

# ASREVA

GLASILO ZDRUŽENJA PSIHIATROV PRI SLOVENSKEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

številka 67

2023



### **Glavni urednik**

doc.dr. Brigita Novak Šarotar, dr.med.

### **Odgovorni urednik**

doc.dr. Jure Bon, dr.med.

### **Tehnični urednik**

Aleš Oblak, mag. kog. zn.

### **Uredniški odbor**

prof.dr. Peter Pregelj, dr.med.

prof.dr. Maja Rus Makovec, dr.med.

prof.dr. Mojca Zvezdana Dernovšek, dr.med.

Nataša Potočnik Dajčman, dr.med.

doc.dr. Blaž Koritnik, dr.med.

doc.dr. Marko Pišljarič, dr.med.

prim. Andrej Žmitek, dr.med.

asist. Jure Koprivšek, dr.med.

Kristijan Nedog, dr.med.

Peter Kapš, dr.med.

### **Programski odbor**

prof.dr. Blanka Kores-Plesničar, dr.med.

prof.dr. Rok Tavčar, dr.med.

prof.dr. Bojan Zalar, klin.psih.

prof.dr. Vesna Švab, dr.med.

### **Lektoriranje:**

Aleš Oblak, mag. kog. zn.

### **Izdajatelj**

Slovensko zdravniško društvo; Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu

Naslov uredništva: Dunajska 162, 1000 Ljubljana

Domača stran na internetu: [www.zpsih.si](http://www.zpsih.si)

### **Tisk**

Pigment d.o.o.

### **Grafično oblikovanje**

Ana Oblak dipl. slik.

ISSN 1318-5764

## *Kazalo*

<b>Uvodnik</b>	<b>4</b>
Kristijan Sirnik	
<b>Upodobitev disocialnosti v romanu Zmaga Josepha Conrada</b>	<b>5</b>
Rok Perme, Jurij Bon, Brigita Novak Šarotar	
<b>Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije z repetitivno transkraniialno magnetno stimulacijo</b>	<b>15</b>
Franci Štupar	
<b>Izvenhospitalno uvajanje klozapina</b>	<b>24</b>
Nina Žunič, Tjaša Konrad, Maja Drobnič Radobuljac	
<b>Psihotične motnje pri otrocih in mladostnikih v času pandemije Covid-19</b>	<b>34</b>
Liam Korošec Hudnik	
<b>Katatonija v MKB-11: Odprava Kraepelinove »zmote«?</b>	<b>41</b>
Aleksander Koroša	
<b>Hiperkinetična motnja in samomorilnost pri otrocih in mladostnikih</b>	<b>51</b>
Pika Drobnič, Luna Steiner, Mateja Sitar Zevnik, Maja Drobnič Radobuljac	
<b>Odnos učiteljev do učencev s prilagoditvami v osnovni šoli in izkušnje v času epidemije COVID-19</b>	<b>60</b>
Kristijan Sirnik	
<b>Breksipirazol: selektivni modulator dopaminske in serotoninske aktivnosti</b>	<b>71</b>

## Uvodnik

---

Spoštovani bralci,

Po krajšem premoru z veseljem predstavljamo načrt prihodnjega objavljanja revije *Viceversa*, skupaj z novimi usmeritvami, ki bodo oblikovale našo pot v prihodnosti. *Viceversa* je bila vedno platforma za ozaveščanje aktualnih problematik znotraj slovenske psihiatrije, vendar se zavedamo, da moramo nenehno napredovati in se prilagajati spreminjajočim se potrebam in trendom. Naš cilj za prihodna leta je postal, da *Viceversa* postane indeksirana znanstvena revija ter da pridobi faktor vpliva.

Naš cilj je še bolj razširiti paleto tematik, ki jih zajemamo v reviji. Poleg tradicionalnih področij, ki naslavlajo raziskovanje v psihiatriji ter klinično prakso, bomo dali večji poudarek tudi na interdisciplinarnost, saj verjamemo, da je v povezovanju različnih strok ključ do inovativnih rešitev in spoznanj.

Želimo okrepiti sodelovanje z raziskovalci in institucijami po vsem svetu. To nam bo omogočilo, da pridobimo vpogled v najsodobnejše raziskovanje znotraj psihiatrije in klinične nevroznanosti, kar bo obogatilo našo revijo in bralce. S tem namenom bomo vse članke, ki bodo sprejeti v objavi v *Viceversi* prevedli, tako da bodo dostopni tako v slovenskem kakor angleškem jeziku. S tem upamo, da bomo razširili domet revije ter privabili tuje strokovnjake k objavljanju ter recenziji člankov na tej platformi.

Kvaliteta raziskav in člankov je ključnega pomena za verodostojnost naše revije. Zavezani smo k strogi preglednosti in etičnim standardom ter si bomo prizadevali za objavo le najboljših znanstvenih vsebin. S tem namenom bomo odslej vsem avtorjem prispevkov omogočili dva načina objave: kot izvirni znanstveni prispevek ali strokovno mnenje. Izvirni znanstveni prispevki bodo šli skozi proces uredniške ter dvojno slepe recenzije. Po drugi strani se zavedamo, da je *Viceversa* pomembna platforma, da slovenski psihiatri predstavijo svoja stališča glede klinične prakse ter trenutnih usmeritev. Za ta namen bomo še vedno omogočali objavo člankov v obliki strokovnega mnenja, ki ne bodo recenzirani.

*Viceverso* odslej gostimo na spletni platformi *Open Journal System* (OJS). Želimo doseči čim širšo znanstveno skupnost ter povečati vpliv in citiranost naših objav. OJS omogoča popolnoma transparentno vodenje znanstvenih revij, kar je v časih, ko se mnoge znanstvene discipline srečujejo s t.i. krizo replikabilnosti, širša javnost pa je skeptična do znanstvenih institucij, bistveno, da izkazujemo našo strokovnost in zavezanost načelom odprte znanosti.

V imenu uredniškega odbora,

Aleš Oblak,

Brigita Novak Šarotar,

Jurij Bon

## *Upodobitev disocialnosti v romanu Zmaga Josepha Conrada*

---

**Kristijan Sirnik, dr. med., spec. psih., dipl. fil. (UN) in dipl. lit. komp. (UN);**  
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

e-naslov: [kristijan.sirnik@psih-klinika.si](mailto:kristijan.sirnik@psih-klinika.si)

## IZVLEČEK

Branje vrhunske literature, kjer so pogosto prikazani večplastni liki, lahko psihiatrom pomaga pri razumevanju in raziskovanju človeške duševnosti. Joseph Conrad je v romanu *Zmaga* slikovito prikazal več vidikov disocialne osebnostne motnje, ki v podobi glavni dveh antagonistov zaživi pred bralčevimi očmi. Disocialna osebnostna motnja je v psihiatričnih diagnostičnih kriterijih večinoma opisana po zunanjih znakih, kjer so vključeni predvsem različni vidiki zanemarjanja družbenih norm, medtem ko se psihoanalitična literatura osredotoča na notranje doživljanje tovrstnih posameznikov, ki ga zaznamuje predvsem zavestna usmerjenost v manipuliranje in izkoriščanje drugih ljudi ob odsotnosti občutkov krivde ali sramu. Glavna antagonista v romanu *Zmaga* utelešata in raznovrstno udejanjata številne vidike disocialne osebnostne motnje, ob tem pa so prikazane tudi posledice, ki jih utrpijo ljudje, ki pridejo z antagonistoma v stik.

**Ključne besede:** disocialnost, literatura, psihiatrija, interdisciplinarnost

## UVOD

Psihijatrija in literatura sta si bili že od nekdaj blizu in se na določenih točkah pomembno prepletali. Tako je denimo Sigmund Freud svoje veliko odkritje razvojne dinamike malih dečkov imenoval ojdipski trikotnik in se neposredno navezal na Sofoklejevo dramo *Kralj Ojdip*, saj je v omenjeni tragediji našel literarno upodobitev svojih raziskovalnih dognanj. Branje literature lahko psihiatrom pomaga pri razumevanju in raziskovanju človeške duševnosti. Literarni liki, posebno tisti, ki jih najdemo v vrhunskih delih klasične in sodobne književnosti, so pogosto zapleteni, zagonetni, večplastni, zaradi česar so zanimivi za današnje in prihodnje rodove bralcev. Psihiatri lahko uporabimo svoje znanje za analizo in poglobljeno razumevanje protagonistov in antagonistov ter poskušamo prodreti do tistega, kar je vodilo njihove odločitve. V pričujočem prispevku bom poskusil prikazati mnogoplasten in na določenih mestih prototipski prikaz disocialne osebnostne motnje, kot ga je na primeru antagonistov v romanu *Zmaga* opisal Joseph Conrad.

## O AVTORJU

Joseph Conrad, rojen Józef Teodor Konrad Korzeniowski leta 1857 v Ukrajini, je bil znan poljsko-britanski romanopisec. Njegov oče Apollo Nalęcz Korzeniowski je bil pesnik in poljski domoljub, ki je bil zaradi poskusa vstaje proti Rusiji (ki je takrat okupirala območje Ukrajine, ki si ga je sicer prisvojila Poljska), izgnan v severno Rusijo, ko je imel Joseph komaj 4 leta. Josephova mama je po štirih letih izgnanstva umrla zaradi tuberkuloze, štiri leta kasneje pa je zaradi tuberkuloze umrl še njegov oče, tako da je pri vsega 12-ih letih postal sirota. Zanj je kasneje skrbel stric, ki ga je vpisal v šolo, a je Josepha premamila sla po morju, tako da je leta 1874 odšel v Marseille in se kasneje pridružil francoski trgovski mornarici. Leta 1878 je poskušal samomor s strelom v prsi, domnevno zaradi finančnih dolgov, ki si jih je nakopal z igrami na srečo; tema samomora je kasneje odmevala v njegovih delih (1). Istega leta se je nato pridružil britanski trgovski mornarici, kjer je služboval kar 16 let; pomorske izkušnje so bile snov za številna literarna dela. Čeprav je pred 20-im letom znal le malo angleško, je postal eden najboljših angleških piscev. Njegovi najbolj znani

romani so *Almayerjeva neumnost* (1895), *Črnc iz Narcisa* (1897), *Lord Jim* (1900), *Nostramo* (1904), *Tajni agent* (1907) in *Pod zahodnimi očmi* (1911). Izdal je tudi sedem pripovednih zbirk; novela *Srce teme* (1902) je njegovo najbolj znano krajše delo in osnova za film Francisa Forda Coppole *Apokalipsa zdaj* (*Apocalypse Now*) (2).

Literarno-zgodovinsko lahko Josepha Conrada umestimo med (zgodnje) moderniste. V nasprotju z realisti ne uporablja vsevednega tretjeosebnega pripovedovalca, saj na mestih, kjer se odloča za uporabo tretjeosebnega pripovedovalca, na vso moč poudarja njegovo omejeno vednost. Poleg tega uporablja nelinearno pripovedno strukturo, kjer preskakuje med različnimi temami (npr. v romanu *Zmaga* ga iz glavne teme zanese v stransko zgodbo iz preteklosti, v kateri poda ključ za razumevanje protagonistovih odločitev) (3).

## OBNOVA ZGODBE ROMANA ZMAGA

Glavni junak Axel Heyst živi odmaknjeno življenje na izmišljenem otoku Samburan, ki se nahaja nekje na Malajskem otočju, 300 milj od Indonezijskega mesta Surabaya. Svoje mame ni poznal, mladost je preživel z očetom filozofom, ki je "bil nesrečen na način, ki ostaja povprečnežem vekomaj skrit". Oče je sina navadil skrbno premišljati o vsem, predvsem pa se je od njega navzel obrambno naravnane nauka, "da se bo dal nositi v vseh pogledih in dobesedno, s telesom in duhom, kot odtrgan list, ki plove z lahnimi tokovi vetra pod nepremičnimi drevesi preko gozdne jase; prepustiti se, pluti, ne da bi se kdaj česar koli oprijel". Tako se je po očetovi smrti 15 let "potikal po svetu, vekomaj nespremenljivo vljuden in nedostopen, in v zameno na splošno veljal za 'čudnega tiča'". Pri 35-ih letih je Axel Heyst pohajkoval po Timorju in naletel na kapitana Morrisona, ki mu je grozila zaplenba ladje zaradi dolga do portugalskih oblasti. Heyst je iz sočutja do sočloveka v stiski znesek poravnal, Morrison pa mu je bil tako globoko hvaležen (in dejanje imel celo za božji čudež), da ga je vzel s seboj na potovanja in ga postavil za upravitelja kasneje ustanovljenega podjetja *Tropical Belt Coal Company*. Morrison se kasneje v Angliji prehladi in umre, podjetje propade, Heyst pa se odloči, da bo od takrat naprej živel skoraj sam na Samburanu (z njim je ostal le kitajski služabnik Wang). Med-



tem pa Schomberg, lastnik hotela v Sourabayi, na vse pretege lažno blati Heysta in širi laži, da je Heyst Morrisona ogoljufal za ogromne vsote denarja in ga nato poslal umreti domov v Anglijo. Prepričan je, da je Heyst prevarant, ki se skriva za galantnim vedenjem ter urejeno zunanostjo, medtem ko v resnici preži na druge, ki jih želi le izkoristiti (kar se kasneje izkaže za popolno projekcijo).

Heyst po osemnajstih mesecih samotnega bivanja na Samburanu zaradi poslovnih opravkov odide v Surubayo in se nastani v Schombergovem hotelu. V tem času pa je v hotelu tudi skupina potujočih glasbenic. Tam vidi mlado angleško dekle, ki jo očitno zlorablja žena vodje orkestra. V Heystu se vnovič vzbudi sočutje in se z njo spoprijatelji; ko spozna, da se ji Schomberg proti njeni volji perverzno vsiljuje, jo odpelje na svoj samotni otok Samburan.

Kasneje na prizorišče romana vstopita dva potepuha, glavna antagonista tega romana, in si v Schombergovem hotelu ustvarita sedež za svoje nelegalne dejavnosti, ki vključujejo igre na srečo. Vodja je "običajni g. Jones", njegov "tajnik" je Martin Ricardo, spremlja pa ju še služabnik in lovec na aligatorje Pedro, ki je bolj kot človeku podoben divji zver (opisan kot "neopredeljivo, kosmato bitje", ki ima nizko in ozko čelo, "divje poraščenih lic", "ploskega nosu s širokima, pavijanskima nosnicama" in čokate postave. Bolj kot jih Schomberg želi soočiti z neustreznostjo njihovega vedenja, bolj se polaščajo njegovega hotela. V želji, da bi se jih znebil, prične Schomberg Ricardu tveziti laži o domnevnem bogastvu, ki naj bi ga nakradel in na otoku Samburan nakopičil Heyst. Ricardo nasede prevari, zato skupaj z običajnim g. Jonesom in Pedrom odplujejo s čolnom proti Samburanu. V nadaljevanju zgodbe Ricardo in Schomberg naklepata, kako odkriti Heystovo skrivališče denarja in kako se ga znebiti (4). Rezultate tega poskusa pa si potencialni bralec lahko razjasni sam.

## DISOCIALNA OZ. ANTISOCIALNA OSEBNOSTNA MOTNJA

V deseti izdaji *Mednarodne klasifikacije bolezni* (MKB-10) je diagnoza s šifro F60.2 imenovana disocialna osebnostna motnja. Opredeljena je kot osebnostna motnja, za katero je značilno neupo-

števanje družbenih obveznosti in popolna nezainteresiranost za čustva drugih, poleg tega je prisotna še nizka toleranca za frustracijo z nizkim pragom za izražanje agresije, nezmožnost doživljanja občutkov krivde in učenja iz neugodnih izkušenj ter nagnjenost k obtoževanju drugih ali racionalizacijam odklonskih vedenj (5).

V revidirani peti izdaji *Diagnostičnega in statističnega priročnika* (DSM-5-TR) (6) je navedeno, da je za antisocialno osebnostno motnjo značilen pervaziven vzorec nespoštovanja in kršenja pravic drugih, ki se kaže skozi nezmožnost prilagajanja družbenim normam, prevarantstvo (laganje, uporaba lažnih imen, goljufanje za lastno korist ali užitek), impulzivnost, razdražljivost in agresivnost, zanemarjanje varnosti, nezmožnost vztrajanja pri delu ali spoštovanju drugih obveznosti ter odsotnost obžalovanja (ki se kaže skozi brezbržnost ali racionalizacijo odklonskih vedenj).

Poudariti je potrebno, da navedeni klasifikaciji ne nudita izčrpne in vseobsegajočega opisa disocialne oz. antisocialne osebnostne motnje. So pa v besedilu DSM-5-TR opisane dodatne značilnosti omenjenih posameznikov, kjer vnovič poudarijo, da so le-ti brez empatije in nagnjeni k brezčutnosti, so cinični in zaničljivi do čustev, pravic in trpljenja drugih. Lahko imajo napihnjeno in arogantno samovrednotenje (npr. menijo, da je običajno delo pod njimi ali pa nimajo realističnih skrbi zaradi svojih trenutnih težav ali prihodnosti), imajo zelo močna in pretirana prepričanja, so pretirano zaverovani vase in v svoj prav ali domišljavi. Nekateri antisocialni posamezniki so lahko šarmantni, površinsko očarljivi, zgovorni in verbalno spretni (npr. uporabljajo strokovne izraze ali žargon, ki bi lahko navdušil nekoga, ki ni o temi ni dobro poučen). Dodajo še, da so pomanjkanje empatije, napihnjeno samovrednotenje in površinski šarm so značilnosti, ki so bile običajno vključene v klasične koncepte psihopatije in apovedujejo recidivizem v zaporih ali forenzičnih okoljih, medtem ko so kriminalna, prestopniška ali agresivna dejanja bolj verjetno nespecifična (6).

Diagnostični kriteriji iz DSM-5-TR, so bili deležni številnih kritik, saj je problematično da se osredotočajo predvsem na *vedenjske* indikatorje motnje, omalovažujejo pa *čustveno-interpersonalne dimenzije*, ki so nazorno opisane že v prelomnem

delu Harveya Cleckleya *Mask of Sanity (Maska Razsodnosti)* (7). Sledeč kriterijem DSM-5 se lahko vzpostavi lažno razumevanje psihopata kot evidentnega kriminalca, a je že Cleckley nanizal zanimive primere oseb z *disocialnimi potezami*, na primer poslovneža, svetovljana, znanstvenika, zdravnika in tudi psihiatra. Trdil je, da so se številni psihopati zmožni zamaskirati oziroma navzven kazati (vsaj določen čas) kot običajni posamezniki. Millon ugotavlja, da si veliko ljudi, ki lahko brezsravno manipulirajo in izkoriščajo druge, a niso (pretirano) fizično kruti, naredi kariero na poslovnem področju, v vojski ali v politiki. Zmorejo namreč mojstrsko obračati pomene objektivni dogodkov z minimalizacijo negativnih in poudarjanjem pozitivnih vidikov, preusmerjajo pozornost na olajševalne okoliščine in zavesto izpustijo (zamolčijo) ključne podatke in motive svojih dejanj (8). McWilliamsova namesto termina disocialne poteze uporablja pojem *psihopatske orientacije*, ki se kaže v surovi brezbriznosti do drugih, kar jim omogoča večjo uspešnost v primerjavi s posamezniki, ki so lahko lojalni in obzirni (9); naša tekmovalno naravnana družba namreč nagraduje in občuduje osebe, ki so pripravljene prikrojiti pravila, če jih to vodi do uspeha (8).

Zaradi nestrinjanja z opredelitvijo antisocialne osebnostne motnje po vedenjskih znakih v DSM-5, Nancy McWilliams v svojem delu uporablja pojem *psihopatske osebnosti*, saj se trudi raziskovati subjektivno doživljanje in notranjo dinamiko teh oseb (9). Jedrni moment psihopatije predstavlja *izkoriščevalska usmerjenost*, ki se kaže v tem, da so posameznikove misli zaposlene s tem, kako naj drugega zavestno zmanipulira. Psihopatski posamezniki se o čustvih ne učijo skozi odnose, prav tako o čustvih govorijo predvsem z namenom manipulacije z drugimi, ne pa z namenom razkrivanja lastnih notranjih stanj. Imajo višji prag vznemirjenja, kar se kaže tudi v občutkih praznine na eni strani ter v iskanju vznemirjenja ob zelo intenzivnih dražljajih (npr. odklonskih vedenjih) na drugi strani. Ker ne znajo obvladovati lastnih čustev in jih kontrolirano izražati, se zatekajo k dejanjem. Namesto rafiniranega spektra različnih čustev jih navadno ženeta le slepi bes ali manični zanos (9). Velja poudariti, da je prototip psihopata posameznik, ki ni le *antisocialen* (ima zgodnje vedenjske težave, multiple kratke proke,

obsežno kriminalno preteklost, parazitski življenjski stil, je spolno promiskuiteten), ampak tudi *narcisističen* (egocentričen, grandiozen, ne prenaša dolgčasa, ima manko empatije, je manipulativen in ne občuti obžalovanja ali sramu) (10).

Disocialno motene osebe lahko vzbudijo številne intenzivne kontrantransferne odzive, ki so lahko konkordantni (istovrstni) ali komplementarni (nasprotni) v oziru na čustvovanje disocialno motene osebe. Na psihopatovo jezo se lahko odzovemo z jezo (*konkordantno*), kar lahko vodi tudi v sovražstvo in željo po uničenju psihopata, ali pa s strahom (*komplementarno*), kar lahko vodi v izogibanje (npr. izogibanje pravim razlogom za določena dejanja, lahko v smislu prikrievanja razlogov za spremembo terapije) ali kontrafobično v zaničanje nevarnosti. Pogosto lahko občutimo izgubo občutka osebne svobode (tj. kot bi bil pod psihopatovim vplivom), se čutimo devalviranega in zmanjšanega občutja samozavesti. Lahko pride do popolnega terapevtskega nihilizma ali po drugi strani do iluzorne terapevtske alianse. Ljudje so nad njimi lahko tudi fascinirani in jim pripisujejo psihološko kompleksnost, kakršne ti posamezniki nimajo (11,12). Marsikaj od tega lahko opazimo tudi v popularni kulturi, na primer številni novinarji, tuji in domači, lahko del svoje poklicne kariere namenijo intervjuvanju najbolj nevarnih zapornikov (v ZDA na smrt obsojenih ali pri nas tistih, ki prestajajo daljše zaporne kazni zaradi hudi kaznivih dejanj), kar očitno kaže najmanj na njihovo fascinacijo nad omenjeno temo.

Ob koncu tega poglavja je potrebno dodati, da ob vsakem nemoralnem vedenju še ne moremo govoriti o disocialni osebnostni motenosti. Otto Kernberg trdi, da je tudi *antisocialno vedenje prisotno na spektru*, da se torej pojavlja pri zelo raznolikih diagnozah in sega od psevdopsihopatske shizofrenije, antisocialne osebnostne motnje, malignega narcizizma, narcisistične osebnosti z disocialnimi potezami, mejne osebnostne organizacije z antisocialnimi potezami, nevrotične osebnostne organizacije z antisocialnimi potezami, antisocialnega vedenja pri adolescentih s prilagoditveno motnjo, disocialnega sindroma pa vse od antisocialnega vedenja v odsotnosti jasne psihopatologije (13).

## LIK OBIČAJNEGA GOSPODA JONESA

Prvič se pojavi v drugem delu romana, ko s poštno ladjo pripotuje v Sourobayo. Opisan je kot "nekakšen potepuh, prav kakor je bil Heyst, le da ni popotoval sam in je bil tudi sicer čisto drugačen človek", poleg tega pa je imel hud strah pred ženskami. Schomberg ga je zaznal kot "teman pogled, ki je iz udrtih oči srepro padal nanj". Bil je gladko obrit, čednega, a shujšanega obraza, podolgovatega in gibčnega telesa. Takoj po prihodu v Sourobayo se je nastanil v hotelu pri Schombergu, saj je slišal, da je ta že v Bankgogu imel svoj lokal, kjer je prirejal zabave ter se takoj pozanimal, ali se ob večerih pri njemu zbira dosti ljudi; to seveda ni bilo naključno, ampak je kar takoj preveril, ali je ta hotel ustrezen teren za njegove namere (tj. igre na srečo s kartami). O svojem imenu se je Schombergu odkrito zlagal, na vprašanje je namreč odgovoril: "Kako se imenujem? Ah, čisto navadno, mr. Jones - kar tako me zapišite - nevezan, svoboden človek". O poklicu si je dal zapisati "turist" in takoj v odrezavem in zaničljivem tonu dodal, da so ga imenovali že kaj hujšega in - kot da bi spontano želel to razjasniti - nadaljeval pripoved: "Naj vam povem, kako sem ubil njegovega (Pedrovega, op. KS) brata v divjini Kolumbije? No, mogoče ob kakšni drugi priložnosti - zgodba je precej dolga. Žal mi je samo, da nisem, ubil tudi njega. Takrat bi to lahko storil brez kakšnih dodatnih težav; zdaj pa je za to prepozno" (4).

Že iz uvodnih opisov nam je jasno, da imamo opravka s posameznikom, ki brez posebnega vznemirjenja laže in se predstavlja z očitno lažnim imenom, ne čuti empatije in hladnokrvno govori o umoru. Obremenjen je z lastno vrednostjo in tem, kako ga dojemajo drugi, saj nameni veliko pozornost oznakam, ki so mu jih ljudje v preteklosti dajali (očitna narcisistična komponenta). Omenjeni "teman pogled" je prav tako pogosto opisan v literaturi o disocialnosti. Meloy opisuje njihove mrzle in neusmiljene oči, ki delujejo na drugega tako, kot da bi ga nagovarjale, da jih ima v pesti. Za njimi ni mogoče najti nobenih čustev (11).

Po treh tednih bivanja v hotelu je Schomberg ugotovil, da se mora gospoda Jonesa in Richarda nekako znebiti, saj da tako ne more iti več naprej. V izbruhu jeze pred ženo je gospoda Jonesa opisal

kot nesramnega, nadutega, gospodovalnega kvar-topirskega goljufa. Ko je kasneje situacijo dobro premislil, je ugotovil, da sta Jones in Richardo "par poklicnih zločincev". Čeprav je bil Schomberg mojster v vodenju gostinskih poslov, sta se slednja postopoma polastila njegovega hotela. Ko se je z njima soočil, se je stanje samo še poslabšalo; ko ju je denimo povprašal o tem, kako dolgo bosta ostala, je gospod Jones le lenobno vprašal: "Vam mogoče ni do tega, da bi imeli čim več gostov v hiši? (...) Človek bi mislil, da bo lastnik hotela tega samo vesel". Ker se Schomberg ni dal, mu je preteče svetoval, da naj nikar ne bo negotoljuben, saj je to za hotelirja huda poklicna napaka, ob tem pa nepremično zrl vanj in z odmaknjenim glasom nadaljeval, da glede tega ne more nič storiti, "tukaj sva in tu bova ostala", saj bi mu, v primeru, da bi ju vrgel ven, škodovala. Vse te izjave je podkrepila Jonesova "pošastna moč pogleda" brez kakšnega posebnega izraza. Da bi razblinili vse dvome in razkrojili še zadnje vlakno potencialnega odpora v Schombergu, je Jones zastavil še retorično vprašanja, da "verjetno ne misli, da ima opraviti z navadnimi ljudmi". Od bolj abstraktne grožnje je hitro nadaljeval h konkretni in dodal, da Richardo zdaj morda sedi mirno in nenapadalno, a da ne bi imel pomisleka zanetiti požara v hotelu. Zadnje trditev je podkrepil z namigovanjem na pretekla zločinska dejanja, češ da sta nekoč z Ricardom dva dni v šahu držala celo mesto, nato pa s plenom zbežala. Ker se je Schomberg še vedno poskušal upirati tem namigovanjem, mu je Jones odgovoril, "da se pač zanaša samo nase, ko da je svet še vedno ena sama, mogočna divja džungla, v kateri ne veljajo nobeni zakoni". Schomberg se je odzval čustveno, da je njegov posel težak in češ da mu je vseeno ali vse požgeta, saj da je najbolj obupan človek na svetu. Jones mu je hladno odvrnil, da je njegov posel v resnici še kar znosen in da je - v nasprotju z njima z Ricardom - povsem krotek ter da ne razume, zakaj je tako neprijazen do njiju; če je že tako obupan, naj jima izroči še ključ od glasbene dvorane, da si bodo v njej lahko v miru privoščili kakšno igro, za kar bi potrebovali le kak ducat sveč za razsvetljavo, sam pa bo imel od tega tudi korist, saj bo lahko prodal veliko pijače. Vse to je Jones povedal z mirno grozečim prizvokom v glasu, kot da imajo zanj običajne, vsakdanje besede nekakšen

drugačen, smrtonosen pomen in s pogledom, za katerim so se skrivale še kakšne hujše strahote kot umori. Rezultat tega pogovora je bil torej ravno nasproten od Schombergovih pričakovanj - namesto, da bi ju nekako pregnal, sta Jones in Ricardo razgovor izkoristila in se še bolj temeljito (ter odkrito) polastila njegovega hotela; rezultat tega je bil, da se "kdaj pa kdaj ni mogel upreti misli, da se mu o vsem skupaj samo sanja" (4).

Zgoraj je nazorno opisan *modus operandi* disocialno motenih posameznikov - sprva so lahko relativno urejeni, na videz ne pretirano drugačni od povprečnega človeka, a imajo ves čas pred seboj svoj cilj, skladno s katerim izvajajo določene manipulacije. Mr. Jones se je več kot očitno na parazitski način polastil hotela g. Schomberga, počasi in po korakih, tako da se je z žrtvijo zgodilo kot s pregovorno kuhano žabo, ki se situacije zave, ko je že prepozno.

Prikazano je tudi, kako je direktna konfrontacija Schomberga naredila še bolj nemočnega. Jones je Schombergovo vprašanje o nameravanem času trajanja njegovega bivanja namenoma razumel napačno, saj je slednji impliciral, da prvi tu biva že predolgo. Namesto tega je posregel s protinapadom, kjer je izrekel nekaj, kar bi v običajnem smislu bilo resnično (to, da želi hotelir imeti čim bolj polno zaseden hotel), a ob tem namenoma spregledal dejstvo, da sam ni običajen gost. Odrekanje gostoljubnosti razume kot hotelirjevo "poklicno napako" (kar je vnovično izkrivljanje dejstev), ki bi ga lahko drago stala.

Jones je verbalno spreten pri niansiranju groženj, ki nihajo od namigov, nejasnih namigovanj na pretekla nasilna dejanja do dejanskih raznolikih groženj z nasiljem v primeru neizpolnitve njegovih zahtev. Agresivno reagiranje ob neizpolnitvi zahtev je tudi ena od značilnosti disocialno osebnostno motenih posameznikov, ki tudi nemudoma zaznajo že najmanjšo šibkost nasprotnika in ga ravno tam napadejo (v primeru Schomberga je to njegovo samoveličje). Napad se zgodi tako na nivoju izrečenih besed kot tudi na nivoju neverbalne komunikacije; ravno ta sinergija je presunljivo srhljiva, saj je prav neverbalna komunikacija tista, ki še podkrepi pomen izrečenih besed. Ko Schomberg skuša apelirati na njuna čustva in prične govoriti, kako mu je težko (in jima želi povedati zgodbo o tem, kako je Heyst odpeljal

dekle na svoj otok), ga g. Jones "s svojim najbolj brezčutnim, mrtvaškim glasom" prekine in pove, da ga njegove težave prav nič ne zanimajo (4).

