatty acids and sleep in depressed inpatients*, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2007, 76(1):1–7.
12. Khine K., Rosenstein D. L., Elin R. J. et al. - *Magnesium (Mg) retention and mood effects after intravenous Mg infusion in premenstrual dysphoric disorder*, Biol Psychiatry, 2006, 59(4):327–333.
13. Nemets B., Talesnick B., Belmaker R. H. et al. - *Myo-inositol has no beneficial effect on premenstrual dysphoric disorder*, World J Biol Psychiatry, 2002, 3:147–149.
14. Parry B. L., Curran M. L., Stuenkel C. A. et al. - *Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions?*, J Affect Disord, 2000, 60: 201–212.
15. Pearlstein T., Steiner M. - *Non-antidepressant treatment of premenstrual syndrome*, J Clin Psychiatry, 2000, 61 Suppl 12:22–27.
16. Schneider T., Popik P. - *Increased depressive-like traits in an animal model of premenstrual irritability*, Horm Behav, 2007, 51(1):142–148.
17. Sontrop J., Campbell M. K. - *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique*, Prev Med, 2006, 42(1):4–13.
18. Steinberg S., Annable L., Young S. N. et al. - *A placebo-controlled study of the effects of L-tryptophan in patients with premenstrual dysphoria*, Adv Exp Med Biol, 1999, 467:85–88.
19. Steiner M., Streiner D. L. - *Validation of a revised visual analog scale for premenstrual mood symptoms: results from prospective and retrospective trials*, Can J Psychiatry, 2005, 50(6):327–332.
20. Vlădăreanu R., Bohiltea R. - *Sindromul disforic premenstrual*, Terapeutică Farmacologie și Toxicologie Clinică, 2005, 9(1):51–62.
21. Wang M., Hammarbäck S., Lindhe B. A. et al. - *Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone*, Acta Obstet Gynecol Scand, 1995, 74:803–808.
22. Wyatt K. M., Dimmock P. W., Jones P. W. et al. - *Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome*, BMJ, 1999, 318:1375–1381.
23. Wyatt K. M., Dimmock P. W., O'Brien P. M. - *Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome*, Cochrane Database Syst Rev, 2002, (4):CD001396.