O Jonesu izvemo tudi to, da se ponoči, med razkazovanjem svojih kvartopitskih veščin, vede povsem drugače in postane bolj priljuden. Nasploh lahko hitro menja razpoloženje in vedenje, "zdaj je priljuden in domač, da bi človek mislil, da mu bo jedel z roke, ob drugih priložnostih pa te zavrne, ostro ko sam hudič - ampak zmeraj lepo potihem in hladnokrvno". Tudi ko nekoga ubije, to stori mirno, brez kompliciranja ali zmede, isti večer pa lahko v miru in popolnoma neprizadeto kadi, kot "da je v vagonu prvega razreda" in daje vtis, kot da je na nedavni umor že pozabil (4).

Jones torej po eni strani ne zmore v resnici obvladovati svojih čustev, kvečjemu jih bolj ali manj uspešno prikriva. V vedenju je izrazito manipulantski, zato lahko niha med osladnostjo in morilsko slo, pri čemer nasilja nad drugimi ljudmi niti najmanj ne obžaluje. Po Ricardovih besedah je Jones nekdo, ki je gentleman, kar se kaže v tem, da se večino časa lahko relativno dobro obvladuje. Ko ga je Ricardo denimo vprašal, zakaj kapitana ladje nista ubila, saj mu je očitno vseeno, ali je na svetu en človek več ali manj, je odgovoril, da gre za pravilno postopanje, poleg tega pa se je dobro izogniti nepotrebnemu trošenju moči (4).

## LIK MARTINA RICHARDA

"Tajnik" gospoda Jonesa, Martin Ricardo, prav tako potuje pod lažnim imenom. Je mišičast, "majhne postave, bleščečih se in mežikajočih oči, hripavega glasu in okroglega, brezbarvnega, kozavega obraza" s tankimi brčicami. Potem ko sta se z g. Jonesom že polastila hotela, se je Ricardo kasneje še sam ob drugi priložnosti pogovoril z Schombergom. Pričakal ga je v sobi za biljard, kjer je vadil trike s kartami. Ricardo se je razgovorili o svoji mladosti in povedal, da je že kot deček šel na morje za vajenca, kasneje pa je napredoval na položaj častnika. Prav na ladji je tudi spoznal g. Jonesa, katerega je takoj prepoznal kot "pravega gentlemana", ki ga je že ob prihodu na barko tako pogledal, kot bi se ga globoko v notranjosti dotaknil in ga imel takoj "preštudirane" - šlo je za to, da sta se Ricardo in Jones takoj prepoznala, kot se pogosto zgodi med posamezniki

z istovrstno osebnostno strukturo. Nato sta tudi skupaj ukradla denar drugih potnikov na ladji, pri čemer je le malo manjkalo, da Ricardo ne bi ubil kapitana (4). Opisovanja preteklost ne smemo razumeti kot poskus deljenja in navezovanja stikov, ampak gre za instrumentalno vedenje z jasno določenim ciljem zastrahovanja hotelirja.

Ricardu ni mar za družbene norme in ne vidi nobenega smisla v vztrajanju pri delu, saj trdi, da naj vrag pocitra plačo, "pa naj že bo dobra ali slaba", saj si želi živeti življenje potepuha-razbojnika. To racionalizira s tem, da ti delodajalci "dajo plačo, kot bi psu vrgli kost, pa še pričakujejo, da jim bo človek za to hvaležen", kar je zanj še hujše kot suženjstvo, saj da od sužnja ne pričakujemo hvaležnosti. Pravzaprav redno delo primerja s prostitucijo, saj "če prodajate svoje delo - kaj je to drugega kot prodajanje samega sebe". Ricardo si svojo pot izbira sam oziroma nam vsaj to želi sporočiti.

Za druge ljudi oziroma njihovo bolečino mu ni mar, kar hotelirju tudi pove: "Tako ali drugače mi je prav toliko do vas kot do tiste muhe tamle. Nič več ne manj. Lahko vas zmečkam ali pa pustim pri miru. Popolnoma vseeno mi je". Za svoja dejanja se ne čuti niti malo krivega, saj to opraviči s tem, da je pač "takšne vrste človek". V nasilništvu uživa in je pogosto nasilen predvsem zato, ker si tega pač želi: "Tule nič hudega sluteči sedite meni nasproti, pa lahko nevede zinete kaj, kar bi se meni ne zdelo zdravo - in bi vas pihnil. Ne, ker bi vas sovražil. Sploh ničesar ne čutim do vas". Ricardo tudi mojstrsko prehaja med splošno samohvalo in neposrednimi grožnjami: "Deležen sem bi takšnega šolanja, da mi z obraza zlepa ne bi mogli razbrati, če bi vam nameraval že čez minuto preparati vamp - kar bi seveda lahko storil prej ko v sekundi. Tu pod hlačnico imam namreč ravno pravšnji nož".

Ne le, da Ricardo nima sočutja, ob človeškem trpljenju naravnost uživa. Ko je imel v ujetništvu Pedra, zvezanega za deblo, je z enim gibom od zadaj prerezal vezi in Pedro, ki je mislil, da ga bo zabodel v hrbet, se je prekotalil po tleh in začel brcati z zvezanimi nogami. Ta prizor je Ricarda tako zabaval, da ga je bilo skoraj konec od smeha. "Saj sploh ne vem, kaj je bilo pri vsej stvari tako smešnega, ampak kar tulil sem od krohotanja" (4).

Njegova nestanovitnost je izražena tudi v obliki puhličastega prepričanja o domnevni splošni negotovosti življenja, ki služi tudi kot racionalizacija za njegova vedenja: "Igra na srečo je nekaj naravnega. Je življenje sploh kaj drugega? Nikoli ne vemo vnaprej, kaj se bo zgodilo. Najhujše pa je to, da nikoli natančno ne vemo niti tega, kakšne karte držimo sami v rokah. In kaj je adut?" Na Schombergov odgovor, da se že 20 let ni pritaknil kart, Ricardo odvrne s še eno racionalizacijo: "Ko bi se preživljali s tem, bi ne bili nič na slabšem, kot ste zdaj, ko prodajate ljudem pijačo - to plehko, pokozlano pivo in žgane pijače, same ostudne strupe, ob katerih bi še star kozel ponorel, ko bi mu jih vlili v golt" (4). S tem omalovažuje kriminalno dejanje kraje denarja (preko nastavljenih iger na srečo), saj ga primerja z legalno dejavnostjo prodaje alkohola, pri čemer zelo poudarja škodljivost slednjega.

## RAZLIČNI OD TENKI DISOCIALNOSTI

Če je bralec tega članka prepoznal, da sta Jones in Ricardo dve strani istega kovanca, se njegova ugotovitev ujema s hotelirjevo. "Schombergu je preblislila možgane misel, da se tadva možaka pri vsej svoji neznanski različnosti zares imenitno ujemata, da gre za dvoje enakih duš v različnih preoblikah" (4). V določeni meri se zdi, da oba predstavljata vsak svoj pol antisocialnega vedenja. Antisocialno vedenje se lahko deli na *pasivno-parazitsko* (ki vključuje kraje, laganje, neodgovorno vedenje z denarjem, izkoriščanje drugih) ali *agresivno* (ki vključuje uničevanje predmetov, fizično agresijo, oborožene rope, sadistično spolno vedenje, umore) (13); Jones izkazuje predvsem prvega, Richardo pa slednjega (čeprav se pri obeh obe dimenziji prepletata). Pri gospodu Jonesu je zgodba še bolj zapletena. Številni literarni kritiki so opozarjali, da lahko njegov lik razumemo tudi kot utelešenje zla oziroma hudiča (14).

## ZAKLJUČEK

Disocialnost nosi številne podobe, ki se lahko v nekaterih kažejo bolj ali manj odkrito. V mnogih primerih nas lahko disocialno moteni posamezniki preslepijo, če namenoma prikazujejo predvsem izrazito pozitivne dele sebe, medtem ko - bolj ali manj na skrivaj - proti nam že kujejo zaroto. Ko posumijo, da smo jim na sledi, navadno pričnejo

s spretnim niansiranjem groženj, s čimer na opozorijo na morebitne posledice, če ne bomo voljno sodelovali v njihovih naklepih. Če se kdo ob bralev ob še ne počuti dovolj slabo, mu gospod Jones za zaključek sporoča: “Krotki ste se že rodili - kot večina ljudi na svetu”, a “svet je “še vedno ena sama, mogočna divja džungla, v kateri ne veljajo nobeni zakoni”.

### **IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV**

Avtor nima navzkrižja interesov.

## VIRI

1. Cox CB. Joseph Conrad and the question of suicide. *Bull John Rylands Libr.* 1972 Sep 1;55(1):285-99.
2. Joseph Conrad | Biography, Books, Short Stories, & Facts | Britannica [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://www.britannica.com/biography/Joseph-Conrad>
3. Graham K. Conrad and Modernism. In: Stape JH, editor. *The Cambridge Companion to Joseph Conrad* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 203-22. (Cambridge Companions to Literature). Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/AF3999ABEE7FCE855FE691FBDEEFEBFA>
4. Conrad J. *Zmaga: roman*. Murska Sobota: Pomurska založba; 1986. 397 p.
5. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10 AM). Pregledni seznam bolezni. NIJZ;
6. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5-TR)*. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
7. Cleckley HM. *The mask of sanity: an attempt to clarify some issues about the so-called psychopathic personality*. 5th ed. St. Louis: Mosby St. Louis; 1976.
8. Millon T. *Personality disorders in modern life*. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley Hoboken, N.J.; 2004.
9. McWilliams N. *Psihoanalitična diagnostika: razumevanje osebnostne zgradbe skozi klinični proces*. 1. natis. Ljubljana: UMco Ljubljana; 2017. (Zbirka Preobrazba).
10. Hare RD. *Without conscience: the disturbing world of the psychopaths among us*. London: Guilford Press London; 1999.
11. Meloy JR. *The psychopathic mind: origin, dynamics, and treatment*. Lanham: Rowman & Littlefield Lanham; 1992.
12. Meloy JR, Yakeley J. *Antisocial personality disorder*. In: *Gabbard's treatments of psychiatric disorders*, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2014. p. 1015-34.
13. Kernberg OF. *Treatment of severe personality disorders: resolution of aggression and recovery of eroticism*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing Washington, DC; 2018.
14. Gross SL. *The Devil in Samburan: Jones and Ricardo in Victory*. *Ninet-Century Fict.* 1961 Jun 1;16(1):81-5.

# ***Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije z repetitivno transkraniialno magnetno stimulacijo***

---

**Rok Perme, dr. med.\***

Medicinka fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

**doc. dr. Jurij Bon, dr. med. spec. psih.**

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

**doc. dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med. spec. psih.**

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

\*e-naslov: rperme@gmail.com



## IZVLEČEK

Depresija je pogosta kronična in ponavljajoča se duševna motnja, ki je povezana z zmanjšano kakovostjo življenja in sposobnostjo vsakdanjega funkcioniranja, iz česar izvira tudi visoko bolezensko breme za širšo družbo. Veliko bolnikov z depresivno motnjo ob zdravljenju z zdravili ali psihoterapijo ne doseže remisije. Med alternativnimi oblikami biološkega zdravljenja depresije izstopajo metode možganske stimulacije, ki med drugim vključujejo tudi repetitivno transkraniialno magnetno stimulacijo (rTMS). Trenutno je uporaba rTMS klinično indicirana pri bolnikih, ki niso zadovoljivo odgovorili na ustrezna poskusa zdravljenja z vsaj dvema različnima antidepresivoma. Zaradi relativno visoke varnosti metode in odsotnosti stranskih učinkov pa se v raziskavah vse bolj uveljavlja tudi v drugačnih okvirih zdravljenja motenj razpoloženja, kot so na primer akutno zdravljenje depresije s potencialno hitrejšim učinkom, še posebej pri spremljajoči samomorilni ogroženosti, ali zdravljenje anksioznih motenj. rTMS zadovoljivo pomaga približno polovici bolnikov z rezistentno depresijo, pri čemer pa napovedni dejavniki učinka niso dobro razumljeni.

**Ključne besede:** depresija, na zdravljenje odporna depresija, odziv na zdravljenje, repetitivna transkraniialna magnetna stimulacija, napovedni dejavniki

## UVOD

Unipolarna depresivna motnja (ang. *major depressive disorder*, MDD) je klinična oblika depresije, ki predstavlja enega izmed najpogostejših vzrokov bolezenske prizadetosti v svetu in prinaša ne le resno znižanje stopnje funkcionalnosti posameznika, temveč tudi negativen vpliv na medosebne odnose in s tem na kvaliteto življenja (1). Depresija predstavlja tudi veliko bolezensko breme za družbo; njen letni strošek je v Evropi ocenjen na 118 milijard evrov (2), predstavlja pa tudi pomemben dejavnik umrljivosti, saj je najpogostejša duševna motnja pri ljudeh, ki so storili samomor (3). V Sloveniji količnik samomora znaša 20/100.000 prebivalcev (4).

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpomembnejši dejavniki tveganja so pretekle epizode depresije, ki povečajo tveganje ponovitve bolezni za 69 %, družinska zgodovina depresije, ki poveča tveganje razvoja bolezni za 3-5-krat, ter zmanjšani nevrofiziološki odzivi pri nagrajevanju, ki napovedujejo večjo verjetnost razvoja depresije v prihodnosti, večje tveganje za razvoj depresije v družini ter slabši odziv na zdravljenje (5). Z upoštevanjem biopsihosocialnega modela (6) najdemo dejavnike tveganja za depresijo v vseh dimenzijah; genetski predispoziciji, psihološki ranljivost zaradi kroničnega stresa in/ali nasilja (npr. v otroštvu) ter šibkem socialnem okolju s pomanjkanjem medosebnih odnosov (1,7).

## PATOFIZIOLOGIJA DEPRESIJE

Pri posameznih bolnikih z depresijo so lahko prisotne precej različne kombinacije simptomov, kar odraža heterogenost vzrokov in patofizioloških mehanizmov depresije. Nevrofiziološko so v nastanek depresije vpletena številna možganska področja, kot so prefrontalni in cingulatni korteks, hipokampus, striatum, amigdala in talamus (8). Farmakološko zdravljenje še vedno temelji na antidepresivih, ki vplivajo na ravni monoaminskih nevrottransmitterjev, vse več raziskav pa ugotavlja, da je depresija povezana z motnjami delovanja nevronske omrežij (9). Obstoječi izsledki glede disfunkcije nevronske omrežij so nekonsistentni, saj opisujejo tako njihovo hiporeaktivnost, hiperreaktivnost kot hipokonektivnost ter hiperkonektivnost (10).

K nastanku depresije lahko prispeva tudi genetsko ozadje, ki odraža heterogenost motnje; ljudje z depresijo imajo lahko prisotno kombinacijo alelov, ki povečuje nagnjenost k depresiji (11). Kljub temu da so genetske spremembe v etiologiji depresije pomembne, pa študije dvojčkov nakazujejo pomembno vlogo drugih dejavnikov (12). Epigenetske spremembe so ključni mehanizem interakcije zunanjih stresorjev z genomom, kar vodi v stabilne spremembe v DNA strukturi ter izražanju genov ter posledično vedenju, brez spremembe DNA nukleotidnega zaporedja (13). Acetilacija histonov se izkazuje kot prilagoditveni mehanizem na stres, metilacija histonov pa nakazuje na nagnjenost k depresiji (9). Epigenetske spremembe lahko predstavljajo obetavne terapevtske tarče, kot so na primer spremembe v signalni poti glukokortikoidov, serotonergičnega signaliziranja ter nevrotrofičnih genov (npr. gena BDNF) (13).

Raziskave biomarkerjev MDD so se osredotočile na slikovne metode, gastrointestinalne dejavnike, nevrotrofične dejavnike, živčne prenašalce, hormone, imunologijo in oksidativni stres, a so zaključki glede njihovega pomena še nezanesljivi, razen dognanj o kortizolu, pri katerem visoke ravni napovedujejo nastop, relaps ali recidiv depresivne epizode (13).

## BIOLOŠKA HETEROGENOST IN ENDOFENOTIPI DEPRESIJE

Endofenotipi so definirani kot skupki kliničnih značilnosti, ki so povezani s specifičnimi nevrofiziološkimi ali drugimi biološkimi značilnostmi pri posamezni bolezni. Pri duševnih motnjah so zaradi njihove klinične heterogenosti endofenotipi še posebej uporabni, ker omogočajo boljše razumevanje mehanizmov bolezni, delovanja možganov in razvoj novih pristopov k zdravljenju. Endofenotipi združujejo različne dejavnike in procese (molekule, celice, nevronske mreže, fiziološke procese), ki vplivajo na povezavo med genotipom in izraženo fenotipom, ter odražajo biološko heterogenost depresije. Za razliko od biomarkerjev so endofenotipi dedni. Predvidene endofenotipe depresije tako določajo različne lastnosti, kot so osebne lastnosti nevroticizma, raven jutranjega kortizola, frontalna asimetrija kortikalne električne aktivnosti, procesi nagrajevalnega učenja in kognitivnega nadzora (14). Serija raziskav v zadnjem

času je pokazala, da so z dokazi še posebej podprti trije možni endofenotipi depresije: negativno čustvovanje (disforija), motnje v nagrajevalnem učenju (anhedonija) ter motnje kognitivnega nadzora. Pri teh endofenotipih lahko identificiramo tudi ločene nevrofiziološke korelate sprememb v delovanju možganov, kar odraža razlike v patofizioloških mehanizmih posameznega endofenotipa (15). Depresivni bolniki z višjo izraženostjo nevroticizma so imeli med nalogo čustvenega procesiranja povečano aktivnost v limbičnem omrežju, območju desne anteriorne insule, kar govori v prid klinično pomembnim individualnim razlikam med bolniki z depresijo (16). Posledično ima lahko posamezen endofenotip različen odziv na zdravljenje, npr. višja stopnja nevroticizma napoveduje boljši odziv na zdravljenje z zaviralci ponovnega privzema serotonina (17).

### DIMENZIONALNOST SIMPTOMOV DEPRESIJE

Depresija je heterogena motnja, ki jo verjetno lažje razumemo z vidika dimenzionalnega razumevanja simptomov, kjer posamezne dimenzije opredeljujejo sklopi simptomov, npr. negativno razpoloženje, anksioznost, pesimizem, motivacija in anhedonija, spanje in spremembe v apetitu (18). Dimenzionalni pristop k duševnim motnjam je operacionaliziran v kriterijih raziskovalnih domen (angl. *Research Domain Criteria*, RDoC) ameriškega Nacionalnega inštituta za duševno zdravje. RDoC duševno zdravje in psihopatologijo postavi v kontekst vedenjskih in nevrobioloških okvirov, za razliko od trenutno veljavnih kategoričnih diagnostičnih sistemov, ki depresijo določajo na podlagi prisotnosti specifičnih, a precej variabilnih simptomov in znakov (19). Z upoštevanjem diagnostičnih kriterijev DSM-V tako lahko dobimo 227 možnih kombinacij simptomov, ki ustrezajo diagnozi depresivne epizode. Dva bolnika z isto diagnozo imata lahko samo en skupni simptom, kar postavlja pod vprašaj smiselnost takih kategorialnih pristopov (20).

### ZDRAVLJENJE DEPRESIJE

Trenutne smernice za zdravljenje depresije Združenja psihiatrov Slovenije (21) priporočajo pristop k zdravljenju bolnika z depresivno epizodo po naslednjih korakih: a) strukturiran pristop k diagno-

stiki depresivne epizode z uporabo objektivnih kliničnih lestvic in z opredeljevanjem dimenzij, ki lahko vplivajo na rezistenco pri zdravljenju, b) uvedba antidepresiva prvega izbora, c) objektivna opredelitev stopnje odziva po ustreznem trajanju zdravljenja, d) optimizacija odmerka antidepresiva do maksimalne prenosljive doze ob delnem odzivu, e) ob neodzivu na zdravljenje se uporabi metode zdravljenja rezistentne depresivne epizode; menjava antidepresiva, kombinirana terapija (dva antidepresiva, antidepresiv in psihoterapija ali neinvazivna možganska stimulacija) ali ojačevanje odziva (antidepresiv in druga zdravila), f) razmislek o dolžini vzdrževalnega zdravljenja po izboljšanju simptomov ali doseženi remisiji.

### ODZIV NA ZDRAVLJENJE IN NA ZDRAVLJENJE ODPORNA DEPRESIJA

Odziv na zdravljenje je definiran kot zmanjšanje ocene kliničnih simptomov za več kot 50 %, vodi v okrevanje in povrnitev funkcionalnosti (22,23). Odziv na zdravljenje z antidepresivi se ocenjuje po obdobju šestih do osmih tednov, nekateri bolniki pa lahko izboljšanje opazijo že po dveh tednih (24). Za doseg remisije približno polovica bolnikov z depresijo potrebuje zamenjavo antidepresiva. Konsistenca in jasnost smernic za uvedbo druge linije zdravljenja sta pomanjkljivi, kljub temu da gre klinično za ključna vprašanja (25).

Na zdravljenje odporna depresija (angl. *treatment resistant depression*, TRD) je heterogeno stanje, ki ima verjetno številne vzročne mehanizme. Bolniki imajo enako raznolike simptome, potek ter komorbidnosti kot na splošno pri unipolarni depresiji. Razlog za pojav odpornost na zdravljenje pa ni jasen (26). Nakazuje se, da ima pri tem pomembno vlogo biološka heterogenost depresije, ki se najverjetneje odraža v motnjah delovanja možganskih funkcijskih omrežij (8) ter posledično v izraženosti posameznih dimenzij klinične slike depresije, npr. depresija s prevladujočimi somatskimi simptomi, anksioznostjo in paničnimi napadi, obsesivnimi potezami, kot tudi komorbidnost telesnih bolezni ali motenj kognitivnih sposobnosti (pseudodemenca) (27). Teoretično ozadje biološke heterogenosti zajema več patofizioloških teorij, npr. o genetskih in epigenetskih spremembah, spremembah v različnih nevrottransmiterskih sistemih (serotonin, noradrenalin, GABA, gluta-

min, endokanabinoidi) ter nevrotrofičnih dejavnikov, osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica, imunskem sistemu ter mehanizmih celičnega stresa (28).

Enotna definicija TRD ne obstaja. Najpogosteje se opredeljuje kot velika depresivna epizoda z dvema neuspešnim zaporednim in ustreznim poskusoma zdravljenja z antidepresivi (29). Zaradi neenotne definicije prevalenca ni znana, po nekaterih ocenah znaša do 30 % (30). Povezana je z dvakrat pogostejšimi hospitalizacijami in sedemkrat višjim tveganjem za samomor v primerjavi z depresijo, ki se je ustrezno odzvala na zdravljenje (31). Ustreznost uporabljenih antidepresivov in višina odmerka se med posameznimi študijami TRD razlikujeta. Poenotenje definicije TRD bi pripomoglo k izboljšanju in standardiziranju obravnave, ki trenutno bolnikom ne nudi najbolj ustreznega ukrepanja glede na resnost, kroničnost in odziv na zdravljenje (32).

## TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA

Transkranijska magnetna stimulacija (TMS) je neinvazivna metoda, ki s svojim delovanjem spreminja delovanje možganske skorje (33). Fiziološka osnova dolgoročnih učinkov TMS še ni jasno opredeljena, več razlag podpira idejo, da so v ozadju mehanizmi, podobni dolgotrajni potenciaciji in depresiji sinaptične aktivnosti, ki vplivajo na sinaptično moč (34).

V splošnem se eno-pulzna TMS uporablja za nevrofiziološko diagnostiko in raziskovanje mehanizmov delovanja možganov, ponavljajoča transkranijska magnetna stimulacija (ang. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) pa s ponavljajočo fokalno magnetno stimulacijo možganske skorje z elektromagnetno tuljavo preko skalpa inducira spremembe v možganski aktivnosti, ki lahko vztrajajo tudi po samem obdobju stimulacije (34,35). Obstaja več oblik tuljav, v okviru terapevtske aplikacije TMS se uporablja predvsem tuljava v obliki osmice (36).

V uporabi je več rTMS protokolov z različnimi učinki na aktivnost možganske skorje, ki so odvisni od frekvence, vzorca in dolžine stimulacije; nizkofrekvenčne (<1Hz) stimulacije delujejo inhibitorno, visokofrekvenčne (>5Hz) pa ekscitatorno. Daljša stimulacija ima posledično daljši učinek (34). V klinični praksi in raziskovalnih študijah je

intenzivnost TMS terapije individualno prilagojena glede na bolnikov motorični prag v mirovanju (angl. *resting motor threshold*, RMT), ki je opredeljen kot minimalna jakost stimulacije žariščne točke za izbrano mišico v primarni motorični skorji, ki je potrebna za induciranje elektromiografskega odziva velikosti vsaj 50  $\mu$ V v 50 % poizkusov v tarčni mišici. RMT predstavlja oceno ekscitabilnosti kortikospinalnega trakta (34, 36).

TMS ima le malo neželenih učinkov. Najpogosteje (pri 6,9 % bolnikov) se pojavi zmeren glavobol in neudobje na mestu stimulacije (37). Najbolj resen neželeni učinek je epileptični napad, ki ima pojavnost manjšo od 1 %, tveganje zanj lahko povečajo uporaba alkohola, možganske poškodbe, nespečnost ali družinska nagnjenost, na tveganje pa ne vpliva predpisano jemanje zdravil, ki imajo vpliv na centralni živčni sistem (38,39). Med redke neželene učinke sodi še terapevtsko sprožena manija s pojavnostjo manjšo od 1 % (40).

## VLOGA rTMS PRI ZDRAVLJENJU DEPRESIJE

rTMS je vse bolj dostopna metoda zdravljenja depresije, uporablja se predvsem pri TRD. Med učinkovite protokole za depresijo spada visoko frekventni rTMS protokol (10Hz) nad levo dorzolatralno prefrontalno skorjo (DLPFC). Natančnost izbire stimulacijske točke nad DLPFC lahko zagotovimo na različne načine. Najbolj natančna je individualna nevronavigacija s pomočjo magnetno-resonančne slike možganov, dober kompromis glede stroškov in natančnosti pa je tudi metoda Beam-F3, kjer uporabimo lokacijo F3 elektrode v mednarodnem 10-20 sistemu za standardizirano namestitev elektroencefalografskih elektrod (41). Na tovrstno rTMS terapijo se (delno ali popolno) odzoveta do dve tretjini bolnikov, tretjina pa je brez odziva (42). Terapevtski učinek rTMS so preverili v različnih raziskavah. V primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli placebo terapijo, je rTMS ugodno vplival na izraženost depresivnih simptomov, stopnjo odziva ter stopnjo remisije (35), dolgoročen terapevtski vpliv pa ostaja nejasen. Nakazuje se, da je odvisen od same fiziologije možganov in dolžine zdravljenja (33,43). Večina študij za jakost stimulacije uporablja od 80 do 120 % posameznikovega RMT. Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA) je tudi uradno odobrila 10Hz protokol zdravljenja depresije, ki uporablja 120 % RMT (44).

Za čustvovanje in posledično depresijo so pomembni procesi kognitivne kontrole, ki vključujejo aktivnost dorzolateralne prefrontalne skorje (DLPFC) v nadzornih omrežjih, kot je frontoparietalno omrežje (45,46). Nadzorna omrežja vplivajo na delovanje omrežij, ki so bolj primarno povezana s čustvovanjem, predvsem z inhibitorskimi mehanizmi. Primarni način uporabe TMS je stimuliranje DLPFC, s čimer torej teoretično vplivamo bolj na hiperaktivnost v limbičnem omrežju (negativno čustvovanje), kot pa na druge vidike depresije (anhedonija). Drysdale in sodelavci so tudi empirično dokazali, da TMS vpliva le na nekatere podskupine depresije, ki so jih opredelili glede na frontostriatalno in limbično konektivnost, kar ponovno nakazuje na biološko heterogenost motnje (47).

### NAPOVEDNI DEJAVNIKI USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA DEPRESIJE Z rTMS

Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije z rTMS so še slabo raziskani in trenutno ne omogočajo ustrezne podlage za odločanje o napotitvi na zdravljenje z rTMS (42,48), predvsem zaradi izrazite metodološke variabilnosti pri protokolih zdravljenja (48). Večjo uspešnost naj bi dosegli pri bolnikih, ki so starejši, imajo epizodičen potek bolezni s krajšim predhodno zdravljenjem in z manj hudim potekom bolezni ob začetku terapije z rTMS (42). Nevrobiološko osnovani napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja pa zajemajo stopnjo osnovnega krvnega pretoka v frontalnem režnju, prisotnost polimorfizmov 5-HT1A gena in LL genotipa s serotoninskim transporterjem povezane polimorfne regije SLC6A4 gena ter Val/Val homozigotov gena BDNF (48). Zaradi relativno visoke varnosti metode in odsotnosti stranskih učinkov pa se v raziskavah vse bolj uveljavlja tudi v drugačnih okvirih zdravljenja motenj razpoloženja, npr. akutnega zdravljenja depresije s potencialno hitrejšim učinkom, še posebej pri spremljajoči samomorilni ogroženosti, ali zdravljenja anksioznih motenj (35,36).

Teoretična podlaga napovednih dejavnikov uspešnosti zdravljenja obsega fiziološke procese, ki se nahajajo na razponu od genov do izraženosti klinične slike depresije pri posamezniku, ob upoštevanju raznolikih vplivov okolja. Če depresijo obravnavamo z vidika različnosti dimenzij in ne kot enoznačen patološki koncept, bi to lahko pri-

pomoglo k enostavnejši opredelitvi heterogene biološke podlage motnje, raziskovanju povezav med določeno dimenzijo in dejavniki tveganja za razvoj depresije ter opredelitvi morebitnih klinično relevantnih napovednih dejavnikov uspešnosti zdravljenja (49). Glavni cilj raziskav je bila opredelitev napovednih dejavnikov, ki bi lahko že pred zdravljenjem določali skupine bolnikov, ki imajo večjo možnost za uspešno zdravljenje. Do sedaj je to možno le za omejeno število bolezni, predvsem tistih pri katerih dobro razumemo vpletene biološke procese. Uporaba napovednih dejavnikov pri kliničnem delu vpliva na vse ravni bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju; sposobnosti vstopa v zdravljenje, sledenja in upoštevanja navodil ter uspešnega zaključka zdravljenja oz. terapijskega programa. Depresija je eden izmed dejavnikov, ki negativno vpliva na sodelovanje bolnika, obenem pa je zdravljenje z rTMS za bolnika z depresijo lahko, zaradi pogostih obiskov klinike, zahtevno že z vidika časovne pripravljenosti in organizacije. Ker je zdravljenje z rTMS indicirano za bolnike s TRD, bi že zmerna napovedna vrednost napovednega dejavnika lahko pripomogla k boljšemu izidu zdravljenja (50).

Pregled literature in klinične izkušnje kažejo, da zdravljenje z rTMS zadovoljivo pomaga približno polovici bolnikov s TRD (51). Večina raziskav v literaturi se osredotoča na opisovanje odziva na zdravljenje preko različnih vidikov klinične slike depresije. Raziskav, ki bi se primarno osredotočale na vsakdanje funkcioniranje in kvaliteto življenja po zdravljenju z rTMS, pa ni dovolj za ustrezno meta-analizo (35).

Pri bolnikih z depresijo so verjetno prisotne individualne razlike v patofizioloških mehanizmih, ki vplivajo na odziv na zdravljenje. Opredelitev različnih endofenotipov depresije, ki bi omogočali boljše razumevanje mehanizmov bolezni, bi prispevala k bolj prilagojenemu pristopu k obravnavi sicer heterogene motnje (14). Kot trije najbolj obetavni endofenotipi se v raziskavah kažejo negativno čustvovanje, moteni procesi nagrajevanja z anhedonijo ter pomanjkljiv kognitivni nadzor (15).

Grammer in sodelavci so ugotovili, da stopnja splošne izraženosti bolezni pred zdravljenjem vpliva na uspešnost zdravljenja z rTMS, pri čemer so imeli boljše izide bolniki z blago in zmerno de-

presijo, za razliko od bolnikov s hudo depresijo, ki so remisijo dosegli redkeje. Celokupno število stimulacij in dolžina zdravljenja nista bila pomembna napovedna dejavnika remisije (50). Vse več raziskav podpira teorijo, da so primarni napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja povezani s patofiziološkim ozadjem depresije. Mohammadi in Moradi sta uspela dokazati, da je izraženost depresije odvisna od izmerjene možganske aktivnosti, pri čemer je spremenjena možganska aktivnost napovedovala večjo stopnjo izraženosti depresije (52). Trevizol in sodelavci, so ugotovili, da je izraženost in resnost depresivnih simptomov pred zdravljenjem povezana z manjšo možnostjo dosega remisije depresije po zdravljenju z rTMS (53). Kar SK. v svojem preglednem članku razdeli pozitivne napovedne dejavnike na več skupin. Nevrobiološki vključujejo različne genske polimorfizme (5-HT-1a, LL genotip 5-HTTLPR gena, Val/Val homozigoti BDNF gena), nevroslikovni zajemajo znižanje aktivacije prefrontalnega korteksa povezane z nalogo, spremenjen metabolizem, npr. višja metabolna aktivnost DLPFC, in višji bazalni metabolizem glukoze v anteriornem cingulatnem korteksu, (ang. *anterior cingulate cortex*, ACC). Morfološke spremembe, ki lahko nakazujejo pozitivni odgovor na zdravljenje so večji volumen ACC ter boljša funkcionalna konektivnost med levim DLPFC in striatumom. Elektrofiziološki pozitivni napovedni dejavniki zajemajo povišano nizko teta (4-5 Hz) aktivnost v subgenualnem ACC in visoko individualno dominantno alfa frekvenco. Morda klinično še najbolj uporabni pozitivni napovedni dejavniki vključujejo uporabo protokolov TMS, kjer je uporabljena intenziteta več kot 100 % motoričnega praga, število terapij večje od 10 ter število pulzov na posamezno terapijo več kot 1000. Med druge pozitivne napovedne dejavnike je uvrščena manj huda epizoda depresije v preteklosti, zgodovina odziva na zdravljenje s TMS, sočasno antidepressivno zdravljenje ter krajše trajanje depresivne epizode (54).

## ZAKLJUČEK

Napovedni dejavniki uspešnosti zdravljenja depresije z rTMS, so še slabo raziskani in trenutno ne omogočajo ustrezne podlage za odločanje o napotitvi na zdravljenje. Izsledke izvedenih raziskav pa je potrebno razumeti tudi v kontekstu

specifične populacije udeležencev s TRD, kar otežuje posplošitev napovednih dejavnikov na celotno populacijo bolnikov z depresijo. Nadaljnje raziskave bi bile lahko usmerjene v multimodalno opredelitev napovednih dejavnikov, kjer bi izsledke vedenjskih podatkov nadgradili z nevrofiziološkimi korelati kliničnega izboljšanja, npr. elektroencefalografsko aktivnostjo ter spremembami funkcijske konektivnosti med različnimi možganskimi strukturami, opredeljene s funkcijsko magnetno resonanco.

## IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Nihče od avtorjev nima navzkrižja interesov.

## VIRI

1. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citirano 17. julij 2022]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
2. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ.* junij 2006;9(2):87-98.
3. Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord.* maj 2013;147(1-3):17-28.
4. Roškar S, Zorko M, Podlesek A. Suicide in Slovenia Between 1997 and 2010. *Crisis.* Junij 2015;36(2):126-34.
5. Funkhouser CJ, Kaiser AJE, Alqueza KL, Carrillo VL, Hoffman LMK, Nabb CB, idr. Depression Risk Factors and Affect Dynamics: An Experience Sampling Study. *J Psychiatr Res.* marec 2021;135:68-75.
6. Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med.* december 2004;2(6):576-82.
7. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, idr. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev.* avgust 2018;64:13-38.
8. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of Depression. *Neuron.* 28. marec 2002;34(1):13-25.
9. Chaudhury D, Liu H, Han MH. Neuronal Correlates of Depression. *Cell Mol Life Sci CMLS.* december 2015;72(24):4825-48.
10. Williams LM. Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *Lancet Psychiatry.* maj 2016;3(5):472-80.
11. Mullins N, Lewis CM. Genetics of Depression: Progress at Last. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(8):43.
12. Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* oktober 2016;22(5):447-63
13. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, idr. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* julij 2019;102:139-52.
14. Goldstein BL, Klein DN. A review of selected candidate endophenotypes for depression. *Clin Psychol Rev.* julij 2014;34(5):417-27.
15. Webb CA, Dillon DG, Pechtel P, Goer FK, Murray L, Huys QJ, idr. Neural Correlates of Three Promising Endophenotypes of Depression: Evidence from the EMBARC Study. *Neuropsychopharmacology.* januar 2016;41(2):454-63.
16. Fournier JC, Chase HW, Greenberg T, Etkin A, Almeida JR, Stiffler R, idr. Neuroticism and Individual Differences in Neural Function in Unmedicated Major Depression: Findings from the EMBARC Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* Marec 2017;2(2):138-48.
17. Webb CA, Trivedi MH, Cohen ZD, Dillon DG, Fournier JC, Goer F, idr. Personalized prediction of antidepressant v. placebo response: evidence from the EMBARC study. *Psychol Med.* maj 2019;49(07):1118-27.
18. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, idr. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med.* maj 2012;42(5):967-80.
19. Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. National Institute of Mental Health (NIMH). [citirano 24. avgust 2022]. Dostopno na: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>
20. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med.* 4. december 2012;10:156.
21. ZPSIH | Smernice in navodila [Internet]. [citirano 25. avgust 2022]. Dostopno na: <http://www.zpsih.si/strokovno/smernice>
22. Nierenberg D. Definitions of Antidepressant Treatment Response, Remission, Nonresponse, Partial Response, and Other Relevant Outcomes: A Focus on Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry.* :5.
23. Macher JP, Crocq MA. Treatment goals: response and nonresponse. *Dialogues Clin Neurosci.* marec 2004;6(1):83-91.
24. Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1. januar 2012;22:S492-8.
25. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, idr. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* januar 2017;62(1):11-23.
26. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, idr. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* januar 2018;84:272-88.
27. Goldberg D. The heterogeneity of „major depression“. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* oktober 2011;10(3):226-8.
28. Athira KV, Bandopadhyay S, Samudrala PK, Naidu VGM, Lahkar M, Chakravarty S. An Overview of the Heterogeneity of Major Depressive Disorder: Current Knowledge and Future Prospective. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(3):168-87.
29. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, idr. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* februar 2020;37(2):134-45.
30. Halaris A, Sohl E, Whitham EA. Treatment-Resistant Depression Revisited: A Glimmer of Hope. *J Pers Med.* 23. februar 2021;11(2):155.
31. Touloumis C. The burden and the challenge of treatment-resistant depression. *Psychiatr Psychiatr.* december 2021;32(Supplement I):11-4.
32. Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Vila-Rodriguez F, Blumberger DM, Chan P, idr. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety.* april 2021;38(4):456-67.
33. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry.* 2003;11.
34. Klomjai W. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;6.
35. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, idr. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. :27.
36. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, idr. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* junij 2015;126(6):1071-107.
37. Overvliet GM, Jansen RAC, van Balkom AJLM, van Campen DC, Oudega ML, van der Werf YD, idr. Adverse events of repetitive transcranial magnetic stimulation in older adults with depression, a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(3):383-92.

38. Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:2989-3000.
39. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, idr. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol.* 1. januar 2021;132(1):269-306.
40. Knox ED, Bota RG. Transcranial magnetic stimulation-associated mania with psychosis: A case report. *Ment Health Clin.* 8. november 2021;11(6):373-5.
41. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimulat.* 1. januar 2009;2(1):50-4.
42. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A STUDY OF THE PATTERN OF RESPONSE TO rTMS TREATMENT IN DEPRESSION: Research Article: rTMS in Depression. *Depress Anxiety.* avgust 2016;33(8):746-53.
43. Lam RW. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Metaanalysis. *Can J Psychiatry.* 2008;53(9):11.
44. Turi Z, Lenz M, Paulus W, Mittner M, Vlachos A. Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: A systematic review between 1991 and 2020. *Eur J Neurosci.* 2021;53(10):3404-15.
45. Schultz DH, Ito T, Solomyak LI, Chen RH, Mill RD, Anticevic A, idr. Global connectivity of the fronto-parietal cognitive control network is related to depression symptoms in the general population. *Netw Neurosci.* januar 2019;3(1):107-23.
46. Cole MW, Repovš G, Anticevic A. The Frontoparietal Control System: A Central Role in Mental Health. *The Neuroscientist.* december 2014;20(6):652-64.
47. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, idr. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.*
48. Silverstein WK, Noda Y, Barr MS, Vila-Rodriguez F, Rajji TK, Fitzgerald PB, idr. Neurobiological Predictors of Response to Dorsolateral Prefrontal Cortex Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Systematic Review. *Depress Anxiety.* 2015;32(12):871-91.
49. Vares EA, Salum GA, Spanemberg L, Caldieraro MA, Fleck MP. Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PLoS ONE.* 27. avgust 2015;10(8):e0136037.
50. Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC, Dretsch MN, Williams KA, Cole JT. Severity of Depression Predicts Remission Rates Using Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Psychiatry.* 1. september 2015;6:114.
51. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, idr. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* januar 2018;84:272-88.
52. Mohammadi Y, Moradi MH. Prediction of Depression Severity Scores Based on Functional Connectivity and Complexity of the EEG Signal. *Clin EEG Neurosci.* januar 2021;52(1):52-60.
53. Trevizol AP, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Predictors of remission after repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depressive disorder: An analysis from the randomised non-inferiority THREE-D trial. *EClinicalMedicine.* 30. april 2020;22:100349.
54. Kar SK. Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2019;17(1):25-33.



## ***Izvenhospitalno uvajanje klozapina***

---

**Franci Štupar, dr. med., spec. psih.**

Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

e-naslov: [franci.stupar@psih-klinika.si](mailto:franci.stupar@psih-klinika.si)

## IZVLEČEK

Terapevtsko rezistentna shizofrenija se pojavlja pri približno 30 % pacientov s shizofrenijo. Klozapin poznamo že več kot 60 let, vendar še vedno predstavlja edino zdravilo z dokazano učinkovitostjo pri zdravljenju terapevtsko rezistentne shizofrenije. Dovolj zgodnja uvedba klozapina predstavlja ključni dejavnik pri sami učinkovitosti zdravila. Klozapin se v večini primerov uvaja hospitalno, kar je tudi bolj priročno z vidika spremljanja neželenih učinkov, vendar ima sama uvedba zdravila z vidika dolgoročnega izhoda bolezni prednost pred pomisleki glede nadzora nad neželenimi učinki. Izven-hospitalno uvajanje klozapina po vzoru klozapinskih klinik iz tujine lahko predstavlja uspešno strategijo zgodnje uvedbe zdravila za paciente, ki iz različnih razlogov niso primerni za hospitalno uvedbo ali le-te ne želijo.

**Ključne besede:** terapevtsko rezistentna shizofrenija, ambulantno uvajanje klozapina, klozapinska klinika, stranski učinki, lestvica GASS-C

## UVOD

Sintetiziran leta 1958, sicer pa že več kot pol stoletja v klinični uporabi, klopazin ostaja edino zdravilo z dokazano učinkovitostjo pri zdravljenju terapevtsko rezistentne shizofrenije (TRS). Učinkovit je pri samomorilnosti in heteroagresiji ob shizofreniji, psihozi ob Parkinsonovi bolezni, psihogeni polidipsiji in terapevtsko rezistentni maniji. Zmanjšuje smrtnost (zaradi naravnih in drugih vzrokov) ter število hospitalizacij (1).

V retrospektivi lahko opazimo dve točki preloma uporabe klopazina. Prva, žal tragična, je smrt osmih pacientov na Finskem leta 1975 zaradi nevtropenije (2,3). Prvi »atipik« je bil tako potisnjen na klinično periferijo. V nekaterih primerih je bil klopazin umaknjen s tržišča, v ZDA pa se je proizvajalec sam (Sandoz) odločil, da zaustavi proces registracije zdravila (2). V Sloveniji oziroma na področju bivše Jugoslavije do umika s tržišča ni prišlo (4). V ZDA se je klopazin še vedno lahko uporabljal v primerih t.i. sočutne uporabe zdravil. Dobra posamična klinična pričevanja so privedla do druge točke preloma z znano Kaneovo študijo na pacientih s TRS konec 80. let, ki je prepričljivo pokazala prednost klopazina pred klorpromazinom (5). Če je šlo prej za vprašanje o smiselnosti nadaljnje uporabe klopazina zaradi nevarnosti nevtropenije, se je konsenz tako prevesil v prid klopazinu, ki je bil kmalu zatem tudi uradno registriran v ZDA (2).

Populacija s TRS po svetu in v Sloveniji predstavlja okoli 30 % pacientov s shizofrenijo (6-8). Svetovni podatki uporabe klopazina pri omenjeni populaciji pričajo, da je klopazin predpisan pri premalo pacientih, prepozno, in ne kot tretji antipsihotik po predhodni uporabi dveh antipsihotikov v obliki monoterapije, s čimer bi se sledilo smernicam (1, 9-17). Zanimivo je, da ima danes največji delež pacientov na klopazinu ravno Finska (10).

Diskrepanca med klinično prakso in učinkovitostjo klopazina se ponavadi pojasnjuje v okviru skrbi klinikov glede neželenih učinkov (1). To težavo so skušale nasloviti nacionalne smernice uporabe klopazina, tako da je uporaba le-tega v zadnjih dveh desetletjih v porastu (10). Denimo v Združenem kraljestvu so bile razlike v predpisovanju klopazina med posamičnimi regijami tudi 34-kra-

tne, po objavi smernic pa samo še 5-kratne (9).

Klopazin se lahko pod določenimi pogoji varno uvaja tudi ambulantno (18-19). Nemalokrat je to tudi mesto prvega stika psihotičnega pacienta s psihiatom. Če se vrnemo na osnovno izhodišče, da ima slaba tretjina pacientov TRS, bomo v ambulantni gotovo srečali tudi take. Hospitalna uvedba klopazina je priročna, vendar je lahko v navzkrižju z željami pacienta, ki iz takih ali drugačnih razlogov ne želi v bolnico. Z ambulantno uvedbo klopazina lahko pacientu še vedno nudimo strokovno obravnavo, ki veleva zgodnjo uvedbo le-tega (1,11).

## UNIKATNOST KLOZAPINA

Zgodovina klopazina je zanimiva. Sprva je bil predviden kot antidepresiv, saj ga je švicarsko podjetje Wander AG sintetiziral na podlagi tricikličnega antidepresiva imipramina. Kasneje se je izkazalo, da ima antipsihotični učinek, vendar je farmakološko razumevanje tedanjega časa (60. leta) narekovalo, da so »pravi« antipsihotiki neolčljivo povezani z ekstrapiramidno simptomatiko. Tako je bil sprva deležen mlačnega odziva strokovne javnosti, vendar je sčasoma pridobival na veljavi - seveda do znanega zapleta z nevtropenijo na Finskem, kar je ponovno zasejalo dvom o smiselnosti njegove uporabe (2).

Ravno klopazin je v 90. letih zaradi svoje učinkovitosti pri pacientih s TRS vplival na razvoj drugih atipikov, denimo olanzapina, risperidona itd., vendar brez primerljivega učinka pri slednjih (1-2, 19). Mogoče velja posebej omeniti, da zmanjšanje agresivnosti in samomorilnosti pri zdravljenju s klopazinom ni posledica antipsihotičnega učinka samega, ampak gre za neodvisen učinek, ki zaenkrat ostaja nepojasnen (1). Enako velja za anti-manični učinek (1).

Tako klopazin ostaja unikum in neznanka. Jasno je, da učinkovitosti le-tega pri TRS ne moremo pojasniti v okviru neposrednega delovanja na dopaminske D2 receptorje (19-20). Predlaganih mehanizmov je več. V zadnjih dvajsetih letih je v ospredju učinek klopazina na normalizacijo glutamatergičnega prenosa na hipofunkcionalnih NMDA glutamatnih receptorjih, pri čemer je več predlaganih mehanizmov, kako natanko to deluje (19-23).

Delovanje klopapina se prekriva s t.i. glutamatno hipotezo nastanka shizofrenije, kjer hipofunkcija NMDA receptorjev na GABA interneuronih, posredno, prek dezinhibicije oz. hiperaktivacije glutamatnih nevronov, vpliva na deregulacijo mezolimbicnih in mezokortikalnih dopaminskih poti in posledično klinično sliko pozitivne, negativne ter kognitivne simptomatike (20).

Učinek klopapina pri psihozi pri Parkinsonovi bolezni se pripisuje antagonizmu na 5HT<sub>2A</sub> receptorjih. Poleg izgube dopaminskih nevronov, prihaja pri Parkinsonovi bolezni tudi do prizadetosti drugih nevronskega sistema. Tako propad serotonergičnih nevronov z izgubo serotoninskega signaliziranja rezultira v senzitivaciji postsinaptičnih 5HT<sub>2A</sub> receptorjev, kar naj bi bilo odgovorno za nastanek značilne psihotične simptomatike (1). Zaradi velike vezavne afinitete klopapina na 5HT<sub>2A</sub> receptorjih se zato pri Parkinsonovi bolezni uporabljajo izrazito nizki dnevni odmerki (do 50 mg dnevno) (1).

### TERAPEVTSKO REZISTENTNA SHIZOFRENIJA (TRS)

TRS je definirana kot vztrajanje simptomov navkljub zdravljenju z vsaj dvema antipsihotikom v primernem odmerku in trajanju zdravljenja ob potrjeni adherenci. Navadno imamo v mislih pozitivno simptomatiko, čeprav bi lahko rezistenco opredelili tudi na podlagi negativne ali kognitivne simptomatike (24).

Vemo, da se lahko TRS razvije sčasoma, torej pri pacientih, ki so v preteklosti že bili uspešno zdravljeni z neklopapinskimi antipsihotiki, lahko pa gre za rezistenco že od prve psihotične epizode dalje. Gre za pomembno distinkcijo, ki pravzaprav kaže na različne nevrobiološke substrate rezistence. V prvem primeru govorimo o hiperdopaminergičnem stanju, ki je sprva odzivno na zdravljenje in nato pojav rezistence, ki se razvije postopoma - senzitivacija D<sub>2</sub> receptorjev. V drugem primeru pa je bolj izražena glutamatergična deregulacija brez hiperdopaminergičnega stanja v striatumu (25-28). Tako nekateri avtorji predlagajo uvedbo klopapina že kot drugega antipsihotika, če je zdravljenje s prvim neuspešno, saj so možnosti za uspeh drugega pičle (29-31).

Časovno okno uvedbe klopapina je ključnega pomena pri sami učinkovitosti zdravila (1). Japonska

študija ugotavlja, da se znotraj slabih treh let (2,8 let) po nastopu TRS na klopapin odzove 81,6 % bolnikov, po izteku tega obdobja pa samo še 30,8 % (32). Podobno so pokazale tudi druge študije (33).

Okrnjen uvid je inherentno povezan s shizofrenijo in tudi napovedni dejavnik teže bolezni (34). Vodi v slabšo adherenco in pogostejše relapse (35). Tako se psihopatološkim fenomenom, kot so denimo nanašalnost, paranoidna nastrojenost, nezaupljivost in nerazkrivanje, žal, velikokrat pridružuje tudi ambivalenca glede potrebnosti zdravljenja samega. Z drugo besedo, pogosto ravno najbolj prizadeti posamezniki najtežje poiščejo pomoč. Vemo, da je dobra terapevtska navezava povezana z bolj rednim jemanjem zdravil, vztrajanjem v procesu zdravljenja, manjšim številom hospitalizacij in boljšim izhodom bolezni (36-39).

Kot že omenjeno, se lahko v ambulantni srečamo s pacientom, ki izpolnjuje kriterije za TRS, vendar hospitalizacije ne želi, in hkrati sprejem v bolnišnico ni indiciran ali terapevtsko smotrno. Če se navežemo na prejšnji odstavek, so lahko tudi take okoliščine, kjer pri načrtu zdravljenja upoštevamo želje pacienta, pravzaprav priložnost za krepitev terapevtske navezave pred uvedbo klopapina in dolgoročno boljši obet za dobro adherenco.

### IZVENHOSPITALNO UVAJANJE KLOZAPINA

V tujini (ZDA, Združeno kraljestvo in drugje) poznajo t.i. klopapinske klinike, ki služijo spremljanju pacientov na klopapinu, s ciljem omogočiti enako varno uvajanje zdravila kot v bolnici. Ustanovljene so bile z namenom vzpodbujanja predpisovanja klopapina (40, 41). V tujini večinoma poznajo tudi državne registre pacientov na klopapinu, pri čemer je registracija pacienta pogoj za uvedbo zdravila (1). V Sloveniji podobnega registra nimamo (8).

Klopapinske klinike so specializirane enote, ki delujejo po vnaprej določenem protokolu uvedbe. Uporabniku je dodeljen koordinator obravnave, ponavadi posebej usposobljena medicinska sestra, ki skrbi za sledenje protokolu - laboratorijske preiskave, druge meritve, vpoklic psihiatra v primeru zapletov ipd. Pred uvajanjem se opravi *ocena kontraindikacij* (11, 40):

- Zgodovina epileptičnih napadov, srčnih obo-

lenj, neurejene sladkorne bolezni, paralitičnega ileusa, krvnih obolenj, nevroleptičnega malignega sindroma v preteklosti ali drugega stanja, ki lahko potencira stranske učinke klopazina;

- Hudo izraženi stranski učinki ob uvajanju klopazina ali drugih antipsihotikov v preteklosti;
- Nezanestljivost oziroma neurejene življenjske razmere, ki lahko vplivajo na adherenco in spremljanje po protokolu;
- Zgodovina zlorabe alkohola ali drugih psihoaktivnih substanc;

Pred uvajanjem se opravi ocena primernosti izvenhospitalnega uvajanja (11, 40):

- Ali lahko sklepamo na adherenco in sodelovanje pri spremljanju?
- Ali se pacient zaveda potrebnosti krvnih preiskav in ostalega spremljanja?
- Ali je pacient seznanjen z morebitnimi stranskimi učinki in kako ukrepati v primeru le-teh?
- Ali lahko pacienta hitro kontaktiramo?
- Ali lahko pacienta spremljamo vsak delovni dan na samem začetku uvajanja?
- Ali lahko sklepamo, da bo pacient poiskal primerno pomoč v primeru zapletov (povišana telesna temperatura, bolečina v prsih ipd.)?

Uvedba klopazina je primerna, če odgovorimo na vsa vprašanja pritrdilno ob odsotnosti kontraindikacij.

Pred uvedbo opravimo sledeče preiskave (1, 11):

- Telesni pregled z usmerjeno anamnezo (kajenje, zgodovina epileptičnih napadov, zaprtje, srčno popuščanje ipd.);
- Telesna temperatura;
- Krvni pritisk;
- Telesna teža, ITM;
- Hemogram in diferencialna krvna slika;
- Hepatogram;
- Ledvični retenti in elektroliti;
- Lipidi;
- Glukoza, HbA1c (glikiran hemoglobin);
- EKG.

Po presoji dodatno izmerimo/opravimo (1,11):

- Obseg pasu (zaradi nezanesljivosti meritev ni uvrščen med obvezne meritve);
- Troponin;
- CRP in sedimentacija eritrocitov;
- NT-proBNP;
- UZ srca;
- RTG abdomna (izključitev zaprtja ob nezanesljivi anamnezi).

Pacient obiskuje enoto enkrat tedensko in takrat opravi kontrolo pri psihiatru ter krvne preiskave. Glede na laboratorijske izvide tistega dne prejme zalogo klopazina za naslednji teden. Med kontrolami je deležen obiskov na domu za spremljanje vitalnih parametrov. Obiski na domu se izvajajo do doseženega ciljnega odmerka (40).

Hitrost uvajanja klopazina prilagajamo pacientu glede na prenašanje zdravila in klinično sliko (1,11). Oceno hitrosti titracije lahko naredimo glede na starost, kajenje, prisotnost induktorjev oz. inhibitorjev encima CYP1A2 ipd.

**Tabela 1**  
**Shema izvenhospitalnega uvajanja klozapina (1, 11)**

Dan	Dan v tednu	Odmerek (mg)*	Spremljanje	Odmerek prejšnjega antipsihotika (%)**
1	PON	12,5	A***	100
2	TOR	12,5	A	
3	SRE	12,5	A	
4	ČET	12,5	A, B, H	
5	PET	25	A	
6	SOB	25	x	
7	NED	25	x	
8	PON	37,5	A	75
9	TOR	37,5	A	
10	SRE	50	A	
11	ČET	62,5	A, B, H	
12	PET	62,5	A	
13	SOB	62,5	x	
14	NED	62,5	x	
15	PON	75	A	50
16	TOR	75	x	
17	SRE	87,5	A	
18	ČET	87,5	x	
19	PET	100	A, B, H	
20	SOB	100	x	
21	NED	100	x	
22	PON	125	A	25
23	TOR	125	x	
24	SRE	150		
25	ČET	150	x	

26	PET	175		
27	SOB	175	x	
28	NED	175	x	

Nadaljnje višanje odmerkov 25-50 mg/dan do ciljnega odmerka.

A. Temperatura, pulz in krvni pritisk (leže in stoje) pred in eno uro po odmerku.

B. Psihično stanje, prisotnost neželenih učinkov, telesna teža.

H. Hemogram in diferencialna krvna slika.

x Brez predvidenih preiskav oz. meritev.

\* Shema uvajanja je zastavljena previdno in dopušča veliko hitrejše uvajanje, če prenosljivost to omogoča. Odmerki pri kadicah se uvajajo po enaki shemi z dvakratnimi dnevnimi odmerki. Odmerki v shemi niso razdeljeni na jutranji in večerni odmerek, ker lahko odmerke do vsaj 200 mg (pri kadicah 400 mg) pacient prejema samo v večernem odmerku (1).

\*\* Dodatno lahko prilagodimo glede na stranske učinke in psihično stanje.

\*\*\* Prvi dan uvajanja lahko začnemo z jutranjim odmerkom in spremljamo vitalne funkcije pacienta vsako uro prvih šest ur. V primeru uvajanja z večernim odmerkom tovrstno spremljanje ni potrebno.

Tekom uvajanja lahko pričakujemo predvsem sedacijo, hipersalivacijo, hipotenzijo in zaprtje. Slednjemu se posveča premalo pozornosti in bolj pogosto privede do smrti (zaradi ileusa) kot pa sama nevtropenija (1, 19). Zelo priporočljiva je uporaba standardiziranega vprašalnika, denimo Glasgowska lestvica stranskih učinkov antipsihotikov za klopazin (GASS-C) (glej Priloga 1) (42). Po doseženem ciljnem odmerku sledimo enakim priporočilom kot sicer veljajo za paciente na klopazinu.

**Pri uvajanju smo posebej pozorni na (11):**

- Telesna temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ ;
- Pulz  $>100/\text{min}$ ;
- Ortostatski padec krvnega pritiska  $>30\text{ mmHg}$ ;
- Prekomerna sedacija;
- Zaprtje;
- Simptomi, podobni virozi (oslabelost, slabost, utrujenost itd.);
- Bolečina v prsih, dispneja, tahipneja;
- Drugi neželeni učinki, ki jih pacient slabo prenaša;
- Sprememba kadilskih navad;

Uvedba zdravila ima prednost pred idealnimi pogoji, ki jih nudi obravnava po protokolu klopazinskih klinik. Ključnega pomena je pacientovo oz. skrbnikovo razumevanje neželenih učinkov in ta-

kojšnja možnost sporočanja le-teh zdravniku. Meritve krvnega pritiska in temperature se lahko ustrezno opravljajo tudi pod nadzorom odgovornega skrbnika. Ni podatkov, ki bi pričali o slabšem izhodu uvajanja, kadar dnevni stik ni možen in se del bremena spremljanja preloži na skrbnika (1).

## ZAKLJUČEK

Priporočila glede uvedbe klopazina so jasna. Po postavitvi diagnoze TRS se priporoča čim zgodnejša uvedba, kar ima prednost pred idealnimi pogoji uvajanja, saj tako pacient prejme klopazin v obdobju, ko je možnost dobrega odziva nanj največja. Pomembnosti tega ne gre podcenjevati, saj je klopazin edino zdravilo z uradno indikacijo za TRS. V Sloveniji programov za izvenhospitalno uvajanje po vzoru klopazinskih klinik ne poznamo, vendar vseeno lahko s prilagoditvami sledimo priporočilom. V poštev pride sodelovanje z dnevnimi oddelki bolnišnic, aktivacija službe za obravnavo v skupnosti, aktivacija svojcev ali edukacija pacienta za lastno spremljanje vitalnih parametrov in neželenih učinkov. Poleg spremljanja vitalnih parametrov lahko nadzor nad neželenimi učinki močno izboljšamo z uporabo usmerjenih vprašalnikov. Velja tudi omeniti, da so tedenske kontrole s polstrukturiranim pregledom (pregled neželenih učinkov v uvodu) odlično izhodišče za krepitev terapevtske navezave in vzpodbuda za nadaljnje razodevanje doživljanja pacienta.

**PRILOGA 1****GASS-C lestvica**

Ime in priimek:

Kava: DA/NE..... skodelic/dan.

Datum:

Kajenje: DA/NE .....cigaret/dan

Nedavna sprememba v kadilskih navadah:

Več/Manj..... cigaret/dan.

V preteklem tednu*: *Izrazi v moški slovnični obliki so uporabljeni kot nevtralni za ženski in moški spol		Nikoli	Enkrat	Včasih	Vsak dan	Povzroča mi pomembno prizadetost
1	Čez dan sem bil zaspan.					
2	Počutil sem se drogiran ali kot zombi.					
3	Vrtelo se mi je, ko sem vstal ali izgubil zavest.					
4	Srce mi je bilo nenavadno hitro ali brez ritma.					
5	Čutil sem trzanje mišic ali udov.					
6	Prekomerno sem se slinil.					
7	Imel sem moten vid.					
8	Imel sem suha usta.					
9	Čutil sem slabost ali bruhal.					
10	Imel sem zgago, pekoč občutek v prsih.					
11	Imel sem težave z zaprtjem.					
12	Ponoči mi je uhajala voda.					
13	Bolj pogosto sem uriniral.					
14	Bil sem pogosto žejen.					
15	Bil sem bolj lačen kot ponavadi ali se zredil.					
16	Imel sem težave v spolnosti.					
17	Ostale težave:					

**IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV**

Avtor nima navzkrižja interesov.



## VIRI

1. Stahl SM, Meyer JM. The clozapine handbook. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
2. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market. *History of Psychiatry*. 2007;18(1):39-60.
3. Idänpää-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet*. 1975;306(7935):611.
4. Mimica N. Novi antipsihotici i sigurnost pri liječenju. *Psychiatria Danubina*. 2003;15(1):33-6.
5. Kane J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Archives of General Psychiatry*. 1988;45(9):789.
6. Agid O, Arenovich T, Sajeew G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(11):1439-44.
7. Juarez-Reyes MG. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatric Services*. 1995;46(8):801-6.
8. Terzič T, Dolžan V, Kastelec M, Kores Plesničar B. Terapevtsko neodzivna shizofrenija v slovenski populaciji. *Zdravniški vestnik*. 2014;83(9):573-80.
9. Downs J, Zinkler M. Clozapine: National review of postcode prescribing. *Psychiatric Bulletin*. 2007;31(10):384-7.
10. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: A study in 17 countries. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(1):37-51.
11. Taylor D, E. BTR, Young A. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2021.
12. Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(7-8):951-5.
13. Stahl SM. Nuevas Guías para el Uso de la Polifarmacia antipsicótica. *Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy*. 2013;6(3):97-100.
14. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(1):30-4.
15. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *British Journal of Psychiatry*. 2012;201(6):481-5.
16. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13(5):318-78.
17. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology*. 2009;19(7):520-32.
18. Gonzales C, Kodimela K, Poynton A. Clozapine initiation in crisis teams. *British Journal of Medical Practitioners*. 2013;6(3).
19. Bleakley S, Taylor D. Clozapine Handbook. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications; 2013.
20. Stahl SM, Muntner N. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
21. Fukuyama K, Kato R, Murata M, Shiroyama T, Okada M. Clozapine normalizes a glutamatergic transmission abnormality induced by an impaired NMDA receptor in the thalamocortical pathway via the activation of a group III metabotropic glutamate receptor. *Biomolecules*. 2019;9(6):234.
22. Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(5):1543-55.
23. Xi D, Li Y-C, Snyder MA, Gao RY, Adelman AE, Zhang W, et al. Group II metabotropic glutamate receptor agonist ameliorates MK801-induced dysfunction of NMDA receptors via the AKT/GSK-3B pathway in adult rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1260-74.
24. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174(3):216-29.
25. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, Kapur S, Howes OD, Stone JM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biological Psychiatry*. 2014;75(5).
26. Jauhar S, Veronese M, Hathway P, Rogdaki M, Egerton A, Stone J, et al. Determinants of treatment response in first episode psychosis: A prospective 18F-DOPA pet study. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26.
27. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(11):1203-10.
28. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer J-P, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: Paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *FOCUS*. 2020;18(4):456-65.
29. Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EA, Hasan A, Sommer IE, Leucht S, Kahn RS, et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;138(4):281-8.
30. Agid O, Arenovich T, Sajeew G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(11):1439-44.
31. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and Schizophreniform Disorder (optimise): A three-phase switching study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(10):797-807.
32. Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Research*. 2017;250:65-70.
33. Üçök A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2015;30(5):290-5.
34. Joseph B, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Insight in schizophrenia: Relationship to positive, negative and neurocognitive dimensions. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2015;37(1):5-11.
35. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of Combined Catie and EUFEST studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(8):1158-66.

36. Frank AF. The role of the Therapeutic Alliance in the treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47(3):228.
37. McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Rössler W, et al. The therapeutic relationship and adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *PLoS ONE*. 2012;7(4).
38. Priebe S, Richardson M, Cooney M, Adedeji O, McCabe R. Does the therapeutic relationship predict outcomes of psychiatric treatment in patients with psychosis? A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2010;80(2):70-7.
39. Svensson B, Hansson L. Therapeutic alliance in cognitive therapy for schizophrenic and other long-term mentally ill patients: Development and relationship to outcome in an in-patient treatment programme. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999;99(4):281-7.
40. Drug and Therapeutics Group. Clozapine policy [Internet]. [pridobljeno: 26.7.2022]. Dostopno na: <https://www.kmptformulary.nhs.uk/media/1009/clozapine-policy-kmptclig13202.pdf>
41. Mennitto D. Clozapine Clinic at the Johns Hopkins Bayview Medical Center [Internet]. Clozapine Clinic at The Johns Hopkins Bayview Medical Center. 2018 [pridobljeno: 26.7.2022]. Dostopno na: [https://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specialty\\_areas/schizophrenia/patient\\_information/treatment\\_services/clozapine\\_clinic.html](https://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/specialty_areas/schizophrenia/patient_information/treatment_services/clozapine_clinic.html)
42. Hynes C, Keating D, McWilliams S, Madigan K, Kinsella A, Maidment I, et al. Glasgow antipsychotic side-effects scale for clozapine – development and validation of a clozapine-specific side-effects scale. *Schizophrenia Research*. 2015;168(1-2):505-13.

# ***Psihotične motnje pri otrocih in mladostnikih v času pandemije Covid-19***

---

**Nina Žunič\***

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

**Tjaša Konrad**

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

**izr. prof. dr. Maja Drobnič Radobuljac, dr. med., spec. otr. in mlad. psihiatrije**

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Korespondenca:

\*e-naslov: [nina.zunic@gmail.com](mailto:nina.zunic@gmail.com)

## IZVLEČEK

Psihотиčne motnje so heterogena skupina duševnih motenj, za katere je značilen pojav psihotičnih epizod. Vrsta psihotične motnje je določena glede na spremljajoče simptome, njihovo intenziteto ter čas trajanja. Psihoza je definirana kot prisotnost halucinacij in/ali blodenj, ob odsotnosti posameznikovega uvida v lastno duševno stanje, njena glavna značilnost je moteno zaznavanje in interpretacija realnosti. Glede na nastanek jih delimo na sekundarne in primarne, te pa še na afektivne in neafektivne, glede na prisotnost razpoloženske simptomatike. Psihотične simptome naj bi imelo 5-8 % splošne populacije in 9-14 % otrok in mladostnikov. Razpon incidence neafektivnih psihotičnih motenj je ocenjen na 5,2-148,4/100.000, incidenca afektivnih psihotičnih motenj pa na 4,6/100.000 ljudi na leto. V času pandemije Covid-19, ki je bila razglašena v letu 2020, ter posledičnemu času socialnega distanciranja so bili ljudje bolj kot poprej izpostavljeni stresnim situacijam, ki predstavljajo povečano tveganje za razvoj duševnih motenj. Tveganje za razvoj psihotične epizode predstavlja tudi sama okužba z virusom. Raziskave so v času zadnje pandemije nedvoumno potrdile porast v pojavnosti anksioznih in depresivnih simptomov pri mladih, povečano število obravnav zaradi samomorilne ogroženosti in motenj hranjenja, ponekod pa so opazili tudi porast števila psihoz. Incidenca psihotičnih simptomov med mladostniki naj bi se v prvih mesecih pandemije znižala, kasnejša kitajska raziskava, pa je pokazala, da je bila tekom pandemije skupna incidenca psihotičnih simptomov med mladostniki višja kot v prejšnjih letih.

**Ključne besede:** psihotična motnja, otroci in mladostniki, duševne motnje, epidemija COVID-19

## UVOD

Psihoteične motnje so heterogena skupina duševnih motenj, za katere je značilen pojav psihoteičnih epizod, formalnih motenj mišljenja, dezorganiziranega vedenja, negativnih simptomov itd. Poznamo več različnih tipov psihoteičnih motenj, ki se med seboj razlikujejo tako v klinični sliki kot v pojavnosti. Glede na nastanek jih lahko razdelimo na primarne psihoteične motnje, na katere se bomo osredotočili v tem članku, ter na sekundarne psihoteične motnje, ki se pojavljajo v sklopu drugih bolezni. Delimo jih lahko tudi glede na prisotnost razpoloženske simptomatike; na afektivne in neafektivne psihoteične motnje. Med afektivne motnje spada shizoafektivna motnja, med neafektivne pa uvrščamo shizotipsko osebnostno motnjo, blodnjavo motnjo, akutne in prehodne psihoteične motnje, shizofreniformno motnjo, shizofrenijo, ter druge opredeljene in neopredeljene psihoteične motnje (1).

Psihoza je definirana kot prisotnost halucinacij in/ali blodenj, ob odsotnosti posameznikovega uvida v lastno duševno stanje, njena glavna značilnost je torej moteno zaznavanje in interpretacija realnosti (2). Te spremljajo tudi dezorganizirano vedenje, nerazgibano čustvovanje in negativni simptomi (1). Pred nastopom prve epizode psihoze so lahko prisotni prodromalni simptomi, to so nespecifične vendar neobičajne spremembe v socialnem in kognitivnem razvoju, med drugim tudi socialni umik in ekscentrično ter sumničavo vedenje. Ti simptomi so pogosto zmotno diagnosticirani kot del depresivne motnje (3). Mišljenje otrok in mladostnikov s shizofrenijo je lahko inkohorentno, imajo ohlapne asociacije ter podajajo tangencialne odgovore, pojavljajo se tudi prekinitvanje toka misli, eholalija ali neologizmi (4). Abstraktno mišljenje je oteženo, prisotne so lahko tudi druge komponente motenj mišljenja kot je perservacija, izguba identitete, obubožana vsebina misli, nelogično mišljenje itd. (5). Vsebinske motnje mišljenja pogosto zajemajo halucinacije, tipično slušne, kot pri odraslih, najpogosteje pa v sklopu psihoze najdemo blodnjave vsebine (3). Ti posamezniki imajo le redko vpogled v pomen simptomov, zaradi česar je lahko okrnjena njihova presoja in sposobnost nadzora impulzov, še posebej samodestrukтивnih ter agresivnih (6).

Svetovna zdravstvena organizacija je 11. marca

2020 širjenje virusa COVID-19 razglasila za epidemijo, kar je znatno spremenilo življenje ljudi po vsem svetu (7). Mnoge države so kmalu sprejele ukrepe za preprečevanje širjenja novega virusa, države so zaprle šole, mnogi so začeli delati od doma, uvedeno je bilo socialno distanciranje in priporočeno je bilo čim redkejšo zapuščanje doma (8). Pandemija je imela skupaj z ukrepi za njeno obvladovanje številne negativne posledice na duševno zdravje splošne populacije, s posledičnim porastom pojavnosti simptomov depresije in anksioznosti (9). Po začetnem majhnem upadu, ki naj bi nastal zaradi kratkotrajnega oddiha od stresorjev povezanih s šolanjem, kot so socialni odnosi, učne obremenitve ali medvrstniško nasilje (10; 11), se je po prvem letu pandemije v Sloveniji ter drugih državah povečalo število otrok in mladostnikov, ki so bili obravnavani zaradi samomorilne ogroženosti ali poskusa samomora (12; 13; 14; 15). Ti podatki vodijo do vprašanja, ali je pandemija COVID-19 podobno vplivala tudi na pojavnost psihoteičnih motenj.

## KRITERIJI ZA DIAGNOZO PSIHOTEIČNIH MOTENJ

Diagnostični kriteriji blodnjave motnje zajemajo prisotnost ene ali večih blodenj, ki morajo trajati vsaj 1 mesec ob sočasni odsotnosti halucinacij.

Za postavitev diagnoze shizofrenije morata biti izpolnjena vsaj 2 izmed sledečih pogojev: prisotnost blodenj, halucinacij, dezorganiziranega govora, dezorganiziranega vedenja, katatonskega vedenja ali negativnih simptomov, kot je nerazgiban afekt ter abulija. Simptomi morajo biti prisotni vsaj 6 mesecev, od tega morajo biti vsaj 1 mesec aktivno izraženi in morajo negativno vplivati na posameznikovo socialno, izobraževalno oziroma delovno ter osebno udejstvovanje. Simptomi pri tem ne smejo biti boljše pojasnjeni z drugo duševno motnjo ali drugo boleznijo ter ne smejo biti posledica vpliva psihoaktivnih snovi.

Kriteriji za diagnozo akutne ali prehodne psihoteične motnje ter shizofreniformne motnje so podobni tem za shizofrenijo, vendar pa je časovni obseg prisotnosti simptomov pri akutni ali prehodni psihoteični motnji omejen na vsaj 1 dan do največ 1 mesec, s sledečo polno povrnitvijo normalnega funkcioniranja, pri shizofreniformni motnji pa na najmanj 1 mesec in ne več kot 6 mesecev.

Diagnozo shizoafektivne motnje lahko postavimo, kadar se ob izpolnjenih kriterijih za diagnozo shizofrenije v času aktivnih psihotičnih simptomov pojavi tudi huda depresivna, manična ali mešana epizoda. Afektivna simptomatika je prisotna tudi v času remisije psihotičnih simptomov (16).

### POJAVNOST PSIHOTIČNIH MOTENJ PRI ODRASLIH

Čeprav so psihotične motnje uvrščene med duševne motnje z nizko prevalenco (17), so povezane s pomembnim deležem prezgodnje umrljivosti, znižane kvalitete življenja in velikim socialnim ter finančnim bremenom (18). Kljub temu so se raziskave glede njihove porazdelitve in dejavnikov tveganja razširile iz področja Evrope in Severne Amerike v druge države šele v zadnjem desetletju (19). Psihotične motnje se pojavljajo po vsem svetu. Povsod, kjer so bile narejene raziskave, so te pokazale približno enako incidenco, potek in prognoza pa med državami močno variirata (20). Diagnoza psihotične motnje je tekom življenja postavljena pri 1 izmed 150 ljudi na globalni ravni (17); življenjska prevalenca naj bi znašala okoli 3 % (21). Psihotične simptome naj bi imelo 5-8 % splošne populacije (22). V najnovejši meta analizi je naveden razpon incidence neafektivnih psihotičnih motenj 5,2-148,4/100.000 ljudi na leto (povprečna ocena je 18,7/100.000 ljudi na leto), v to je vključena tudi incidenca shizofrenije, ki se giblje med 13,1-32,8/100.000 ljudi na leto. Incidenca afektivnih psihotičnih motenj je 4,6/100.000 ljudi na leto (19).

Psihotične motnje se pogosteje pojavljajo pri ljudeh, ki živijo v urbanem okolju, kot tistih iz ruralnih predelov. Moški imajo na splošno večje tveganje za razvoj psihotične motnje, ter za razvoj neafektivne psihotične motnje, medtem ko imajo ženske večje tveganje za razvoj afektivne psihotične motnje (23; 24; 25).

### POJAVNOST PSIHOTIČNIH MOTENJ PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Psihotični simptomi so pristani pri okoli 9-14 % otrok in mladostnikov (26; 27). Ti simptomi naj bi bili povezani z do 16-krat večjim tveganjem za razvoj psihotične motnje v prihodnosti (22). Glede na ameriške podatke je prevalenca shizofrenije z začetkom v adolescenci 1 %, prevalenca shizo-

frenije z začetkom v otroštvu pa 0,2-0,4/10.000 (28). Incidenca psihoz je največja v obdobju med 13 in 24 letom, vrh doseže v pozni adolescenci (29).

### POJAVNOST PSIHOTIČNIH MOTENJ V ČASU PANDEMIJE COVID-19

Povezava med virusno okužbo in povečanim tveganjem za razvoj psihoze je bila opisana že v času pandemije španske gripe v 18. stoletju ter v časih širjenja virusov, kot sta virus SARS (hudi akutni respiratorni sindrom, angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) ali MERS-Cov (koronavirus bližnjevzhodnega respiratornega sindroma, angl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) (30). Incidenca prve psihotične epizode povezane z okužbo z virusom Covid-19 je znašala 12,5 % (31). Tveganje za razvoj shizofrenije je bilo v januarju 2020 za 25 % večje kot prejšnje leto (30).

V času pandemije in času socialne izolacije so bili ljudje bolj kot poprej izpostavljeni situacijam, kot so slabi odnosi doma, nasilje v družini ter brezposelnost, kar močno zviša nivo psihosocialnega stresa, ki je dejavnik tveganja za razvoj psihoze (32). V prvih mesecih pandemije so v Italiji poročali o povečanem številu primerov prvih psihotičnih epizod (33; 34), podoben trend so opazili tudi v Španiji (35) in Izraelu (36). Raziskava iz Avstralije v prvih mesecih pandemije podobnega porasta ne navaja, opisuje pa porast v poletnih mesecih 2020 (37). Španska raziskava, narejena v prvih 9 mesecih pandemije pa porasta prvih psihotičnih epizod sploh ne opisuje (38).

### POJAVNOST PSIHOTIČNIH MOTENJ PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI V ČASU PANDEMIJE COVID-19

Primeri psihotične epizode povezane z okužbo s COVID-19 so bili opisani tudi pri mladostnikih (39).

Poročali so, da se je incidenca psihotičnih simptomov med mladostniki na Kitajskem v prvih mesecih pandemije znižala, z izjemo tistih mladih, katerih bližnji so zboleli za virusom. Večina psihotičnih simptomov je tudi pri slednjih sčasoma izzvenela, vztrajali so le pri majhnem deležu (40). Njihove ugotovitve so skladne s starejšimi raziskavami, v katerih je bil delež prehodnih simptomov ocenjen na 75-90 % (22). Pridruženi

duševni simptomi in motnje, kot so depresija, nevrastenija, anksioznost, obsesije in kompulzije ter hipohondrizem so bile najbolj izrazite pri posameznikih z vztrajajočimi psihotičnimi simptomi (41).

Kasnejša kitajska raziskava, opravljena v času pandemije je pokazala, da se je incidenca psihotičnih simptomov med mladostniki tekom pandemije zvišala, kar 51,4 % preiskovancev je navajalo prisotnost vsaj enega simptoma, 11,6 % pa je navajalo redno pojavljanje psihotičnih simptomov (42).

## SKLEP

Spremljanje vpliva globalnih sprememb na duševno zdravje ljudi ima velik pomen, saj le-te lahko predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za razvoj duševnih motenj. Dogodki, kot je pandemija pri otrocih in mladostnikih vzbujajo občutke nemoči in strahu ter povečajo nivo stresa, kar lahko vodi v razvoj anksioznih ter depresivnih motenj ali simptomov posttravmatskega stresa (43; 44), posledično ali hkrati pa tudi do rabe prepovedanih substanc in drugih tveganih vedenj (45). Raziskave so v času zadnje pandemije nedvoumno potrdile porast v pojavnosti anksioznih in depresivnih simptomov pri mladih (9) pa tudi povečano število obravnav zaradi samomorilne ogroženosti (12; 13; 14; 15) in motenj hranjenja (46), ponekod pa so opažali tudi porast števila psihoz (33; 34; 35; 36; 42). Da bi pomoč prilagodili povečanim potrebam prebivalstva tudi v prihodnje, je nujno potrebno zbirati podatke o spreminjanju pojavnosti duševnih motenj v kriznih obdobjih. Še posebej ogrožena skupina, pri kateri je ključno reagirati na povečane potrebe čim hitreje, so otroci in mladostniki saj duševna motnja s prekinitvijo zmožnosti izpolnjevanja razvojnih nalog ključno in včasih nepovrnljivo poseže v njihov razvoj (45; 47).

S tem razlogom bi bilo potrebno pridobiti tudi podatke o pojavnosti psihotičnih simptomov v času pandemije COVID-19 med mladimi v Sloveniji, iskati ter redno spremljati ranljive posameznike in jim prilagoditi trenutno obstoječe službe za duševno zdravje.

## IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Nihče od avtorjev nima navzkrižja interesov.

## VIRI

1. (1) Arciniegas DB. Psychosis. vol. 21, 3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry. Continuum: Minneapolis; 2015. p. 715-736.
2. (2) World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
3. (3) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(suppl 3):S162-S167.
4. (4) Schaeffer JL, Ross RG. Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(5):538-545.
5. (5) Bearden CE, Wu KN, Caplan R, et al. Thought disorder and communication deviance as predictors of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(7):669-680.
6. (6) McDonell, M., & McClellan, J. (2007). Early-onset schizophrenia. In E. Mash & R. Barkley (Eds.), *Assessment of childhood disorders* (4th ed., pp. 526-550). New York: Guilford Press.
7. (7) World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic; 2019. [cited 2021 Nov 13] Available online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
8. (8) Fitzpatrick O, Carson A, Weisz JR. Using mixed methods to identify the primary mental health problems and needs of children, adolescents, and their caregivers during the Coronavirus (COVID-19) pandemic. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021;52:1082-93.
9. (9) Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531-542.
10. (10) Fegert J.M., Vitiello B., Plener P.L., Clemens V. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: A narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment. Health*. 2020;14:20.
11. (11) Kaczmarek M., Trambacz-Oleszak S. School-Related Stressors and the Intensity of Perceived Stress Experienced by Adolescents in Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:11791.
12. (12) Kirič B, Leben Novak L, Lušický P, Drobnič Radobuljac M. Suicidal Behavior in Emergency Child and Adolescent Psychiatric Service Users Before and During the 16 Months of the COVID-19 Pandemic. *Front Psychiatry*. 2022;13:893040.
13. (13) Yard E, Radhakrishnan L, Ballesteros MF et al.. Emergency department visits for suspected suicide attempts among persons aged 12-25 years before and during the COVID-19 pandemic - United States, January 2019-May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:888-94.
14. (14) Ridout KK, Alavi M, Ridout SJ, Koshy MT, Awsare S, Harris B, et al.. Emergency department encounters among youth with suicidal thoughts or behaviors during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:1319-28.
15. (15) Manzar MD, Albougami A, Usman N, Mamun MA. Suicide among adolescents and youths during the COVID-19 pandemic lockdowns: A press media reports-based exploratory study. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2021;34:139-46.
16. (16) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2013.
17. (17) Baxter AJ, Patton G, Scott KM, et al. Global epidemiology of mental disorders: what are we missing?. *PLoS One*. 2013;8(6):e65514.
18. (18) Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2004;30(2):279-293.
19. (19) Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, et al. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2019;4(5):e229-e244.
20. (20) Jablensky A, & Sartorius N. Is schizophrenia universal?. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. 1988;344:65-70.
21. (21) Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al.: Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19-28.
22. (22) van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009;39(2):179-195.
23. (23) Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999;340(8):603-608.
24. (24) Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(11):1039-1046.
25. (25) Kirkbride JB, Keyes KM, Susser E. City Living and Psychotic Disorders-Implications of Global Heterogeneity for Theory Development. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(12):1211-1212.
26. (26) Horwood J, Salvi G, Thomas K, et al. IQ and non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: results from the ALSPAC birth cohort. *Br J Psychiatry*. 2008;193(3):185-191.
27. (27) Laurens KR, Hodgins S, Maughan B, et al. Community screening for psychotic-like experiences and other putative antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years. *Schizophr Res*. 2007;90(1-3):130-146.
28. (28) McClellan, J., & Werry, J. (1994). Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(5), 616-635.
29. (29) Sullivan SA, Kounali D, Cannon M, et al. A Population-Based Cohort Study Examining the Incidence and Impact of Psychotic Experiences From Childhood to Adulthood, and Prediction of Psychotic Disorder. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):308-317.
30. (30) Brown E, Gray R, Lo Monaco S, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res*. 2020;222:79-87.
31. (31) Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatr*. 2021;8(5):416-427.
32. (32) Anglin DM, Galea S, Bachman P. Going Upstream to Advance Psychosis Prevention and Improve Public Health. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):665-666.
33. (33) D'Agostino A, D'Angelo S, Giordano B, et al. Brief Psychotic Disorder During the National Lockdown in Italy: An Emerging Clinical Phenomenon



- of the COVID-19 Pandemic. *Schizophr Bull.* 2021;47(1):15-22.
34. (34) Esposito CM, D'Agostino A, Dell Osso B, et al. Impact of the first Covid-19 pandemic wave on first episode psychosis in Milan, Italy. *Psychiatry Res.* 2021;298:113802.
  35. (35) Valdés-Flórida MJ, López-Díaz Á, Palermo-Zeballos FJ, et al. Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: Clinical perspectives from a case series. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed).* 2020;13(2):90-94.
  36. (36) Segev A, Hirsch-Klein E, Kotz G, et al. Trends of new-onset psychosis or mania in psychiatric emergency departments during the COVID19 pandemic: a longitudinal comparative study. *Sci Rep.* 2021;11(1):21002.
  37. (37) O'Donoghue B, Collett H, Boyd S, et al. The incidence and admission rate for first-episode psychosis in young people before and during the COVID-19 pandemic in Melbourne, Australia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2022;56(7):811-817.
  38. (38) Casanovas F, Trabsa A, Bergé D, et al. Incidence rate and distinctive characteristics of first episode psychosis during the COVID-19 pandemic: a multicenter observational study. *Sci Rep.* 2022;12(1):22036.
  39. (39) Javed S, Shad MU. COVID-related psychosis in adolescents: a case-based review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021;23(6):21nr03107.
  40. (40) Cao W, Fang Z, Hou G, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.* 2020;287:112934. (Saha, 2006)
  41. (41) Sun M, Wang D, Jing L, Zhou L. Changes in psychotic-like experiences and related influential factors in technical secondary school and college students during COVID-19. *Schizophr Res.* 2021;231:3-9.
  42. (42) Wang D, Zhou L, Chen C, Sun M. Psychotic-like experiences during COVID-19 lockdown among adolescents: Prevalence, risk and protective factors. *Schizophr Res.* 2023;252:309-316.
  43. (43) Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep.* 2013;7:105-10.
  44. (44) Xie X, Xue Q, Zhou Y, et al. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):898-900.
  45. (45) Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S. Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(7):3432.
  46. (46) Taquet M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Incidence and outcomes of eating disorders during the COVID-19 pandemic. *The British Journal of Psychiatry.* 2022;220:262-264.
  47. (47) Kamara, S.; Walder, A.; Duncan, J.; Kabbedijk, A.; Hughes, P.; Muana, A. Mental health care during the Ebola virus disease outbreak in Sierra Leone. *Bull. World Health Organ.* 2017;95:842-847.

## ***Katatonija v MKB-11: Odprava Kraepelinove »zmote«?***

---

**Liam Korošec Hudnik, dr. med., specializant psihiatrije**  
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

e-naslov: [liam.hudnik@psih-klinika.si](mailto:liam.hudnik@psih-klinika.si)

## IZVLEČEK

Katatonija je sindrom motorične disregulacije z znaki zmanjšane, zvečane in abnormalne psihomotorne aktivnosti. Zgodovinsko je bila katatonija razumljena predvsem kot podtip shizofrenije, kar se odraža tudi v diagnostičnih klasifikacijah duševnih motenj. Sodobni pogled na katatonijo pa je, da gre za etiološko heterogen klinični sindrom, ki se lahko pojavi pri različnih duševnih motnjah, ob intoksikaciji ali odtegnitvi od psihoaktivnih substanc, sistemskih boleznih ali boleznih centralnega živčevja. Za katatonijo je značilna dobra odzivnost na zdravljenje z benzodiazepini in elektrokonvulzivno terapijo, zdravljenje z antipsihotiki pa klinično sliko pogosto še poslabša. Enajsta revizija Mednarodne klasifikacije bolezni katatonijo vključuje kot povsem samostojno poglavje in se tako oddalji od zgodovinske povezave s shizofrenijo.

**Ključne besede:** Katatonija, diagnostična klasifikacija bolezni, MKB-11.

## UVOD

Katatonija kot sindrom motorične disregulacije je koncept, ki je zgodovinsko razumljen predvsem v kontekstu shizofrenije, kot eden izmed njenih podtipov. Prvotna Kahlbaumova konceptualizacija sindroma katatonije ni bila vezana na shizofrenijo in kljub njeni kasnejši skoraj ekskluzivni nozološki afilijaciji s shizofrenijo od samega začetka obstajajo avtorji, ki opozarjajo na zmotnost te povezave in etiološko heterogenost sindroma, ki se pojavlja tudi pri različnih sistemskih boleznih in boleznih centralnega živčevja. Enačenje katatonije s shizofrenijo na eni strani in na drugi strani predstava, da je katatonska shizofrenija v zahodnem svetu iz ne povsem jasnih razlogov diagnoza preteklosti, imata lahko pomembne posledice v klinični praksi, saj vodita v slabo prepoznavanje klinične slike katatonije in potencialno slabši izbor terapije z nekoristno ali celo nevarno rabo antipsihotikov. Novejše klinične študije in z modernimi slikovnimi metodami odkriti predlagani nevrofiziološki korelati predstavljajo podlago za razumevanje katatonije kot transnozološke sindromske entitete z značilno klinično prezentacijo, raznoliko etiologijo in pomembno značilno odzivnostjo na zdravljenje z benzodiazepini. Ta pogled se odraža tudi v novi, enajsti reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-11).

## ZGODOVINA KONCEPTA KATATONIJE

Leta 1874 je Karl Kahlbaum opisal serijo 26 primerov pacientov, pri katerih so bile v ospredju izrazite psihomotorne motnje. Za opisano klinično sliko je kot prvi uporabil izraz »katatonija«, ki jo je v nadaljevanju opredelil kot neodvisno nozološko entiteto. Opisal je 17 znakov sindroma katatonije in jih razdelil med grobe hipokinetične in hiperkinetične znake (rigidnost, festinacija, kataliptični fenomeni), afektivne simptome (agresija, tesnoba, splitven afekt in afektivna inkontinenca) ter motnje vedenja (avtizem, mutizem, eholalija) (1). Klinična slika katatonije je bila sicer že predhodno poznana in opisovana z izrazom »stupor«; v Franciji pa sta bila socialni umik in zmanjšanje obsega komunikacije opisovana z izrazom »stupidite«.

Kahlbaum je katatonijo opisal kot samostojno in enovito diagnostično entiteto in jo primerjal s takratno »generalizirano paralizo norih«, kasne-

je poznano kot nevrosifilis, pri tem pa opazal, da so pri katatoniji za razliko od napredujočega poteka nevrosifilisa pogoste »ozdravitve«. Predpostavljal je, da gre pri katatoniji za etiloško homogeno entiteto, vendar so se že takrat pojavili posamezni drugi avtorji, ki so zagovarjali stališče, da ima klinična slika katatonije lahko različne patofiziološke substrate. Svojo kritiko hipoteze enovite etiopatogeneze so utemeljili s pojavom katatonskih fenomenov pri pacientih z raznovrstnimi motnjami: depresijo, manijo, in infekcijskimi boleznimi centralnega živčevja (2,3).

Odločilno vlogo pri razumevanju katatonije in njeni kasnejši umestitvi v klasifikacijske sisteme bolezni in duševnim motenj, tako v MKB kot DSM, je imel Emil Kraepelin, ki je leta 1899 v šesti izdaji svojega učbenika psihiatrije, katatonijo opredelil kot enega izmed podtipov svojega koncepta *dementia praecox* in se jasno opredelil, da naj bi se kliniki pri uporabi izraza »katatonija« omejili zgolj na paciente, ki kažejo tipičen napredujoč potek te motnje. Po Kraepelinovem zgledu je leta 1908 Eugen Bleuler katatonijo vključil kot podtip svojega koncepta *shizofrenije* (2-4).

Vzporedno so se sicer pojavili številni kritiki te ekskluzivne nozološke afilijacije katatonije z *dementia praecox* ter kasneje shizofrenijo. Direktno kritiko Kraepelinove vključitve katatonije kot podtipa *dementia praecox* je leta 1912 objavil Urstein skupaj s serijo primerov katatonije pri 30 pacientih s sifilisom, drugimi infekcijskimi boleznimi, depresijo, manijo in delirijem. Za razliko od Kraepelinove enoznačne predpostavke napredujočega poteka je izpostavil tudi raznolik potek in prognozo v odvisnosti od etiologije motnje v ozadju. Lange je leta 1922 svojo kritiko enačenja katatonije z *dementia praecox* utemeljil z objavo študije 200 primerov pacientov, ki so ustrezali Kraepelinovi definiciji bodisi *manično-depresivne bolezni* ali *dementia praecox*, pri katerih so katatonske fenomene pogosteje opisali pri *manično-depresivnih* pacientih kot pri tistih z *dementia praecox* (4).

Kljub s primeri utemeljenim kritikam razumevanja katatonije kot zgolj podtipa shizofrenije so klasifikacijski sistemi 20. stoletja, ki so nastali zaradi potrebe po sistematizaciji in predvsem standardizaciji klinične prakse na področju psihiatrije, katatonijo po vzoru Kraepelina in Bleulerja vključevali prvenstveno kot podtip shizofrenije. To je

veljalo tako za MKB kot DSM. Šele z objavo četrte izdaje DSM je bila katatonija vključena tudi kot klinična slika, ki je lahko sekundarna drugim stanjem (npr. infekcijskim in nevrološkim boleznim ali intoksikaciji). Istočasno je četrta izdaja DSM dovoljevala tudi dodatek specifikatorja »z znaki katatonije« pri afektivnih motnjah (3-5).

V drugi polovici dvajsetega stoletja je predvsem v zahodnem svetu prišlo do navideznega upada incidence katatonije (6). Leta 1992, v 10. izdaji MKB, je bil ob tem pri diagnozi F20.2 dodan pripis, da je katatonska shizofrenija iz ne povsem jasnih razlogov v industrializiranih družbah postala redkejši pojav, ostaja pa pogosta v drugih delih sveta (7). Razlag za to opažanje je več: vlogo bi lahko igralo odkritje in pričetek zdravljenja s psihofarmaki, ki so predstavljali pomemben napredek v zdravljenju shizofrenije in drugih duševnih motenj, istočasno pa so motorični stranski učinki zdravil, predvsem antipsihotikov, lahko delno prikrili katatonske fenomene. Novosti v psihofarmakoterapiji so skupaj s širšimi družbenimi spremembami vodile tudi v postopen prehod iz modela skoraj izključno hospitalne obravnave v »norišnicah« v vse bolj deinstitucionalizirano in v ambulantno zdravljenje usmerjeno obravnavo, kar bi po mnenju nekaterih avtorjev lahko vplivalo tudi na pogostost in izraženost posameznih kliničnih slik duševnih motenj (2,3,8-10).

## EPIDEMIOLOGIJA

Poročane incidence katatonije v populaciji psihiatričnih pacientov se v študijah objavljenih tekom 20. stoletja močno razlikujejo oz. variirajo s časom. Poročana incidenca katatonije tekom 20. stoletja v splošnem pada. Leta 1919 je Kraepelin med 500 hospitaliziranimi pacienti z diagnozo *dementia praecox* pri 20 % prepoznal katatonski podtip. Študije akutno hospitaliziranih psihiatričnih pacientov objavljene v drugi polovici 20. stoletja poročajo o incidencah med 7 % in 10 % (10), retrospektivna študija objavljena leta 2005 pa je na velikem vzorcu hospitaliziranih psihiatričnih pacientov pokazala, da je incidenca diagnoze katatonega podtipa shizofrenije upadla s 7,8 % v obdobju 1980-1989 na 1,3 % v obdobju 1990-2001 (11). Mnoge izmed teh študij presegajo Kraepelinovo paradigmo ekskluzivne povezanosti katatonije z *dementia praecox* ali kasneje shizofrenijo.

Prospektivna študija objavljena leta 1976, ki je zajemala 55 primerov pacientov sprejetih v obdobju 14 mesecev, ki so ob sprejemu kazali znake katatonije, je na primer pokazala, da so med njimi samo štirje ustrezali tudi diagnostičnim kriterijem za shizofrenijo, medtem ko sta dve tretjini pacientov ustrezali diagnozi afektivne motnje, v 62 % manjše (12).

Poročana incidenca katatonije je odvisna tudi od uporabljenih kriterijev, študije na primer kažejo na višje poročane incidence ob uporabi Bush-Francisove lestvice v primerjavi s kriteriji v DSM-5 (10,11,13,14). Na razlike v poročanih incidencah katatonije so lahko pomembno vplivale na eni strani spremembe v konceptualizaciji katatonije in različni uporabljeni diagnostični kriteriji v posameznih študijah ter na drugi strani pomembne spremembe na področju obravnave pacientov tekom 20. stoletja. Pri tem razmerje med posameznimi doprinosi k razlikam in upadu v poročanih incidencah katatonije ostaja nejasno. Prospektivna analiza 139 zaporedno hospitaliziranih pacientov s psihotično simptomatiko, kjer je bila katatonija v redni klinični praksi opisana pri 2 % pacientov, medtem ko je ob uporabi standardiziranih kliničnih lestvic 18 % pacientov ustrezalo kriterijem za katatonijo, nakazuje na možnost, da je katatonija danes v redni klinični praksi pogosto spregledana (11). Novejše študije z uporabo standardiziranih kliničnih lestvic kažejo na primerljive incidence katatonije v ločenih populacijah. Študija objavljena leta 2005 na primer poroča o incidenci med 10 % in 13 % pri hospitalno zdravljenih psihiatričnih pacientih z raznovrstnimi motnjami, pri čemer ni bilo statistično pomembnih razlik v incidenci med pacienti v Indiji in Walesu (15). Dejanska incidenca katatonskih fenomenov v različnih subpopulacijah psihiatričnih pacientov zaenkrat ostaja nejasna, vendar pa podatki nedavno objavljenih študij ne podpirajo hipoteze, da je katatonija, vsaj kot jo razumemo danes, v zahodnem svetu redka klinična slika ali diagnoza preteklosti.

## PREDLAGANA ETIOPATOGENEZA

Patofiziologija sindroma katatonije ni dokončno pojasnjena. Kahlbaum, Kraepelin in Bleuler so katatonijo razlagali kot motnjo volicije, kar je bilo v skladu s takratno predstavo o motnjah, pri ka-

terih naj bi se katatonija pojavljala (3,10). Pojav katatonskih fenomenov pri avtoimunskih ali infekcijskih encefalitisih je vodil v oblikovanje hipotez o katatoniji kot posledici imunske disregulacije (16). Glede na to, da je klinična slika katatonije lahko povezana s številnimi raznolikimi bolezenskimi stanji, tako infekcijskimi, nevrološkimi, psihiatričnimi motnjami kot tudi z intoksikacijami in odtegnitvami, sodobne razlage patofiziologije katatonije predpostavljajo, da zelo verjetno obstaja skupen končen nevropatofiziološki substrat, ki je podlaga za opisane fenomene.

V makrostrukturnem smislu se na podlagi posebnih incidentalnih okvar, ki so nastale kot posledica redkih bolezni ali poškodb, katatonijo povezuje z motnjami v področjih možganov, ki jih povezujemo z motničnim sistemom; v tem primeru predvsem anteriorni cingulatni girus, dorzolateralni prefrontalni korteks in bazalni gangliji. Primer zgodnje povezave katatonije z disfunkcijo motničnega sistema je Kleist, ki je leta 1960 klinično sliko pacientov s katatonijo primerjal s klinično sliko pri boleznih bazalnih ganglijev (17).

Sodobne funkcionalne slikovne metode pri pacientih s katatonijo kažejo na aberantne povezave v nevronskih mrežah, ki povezujejo primarno in suplementarno motnično areo ter talamus. (za podrobnejši pregled predlagane patologije nevronskih mrež motničnega sistema (13). Identifikacija disfunkcionalnih nevronskih mrež, ki ne glede na vzročno motnjo povzročajo klinično sliko katatonije, vodi v razumevanje katatonije kot transnozološke entitete in omogoča potencialno umestitev v predlagan RDoC model, ki se odmika od kategoričnih diagnostičnih entitet in preko njihovih okvirjev poudarja pomen identifikacije domen simptomov z jasnimi nevropatofiziološkimi substrati, ki bi lahko bili tarče ciljane terapije (1).

Študije svojcev pacientov s katatonijo kažejo na pomembno dedno komponento nagnjenosti h katatonskim fenomenom. Genetske študije so identificirale posamezne gene (MDP, CNP) povezane s proteini vključenimi v mielinizacijo in funkcije oligodendrocitov, katerih mutacije so pri miših povzročile spontane kataleptične fenomene, apatijo in upad socialnega vedenja s staranjem. Podobno je heterozigotni CNP genotip pogostejši pri pacientih s shizofrenijo, ki kažejo katatonske fenomene, kot pri tistih brez njih in je povezan s

specifičnimi spremembami bele možganovine *corpus callosum* (4,13). Spremembe bele možganovine frontalnih motoričnih predelov so bile opisane pri pacientih z diagnozo shizofrenije in depresivne motnje, ki kažejo manj spontanega motoričnega vedenja, kar bi potencialno lahko bila blaga subklinična oblika sindroma katatonije (18,19).

## KLINIČNA SLIKA

Katatonija je sindrom specifičnih psihomotornih abnormalnosti. Diagnoza temelji izključno na kliničnih opažanjih in posameznih med pregledom izzvanih fenomenih. Predlagana struktura sindroma in obseg znakov, ki jih ta zajema, se sicer med posameznimi avtorji in diagnostičnimi klasifikacijami razlikuje. Najpogosteje uporabljane definicije sindroma so zajete v DSM, MKB in nekaterih standardiziranih kliničnih ocenjevalnih lestvicah, kot je na primer Bush-Francisova lestvica. V DSM-5, MKB-10, MKB-11 in Bush-Francisovo lestvico katatonije zajeti simptomi in znaki so predstavljeni v Tabeli 1.

Znake katatonije lahko sistematično razdelimo v skladu z Wernickejevo predlagano delitvijo normalne psihomotorne aktivnosti na premalo aktivnosti (hipo/akinezija), preveč aktivnosti (hiperkinezija) in kvalitativno aberantno psihomotorno aktivnost (parakinezija) (1,13). Skladno s to osnovno delitvijo se v literaturi pojavlja delitev na pogostejšo hipokinetično katatonijo, kjer so v ospredju stupor, mutizem in splošna umaknjenost, ter hiperkinetično katatonijo z izraženo psihomotorno agitacijo in kombatitivnostjo (2,9,10,12,13).

Klinična slika katatonije se navadno razvije akutno, v urah ali dnevih. V kontekstu shizofrenije pa ima lahko subakuten ali kroničen potek (9). Večji del katatonskih znakov, kot so grimasiranje, stereotipije, manirizmi, podaljšano zadrževanje nenavadne telesne drže in strmenje, perseveracija, stupor, mutizem, agitacija ter impulzivnost lahko opišemo na podlagi pasivnega opazovanja pacienta med pogovorom. Voskasto fleksibilnost, kataleptične fenomene, rigidnost, fenomena *gegenhalten* in *mitgehen* pa razkrije usmerjen pregled. Standardizirani pristopi za potrditev prisotnosti omenjenih fenomenov tekom kliničnega pregleda so opisani v suplementarnem gradivu Bu-

sh-Francisove lestvice za katatonijo, ki pa zaenkrat nima validiranega prevoda v slovenščino (17,20).

Podtip sindroma katatonije s povišano telesno temperaturo in pomembno izraženo avtonomno nestabilnostjo (nihanje krvnega pritiska, srčne frekvence, frekvence dihanja) je maligna katatonija. Pojav je z imenom *die tödliche Katatonie/smrtonosna katatonija* leta 1934 na primeru 27 pacientov z malignim potekom katatonije prvi opisal Stauder (21). Avtonomna nestabilnost ob klinični sliki katatonije je lahko povezana z infekcijsko etiologijo, na primer z infekcijskim encefalitisom, vendar to ni nujno, saj je opisana tudi v kontekstu duševnih motenj. Klinična slika maligne katatonije, ki nastopi ob zdravljenju z antipsihotiki je neoločljiva od malignega nevroleptičnega sindroma, zato so meje med tema entitetama nejasne, smiselnost ločevanja pa diskutabilna. Prognoza maligne katatonije, če ni ustrezno zdravljena, je s hitrim napredovanjem in pogostim smrtnim izidom slaba (4).

Pred diagnostiko motnje, ki bi lahko povzročala klinično sliko katatonije, je diferencialno diagnostično potrebno izključiti druga stanja s podobno prezentacijo, a jasnim drugim etiopatogenetskim mehanizmom. To so na primer nekonvulzivni epileptični status, ekstrapiramidni stranski učinki zdravil, parkinsonova bolezen, z lezijami ponsa povezan »locked-in« sindrom in akinetični mutizem v kontekstu različnih okvar centralnega živčevja, ki je lahko zelo podoben katatoniji, čeprav brez za katatonijo značilnih parakinezij in brez značilne odzivnosti na zdravljenje z benzodiazepini (9,22).

## ZDRAVLJENJE

Ob akutni prezentaciji s klinično sliko katatonije je v sklopu psihiatrične obravnave potrebna izključitev morebitnih življenjsko ogrožujočih somatskih in infekcijskih stanj, ki se lahko kažejo s klinično sliko katatonije. Smiselne so meritve vitalnih parametrov in odvzem krvi za laboratorijske preiskave, predvsem meritve vnetnih parametrov in diferencialne krvne slike. Določitev nivoja kreatinin kinaze (CK) in mioglobina je pomembna, saj sta pogosto povišana pri maligni katatoniji in nevroleptičnem malignem sindromu. V odsotnosti predhodno znane anamneze psihiatrične motnje

sta za izključitev druge etiologije priporočljiva tudi EEG in slikovna diagnostika (CT ali MRI glave) (22).

Za katatonijo je značilna dobra odzivnost na zdravljenje z benzodiazepini. Prospektivne študije so pokazale 70-90 % odzivnost na zdravljenje s hitro in pogosto popolno razrešitvijo znakov že nekaj ur po prvem odmerku (23). Skladno s tem smernice priporočajo lorazepam 2-4 mg na 3-4 ure. Pogosto sta zaradi nezmožnosti zaužitja zdravil potrebni intramuskularna ali intravenozna aplikacija. V primeru nezadostnega odziva po 1-2 dneh se priporoča zdravljenje z visokimi odmerki lorazepama, med 8 in 24 mg/dan, v primeru neučinkovitosti pa v nadaljevanju napotitev na elektrokonvulzivno terapijo, če je ta dostopna (24). Če pride do odziva na zdravljenje z benzodiazepini, je do uvedbe ustrezne terapije glede na možnost v ozadju smiselno nadaljevanje zdravljenja z najmanjšim učinkovitim odmerkom, če ta ne povzroča prekomerne sedacije. Priporočena je postopna ukinitvev uvedenega benzodiazepina, saj se ob prehitrem nižanju odmerka klinična slika katatonije lahko ponovno poslabša (22-24). Odzivnost na terapijo z benzodiazepini je glede na podatke pomembno boljša pri pacientih z afektivnimi motnjami, neshizofrenskimi psihotičnimi motnjami in katatonijo nastalo v kontekstu somatskih in nevroloških stanj kot pri pacientih s shizofrenijo, pri katerih se katatonija na terapijo z lorazepamom odzove v 60 % (22). Razlika v odzivnosti nakazuje na morebitno razliko v nevropatologiji nastanka motnje ali pa je povezana s kroničnim potekom katatonije pri pacientih s shizofrenijo, ki je glede na podatke iz kliničnih raziskav v primerjavi z akutno nastalo katatonijo povezana s slabšim odzivom na lorazepam (25).

Raba antipsihotikov pri zdravljenju katatonije je odsvetovana. Specifično raba antipsihotikov prve generacije je povezana s poslabšanjem klinične slike katatonije in je ob katatoniji pogosto pridruženi dehidraciji pomemben dejavnik tveganja za prehod v maligno katatonijo oziroma razvoj klinične slike malignega nevroleptičnega sindroma. Potencialna vloga antipsihotikov druge generacije je manj jasna, študije poročajo o določeni meri učinkovitosti klopapina, olanzapina in risperidona (23). Prospektivna študija, ki je primerjala učinkovitost risperidona in elektrokonvulzivne te-

rapije pri štirinajstih psihotičnih pacientih z znaki katatonije je pokazala pomembno večjo učinkovitost druge (26).

Dalj časa trajajoča klinična slika, predvsem pogostejše hipokinetične oblike katatonije, predstavlja tveganje za razvoj dehidracije, globoke venske tromboze, pljučne embolije, dekubitusov, mišičnih kontraktur in rbdomiolize, zato so glede na klinično presojo pomembni podporni ukrepi v smislu obračanja pacienta, parenteralne hidracije in antikoagulantne terapije (13).

### KATATONIJA V DSM-5 IN MKB-10

V deseti reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10) je katatonija še vedno zastopana kot eden izmed sedmih predlaganih podtipov shizofrenije s šifro F20.2 - katatonska shizofrenija. Za diagnozo katatonske shizofrenije morajo biti izpolnjeni splošni kriteriji za shizofrenijo in v ospredju klinične slike morajo biti izrazite psihomotorne motnje. V klinični sliki naj bi vsaj 2 tedna prevladoval eden ali več od naslednjih znakov: stupor ali mutizem, psihomotorna ekscitacija, prolongirano zadrževanje nenavadne telesne drže, negativizem, rigidnost, voskasta fleksibilnost in avtomatična ubogljivost. Poleg tega je v MKB-10 katatonija zajeta še v poglavju duševnih motenj zaradi možganske okvare in disfunkcije ter zaradi telesne bolezni, ki predpostavlja prisotnost možganske bolezni, poškodbe ali disfunkcije možganov oziroma sistemske bolezni, ki lahko povzroča disfunkcijo možganov. S šifro F06.1 je tako predstavljena organska katatonska motnja, ki je ustrezna diagnoza za klinično sliko katatonije ob na primer encefalitisu, poškodbah glave, nevrosifilisu, diabetični ketoacidozi in elektrolitskih motnjah. MKB-10 pa ne predpostavlja diagnoze katatonije v sklopu razpoloženskih motenj ali v kontekstu intoksikacije ali odtegnitve od psihoaktivnih snovi (7).

V peti izdaji Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-5) je katatonija sicer še zajeta v poglavju Spekter shizofrenskih motenj in druge psihotične motnje, a za razliko od MKB-10 diagnostični kriteriji v DSM-5 vseeno eksplicitno izpostavljajo etiološko heterogenost katatonije. Katatonija je v DSM-5 lahko povezana z drugo duševno motnjo, povezana z drugim somatskim obolenjem ali pa je neopredeljena. DSM-5

se s tem povsem oddalji od razumevanja katatonije kot podtipa shizofrenije in dopušča možnost nastanka klinične slike katatonije pri raznovrstnih duševnih motnjah. Za diagnozo DSM-5 predpostavlja prisotnost vsaj treh izmed 12 zajetih znakov katatonije (27).

### SPREMEMBE V MKB-11

V MKB-11 je katatonija zastopana v samostojnem poglavju v sklopu duševnih, vedenjskih in nevrozvojnih motenj, ki je enakovredno na primer poglavjem shizofrenija in razpoloženske motnje. S tem se MKB-11 jasno distancira od Kraepelinovega in Bleulerjevega enačenja katatonije s shizofrenijo oziroma enim izmed njenih podtipov. Katatonijo MKB-11 opredeli kot klinični sindrom psihomotornih motenj z zvečano, zmanjšano ali abnormarno psihomotorno aktivnostjo. Prepostavljena je etiološka heterogenost sindroma, sindrom katatonije se tako lahko pojavi v kontekstu duševnih motenj, kot so shizofrenija, druge psihotične motnje, razpoloženske motnje in nevrozvojnne motnje (posebno pri motnjah avtističnega spektra). Lahko se razvije tudi v kontekstu intoksikacije ali odtegnitve od različnih psihoaktivnih substanc in ob zdravljenju z določenimi psihoaktivnimi in nepsihoaktivnimi zdravili (antipsihotiki, benzodiazepini, steroidi, disulfiram, ciprofloksacin). Katatonija pa je lahko direktna posledica drugih bolezenskih stanj zajetih v drugih poglavjih, na primer pri diabetični ketoacidozi, hepatični encefalopatiji, homocisteinuriji, neoplazmah, poškodbah glave, cerebrovaskularnih boleznih in encefalitisu. Mogoče so diagnoze katatonije povezane z drugo duševno motnjo (6A40), katatonije inducirane s substancami ali zdravili (6A41), sekundarne katatonije (6E69), ki se pojavi ob bolezenskem stanju zajetem v drugih poglavjih, in neopredeljene katatonije (6A4Z), kadar klinična slika ustreza diagnostičnim kriterijem za katatonijo, vendar ta etiološko ni pojasnjena.

Za diagnozo je potrebna prisotnost vsaj treh znakov iz domen bodisi zvečane (ekstremna hiperaktivnost ali agitacija, impulzivnost, komativnost) zmanjšane (podaljšano strmenje, abitendentnost, negativizem, stupor, mutizem) ali abnormalne psihomotorne aktivnosti (grimasiranje, manirizmi, podaljšano zadrževanje nenavadne telesne drže, stereotipije, rigidnost, ehofenomeni,



verbigeracija, voskasta fleksibilnost, katalepsija), pri čemer znaki zvečane psihomotorne aktivnosti vedno štejejo za le en znak. Pogoj za postavitev diagnoze je, da znaki povzročajo pomembno oviro vsakdanjemu funkcioniranju ali predstavljajo tveganje za resno škodo zdravju ter da jih ni mogoče bolje pojasniti s primarno motnjo gibanja ali katero drugo diagnozo zajeto v poglavju bolezni centralnega živčnega sistema (28).

## ZAKLJUČEK

Razumevanje katatonije v sodobni psihiatrični praksi sta pomembno zaznamovala Kraepellinov in Bleulerjev pogled na katatonijo kot izključno podtip *dementia praecox* in kasneje shizofrenije, kar se je odražalo tudi na diagnostičnih klasifikacijah prejšnjega stoletja. V MKB-11 je katatonija po novem jasno ločena od shizofrenije in opisana kot klinični sindrom, ki lahko nastane v sklopu različnih duševnih motenj, sistemskih bolezenskih stanj in bolezni centralnega živčevja. Sistematično prepoznavanje katatonskih znakov v klinični praksi pa je pomembno v izogib manj ustreznemu in potencialno nevarnemu predpisu antipsihotikov. V prihodnje bo z nadaljnjim raziskovanjem nevrofizioloških korelatov klinične slike katatonije jasno tudi ali je upravičeno govoriti o enoviti diagnostični entiteti ali gre za več nevropatofiziološko ločenih stanj s podobno prezentacijo.

## IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtor nima navzkrižja interesov.

Znak	Opis	BFCRS	DSM-5	ICD-10	ICD-11
Ambitendentnost	Navidezna ujetost oziroma neodločnost pri izvedbi namenskih gibov.	X			X
Avtomatična ubogljivost	Reproducibilno sledenje navodilom, tudi kadar so ta nesmiselna ali navidez celo nevarna.	X		x	
Katalepsija	Spontano ali pasivno inducirano zadrževanje drže udov navkljub gravitaciji.	X	X		x
Kombatitivnost	Proti drugim ljudem usmerjeni izbruhi heteroagresivnih tendenc ali vedenja.	X			x
Eholalija	Nehoteno ponavljanje govora drugih.	X	X		x
Ehopraksija	Nehoteno ponavljanje gibov drugih.	X	X		x
Gegenhalten	Upor proti pasivno induciranim gibom katerega intenzivnost je odvisna od uporabljene sile.	X			
Prijemalni refleks	Močan oprijem podoben primitivnemu oprijemalnemu refleksu, bodisi oprijemanje roke ali predmetov.	X			
Grimasiranje	Nenavadna in situacijsko neustrezna obrazna mimika.	X	X		X
Manirizmi	Kvalitativno nenavadni ali poudarjeni gibi.	X	X		X
Mitgehen	Pasivna ubogljivost v smislu poudarjenih motoričnih odzivov na blage taktilne stimuluse, tudi ob eksplicitnem navodilu, da naj se preiskovanec ne giblje.	X			
Mutizem	Nič ali zelo malo verbalnih odzivov.	X	X	X	x
Negativizem	Nasprotovanje ali neupoštevanje navodil ali zunanjih stimulusev.	X	X	X	x
Perseveracija	Navidezno nesmiselno ponavljanje dela ali celote giba oz. izgovorjenega.	X		X	
Zadrževanje drže	Spontano ali inducirano zadrževanje, predvsem nenavadnih telesnih položajev.	X	X	X	X
Rigidnost	Zvečan mišični tonus.	X		X	x
Strmenje	Podaljšano fiksno zadrževanje pogleda.	X			x
Stereotipije	Repetitivni, prepogosti, vendar navidez kvalitativno normalni gibi, ki pa ne dajejo vtisa namenskosti.	X	X		x
Stupor	Skoraj nič ali malo psihomotorne aktivnosti, malo odzivov na zunanje stimuluse.	X	X	X	x
Verbigeracija	Vztrajno in nesmiselno ponavljanje zlogov, fraz ali stavkov.	X			x
Voskasta fleksibilnost	Blag enakomeren upor pri pasivnem premikanju udov.	X	X	X	x
Splošna umaknjenost	Izogibanje očesnemu kontaktu, umik v socialno izolacijo, lahko pa tudi zavračanje hrane in pijače.	X			
Agitacija ali vznemirjenje	Ekstremno povečana psihomotorna aktivnost z dezorganiziranim vedenjem.	X	X	X	x
Avtonomna nestabilnost	Diaforeza, palpitacije, nihanja telesne temperature, krvnega pritiska, pulza in frekvence dihanja.	X			

**Tabela 1:** Simptomi in znaki katatonije zajeti v DSM-5 (27), MKB-10 (7), MKB-11 (28) in Bush Francisovi lestvici katatonije (17)

## VIRI

1. Hirjak D, Kubera KM, Wolf RC, Northoff G. Going Back to Kahlbaum's Psychomotor (and GABAergic) Origins: Is Catatonia More Than Just a Motor and Dopaminergic Syndrome? *Schizophr Bull.* 2019 Jul 30;sbz074.
2. Fink M, Taylor MA. The Catatonia Syndrome: Forgotten but Not Gone. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Nov 1;66(11):1173.
3. Fink M, Shorter E, Taylor MA. Catatonia Is not Schizophrenia: Kraepelin's Error and the Need to Recognize Catatonia as an Independent Syndrome in Medical Nomenclature. *Schizophr Bull.* 2010 Mar 1;36(2):314-20.
4. Fink M, Taylor MA. *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment.* Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2003. 256 p.
5. Fink M. Catatonia in DSM-IV. *Biol Psychiatry.* 1994 Oct;36(7):431-3.
6. Mahendra B. Where have all the catatonics gone? *Psychol Med.* 1981 Nov;11(4):669-71.
7. World Health Organization, editor. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva: World Health Organization; 1992. 362 p.
8. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 Jan;127:1-47.
9. Cuevas-Esteban J, Sanagustin D, Iglesias-González M. Catatonia: Back to the future of the neuropsychiatric syndrome. *Med Clínica Engl Ed.* 2022 Apr;158(8):369-77.
10. Fink M. Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment. *J Neural Transm.* 2001 Jun 13;108(6):637-44.
11. van der Heijden FMMA, Tuinier S, Arts NJM, Hoogendoorn MLC, Kahn RS, Verhoeven WMA. Catatonia: Disappeared or Under-Diagnosed? *Psychopathology.* 2005;38(1):3-8.
12. Abrams R. Catatonia: A Prospective Clinical Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1976 May 1;33(5):579.
13. Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry.* 2019 Jul;6(7):610-9.
14. Stuiivenga M, Morrens M. Prevalence of the Catatonic Syndrome in an Acute Inpatient Sample. *Front Psychiatry [Internet].* 2014 Dec 3 [cited 2022 Dec 18];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2014.00174/abstract>
15. Chalasani P, Healy D, Morris R. Presentation and frequency of catatonia in new admissions to two acute psychiatric admission units in India and Wales. *Psychol Med.* 2005 Nov;35(11):1667-75.
16. Rogers JP, Pollak TA, Blackman G, David AS. Catatonia and the immune system: a review. *Lancet Psychiatry.* 2019 Jul;6(7):620-30.
17. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996 Feb;93(2):129-36.
18. Walther S, Hügli S, Höfle O, Federspiel A, Horn H, Bracht T, et al. Frontal white matter integrity is related to psychomotor retardation in major depression. *Neurobiol Dis.* 2012 Jul;47(1):13-9.
19. Walther S, Federspiel A, Horn H, Razavi N, Wiest R, Dierks T, et al. Alterations of white matter integrity related to motor activity in schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2011 Jun;42(3):276-83.
20. Francis A. Catatonia: Diagnosis, Classification, and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Jun;12(3):180-5.
21. Stauder KH. Die tödliche Katatonie. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh.* 1934 Dec;102(1):614-34.
22. Rasmussen SA, Mazurek MF, Rosebush PI. Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatry.* 2016 Dec 22;6(4):391-8.
23. Sienaert P, Dhossche DM, Gazdag G. Adult catatonia: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Neuropsychiatry.* 2013 Aug;3(4):391-9.
24. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 14th Edition.* 14th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2021. (The maudsley prescribing guidelines series).
25. Ungvari GS, Chiu HFK, Chow LY, Lau BST, Tang WK. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl).* 1999 Mar 17;142(4):393-8.
26. Girish K, Gill NS. Electroconvulsive therapy in Lorazepam non-responsive catatonia. *Indian J Psychiatry.* 2003 Jan;45(1):21-5.
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet].* Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2023 Jan 22]. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
28. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. World Health Organization; [cited 2023 Jan 22]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

## ***Hiperkinetična motnja in samomorilnost pri otrocih in mladostnikih***

---

**Aleksander Koroša, dr. med., spec. otr. in mlad. psihiatrije**

Center za duševno zdravje otrok in mladostnikov, Zdravstveni dom Murska Sobota, Murska Sobota

Korespondenca:

e-naslov: [aleksander.korosa@zd-ms.si](mailto:aleksander.korosa@zd-ms.si)

## IZVLEČEK

Hiperkinetična motnja (angl. *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*) je pogosta nevrorazvojna motnja, saj se pojavlja pri 5 % otrok in mladostnikov. Osnovni simptomi motnje so težave s pozornostjo, hiperaktivnostjo in impulzivnostjo. Pogosto so ADHD pridružene tudi komorbidne motnje. ADHD ni mogoče pozdraviti, lahko pa z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi pomembno zmanjšamo oškodovanost. Ena od možnih posledic ADHD je tudi povišana samomorilna ogroženost. Zaradi pojavnosti samomora v Sloveniji, je to v našem prostoru tema, ki jo je nujno nasloviti.

Samomorilnost je v Sloveniji pomemben javnozdravstveni problem. Kljub upadu samomorilnega količnika je ta še vedno med najvišjimi v Evropi. Tudi med mladostniki je samomor eden najpogostejših vzrokov smrti v Evropi. V Sloveniji stori samomor povprečno 8 mladostnikov na leto.

ADHD poveča verjetnost za samomorilnost pri otrocih, mladostnikih in odraslih. Ta povezava je posledica več mehanizmov, med katerimi so eden pomembnejših komorbidne motnje. Prepoznavna samomorilnosti, zdravljenje osnovne in komorbidnih motenj so najpomembnejši ukrepi preprečevanja samomorilnosti v populaciji oseb z ADHD.

**Ključne besede:** hiperkinetična motnja, samomorilnost, otroci in mladostniki, nevrorazvojna motnja

## UVOD

Samomorilna ogroženost je povišana pri različnih duševnih motnjah. Najpogosteje je s samomorilnostjo povezana depresivna motnja, pri kateri so samomorilne misli eden od diagnostičnih kriterijev, dokazane pa so tudi povezave z drugimi duševnimi motnjami. Zelo redko pa se samomor zgodi v odsotnosti duševne motnje. Pri posameznikih s hiperkinetično motnjo (angl. *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD*)<sup>1</sup> je povišano tveganje za prezgodnjo smrt, pogosto kot posledica samomora. Samomorilnost in ADHD se prepletata v obdobju otroštva in predvsem najstništva. V članku bomo predstavili obseg, osnove in klinično pomembnost dokazane povezave med samomorilnostjo in ADHD.

## HIPERKINETIČNA MOTNJA

Motnja z osnovnimi simptomi ADHD je bila prvič opisana leta 1775 (1). V preteklosti sta se tudi na našem področju zanjo uporabljala izraza minimalna cerebralna poškodba in minimalna cerebralna disfunkcija (2). Prvo zdravilo - benzedrin - je bilo opisano leta 1937, metilfenidat pa je FDA (angl. *Food and Drug Administration*) odobrila leta 1960 (1). Prevalenca ADHD na svetu med osebami mlajšimi od 18 let je 5 %. (3) V različnih študijah navajajo približno 20 % povišanje pojavnosti ADHD. (4-7) Pregled podatkov med letoma 1985 in 2012 z uporabo standardnih diagnostičnih kriterijev pa je pokazal, da se dejanska prevalenca ni povečala (1,8).

Posamezniki z ADHD imajo težave na področjih pozornosti, nemira in impulzivnosti (9,10). V 11. različici Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-11) bo možno diagnosticirati nepozorni tip, hiperaktivno-impulzivni tip, kombiniran tip, drug opredeljen tip in neopredeljen tip (11). ADHD ni mogoče pozdraviti, lahko pa zmanjšujemo oškodovanost z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi. Med farmakološkimi ukrepi imajo pri otro-

cih in mladostnikih največji učinek metilfenidat in dolgodelujoči amfetamini. Metilfenidat ima pri otrocih in mladostnikih manj neželenih učinkov in je zato terapija prvega izbora (12).

## SAMOMORILNOST V SLOVENIJI

Samomorilnost pri mladostnikih se razlikuje od samomorilnosti odraslih. Pri mlajših je v ospredju impulzivna agresivnost, vloga katere z leti upada. Duševne motnje so prisotne pri poskusih samomora v približno 90 %. Najstniki z agresivnostjo in vedenjsko motnjo so lahko samomorilni tudi v odsotnosti depresije. Pomembno vlogo pri samomoru najstnikov imajo agresivno, delinkventno in antisocialno vedenje, zloraba alkohola in drugih psihoaktivnih substanc (PAS), temperament ter čustvena regulacija (13-16).

Samomor je v svetovnem merilu drugi vodilni vzrok smrti pri mladostnikih, starih od 15 do 19 let, takoj za prometnimi nezgodami, v zahodnem svetu pa je vodilni vzrok (17).

Samomorilni količnik (število umrlih zaradi samomora v enem letu na 100.000 prebivalcev) za celotno populacijo se v Sloveniji v zadnjih letih znižuje. Od leta 2016 do vključno leta 2020 je bil samomorilni količnik nižji od 20,0, v letu 2021 pa je presegel to vrednost (20,50). Razmerje med spoloma je v zadnjih letih med 3,5 in 3,9-krat pogosteje pri moških (18).

V zadnjih desetih letih (2012-2021) je bilo v Sloveniji v starostni skupini 10-19 let v povprečju 8 samomorov letno. Število samomorov v posameznem letu tega obdobja je nihalo med 2 in 13. Od tega je povprečno število samomorov letno med fanti 6, med dekleti pa 2. Leta 2021 je bilo v tej starostni skupini 13 samomorov, od tega 9 med fanti. V starostni skupini 0-9 let samomor od leta 1997 ni bil zaznan (18).

## SAMOMORILNOST IN ADHD

Med ljudmi z ADHD je več prezgodnjih smrti, kot v populaciji brez ADHD. Večina teh je posledica nesreč, pomemben del pa predstavlja tudi samomor. Vse več raziskav potrjuje povezavo med ADHD in samomorilnostjo. V primerjavi s splošno populacijo je pri ljudeh z ADHD samomorilnost povečana. Hkrati je tudi v samomorilni populaciji povečana pojavnost ADHD. Tveganje za samomorilni poskus ali storjen samomor je pri

<sup>1</sup> Hiperkinetična motnja je krovni izraz, ki je v uporabi v 10. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10), ki se uporablja v slovenskem in širšem evropskem prostoru. Združene države Amerike in druge države uporabljajo 5. izdajo Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-V*). V DSM-V je hiperkinetični motnji najbolj podobna motnja ADHD, ki pa zajema nekoliko širšo skupino ljudi, kot diagnoza hiperkinetične motnje. Zaradi večine raziskav in literature, ki je osnovana na DSM-V, bo v tem članku večinoma uporabljen izraz ADHD.

osebah z ADHD štirikrat večje kot v splošni populaciji, če je ADHD pridružena še kakšna druga duševna motnja, pa je tveganje desetkrat večje. (1,19-24) ADHD v otroštvu je dejavnik tveganja za samomorilnost v najstništvu in odrasli dobi, kar potrjujejo tudi nekatere longitudinalne študije. ADHD je tudi dejavnik tveganja za razvoj drugih duševnih motenj (depresivna motnja, anksiozne motnje, zloraba ali odvisnost od PAS), ki dodatno povečujejo tveganje za samomorilnost (20,24).

Med mladostniki, ki poskušajo narediti samomor, jih ob prvem poskusu 14,3 % izpolnjuje diagnostične kriterije za ADHD, pri tistih, ki so poskušali storiti samomor večkrat, pa 25,0 % (15).

### EPIDEMIOLOGIJA SAMOMORILNOSTI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI Z ADHD

Tveganje za poskus samomora je povečano pri vseh oblikah ADHD. Glede na rezultate nedavne meta-analize otroci in mladostniki z ADHD 2,4-krat pogosteje poskušajo storiti samomor, imajo 3,5-krat pogosteje samomorilne ideacije, 4,5-krat pogosteje samomorilne načrte in 6,7-krat pogosteje storijo samomor. Prevalenca poskusa samomora v skupini posameznikov z ADHD (18,9 %) je višja kot v populaciji brez ADHD (9,3 %). Ta povezava je ostala signifikantna tudi po upoštevanju povečanja samomorilnosti zaradi drugih spremenljivk (23).

### POJAVNOST SAMOMORILNOSTI PRI ADHD

Glede dejavnikov tveganja za suicidalnost pri posameznikih z ADHD je več različnih hipotez. Ena od njih povezuje ADHD s suicidalnostjo neposredno. Impulzivnost, ki je osnovni simptom ADHD, skupaj z okrnjenim odločanjem, primanjkljaji na področju samoregulacije in tveganimi vedenji lahko vodi do suicidalnosti (15,25,26). Ob tem ima velik del ljudi z ADHD splošne primanjkljaje na področju izvršilnih funkcij, ki so vključene v regulacijo impulzov in čustev, kar dodatno povečuje tveganje za samomorilnost. ADHD pomembno vpliva na vsakodnevno funkcioniranje na različnih področjih (socialno, šolsko, službeno), kar povzroča visoke ravni stresa, ki lahko povečajo tveganje za suicidalnost (27,28). Eksternalizirajoči simptomi, inhibicija odziva in impulzivnost so delni mediatorji povezave med ADHD in nesamomorilnim samopoškodovalnim vedenjem. Internalizirajoči

simptomi med najstništvom so drug pomemben delni mediator povezave med ADHD in samomorom. Sočasna prisotnost internalizirajočih in eksternalizirajočih simptomov je bolj močno povezana s poskusi samomora in nesamomorilnim samopoškodovanjem, kot prisotnost posameznih simptomov (19,29).

Druga hipoteza je, da imajo pomembno vlogo skupni dejavniki, kot je skupna genetska ranljivost. Pojavnost samomorilnosti pri različno oddaljenih sorodnikih posameznikov z ADHD kaže na skupno genetsko osnovo ADHD in samomorilnosti. Tveganje za samomorilnost je povečano tudi ob upoštevanju vpliva komorbidnosti. Torej lahko del samomorilnosti razložimo z vplivom komorbidnosti, drugi del pa predstavlja neodvisni vpliv ADHD na samomorilnost. Težave na področju čustvene regulacije povečajo vpliv ADHD na depresijo in samomorilne ideacije. Dokazi iz meta-analize kažejo na vlogo serotonergične disfunkcije pri suicidalnosti in impulzivnosti (22,30-32).

Povezava ADHD in samomorilnosti obstaja tudi preko duševnih motenj, ki so pridružene ADHD. Otroci in mladostniki z ADHD imajo povišano tveganje za razvoj komorbidnih motenj, ki pa so lahko vzrok samomorilne ogroženosti (15,23).

Odsotnost impulzivnosti, agresivnosti, eksplozivnosti, žalosti in muhavosti deluje varovalno pred samomorilnostjo. Otroci in mladostniki brez teh lastnosti v 98 % niso imeli samomorilnih ideacij in v 99,5 % niso poskušali storiti samomora (33).

### VPLIV SPOLA

Nekatere študije so poročale o povišani pogostosti suicidalnosti pri fantih z ADHD (34,35), kar so novejša raziskava sicer ovrgle (23,36,37).

V populaciji samomorilnih mladostnikov je 8,6 % fantov in 4,7 % deklet imelo ADHD (38). Študije se razlikujejo glede vpliva spola na suicidalnost pri otrocih in mladostnikih z ADHD. Nekatere študije (21,34,38) kažejo, da je ADHD pogostejši med samomorilnimi moškimi, kot med samomorilnimi ženskami. Druge študije (33,39) razlike med moškimi in ženskami niso odkrile. Nekateri (40) poročajo, da dekleta z ADHD pogosteje kot fanti poskušajo storiti samomor, fanti z ADHD pa so bolj ogroženi za izvršeni samomor.

Mlade ženske z dolgotrajnim ADHD so pogosteje poskušale storiti samomor, kot ženske brez ADHD, niso se pa signifikantno razlikovale od mladih žensk z ADHD v otroštvu, ki več ne dosegajo kriterijev za diagnozo (29). Dekleta z ADHD imajo večje tveganje za razvoj depresije in samomorilnih poskusov kot fantje z ADHD (36).

## VPLIV STAROSTI

V primerjavi otrok (5-11 let) in mladostnikov (12-14 let), ki so storili samomor, so opazili pomembne razlike. Otroci so bili pogosteje fantje, temnopolti, umrli so zaradi obešanja, zadušitve ali zadavljenja. Pogosteje so umrli doma. Ti otroci so pogosteje imeli težave v odnosih z družinskimi člani ali prijatelji. Mladostniki so pogosteje imeli težave s partnerji, pustili so poslovilno pismo. Otroci so pogosteje v primerjavi z mladostniki imeli motnjo pozornosti z ali brez hiperaktivnosti in redkeje depresijo ali distimijo (41).

ADHD je prisoten pri četrtini samomorilnih otrok, mlajših od 12 let in pri 5,7 % samomorilnih mladostnikov. V odrasli dobi ima samomorilne ideacije ena tretjina bolnikov z ADHD (19). Pojavnost suicidalnosti pri otrocih in mladostnikih z ADHD se poveča v poznih najstniških letih (34). Posamezniki z vztrajajočo oškodovanostjo zaradi ADHD imajo povečano tveganje za suicidalnost tudi po najstništvu (29).

Novejša meta-analiza je potrdila obstoječe podatke (19), da je suicidalnost pri posameznikih z ADHD povišana v vseh starostnih obdobjih (20).

## VPLIV TIPA ADHD NA SAMOMORILNOST

Otroci s kombiniranim in hiperaktivno-impulzivnim tipom ADHD imajo povečano tveganje za poskus samomora v najstništvu. To je natančneje predstavljeno v Tabeli 1 (29,36). Pri otrocih s kombiniranim tipom so samomorilne ideacije pogostejše kot pri nepozornem, kar je posledica pridružene opozicionalno-kljubovalne motnje. Če vpliva opozicionalno kljubovalne motnje ne upoštevamo, razlike med kombiniranim in nepozornim tipom ni (33). Samomorilnost je bolj izražena v populaciji s kombiniranim tipom ADHD in sočasno prisotnimi čustvenimi simptomi (42).

Otroci s kombiniranim in nepozornim tipom ADHD imajo večje tveganje za razvoj depresije. Večje tveganje, ne glede na prisotnost ADHD, ima-

jo tudi otroci mam, ki imajo depresijo (36).

Najstniki s subsindromalnim ADHD (3-5 simptomov in okrnjeno funkcioniranje) imajo enako pogoste misli o samomoru kot najstniki z ADHD. Najstniki z ADHD pogosteje poskušajo narediti samomor, najstniki s subsindromalnim ADHD pa se pogosteje samopoškodujejo (43).

	Samomorilne ideacije (primerjava s splošno populacijo)	Samomorilni poskus
ADHD kombinirani tip	19 % (38-kratno povišanje)	7 %
ADHD nepozorni tip	7 % (14-kratno povišanje)	3 %

**Tabela 1:** Pojavnost samomorilnih ideacij in poskusov pri otrocih in mladostnikih s kombiniranim ali nepozornim tipom ADHD (33)

## VPLIV KOMORBIDNOSTI

Komorbidne motnje medirajo med samomorilnostjo in ADHD. Tveganje za suicidalnost je višje pri bolnikih, predvsem moških, ki imajo ob eni duševni motnji (vedenjska motnja ali depresija) sočasno prisoten ADHD. Vsaka motnja pridružena ADHD poveča tveganje za poskus samomora za 250 % (15). Kombinacija depresije, vedenjske motnje in ADHD izrazito poveča tveganje za samomor, še posebej, če je hkrati prisotna zloraba PAS. Vedenjska motnja poveča tveganje za samomorilnost najverjetneje preko večjega tveganja za depresijo.

Zloraba PAS, agresivnost in pridružena disruptivna vedenja lahko povečajo možnost samomora zaradi razvojnih neuspehov ali motenj pri razvojnih nalogah, ki povečajo verjetnost depresije. Povezava med poskusi samomora, depresijo, generalizirano anksiozno motnjo in zlorabo ali odvisnostjo od PAS se krepi od adolescence skozi mlado odraslost (15,19,34,39).

Posamezniki z ADHD imajo pogosteje *depresijo*. To tveganje je večje pri otrocih, ki imajo mnogo simptomov duševnih motenj (depresije, anksioznosti, opozicionalno-kljubovalne motnje in vedenjske motnje) in če ima depresijo kateri od staršev. Niso pa ti simptomi neposredno povezani s poskusi samomora (20,36,44). Depresija, razdražljivost in simptomi anksioznih motenj so delni



mediator med ADHD in samomorilnostjo. Povezava med sopojavnostjo ADHD in depresijo je jasna in dokazana. Zaenkrat pa ni znana vzročno-posledična povezanost teh motenj. Ta pojav je lahko posledica neposrednega povečanja tveganja za depresijo zaradi ADHD ali posrednega povečanja tveganja (skupno genetsko ozadje, deficiti na področju čustvene regulacije, vedenje in podpora staršev) (44-46).

Pri otrocih in mladostnikih z ADHD sta *opozicionalno-kljubovalna motnja ali vedenjska motnja* skupaj z žalostjo pomembna napovednika samomorilnega vedenja. Prisotnost vedenjskih (agresivnost in eksplozivnost) in čustvenih (žalost in muhavost) dejavnikov tveganja poveča pogostost samomorilnih vedenj pri osebah s kombiniranim in nepozornim tipom ADHD. Otroci in mladostniki, ki imajo ob ADHD prisotno opozicionalno-kljubovalno motnjo in žalost, imajo osemkrat pogostejše samomorilne ideacije in enajstkrat pogostejše poskuse samomora, kot otroci in mladostniki z izoliranim ADHD. Blagi simptomi opozicionalno-kljubovalne motnje in žalosti samostojno povečajo samomorilno tveganje, sočasna prisotnost obeh motenj pa ga poveča izrazito (33). Simptomi vedenjske motnje pri 4. do 6. letu starosti so neposredno povezani s kasnejšimi poskusi samomora (36).

Pri otrocih je prisotnost več simptomov ADHD povezana z več simptomi *anksioznosti*, kar vodi do signifikantno povečanega tveganja za samomorilnost. Pri najstnikih so pomembni mediatorji simptomi depresije, distimije in zlorabe ali odvisnosti od PAS. Odkrite so bile tudi povezave z vplivom več simptomov ADHD na več simptomov drugih duševnih motenj, ki pa niso mediatorji med ADHD in samomorilnostjo (37).

ADHD in *mejna osebna motnja* imata visoko komorbidnost. Med mladostniki z ADHD se mejna osebna motnja pojavlja v 19-45 %, med mladostniki z mejno osebno motnjo pa jih ima 11-33 % tudi ADHD. Mladostniki, ki izpolnjujejo kriterije za obe motnji, imajo večje število simptomov in poročajo o več vedenjskih težavah (zloraba alkohola in drog, samopoškodovanje in samomorilne ideacije), kot tisti, ki izpolnjujejo kriterije za samo eno motnjo. Samomorilne ideacije niso pogostejše v populaciji oseb z ADHD in mejno osebno motnjo kot v populaciji oseb z izoli-

rano mejno osebno motnjo (47).

## ODNOSI V DRUŽINI, VPLIV DUŠEVNE MOTNJE PRI ENEM OD STARŠEV

Na samomorilnost otrok in mladostnikov z ADHD vpliva tudi družinsko funkcioniranje. V študiji, kjer so opazovali vpliv maminega funkcioniranja na pojav samomorilnosti pri otrocih z ADHD so ugotovili, da prisotnost depresije pri mami neposredno poveča tveganje za samomorilnost (36).

Pri otrocih ali mladostnikih z ADHD, ki so zlorabljeni ali zanemarjani, je tveganje za samomorilnost signifikantno večje. Pri tej skupini je tudi večja oškodovanost, ki se kaže z internalizirajočimi simptomi, simptomi motenj hranjenja in slabšo samopodobo (20).

## VPLIV MEDIKAMENTOZNE TERAPIJE ADHD

Uporaba zdravil (metilfenidat in atomoksetin) ne poveča pogostosti samomora v populaciji otrok in mladostnikov z ADHD. Zdravljenje s psihostimulansi v otroštvu ima varovalne učinke na poznejši razvoj čustvenih motenj v odraslosti. Učinek na zmanjšanje samomorilnosti je neposreden in posreden (preko znižanja pogostosti razpoloženjskih motenj). Vpliv medikamentozne terapije na znižanje samomorilnosti je bolj izražen pri otrocih z ADHD, ki imajo več eksternalizirajočih simptomov (48,49).

Pri uvedbi metilfenidata so nekateri poročali o pogostejši samomorilnosti, ki pa je verjetno posledica izraženi motnje in komorbidnih motenj, ki so bile vzrok za napotitev na specialistično obravnavo. Tveganje za poskus samomora se po 90. dneh zdravljenja vrne na osnovno raven splošne populacije (50,51). Dolgotrajno zdravljenje z metilfenidatom zmanjša pojavnost samomorilnih poskusov za do 70 % in tri- do štirikrat zmanjša pogostost zlorabe PAS, pomembno pa zmanjša tudi ponovne poskuse samomora (1,48,49,52,53).

Atomoksetin je redko povezan s pojavom samomorilnih misli in še redkeje s poskusi samomora (1,54,55).

Ob rednem jemanju medikamentozne terapije se zniža tveganje za razvoj komorbidnih motenj (depresije, vedenjske motnje in opozicionalno-kljubovalne motnje) in tveganje za samomorilnost, zaradi manjše oškodovanosti. Z zgodnjim

zdravljenjem ADHD in komorbidnih motenj pomembno zmanjšamo tveganje za samomor in izboljšamo prognozo motnje (1,39,53,56).

## ZAKLJUČEK

Za povezavo med ADHD in samomorilnostjo (v otroštvu in mladostništvu) obstajajo trdni dokazi. Pojava sta med sabo povezana preko večih mehanizmov: neposredno (kot posledica impulzivnosti, ki je osnovni simptom motnje), s skupno genetsko predispozicijo in preko komorbidnih motenj. Pogosto ob obravnavi otrok in mladostnikov z ADHD ne pomislimo na možen razvoj samomorilnosti in jo tako spregledamo. Prispevek ADHD k samomorilni ogroženosti je bolj očiten v predpubertetnem obdobju, saj se druge duševne motnje takrat še ne pojavljajo, obenem pa je samomorilna ogroženost v splošni populaciji zelo nizka.

Glede na znane podatke je pomembno ob diagnosticiranem ADHD oceniti tudi tveganje za samomorilnost, ne glede na starost otroka ali mladostnika. Temu je potrebno posvetiti še več pozornosti ob prisotnih drugih dejavnikih tveganja za samomorilnost, kot so pridružene duševne motnje (npr. depresivna motnja, vedenjska motnja, zloraba PAS), ki so pri ADHD pogoste.

Ocena samomorilne ogroženosti, zdravljenje osnovne motnje in morebitnih pridruženih duševnih motenj so najpomembnejši ukrepi za zmanjšanje samomorilne ogroženosti te populacije.

Pri spremljanju in zdravljenju otrok in mladostnikov, ki se še razvijajo, je posebej pomembno upoštevati in izkoristiti koncepta multifinalnosti in ekvifinalnosti. Ta dva koncepta ne omejujeta možnosti izhoda zdravljenja, ampak jih razširita. Ob enakih izhodiščih so možni različni izhodi (npr. zaradi odpornosti posameznika) in hkrati lahko različna izhodišča privedejo do enakega izhoda (npr. uspešno zdravljenje).

## IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtor nima navzkrižja interesov.

## LITERATURA

1. 1.Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, idr. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. september 2021;128:789-818.
2. 2.Moriyama TS CA, Verin RE, Fuentes J, Polanczyk G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. V: Rey J, Martin A, uredniki. *JM Rey's IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2019.
3. 3.Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry*. 2007.
4. 4.Getahun D, Jacobsen SJ, Fasset MJ, Chen W, Demissie K, Rhoads GG. Recent Trends in Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr*. 1. marec 2013;167(3):282-8.
5. 5.Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Zito J, Johnson M, Liu H, idr. Utilization of Pharmacologic Treatment in Youths with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Medicaid Database. *Ann Pharmacother*. januar 2008;42(1):24-31.
6. 6.McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr*. december 2012;12(1):78-89.
7. 7.Brault MC, Lacourse É. Prevalence of Prescribed Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Diagnosis among Canadian Preschoolers and School-Age Children: 1994-2007. *Can J Psychiatry*. februar 2012;57(2):93-101.
8. 8.Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*. april 2014;43(2):434-42.
9. 9.American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. Arlington, VA; 2013.
10. 10.World Health Organisation, Rutter SM. *Multiaxial Classification of Child and Adolescent Psychiatric Disorders: the ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders in Children and Adolescents*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
11. 11.World Health Organization, urednik. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
12. 12.Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo G, idr. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*. junij 2021;20(2):244-75.
13. 13.Pandey GN, Dwivedi Y. Chapter 15 Neurobiology of Teenage Suicide. *The Neurobiological Basis of Suicide*.
14. 14.Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, Fareed J, Hoppensteadt DA, Roberts RC, idr. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *Journal of Psychiatric Research*. januar 2012;46(1):57-63.
15. 15.Goldston DB, Daniel SS, Erkanli A, Reboussin BA, Mayfield A, Frazier PH, idr. Psychiatric diagnoses as contemporaneous risk factors for suicide attempts among adolescents and young adults: Developmental changes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2009;77(2):281-90.
16. 16.Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, Alayo I, Almenara J, Alonso I, idr. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Public Health*. marec 2019;64(2):265-83.
17. 17.Radobuljac MD. Samomorilno in samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena v otroštvu in mladostništvu. V: Zbrana poglavja iz otroške in mladostniške psihiatrije Del 3 - Nevrorazvojne motnje, motnje hranjenja, čustvene, anksiozne in vedenjske motnje, tiki. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2018.
18. 18.NIJZ. Podatkovni portal. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021.
19. 19.Balazs J, Keresztesy A. Attention-deficit/hyperactivity disorder and suicide: A systematic review. *WJP*. 2017;7(1):44-59.
20. 20.Garas P, Balazs J. Long-Term Suicide Risk of Children and Adolescents With Attention Deficit and Hyperactivity Disorder—A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 21. december 2020;11:557909.
21. 21.Impey M, Heun R. Completed suicide, ideation and attempt in attention deficit hyperactivity disorder: Completed suicide in ADHD, ideation and attempt. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. februar 2012;125(2):93-102.
22. 22.Ljung T, Chen Q, Lichtenstein P, Larsson H. Common Etiological Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Suicidal Behavior: A Population-Based Study in Sweden. *JAMA Psychiatry*. 1. avgust 2014;71(8):958-64.
23. 23.Septier M, Stordeur C, Zhang J, Delorme R, Cortese S. Association between suicidal spectrum behaviors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. avgust 2019;103:109-18.
24. 24.Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, idr. Psychiatric Comorbidities Modify the Association Between Childhood ADHD and Risk for Suicidality: A Population-Based Longitudinal Study. *J Atten Disord*. junij 2019;23(8):777-86.
25. 25.Shoham R, Sonuga-Barke EJS, Aloni H, Yaniv I, Pollak Y. ADHD-associated risk taking is linked to exaggerated views of the benefits of positive outcomes. *Sci Rep*. 11. oktober 2016;6(1):34833.
26. 26.Hadlaczky G, Hökby S, Mkrtychian A, Wasserman D, Balazs J, Machín N, idr. Decision-Making in Suicidal Behavior: The Protective Role of Loss Aversion. *Front Psychiatry*. 5. april 2018;9:116.
27. 27.Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biological Psychiatry*. junij 2005;57(11):1336-46.
28. 28.Barkley RA. *The Executive Functions and Self-Regulation: An Evolutionary Neuropsychological Perspective*. 2001;
29. 29.Swanson EN, Owens EB, Hinshaw SP. Pathways to self-harmful behaviors in young women with and without ADHD: A longitudinal examination of mediating factors. *J Child Psychol Psychiatr*. maj 2014;55(5):505-15.
30. 30.Antypa N, Serretti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. oktober 2013;23(10):1125-42.
31. 31.Van Eck K, Ballard E, Hart S, Newcomer A, Musci R, Flory K. ADHD and Suicidal Ideation: The Roles of Emotion Regulation and Depressive Symptoms Among College Students. *J Atten Disord*. avgust 2015;19(8):703-14.
32. 32.Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *The Lancet*. april 2009;373(9672):1372-81.
33. 33.Mayes SD, Calhoun SL, Baweja R, Feldman L, Syed E, Gorman AA, idr. Suicide Ideation and Attempts are Associated with Co-occurring Oppositional Defiant Disorder and Sadness in Children and Adolescents with ADHD. *J Psychopathol Behav Assess*. junij 2015;37(2):274-82.

34. 34. James A, Lai FH, Dahl C. Attention deficit hyperactivity disorder and suicide: a review of possible associations. *Acta Psychiatr Scand.* december 2004;110(6):408-15.
35. 35. Galéra C, Bouvard MP, Encrenaz G, Messiah A, Fombonne E. Hyperactivity-inattention symptoms in childhood and suicidal behaviors in adolescence: the Youth Gazel Cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* december 2008;118(6):480-9.
36. 36. Chronis-Tuscano A, Molina BSG, Pelham WE, Applegate B, Dahlke A, Overmyer M, idr. Very Early Predictors of Adolescent Depression and Suicide Attempts in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 4. oktober 2010;67(10):1044-51.
37. 37. Balazs J, Miklósi M, Keresztény Á, Dallos G, Gáboros J. Attention-deficit hyperactivity disorder and suicidality in a treatment naïve sample of children and adolescents. *Journal of Affective Disorders.* januar 2014;152-154:282-7.
38. 38. Ben-Yehuda A, Aviram S, Govezensky J, Nitzan U, Levkovitz Y, Bloch Y. Suicidal Behavior in Minors-Diagnostic Differences Between Children and Adolescents. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics.* september 2012;33(7):542-7.
39. 39. Agosti V, Chen Y, Levin FR. Does Attention Deficit Hyperactivity Disorder increase the risk of suicide attempts? *Journal of Affective Disorders.* oktober 2011;133(3):595-9.
40. 40. Nigg JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clinical Psychology Review.* marec 2013;33(2):215-28.
41. 41. Sheftall AH, Asti L, Horowitz LM, Felts A, Fontanella CA, Campo JV, idr. Suicide in Elementary School-Aged Children and Early Adolescents. *Pediatrics.* 1. oktober 2016;138(4):e20160436.
42. 42. Oh Y, Park H, Kim S, Kim HS, Joung YS, Hong KS, idr. Psychopathologic Profiles and Clusters in Tertiary Clinic Referred Patients with Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Person-Centered Analysis. *Psychiatry Investig.* 25. april 2021;18(4):304-11.
43. 43. Mulraney M, Zendarski N, Coghill D. Suicidality and Self-harm in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Subsyndromal ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* september 2021;60(9):1049-51.
44. 44. Meinzer MC, Pettit JW, Viswesvaran C. The co-occurrence of attention-deficit/hyperactivity disorder and unipolar depression in children and adolescents: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review.* december 2014;34(8):595-607.
45. 45. Levy T, Kronenberg S, Crosbie J, Schachar RJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and suicidality in children: The mediating role of depression, irritability and anxiety symptoms. *Journal of Affective Disorders.* marec 2020;265:200-6.
46. 46. Sandstrom A, Perroud N, Alda M, Uher R, Pavlova B. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in people with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* maj 2021;143(5):380-91.
47. 47. Akça ÖF, Wall K, Sharp C. Borderline personality disorder and attention deficit/hyperactivity disorder in adolescence: overlap and differences in a clinical setting. *border personal disord emot dysregul.* december 2020;7(1):7.
48. 48. Boland H, DiSalvo M, Fried R, Woodworth KY, Wilens T, Faraone SV, idr. A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes. *Journal of Psychiatric Research.* april 2020;123:21-30.
49. 49. Shoval G, Visoki E, Moore TM, DiDomenico GE, Argabright ST, Huffnagle NJ, idr. Evaluation of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications, Externalizing Symptoms, and Suicidality in Children. *JAMA Netw Open.* 4. junij 2021;4(6):e2111342.
50. 50. Chen Q, Sjolander A, Runeson B, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ.* 18. junij 2014;348(jun18 18):g3769-g3769.
51. 51. Man KKC, Coghill D, Chan EW, Lau WCY, Hollis C, Liddle E, idr. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment. *JAMA Psychiatry.* 1. oktober 2017;74(10):1048-55.
52. 52. Liang SHY, Yang YH, Kuo TY, Liao YT, Lin TC, Lee Y, idr. Suicide risk reduction in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder prescribed methylphenidate: A Taiwan nationwide population-based cohort study. *Research in Developmental Disabilities.* januar 2018;72:96-105.
53. 53. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *Pediatrics.* 1. julij 2009;124(1):71-8.
54. 54. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, idr. Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents: Practitioner Review: Management of AEs with ADHD medications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* marec 2013;54(3):227-46.
55. 55. Bangs ME, Wietecha LA, Wang S, Buchanan AS, Kelsey DK. Meta-Analysis of Suicide-Related Behavior or Ideation in Child, Adolescent, and Adult Patients Treated with Atomoxetine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* oktober 2014;24(8):426-34.
56. 56. Chang Z, D'Onofrio BM, Quinn PD, Lichtenstein P, Larsson H. Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Biological Psychiatry.* december 2016;80(12):916-22.

# ***Odnos učiteljev do učencev s prilagoditvami v osnovni šoli in izkušnje v času epidemije COVID-19***

---

**Pika Drobnič**

Osnovna šola Vodmat, Ljubljana; Gimnazija Poljane, Ljubljana

**Luna Steiner**

Osnovna šola Vodmat, Ljubljana; Gimnazija Bežigrad, Ljubljana

**Mateja Sitar Zevnik**

Osnovna šola Vodmat, Ljubljana

**izr. prof. dr. Maja Drobnič Radobuljac, dr. med., spec. otr. in mlad. psihiatrije\***

Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

\*e-naslov: [maja.radobuljac@mf.uni-lj.si](mailto:maja.radobuljac@mf.uni-lj.si)

## IZVLEČEK

**Uvod:** V slovenski zakonodaji so učencem, ki se zaradi zdravstvenih ovir ali obveznosti pri intenzivnih športnih ali umetniških aktivnostih ne zmorejo šolati na enak način kot preostali učenci, omogočene prilagoditve pouka. Odnos učiteljev do učencev vpliva na njihovo počutje in uspešnost šolanja. Namen raziskave je bil oceniti odnos učiteljev do učencev s statusom športnika ali umetnika (status) in učencev z odločbo o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami (odločba) in izkušnje učencev in učiteljev v času pouka na daljavo.

**Metodologija:** V raziskavi je sodelovalo 34 učiteljev. Izpolnjevali so spletno anketo v spletnem orodju 1KA. Analiza podatkov je bila opravljena s pomočjo spletnega orodja 1KA in Microsoft Excel. Protokol raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (soglasje št. 0120-108/2020/3 in 0120-108/2020/6).

**Rezultati:** Učitelji imajo do možnosti, da imajo učenci status in odločbo pozitiven odnos. Statistična analiza odgovorov kaže, da so učitelji mnenja, da učenci bolj potrebujejo odločbo in da bi bili brez odločbe manj uspešni kot učenci, ki imajo status. Učitelji menijo, da se v času pouka na daljavo statusa ne bi smelo upoštevati in da je bilo delo z učenci z odločbo v času pouka na daljavo bolj težavno. Nekaterim učencem z odločbo je bilo učenje v času pouka na daljavo težje.

**Zaključek:** Učitelji imajo do učencev s prilagoditvami pozitiven odnos. V obdobju pouka na daljavo je bilo delo z učenci z odločbo za učitelje težje, težje pa je bilo tudi učencem z odločbo. Učitelji so mnenja, da se statusa v času pouka na daljavo ne bi smelo upoštevati.

**Ključne besede:** odločba o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami, status športnika, status umetnika, odnos učiteljev, pouk na daljavo, epidemija COVID-19.

## UVOD

Slovenska zakonodaja omogoča prilagoditve izvajanja pouka in ocenjevanja učencem, ki iz posebnih razlogov ne morejo opravljati šolanja kot preostali učenci. Tako v šolskem sistemu obstajata v grobem dve vrsti prilagoditev: status perspektivnega ali vrhunškega športnika ali umetnika, ki ga omogoča Zakon o osnovni šoli (ZOsn) (1) in odločba o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami, ki jo učenec ali dijak pridobi po postopkih, ki jih opisuje Zakon o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami (ZUOPP) (2). Slednja oblika prilagoditev omogoča prilagoditve pouka otrokom z različnimi motnjami v razvoju (kot na primer hiperkinetična motnja, motnja z avtističnega spektra, disleksija) in kroničnimi boleznimi (na primer sladkorna bolezen tipa 1, motnje čustvovanja) (2). Učenci sami poročajo, da lahko razlike pri obravnavi v šoli med njimi ustvarjajo trenja, ki jim botrujejo predsodki in občutek neenakosti. Leta 2010 so učenke OŠ Hudinja v raziskovalni nalogi anketirale učence predmetne stopnje petih osnovnih šol in ugotovile, da si status športnika večinoma uredijo fantje, da na dan porabijo v povprečju eno uro časa za učenje in dve uri za šport. Poročali so, da jih učitelji občasno obravnavajo drugače, kot druge učence in da se kljub morebitnemu padcu šolskega uspeha ne bi odrekli športu (3). Leta 2016 je osnovnošolska raziskovalna naloga preverjala, ali učenci s statusom športnika poznajo svoje pravice in obveznosti in ali njihovi učitelji upoštevajo njihove pravice ter sankcionirajo neizpolnjevanje obveznosti. Rezultati te raziskave so v grobem pokazali, da učitelji poznajo in upoštevajo prilagoditve učencem s statusom športnika ter da znajo ukrepati v primeru kršenja pravil statusa. Ugotovili so, da tudi učenci s statusom športnika poznajo svoje pravice in dolžnosti, hkrati pa se zavedajo, da lahko ob neupoštevanju le-teh pride do prenehanja statusa. Poročali so, da bi nekateri učitelji poostrili kriterije za pridobitev statusa športnika, večini pa se status ni zdel potreben že v osnovni šoli. Menili so, da se na ta način spodbuja kampanjsko učenje (4). V primeru, da so bili prepoznani kot nadarjeni učenci, je Juriševičeva v raziskavi poročala, da ima 1.3 % anketiranih osnovnošolcev vtis, da jih vrstniki zato bolj spoštujejo, 3.2 % pa, da jim zavidajo. Na splošno so bili učenci s statusom osebno zadovoljni

in so bolj verjeli vase kot pred podelitvijo statusa (5). Raziskava na vzorcu 763 učencev rednih šol v Sloveniji, ki so jo izvedli Novljan, Jelenc in Jerman (6), je ugotovila, da imajo zdravo razvijajoči se otroci pozitivna stališča do otrok s posebnimi potrebami, saj je bila več kot polovica pripravljena žrtvovati svoj prosti čas za pomoč tem vrstnikom pri šolskem delu. Raziskava, ki so jo v Sevnici opravili pri 242 učencih četrtega, petega, šestega, osmega in devetega razreda iste osnovne šole, je ugotovila pozitiven, razumevajoč in toleranten odnos do otrok s posebnimi potrebami (7). Prav tako so bili učenci naklonjeni, pripravljene sprejeti drugačnega otroka in so mu bili pripravljene tudi pomagati v raziskavi, ki so jo objavili tuji avtorji (8).

Kot nam je znano, do sedaj še nobena raziskava ni primerjala odnosa učiteljev do učencev z obema vrstama odločb o prilagoditvah pri pouku: s statusom perspektivnega ali vrhunškega športnika ali umetnika in odločbo o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami. Prav tako ni raziskave, ki bi ocenjevala morebitne spremembe tega odnosa v času šolanja na daljavo.

S pričujočo raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšen je odnos učiteljev do učencev s prilagoditvami pouka v obliki statusa in odločbe, ter preveriti izkušnje učencev in učiteljev v času šolanja na daljavo.

## METODOLOGIJA

### POTEK RAZISKAVE

Raziskava je bila izvedena v Osnovni šoli Vodmat, Osnovni šoli Poljane in Bolnišničnih šolskih oddelkih Osnovne šole Ledina. Pred vključitvijo v raziskavo so bili vsi učenci od 7. do 9. razreda, katerih starši so se ob pričetku šolskega leta 2019/2020 strinjali s sodelovanjem svojih otrok v raziskavah v okviru šole, ter učitelji seznanjeni z namenom in vsebino raziskave. Na šolski elektronski naslov so prejeli pojasnilo s kratkim opisom raziskave in povezavo do vprašalnika. Sodelovanje v anketi je bilo prostovoljno in anonimno z možnostjo odstopa kadarkoli tekom raziskave. Protokol načrtovane raziskave je bil predstavljen Komisiji Republike Slovenije za medicinsko etiko in je za raziskavo prejel soglasje št. 120-108/2020/3 in 0120-108/2020/6. Raziskava je po-

tekala od junija do konca julija 2020.

## ANKETIRANCI

V raziskavo je bilo vabljenih približno 220 učencev, starih 11 do 15 let, ki so v šolskem letu 2019/2020 obiskovali 7., 8. ali 9. razred osnovne šole ter učitelji, svetovalni delavci in učitelji dodatne strokovne pomoči vključenih osnovnih šol. Vsi učitelji so bili odrasli. Vabljeni učenci so obiskovali Osnovno šolo Vodmat, Osnovno šolo Poljana ter Bolnišnično šolo v okviru Osnovne šole Ledina, učitelji pa so bili zaposleni teh treh šol.

Anketo za učence je rešilo 34 učencev sedmega razreda, 53 učencev osmega razreda in 15 učencev devetega razreda, skupaj 102 učenca (66 deklet in 36 fantov). Od vseh je imelo 14 učencev status perspektivnega športnika, dva status vrhunškega športnika, en status perspektivnega mladega umetnika, en status vrhunškega mladega umetnika ter 10 učencev odločbo o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami. Dva učenca se glede statusa ali odločbe nista želela izreči. Ostalih 72 učencev pa ni imelo ne statusa ne odločbe.

Anketo za učitelje je rešilo 34 učiteljev.

## VPRAŠALNIKI

Vprašalnika sta bila pripravljena obliki elektronske ankete preko spletnega portala 1KA (<https://www.1ka.si>). Odgovori na vprašanja so bili podani preko stopnjevanje Likertove lestvice odgovorov, s pomočjo katere so se anketiranci opredelili, v kakšni meri se strinjajo s predlagano trditvijo (1 - Sploh se ne strinjam; 2 - Delno se ne strinjam; 3 - Niti se strinjam, niti se ne strinjam; 4 - Delno se strinjam; 5 - Popolnoma se strinjam). Dodatno je bilo na vprašanja možno odgovoriti tudi s prostim odgovorom v obliki besedila. Vprašalnika sta v celoti dostopna na povezavi: <https://osf.io/xqjm4/>.

## Vprašalnik za učence

Vprašalnik je sestavljen iz dveh delov, ima 23 vprašanj, od tega je 21 vprašanj izbirnega tipa, dve vprašanja pa omogočata odprt tip odgovora. V prvem delu vprašanja preverjajo možna stališča učencev do sovrstnikov, ki imajo pravice do prilagoditev pouka na osnovni šoli. V drugem delu, ki je uporabljen za pričujoč članek, pa sprašujejo

po izkušnjah v času šolanja na daljavo.

## Vprašalnik za učitelje na predmetni stopnji osnovne šole

Vprašalnik je prav tako sestavljen iz dveh delov, ima 17 vprašanj, od tega je 15 vprašanj izbirnega tipa in dve odprtega tipa. V prvem delu vprašanja preverjajo stališča učiteljev do učencev, ki imajo pravice do prilagoditev pouka na osnovni šoli, v drugem delu pa sprašujejo po izkušnjah učiteljev v času šolanja na daljavo. Vprašalniki so dostopni na povezavi <https://osf.io/xqjm4/>

## ANALIZA PODATKOV

Za analizo podatkov je bila uporabljena opisna statistika in osnovne statistične metode analize podatkov. Uporabljena so bila orodja spletnega portala 1KA (<https://www.1ka.si>) in program Microsoft Excel. Odgovore anketirancev na posamezna vprašanja o stališčih do učencev s statusom in učencev z odločbo smo primerjali s statističnim T-testom. Za statistično značilno je bila upoštevana razlika povprečnih vrednosti, kjer je p-vrednost manj kot 0.05.



## REZULTATI

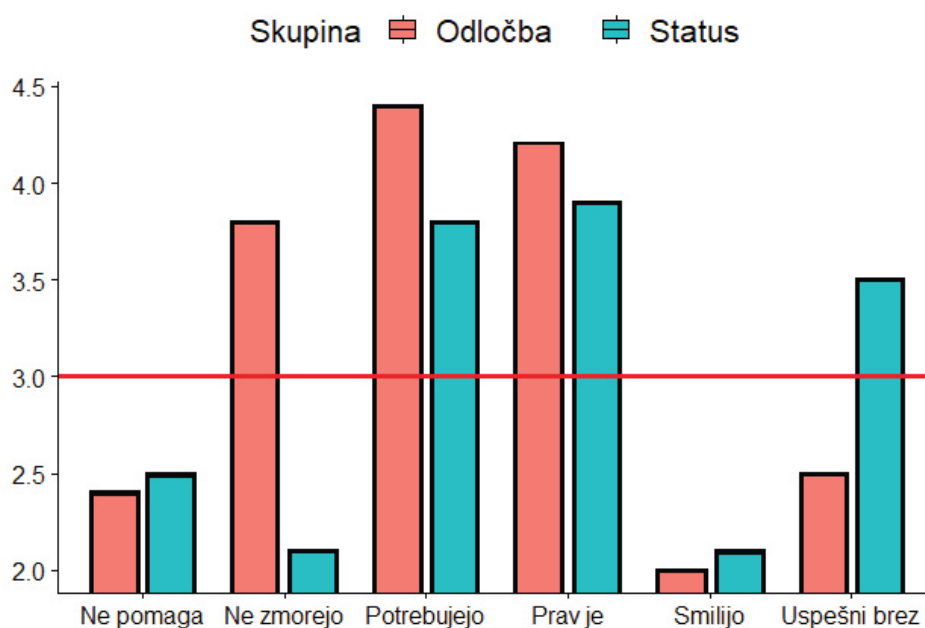
### PRIMERJAVA ODNOSA UČITELJEV DO UČENCEV S STATUSOM IN UČENCEV Z ODLOČBO

Primerjavo odnosa učiteljev do učencev z obema oblikama prilagoditev pouka prikazuje Slika 1. Odgovori učiteljev kažejo, da se učitelji v povprečju strinjajo, da učenci status potrebujejo, da je prav, da ga imajo in da bi bili uspešni tudi brez statusa. Ne strinjajo pa se s trditvami, da se jim učenci s statusom smilijo, da jim status ne pomaga in da ne zmorejo toliko, kot povprečen učenec.

Glede učencev z odločbo, pa se učitelji v povprečju strinjajo, da učenci odločbo potrebujejo, je prav, da jo imajo in da ne zmorejo toliko, kot povprečen učenec. Ne strinjajo pa se s trditvami,

da se jim učenci z odločbo smilijo, da bi bili uspešni tudi brez odločbe in da jim ta ne pomaga.

Učitelji se v povprečju statistično značilno bolj strinjajo, da učenci potrebujejo odločbo kot status ( $T\text{-test} = -2.763$ ;  $p = 0.011$ ), da učenci z odločbo ne zmorejo toliko, kot povprečen učenec, ne velja pa to za učence s statusom ( $T\text{-test} = -7.039$ ;  $p = < 0.0001$ ). Učitelji so statistično značilno različnega mnenja, glede tega, ali bi bili učenci z odločbo in statusom brez prilagoditev uspešni ( $T\text{-test} = 3.919$ ;  $p = 0.001$ ). In sicer učenci, ki potrebujejo odločbo, po njihovem ne bi bili uspešni, ne velja pa to za učence s statusom.



**Slika 1:** Odnos učiteljev do učencev s statusom in učencev z odločbo. Primerjava odgovorov na enakovredni vprašanji. V prikazanem histogramu vidimo povprečje odgovorov učiteljev na navedene trditve o učencih s statusom športnika ali umetnika ter učencih z odločbo na lestvici od 1 - sploh se ne strinjam do 5 - popolnoma se strinjam. Vrednosti večje kot tri pomenijo, da se učitelji s trditvijo v povprečju strinjajo, vrednosti manjše od 3 pa da se s trditvijo v povprečju ne strinjajo.

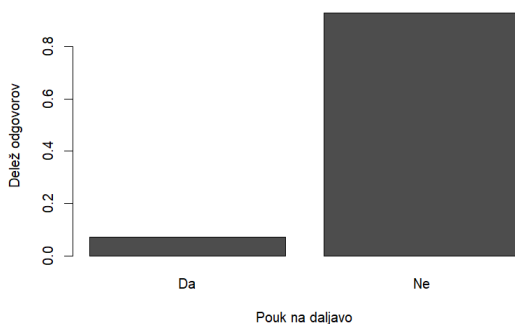
## ČAS POUKA NA DALJAVO MED PANDEMIJO COVID-19

V nadaljevanju so predstavljeni deleži odgovorov na postavljena vprašanja izbirnega tipa in nekatere pisne utemeljitve.

### Odgovori učencev s statusom perspektivnega ali vrhunskega športnika ali umetnika

*Ali to, da imaš status, tvoj položaj v času pouka na daljavo kaj spremeni?*

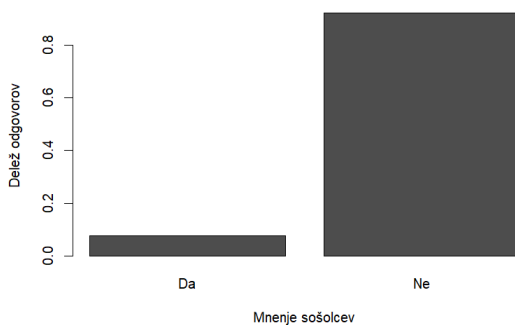
Učenci so svoje odgovore utemeljili z izjavami: »Ne, saj smo bili vsi zmenjeni, kdaj bomo vprašani.« ali »Ne, ker sem imela vse napovedano.«



**Slika 2:** Delež posameznih odgovorov učencev s statusom na vprašanje če pouk na daljavo kaj spremeni njihov položaj glede statusa ( $n = 14$ ).

*Ali se ti zdi, da imajo v času pouka na daljavo tvoji sošolci in sošolke drugačno mnenje o tvojem statusu?*

Učenci so izbiro utemeljili z izjavami: »Mislim, da v času pouka na daljavo niso mislili na to.«; »Ne, ker nimam nič bolj prilagojeno, kot če bi bil v šoli.«; »Med delom na daljavo nismo imeli veliko ocen, zato je učenec težko uporabil svoj status.«; »Zdi se mi, da se večina učencev strinja s tem, da status med delom na daljavo ni pomagal.«; »Ne, ker najbrž ne razmišljajo o tem.«

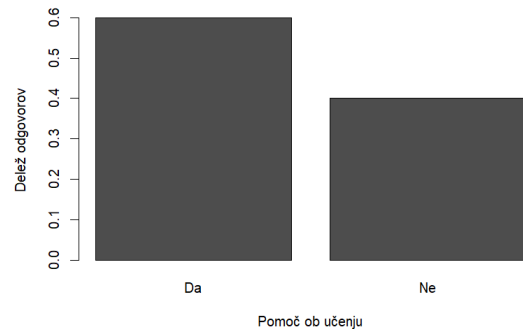


**Slika 3:** Delež posameznih odgovorov učencev s statusom na vprašanje če se jim zdi, da imajo njihovi sošolci in sošolke v času pouka na daljavo drugačno mnenje o njihovem statusu ( $n = 13$ ).

## Odgovori učencev z odločbo o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami

*Ali dobivaš v času pouka na daljavo enako pomoč med učenjem nove snovi? Na kakšen način?*

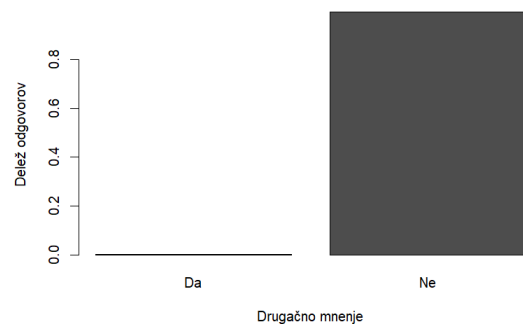
Učenci so v opisnem delu odgovorili, da pomoč dobivajo na naslednje načine: »Od sošolk in sošolcev, včasih tudi od učiteljev.«; »Z učiteljem in učiteljico dodatne strokovne pomoči sem se slišala preko zooma in preko klicev oziroma telefona.«



**Slika 4:** Delež posameznih odgovorov učencev z odločbo o tem, ali so v času pouka na daljavo imeli enako pomoč ob učenju nove snovi kot pred tem ( $n = 5$ ).

*Ali se ti zdi, da imajo tvoji sošolci in sošolke v času pouka na daljavo drugačno mnenje o tvoji odločbi / tvojih prilagoditvah?*

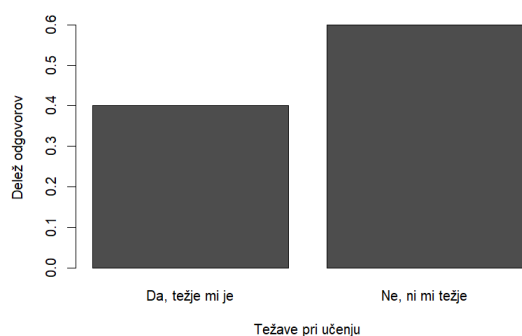
Učenci so svoje odgovore utemeljili z izjavami: »Sploh ne vejo, da jo imam in se tudi ne počutijo več ali manj vredni zaradi tega, ker nimajo odločbe.«



**Slika 5:** Delež posameznih odgovorov učencev z odločbo na vprašanje o tem, ali imajo sošolci in sošolke v času pouka na daljavo drugačno mnenje o njihovih prilagoditvah ( $n = 5$ ).

*Ali ti je v času pouka na daljavo težje pri učenju? Kaj pogrešaš?*

Učenci so svoje odgovore utemeljili z izjavami: »Zelo dobro sem speljala to šolanje na daljavo.« in »Res, da vzame več časa, ampak ni težko.«



**Slika 6:** Delež posameznih odgovorov učencev z odločbo na vprašanje če jim je bilo v času pouka na daljavo težje pri učenju (n = 5).

## Odgovori učiteljev

*Ali vam je bilo v času pouka na daljavo delo z učenci z odločbo težje/lažje?*

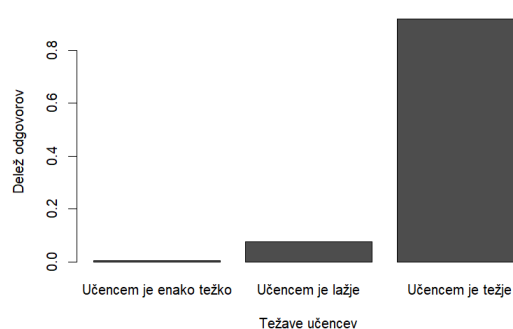
Učitelji so svoje odgovore utemeljili z izjavami: »Ni bilo vedno nedvoumno, kaj učenci delajo, ali razumejo snov in navodila ...«, »Z njimi so delali specialni pedagogi, učitelji smo jim ustrezno prilagodili obseg vsebin.«; »Več je bilo potrebne razlage in usmeritev.« (odgovor se je večkrat ponovil); »Ker ni neposrednega stika, je delo težje.« (odgovor se je večkrat ponovil); »Učenci so bili manj motivirani, dosti časa se je porabilo za vzpodbujanje, delo in rezultat ni bil primerljiv z delom v šoli.«



**Slika 7:** Delež posameznih odgovorov učiteljev na vprašanje ali jim je bilo v času pouka na daljavo delo z učenci z odločbo težje ali lažje (n = 24).

*Ali se vam zdi, da je učencem z odločbo v času pouka na daljavo težje pri učenju?*

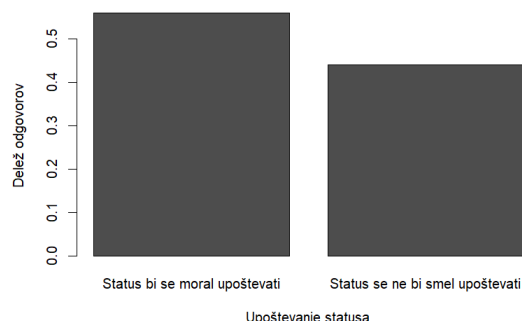
Učitelji so svoje odgovore utemeljili z izjavami: »Rabijo več pomoči, usmerjanja, motiviranja.«; »Ker imajo še dodatne težave.«; »Prepuščeni so sami sebi.«; »Oseben stik z učencem je najpomembnejši, ker dobiš povratno informacijo takoj.« (odgovor se je večkrat ponovil); »Težje si organizirajo čas in delo, težje razumejo navodila, se znajdejo med kopicami nalog.«; »Je manj možnosti za individualno dodatno razlago.«



**Slika 8:** Delež posameznih odgovorov učiteljev na vprašanje ali se jim zdi, da je učencem z odločbo v času pouka na daljavo težje pri učenju (n = 25).

*Ali se vam zdi, da se v času pouka na daljavo ne bi smelo upoštevati statusa? Zakaj tako mislite?*

Učitelji so svoje odgovore utemeljili z izjavami: »Ker se učenci niso ukvarjali z dejavnostmi.« (odgovor se je večkrat ponovil); »Ker ga ni mogoče uresničiti.«; »Tudi treningi so potekali na daljavo.«; »Ker je tako šolanje še bolj zahtevno.«; »Saj je enako kot pri pouku.« (odgovor se je večkrat ponovil); »Status otroka s posebnimi potrebami se upošteva v vsakem primeru, saj na daljavo njegove težave ne izginejo, status športnika pa se v primeru, da otrok ne trenira, seveda ne upošteva, saj ni več razlogov za to.« (odgovor se je večkrat ponovil).



**Slika 9:** Delež posameznih odgovorov učiteljev na vprašanje ali se jim zdi, da se v času pouka na daljavo ne bi smelo upoštevati statusa (n = 25).

## RAZPRAVA

Z raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšen odnos imajo učitelji do učencev z obema oblikama prilagoditev pouka (odločbo o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami ter statusom športnika ali umetnika) in če se je odnos sošolcev in učiteljev do učencev s prilagoditvami med epidemijo kaj spremenil.

### ODNOS UČITELJEV DO UČENCEV S STATUSOM

Naši rezultati kažejo strinjanje učiteljev s trditvijo, da imajo učenci status in da ti učenci potrebujejo prilagoditve, hkrati pa verjamejo, da bi bili v šoli uspešni tudi brez njih in menijo, da ti učenci zmorejo toliko kot ostali učenci. V eni preteklih raziskav so bili, za razliko od naših, učitelji mnenja, da v osnovni šoli učenci statusa športnika še ne potrebujejo, saj naj bi ta po njihovem spodbujal kampanjsko učenje (4), podobno pa so menili, da bi bili tudi brez statusa uspešni.

Učitelji niso izrazili strinjanja s stališčem, da se jim učenci s statusom smilijo, ker bi bili preveč obremenjeni. Ne strinjajo se tudi s tem, da učenec glede na njihovo slabo sodelovanje pri pouku status ne pomaga. Predvidevamo, da so mnenja, da ti učenci pri pouku dobro sodelujejo, ali pa da jim kljub slabemu sodelovanju status pomaga. Iz stališč učiteljev, sodelujočih v raziskavi, lahko rečemo, da njihov odnos do učencev s statusom ni nevtralen. Zdi se nam celo pozitiven in iz ugotovitev lahko rečemo, da učitelji, ki so sodelovali v raziskavi, nimajo negativnih predsodkov in/ali stereotipov do učencev s statusom. V raziskavi o učencih s statusom perspektivnega in vrhunskega športnika so v preteklosti ugotovili, da jih učitelji občasno obravnavajo drugače kot preostale učence, vendar se v podrobnosti te ugotovitve niso poglobili (3).

### ODNOS UČITELJEV DO UČENCEV Z ODLOČBO

Rezultati kažejo, da se učitelji strinjajo, da imajo učenci z odločbo prilagojen pouk in da menijo, da ti učenci potrebujejo prilagoditve. Ne mislijo pa, da jim glede na njihovo slabo sodelovanje pri pouku odločba ne pomaga. Predvidevamo, da so mnenja, da ti učenci pri pouku dobro sodelujejo, ali pa da jim ob slabem sodelovanju odločba kljub

temu pomaga. Iz teh treh trditev lahko sklepamo na pozitiven odnos sodelujočih učiteljev v raziskavi do učencev z odločbo. Naslednji dve trditvi pa se nagibata k negativnemu odnosu, saj učitelji niso mnenja, da bi bili učenci z odločbo v šoli uspešni tudi brez nje in se strinjajo s tem, da ti učenci ne zmorejo toliko kot povprečen učenec, kar je negativen predsodek in lahko vpliva na počutje in učni uspeh teh učencev. Hkrati pa lahko potrjuje, da jim je odločba res dodeljena zaradi njihovih primanjkljajev, brez katerih bi šolanje težje zmogli. Glede na to, da so mnenja, da ti učenci ne zmorejo toliko, kot povprečen učenec, je presenetljivo, da se ne strinjajo s trditvijo, da se jim ti učenci smilijo. Slovar slovenskega knjižnega jezika navaja definicijo pojma *smiliti se* kot »čutiti čustveno prizadetost, žalost ob nesreči, trpljenju koga« (9). Pričakovali bi, da se učiteljem učenec, za katerega mislijo, da ne zmore toliko, kot povprečen učenec, smili, hkrati pa ima v vsakodnevni uporabi lahko ta izraz negativen predznak.

Iz odgovorov učiteljev, sodelujočih v raziskavi, lahko zaključimo, da njihov odnos do učencev z odločbo ni nevtralen, temveč pozitiven.

### RAZLIKA MED ODNOSOM UČITELJEV DO UČENCEV S STATUSOM IN UČENCEV Z ODLOČBO

Rezultati kažejo, da se učitelji strinjajo, da učenci s statusom potrebujejo prilagoditve, še bolj pa se strinjajo s tem, da prilagoditve potrebujejo učenci z odločbo. Menijo, da bi bili učenci s statusom v šoli uspešni tudi brez prilagoditev in da ti učenci zmorejo toliko kot povprečen učenec. Niso pa enakega mnenja za učence z odločbo. Menijo, da ti v šoli ne bi bili uspešni brez prilagoditev in da ne zmorejo toliko kot povprečen učenec. Kot smo že omenili, se lahko otroke s posebnimi potrebami včasih nehote obravnava kot manj sposobne. Iz zgornjih trditev je razvidno, da jih tako obravnavajo tudi nekateri učitelji, medtem ko učence s statusom obravnavajo enako kot ostale otroke. Seveda pa rezultati lahko kažejo tudi na to, da se učitelji zavedajo primanjkljajev, zaradi katerih učenci odločbo potrebujejo.

Zaradi statistično značilnih razlik pri primerjavi teh trditev lahko rečemo, da odnos učiteljev do

učencev s prilagoditvami pouka ni nevtralen, da se razlikuje glede na to, ali ima učenec status ali odločbo. Glede na to, da gre za statistično značilne razlike pri trditvah, ki se tičejo sposobnosti učencev za šolsko delo, lahko rezultate interpretiramo kot pozitiven ali negativen odnos, lahko pa tudi kot nevtralno opažanje učiteljev, saj imajo učenci odločbo dodeljeno zato, ker jim različni primanjkljaji onemogočajo, da bi bili uspešni v šoli (2). Zanimivo pa njihovi vrstniki poročajo o odnosu, ki je do sošolcev z obema vrstama prilagoditev pozitiven, vendar je bolj pozitiven do učencev z odločbo kot tistih s statusom (11). V raziskavi o učencih s statusom nadarjenih Juriševičeva opisuje, da je odnos drugih učencev do njih pozitiven, a se v njeni raziskavi pokažejo tudi elementi ljubosumja pri tistih učencih, ki tega statusa nimajo, saj si prvi lahko ocenjevanja prilagajajo drugače kot večina (5). Podobno se je pokazalo v nekaterih opisnih odgovorih v naši raziskavi, v odgovorih, ki so jih ocenjevali na lestvici pa se je pokazalo, da v povprečju sošolcem s statusom ne zavidajo, še manj pa zavidajo tistim z odločbo (11). Nasprotno pa učenci večinoma podpirajo in razumejo, da imajo nekateri njihovi sošolci odločbo o usmerjanju (11). Tako bi bolj pozitiven odnos sošolcev do tistih z odločbo, kot do tistih s statusom lahko razložili z dobro informiranostjo o konkretnih primanjkljajih njihovih sošolcev z odločbami ali celo s tem, da sami dejansko opažajo, kakšne ovire tem učencem odločba pomaga premagovati (8).

## **ODNOS V ČASU ŠOLANJA NA DALJAVO MED PANDEMIJO COVID-19**

Zanimivo nam je bilo ugotoviti, da vsi učenci s statusom menijo, da njihov položaj v času šolanja na daljavo ni bil spremenjen kljub temu, da se je manj kot polovici učiteljev zdelo, da se v času šolanja na daljavo ne bi smelo upoštevati statusa. Nekateri so to menili zato, »ker se učenci niso ukvarjali z obveznostmi« in »ker ga ni mogoče uresničiti«.

Rezultati kažejo tudi, da le tri petine učencev z odločbo poroča, da so v času šolanja na daljavo dobivali enako pomoč pri učenju nove snovi, dve petini pa ne. Prav tako se trem petinam učencev z odločbo učenje ni zdelo težje, medtem ko sta

dve petini učencev z odločbo menili, da jim je bilo pri učenju težje. Ob tem so bili skoraj vsi učitelji mnenja, da je bilo učencem z odločbo težje pri učenju v času šolanja na daljavo. Iz tega lahko sklepamo, da so se učitelji zavedali situacije učencev z odločbo. Veliki večini učiteljev je bilo delo na daljavo z učenci z odločbo težje. S tem tudi naši rezultati potrjujejo opozorila UNESCO, po katerih naj bi mlade s posebnimi potrebami zaprtje šol zaradi epidemije COVID-19 še posebej prizadelo (11).

## **SLABOSTI PREDSTAVLJENE RAZISKAVE**

Prva slabost naše raziskave je relativno majhen vzorec zajetih učencev in še manjši vzorec učiteljev. Zaradi tega lahko rečemo, da rezultati odražajo samo stališča učencev in učiteljev treh osnovnih šol iz Ljubljane, za posplošitev ugotovitev na vso Slovenijo bi moral biti vzorec večji in zajeti bi moral šole z vseh koncev Slovenije.

Druga slabost je uporaba samoocenjevalnega vprašalnika, ki smo ga sestavili sami in ni bil prej še nikoli uporabljen. Ob analizi rezultatov se je pokazalo, da nekaterih trditve ne moremo ocenjevati enoznačno, saj bi lahko kazale na negativen ali tudi pozitiven odnos (na primer: »Učenci z odločbo/statusom se mi smilijo«), nekatere trditve pa so vsebovale po več kot eno trditve (na primer: »Glede na njihovo slabo sodelovanje v šoli jim status/odločba sploh ne pomaga.«). Kljub temu menimo, da nam je v splošnem uspelo oceniti primerjavo odnosa do učencev z različnimi prilagoditvami tudi s temi vprašanji. Ob uporabi samoocenjevalnega vprašalnika na daljavo tudi ni bilo možnosti dodatne razlage, kadar je bilo vprašanje nejasno. Protokol raziskave je namreč spremenila epidemija COVID-19, ki je bila razglašena tik pred načrtovanim pričetkom anketiranja. Onemogočila je, da bi nalogo učencem in učiteljem predstavili v živo in bili prisotni ob tem, ko bi učenci izpolnjevali vprašalnike. Mislimo, da bi preiskovanci tako bolj razumeli namen raziskave in bi ob izpolnjevanju vprašalnika v šoli tudi sodelovali v večjem številu.

## **PREDLOGI ZA NADALJNJE DELO**

Pričujoče ugotovitve bi bilo potrebno preveriti na večjem vzorcu in v pripravljenem vprašalniku popraviti nekatere trditve. Glede na to, da so ne-

kateri učenci poročali, da ne poznajo, kaj pomenijo in zakaj imajo prilagoditve učenci z odločbo, bi bilo potrebno poznavanje usmerjanja učencev s posebnimi potrebami med njihovimi sošolci bolj podrobno raziskati. V primeru, da se pokaže, da je to res pomanjkljivo, bi bilo koristno o razlogih za prilagoditve njihove sošolce poučiti. Raziskave namreč kažejo, da se odnos do učencev s posebnimi potrebami izboljša, če njihovi vrstniki vedo, na kakšen način so ovirani (8).

## **ZAKLJUČEK**

Naša raziskava je pokazala, da je podobno kot odnos učencev, tudi odnos učiteljev do učencev s statusom in učencev z odločbo pozitiven a se razlikuje glede na to, katero obliko prilagoditev imajo. Prav tako večina učiteljev meni, da se v času pouka na daljavo statusa ne bi smelo upoštevati. Učenci z odločbo menijo, da jim je bilo učenje v času pouka na daljavo težje. Prav tako se je učiteljem v tem času delo z učenci z odločbo zdelo bolj težavno. V prihodnje bi bilo potrebno vprašalnik predelati in raziskavo ponoviti na večjem vzorcu anketirancev, če bi želeli ugotovitve splošiti.

## **IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV**

Nihče od avtorjev nima navzkrižja interesov.

## LITERATURA

1. Zakon o osnovni šoli (ZOsn) (Uradni list RS, št. 81/06 - uradno prečiščeno besedilo, 102/07, 107/10, 87/11, 40/12 - ZUJF, 63/13 in 46/16 - ZOFVI-K) [Citirano 23. marec 2023]. Dostopno na: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO448>.
2. Zakon o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami (ZUOPP-1) (Uradni list RS, št. 58/11, 40/12 - ZUJF, 90/12, 41/17 - ZOPOPP in 200/20 - ZOOMTVI) [Citirano 23. marec 2023]. Dostopno na: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO5896>.
3. Sinožič J, Kralj K, Potočnik T, Voršič L. Učenci s statusom športnika [Raziskovalna naloga]. Celje; 2010.
4. Zupanc J, Žohar Ž, Kmecl M. Status perspektivnega ali vrhunškega športnika: Ali te poznam? [Raziskovalna naloga]. Mestna občina Celje: Mladi za Celje. Celje; 2016.
5. Juriševič M. Nadarjeni učenci v slovenski šoli [Znanstvena monografija]. Ljubljana: Pedagoška fakulteta; 2012. [Citirano 23. 3. 2023]. Dostopno na: <http://pefprints.pef.uni-lj.si/1182/>.
6. Novljan E, Jelenc D, Jerman J. Stališča osnovnošolcev do vrstnikov s težavami pri učenju. Defectologica Slovenica. 1998;6(1):7-21.
7. Lisec D. Odnos osnovnošolcev do vključevanja otrok s posebnimi potrebami v redno osnovno šolo (v OŠ Savo Kladič Sevnica) [Diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za šport; 2007. [Citirano 23. 3. 2023]. Dostopno na: <https://www.fsp.uni-lj.si/COBISS/Diplome/Diploma22051430LisecDanilo.pdf>.
8. Frederickson N. Bullying or befriending? Children's responses to classmates with special needs. British Journal of Special Education. 2010;37(1):4-12. doi:10.1111/j.1467-8578.2009.00452.x
9. Spletni slovar slovenskega knjižnega jezika. [Citirano 23. 3. 2023]. Dostopno na: <https://fran.si/iskanje?FilteredDictionaryIds=130&View=1&Query=smiliti+se>
10. Drobnič P, Steiner L. Odnos učencev do sošolcev s prilagoditvami v osnovni šoli. Didakta. 2021;31(215):53-58.
11. UNESCO (2021). COVID impact on education. Education: From disruption to recovery. [Citirano 23. 3. 2023]. Dostopno na: <https://www.unesco.org/en/covid-19/education-response>.

# ***Breksipirazol: selektivni modulator dopaminske in serotoninske aktivnosti***

---

**Kristijan Sirnik, dr. med., spec. psih., dipl. fil. (UN) in dipl. lit. komp. (UN)**  
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

e-naslov: [kristijan.sirnik@psih-klinika.si](mailto:kristijan.sirnik@psih-klinika.si)



## POVZETEK

Breksipirazol sodi v skupino zdravil s selektivno aktivacijo dopaminskega in serotoninskega sistema. Farmakodinamski profil učinkovanja z delno agonističnim delovanjem na D2 in 5HT1A receptorje ter antagonističnim delovanjem na 5HT2A receptorje lahko pojasni njegovo učinkovitost pri zdravljenju pozitivnih in negativnih psihotičnih simptomov shizofrenije ob sočasni nizki pojavnosti neželenih učinkov. Na omenjene tri receptorje se veže s podobno visoko afiniteto, kar je unikatna lastnost med obstoječimi antipsihotiki, zaradi česar predstavlja dobro izbiro za zdravljenje shizofrenije z monoterapijo. Je edini delni agonist dopaminskih receptorjev, ki ima nevtralni profil delovanja z ozirom na aktivirajoče in sedirajoče neželene učinke. Za zdravljenje shizofrenije pri odraslih se uporabljajo odmerki od 2 do 4 mg dnevno, pri čemer višji odmerki dejansko dokazano pomembneje omilijo pozitivne in negativne simptome shizofrenije.

**Glavne besede:** Dopaminska stabilizacija, serotoninska modulacija, antipsihotično delovanje, odmerka odvisna učinkovitost.

## ZGODOVINA RAZVOJA ZDRAVIL Z ANTIPSIHOTIČNIM DELOVANJEM

Skupino antipsihotikov tvorijo raznolika zdravila, katerih skupna lastnost je ta, da blagodejno vplivajo na duševno stanje oseb s psihotično motnjo. Obstajajo raznolike razdelitve antipsihotikov, ki so vse do neke mere dogovorne.

Do devetdesetih let prejšnjega stoletja so antipsihotike delili glede na njihovo kemično strukturo (na primer na fenotiazine, butirofenone, tioksantene in druge) oziroma glede na njihovo afiniteto do vezave na dopaminergične D2 receptorje, imenovano tudi potentnost. Potentnost se odraža v tem, kako visoki odmerki zdravila so potrebni, da dosežemo klinično pomemben učinek. Visokopotentni antipsihotiki imajo večjo verjetnost za pojav ekstrapiramidnih stranskih učinkov (EPS) in so manj sedativni od nizkopotentnih antipsihotikov, saj imajo slednji močnejše delovanje na histaminske (H1) in muskarinske (M1) receptorje, kar zmanjšuje pojavnost EPS, povečuje sedacijo, konstipacijo ter verjetnost kardiovaskularnih zapletov (1).

Od devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko je na tržišče vstopil risperidon (in ko se je v ZDA pričelo uporabljati klopazin), najpogosteje ločujemo med antipsihotiki prve generacije (imenovani tudi klasični antipsihotiki) in antipsihotiki druge generacije (imenovani tudi atipični antipsihotiki) (2). Antipsihotiki druge generacije pomembno delujejo tudi na serotoninske 5HT<sub>2A</sub> receptorje (3), zato jih nekateri imenujejo izključno po njihovem farmakodinamskem delovanju kar 5HT<sub>2A</sub> antagonisti/D2 antagonisti z antipsihotičnimi lastnostmi (4). Preko antagonizma 5HT<sub>2A</sub> receptorjev se razlaga predvsem nižja verjetnost pojava EPS, prav slednje pa je po mnenju nekaterih najpomembnejša ločnica med prvo in drugo generacijo antipsihotikov (5).

Desetletje kasneje je na tržišče prišel prvi delni dopaminski (D2) agonist/antagonist aripiprazol (ki je v ZDA na voljo za zdravljenje shizofrenije od 2002, v Evropi pa od leta 2004), leta 2015 pa sta se mu pridružila še kariprazin in brekspiprazol.

## MEHANIZEM DELOVANJA BREKSPIPRAZOLA

Aripiprazol, brekspiprazol in kariprazin delujejo

parcialno agonistično/antagonistično na D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> in 5HT<sub>1A</sub> receptorje, antagonistično pa na 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>7</sub> receptorje ter v manjši meri na M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, alfa-1 receptorje. Zaradi farmakodinamsko revolucionarnega delovanja na D<sub>2</sub> receptorje nekateri avtorji zdravila s tovrstnim delovanjem poimenujejo parcialni agonisti dopaminski receptorjev (angl. *dopamine receptor partial agonists* ali DRPAs) (6), antipsihotiki tretje generacije (angl. *third-generation antipsychotics* ali TGA) (7,8) ali pa modulatorji serotoninske in dopaminske aktivnosti (angl. *serotonin-dopamine activity modulators* ali SDAM) (9).

Kljub sorodnemu farmakodinamskemu profilu delovanja, pa so med njimi pomembne razlike. Unikatnost in prednost brekspiprazola je v tem, da se približno enako močno veže (in posledično podobno učinkovito deluje) na glavne receptorje, ki jih trenutno povezujemo z antipsihotičnim delovanjem, torej D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2A</sub> in 5HT<sub>1A</sub> receptorje, v podobni meri pa deluje še na alfa-2 receptorje, ki jih povezujemo z antidepresivnim delovanjem. Iz tega sklepamo, da brekspiprazol tako inhibira kot stimulira dopaminsko aktivnost v večji meri kot aripiprazol ali kariprazin (10), zaradi česar predstavlja zelo dobro izbiro za zdravljenje shizofrenije z monoterapijo; prav monoterapija pa predstavlja zlati standard farmakoterapevtske obravnave bolnikov s shizofrenijo (5).

Brekspiprazol, ki deluje kot delni agonist/antagonist na D<sub>2</sub> receptorjih, lahko tako stimulira kot inhibira sproščanje dopamina, za kar različni avtorji uporabljajo besedne zveze kot dopaminska stabilizacija (angl. *dopamine stabilisation*) ali Goldilocks efekt oziroma princip (11).<sup>1</sup> Ta vmesna ravno pravšnja dopaminergična aktivnost naj bi predstavljala zlato sredino med učinkovitostjo (zmanjšanje pretirane količine dopamina ob psihози v mezolimbični poti) in stranskimi učinki (manko dopamina v drugih dopaminergičnih poteh). Manko dopamina v *nigrostriatni poti* privede do EPS; manko dopamina v *tuberoinfundibularni poti* vodi v hiperprolaktinemijo; manko dopamina v *mezokortikalni poti* ima za posledico sekundarne negativne psihotične simptome (an-

<sup>1</sup> Goldilocks efekt oziroma princip je poimenovanje, osnovano na zgodbi Zlatolaska in trije medvedi (*Goldilocks and the Three Bears*), kjer deklica Zlatolaska poskusi tri skodelice kaše, najljubša pa ji je tista, ki je ravno prav vroča (torej ne prevroča in ne premrzla).

hedonija, abulija, asocialnost, kognitivne motnje, nerazgibano čustvovanje) (11); manko dopamina v *mezolimbicni poti nagrajevanja* (ncl. *accumbens*) pa lahko privede do iskanja občutka nagrade z zlorabo psihoaktivnih snovi (12). A vsi delni agonisti ne stimulirajo/inhibirajo dopamina v isti meri - brekspiprazol ima v primerjavi z aripiprazolom bolj antagonistično delovanje na D2 receptorje (ima torej manj intrinzične aktivnosti) (13).

Vsi 5HT2A receptorji so *ekscitatorni* in locirani postsinaptično. Antagonistično delovanje na 5HT2A receptorje izboljšuje antipsihotično učinkovitost (zmanjšuje pozitivne in negativne simptome shizofrenije) in zmanjšuje neželene učinke D2 antagonizma (manjša verjetnost pojava EPS, hiperprolaktinemije in sekundarnih negativnih simptomov) (4,14).

5HT2A receptorji na descendentnih glutamatergičnih piramidnih nevronih *neposredno* oživčujejo *mezolimbicne* dopaminergične nevrone, ki projicirajo v emocionalni striatum, kjer hiperdopaminergično stanje vodi v pozitivne simptome psihoze. Medtem kot D2 antagonisti zavirajo sproščanje dopamina v emocionalnem striatumu, pa 5HT2A antagonisti zavirajo sproščanje glutamata iz descendentnih nevronov, kar prav tako vodi v zmanjšanje sproščanja dopamina v emocionalnem striatumu. Posledično naj bi v teoriji zdravila, ki delujejo kot 5HT2A antagonisti, potrebovala manjšo D2 antagonistično delovanje za doseg antipsihotičnega učinka (4), čeprav pri primerjavi učinka na pozitivne simptome ni bilo zaznani pomembnih razlik med antipsihotiki prve in druge generacije (14).

5HT2A receptorji na descendentnih glutamatergičnih piramidnih nevronih *posredno* oživčujejo *nigrostriatne* in *mezokortikalne* dopaminergične nevrone preko GABA internevrone. D2 antagonisti zavirajo sproščanje dopamina v nigrostriatni in mezokortikalni poti, kar privede do hipodopaminergičnega stanja ter pojava EPS in sekundarnih negativnih psihotičnih simptomov. 5HT2A antagonisti pa posredno (preko zaviranja sproščanja glutamata, kar zavre delovanje GABA internevrone) dezinhbirajo sproščanje dopamina in povečajo njegov nivo v motoričnem striatumu in prefrontalnem korteksu, zaradi česar opažamo manjšo pojavnost EPS in manj negativnih psihotičnih simptomov (4,14).

5HT2A receptorji so locirani tudi v *hipofizi*, kjer imajo recipročne lastnosti glede na D2 receptorje; ob aktivaciji D2 receptorjev pride do zaviranja sproščanja prolaktina, medtem ko ob aktivaciji 5HT2A receptorjev pride do sproščanja prolaktina. Če torej blokiramo le D2 receptorje, to vodi v hiperprolaktinemijo, če pa ob tem blokiramo tudi 5HT2A receptorje, pa ima v teoriji to stabilizacijski učinek na nivo prolaktina (4), vendar podatki za risperidon in paliperidon (ki imata močno delovanje na 5HT2A receptorje) tega ne potrjujejo (5).

5HT1A receptorji so *inhibitorni* in locirani tudi na glutamatergičnih piramidnih nevronih (kjer se nahajajo tudi 5HT2A receptorji). Parcialno agonistično delovanje na 5HT1A receptorje, tako kot antagonistično delovanje na 5HT2A receptorje, privede do dezinhbicije sproščanja dopamina v nigrostriatni in mezokortikalni poti, s čimer se dodatno zmanjša pojav EPS ter omili morebitne negativne psihotične simptome ter zelo verjetno omili depresivne simptome. Trenutno ni jasnih dokazov, da bi parcialni agonizem na 5HT1A receptorjih v mezolimbicni poti lahko omilil pozitivne psihotične simptome (4).

Za antidepresivno delovanje brekspiprazola pa so pomembni (poleg delovanja na 5HT2A in 5HT1A receptorje) tudi učinki na 5HT2C, 5HT7 in alfa-2C receptorje (13). Posebej pomembno se zdi njegovo antagonistično delovanje na alfa-2 receptorje, ki ga poznamo tudi pri antidepresivu mirtazapinu (15). Alfa-2 receptorji so lahko locirani na noradrenalinskem nevronu (kot avtoreceptorji) ali na serotoninem nevronu (kot heteroreceptorji), pri čemer naj bi brekspiprazol učinkoval predvsem na slednje (16). Antagonistično delovanje na alfa-2 receptorje privede do povečanega sproščanja serotonina in noradrenalina v prefrontalnem korteksu (4).

## URADNE INDIKACIJE IN ODMERJANJE

Brekspiprazol je v Sloveniji (in Evropi) je uradno odobren za zdravljenje shizofrenije pri odraslih. V ZDA je indiciran tudi za zdravljenje shizofrenije pri pediatričnih bolnikih, starih 13 let in več, kot dodatna terapija ob antidepresivu za zdravljenje velike depresivne motnje pri odraslih ter za zdravljenje agitacije, povezane z demenco zaradi Alzheimerjeve bolezni. V primeru, da bi se v Sloveniji

odločili za uporabo brekspiprazola v primeru, ko ne gre za zdravljenje shizofrenije pri odraslih, gre za nenamensko uporabo (angl. *off-label use*).

Pri zdravljenju shizofrenije pri odraslih proizvajalec priporoča, da sledite naslednji titraciji odmerka:

- 1 mg na dan od 1. do 4. dne;
- 2 mg na dan 5. do 7. dan;
- 4 mg na dan 8. dan (če je potrebno)-

Brekspiprazol se lahko jemlje neodvisno od hrane, na njegovo biološko uporabnost ne vpliva niti inhibitor protonske črpalke omeprazol. Koncentracije brekspiprazola v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v od 10 do 12 dneh. Pri daljši uporabi je razpolovna doba 91h, zato posamezni izpuščeni odmerki verjetno ne bi povzročili akutnega poslabšanja (17). Posebno velja poudariti *od odmerka odvisno učinkovitost*, torej da so višji odmerki brekspiprazola bolj učinkoviti pri zdravljenju pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije (18). V študijah se je kot najučinkovitejši izkazal prav najvišji dovoljen odmerek, to je 4 mg dnevno (19). Pri ženskah je izpostavljenost zdravilu (angl. *area under curve*, AUC) večja za 25 % kot pri moških (20), kar bi lahko pomenilo, da bi pri višjih odmerkih lahko zaznali več neželenih učinkov, ob pojavu katerih bi bilo smiselno nekoliko znižati odmerek (na primer iz 4 mg na 3 mg dnevno). Brekspiprazol je učinkovito zdravilo pri preprečevanju relapsov, saj v obdobju enega leta zmanjša verjetnost relapsa za 71 % (19).

## PRENOSLJIVOST IN NEŽELENI UČINKI

Brekspiprazol velja za dobro prenosljivo zdravilo z nevtralnimi profilom neželenih učinkov z ozirom na aktivacijo oziroma sedacijo, kar pomeni, da se omenjena učinka pojavljata relativno redko (21). Najpogostejši neželeni učinki so nespečnost, povečanje telesne teže, glavobol, agitacija, akatizija in zaspanost. V kratkoročnih študijah z brekspiprazolom do 4 mg ni bilo neželenih učinkov s pogostostjo  $\geq 5\%$  in dvakrat večjo kot pri placebu. Na splošno je bila pogostost akatizije na nizka (5,8 % v primerjavi s 4,5 % pri placebu) in se je povečevala pri odmerkih nad 4 mg (19). O sedativnih neželenih učinkih je poročalo do 2,6 % bolnikov (22). Ekstrapiramidni stranski učinki so se v dolgoročnih študijah pojavili v blagi do

zmerni obliki pri manj kot 10 % bolnikov (22). Blokiranje receptorjev 5HT<sub>2A</sub> in alfa-1B ali stimuliranje receptorjev 5HT<sub>1A</sub> je lahko povezano z zmanjšanjem EPS, verjetno zaradi povečanega sproščanja dopamina v motoričnem striatumu, zaradi česar bi brekspiprazol lahko bil najboljše prenosljiv antipsihotik tretje generacije z najmanj ekstrapiramidnimi neželenimi učinki (13).

V primerjavi aripiprazolom in kariprazinom pa brekspiprazol bolj poveča apetit in telesno težo, a je to povečanje še vedno manjše kot pri drugih antipsihotikih, denimo olanzapinu (10,19,23,24). V študijah pri bolnikih s shizofrenijo je v stabilizacijski fazi teža povprečno porasla za 0.8 kg, ob tem je 11.3 % udeležencev izkusilo klinično relevantno povečanje teže (to je  $\geq 7\%$  povečanje teže). V vzdrževalni fazi se je teža povprečno znižala za 0.3 kg, klinično relevantno povečanje telesne teže je vztrajalo pri 5.2 % udeležencev (19). Pojavljanje sedacije in povečanja telesne teže pri brekspiprazolu povezujemo predvsem z njegovim delovanjem na M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> in alfa-1 receptorje. Delovanje na omenjene receptorje je relativno šibko, zato naj bi posledično bilo tudi neželenih učinkov relativno malo.

Do zdaj ni bilo opisanih primerov pomembnega podaljšanja QT intervala pri bolnikih, zdravljenih z brekspiprazolom (19,25).

## ZAKLJUČEK

Brekspiprazol sodi v skupino delnih dopaminskih agonistov/antagonistov s pomembnim vplivom na modulacijo serotoninske aktivnosti. Je učinkovito zdravilo za obvladovanje pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije tako v akutni fazi kot v fazi vzdrževalnega zdravljenja. Ker ima približno enako veliko afiniteto za vezavo na D<sub>2</sub>, 5HT<sub>1A</sub> in 5HT<sub>2A</sub> receptorje, je dobra izbira za zdravljenje shizofrenije z monoterapijo, kar naj bi glede na obstoječe smernice predstavljajo enega od pomembnih ciljev pri obravnavi te duševne motnje. Ima nevtralen profil delovanja z ozirom na aktivacijo oziroma sedacijo in je dobro prenosljiv z relativno majhnim bremenom neželenih učinkov. Njegova učinkovitost je odvisna od odmerka, kar pomeni, da je najvišji dovoljeni odmerek brekspiprazola, torej 4 mg dnevno, dokazano učinkovitejši pri obvladovanju pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije.

## IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtor izjavlja, da je priprava članka finančno podprla družba Lundbeck, ne da bi pri tem kakorkoli posegla v njegovo integriteto, strokovnost in neodvisnost.

## VIRI

1. Ayano G. First Generation Antipsychotics: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Side Effects: A Review. *Res Rev J Chem.* 2016;5:53-63.
2. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry.* 1999;40(6):407-14.
3. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pK<sub>i</sub> values. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Oct;251(1):238-46.
4. Stahl SM, Grady MM, Muntner N. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.* Fifth edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press Cambridge, United Kingdom; 2021.
5. Taylor D, Barnes TRE, Young A. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry.* 14th edition. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell Hoboken, NJ; 2021. (Maudsley guidelines series).
6. Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? *Front Psychiatry [Internet].* 2022 [cited 2023 Dec 29];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.781946>
7. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010;16(5):488-501.
8. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? *Front Psychiatry.* 2022 Nov 29;13:1069432.
9. Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Aug;19(8):981-98.
10. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2017 Jan;7(1):29-41.
11. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry.* 2001 Nov;62(11):841-2.
12. Moreira FA, Dalley JW. Dopamine receptor partial agonists and addiction. *Eur J Pharmacol.* 2015 Apr 5;752:112-5.
13. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* 2016 Feb;21(1):1-6.
14. Romeo B, Willaime L, Rari E, Benyamina A, Martelli C. Efficacy of 5-HT<sub>2A</sub> antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2023 Mar 1;321:115104.
15. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Acute and long-term actions of the antidepressant drug mirtazapine on central 5-HT neurotransmission: These results have been reported in part in two publications (Haddjeri et al., 1996, Haddjeri et al., 1997). 1. *J Affect Disord.* 1998 Dec 1;51(3):255-66.
16. Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P. Acute effects of brexpiprazole on serotonin, dopamine, and norepinephrine systems: an in vivo electrophysiologic characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Dec;351(3):585-95.
17. Ward K, Citrome L. Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Jan 15;15:247-57.
18. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 May;164(1-3):127-35.
19. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 Jan 1;20(1):11-21.
20. Rxulti (povzetek glavnih značilnosti zdravila). Lundbeck Pharma d.o.o. 2018.
21. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol.* 2017 Apr;37(2):138-47.
22. Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016 Jul 1;174(1):93-8.
23. Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, et al. Comparison of the Metabolic Characteristics of Newer Second Generation Antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Asenapine, Cariprazine, and Iloperidone With Olanzapine as a Comparator. *J Clin Psychopharmacol.* 2021 Feb 1;41(1):5-12.
24. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, Meehan SR, Weiss C. Changes in Metabolic Parameters and Body Weight in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Adjunctive Brexpiprazole: Pooled Analysis of Phase 3 Clinical Studies. *J Clin Psychiatry.* 2019 Oct 1;80(6):2120.
25. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Apr;6(8):147.

# MyPGx<sup>®</sup>

## Zdravljenje po meri bolnika

### Pregled **individualnega genetskega profila bolnika** in **prilagoditev zdravljenja**

Farmakogenetika predstavlja orodje za pregled **individualnega genetskega profila bolnika** in **prilagoditev vrste ter odmerka zdravil**. S tem povečuje možnost, da bo terapija uspešna, in zmanjšuje tveganje za pojav **nevarnih neželenih učinkov** ali **neučinkovito zdravljenje**.

### FARMAKO- GENETIKA

**Učinkovito zdravljenje**  
in **manj neželenih učinkov.**



#### Pri večini



ljudi so prisotne genetske razlike v encimih, ki sodelujejo pri aktivaciji, prenosu in izločanju zdravil.



Do **20 %** bolnikov, ki se zdravijo ambulantno, ima neželene učinke zdravil.



**Optimizacija izbire zdravila** na podlagi bolnikovega **genetskega zapisa**

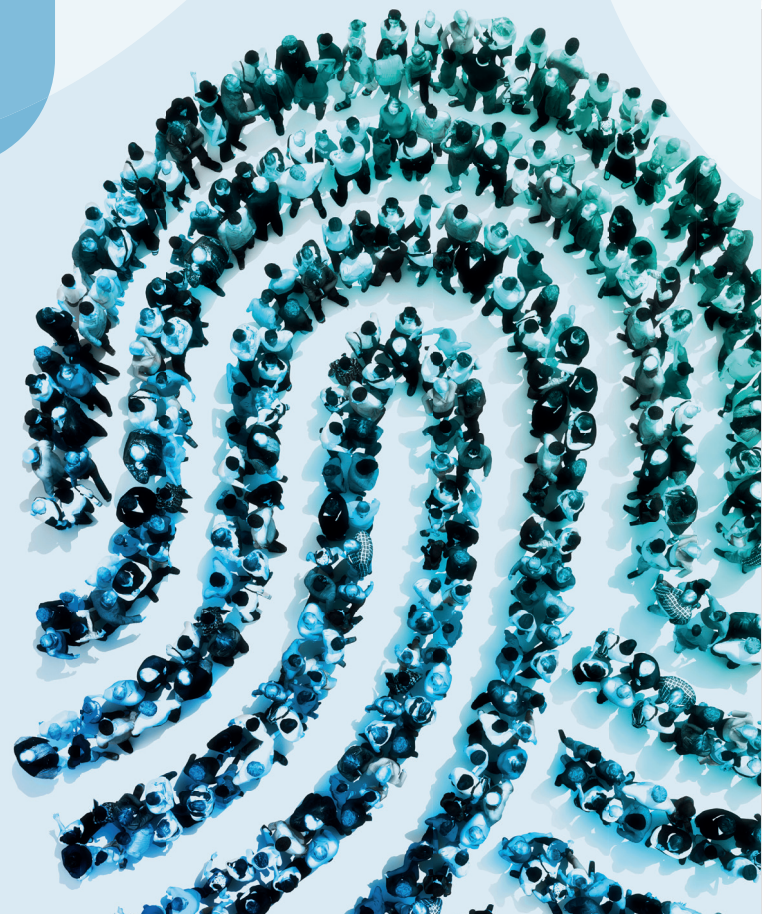


**Izogibanje resnim neželenim učinkom** zdravil in njihovemu škodljivemu medsebojnemu delovanju



Preprečevanje neprimerne izbire zdravil in **nadomestitev običajnega načrtovanja zdravljenja** na podlagi predhodnih poskusov in napak

**VEČ NA → SYNLAB.SI**





# REAGILA®



ZDRAVILO REAGILA  
SPREMENI ŽIVLJENJSKO  
ZGODOBO



SHIZOFRENIA  
SPREMENI ŽIVLJENJE

**Inovativen** antipsihotik za zdravljenje  
**vseh** simptomov shizofrenije

 **GEDEON RICHTER**

Datum priprave materiala: november 2023, KEDP/DAFADT

#### Skršjan povzetka glavnih značilnosti zdravila

**Zdravilo Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg trde kapsule**

**Sestava zdravila:** Reagila 1,5 mg trde kapsule: ena trda kapsula vsebuje 1,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida; Reagila 3 mg trde kapsule: ena trda kapsula vsebuje 3 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida. Pomožna snov z znanim učinkom: ena trda kapsula vsebuje 0,0003 mg barvila alurno rdeče AC (E 129); Reagila 4,5 mg trde kapsule: ena trda kapsula vsebuje 4,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida. Pomožna snov z znanim učinkom: ena trda kapsula vsebuje 0,0008 mg barvila alurno rdeče AC (E 129); Reagila 6 mg trde kapsule: ena trda kapsula vsebuje 6 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida. Pomožna snov z znanim učinkom: ena trda kapsula vsebuje 0,0096 mg barvila alurno rdeče AC (E 129). **Indikacije:** za zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: priporočen začetni odmerek kariprazina je 1,5 mg enkrat na dan. Nato se lahko odmerek po potrebi počasi povečuje v korakih po 1,5 mg do največjega odmerka 6 mg/dan. V skladu s klinično presjeto lažjega zdravnika je treba vzdrževati najmanjši učinkovit odmerek. **Prehod z drugih antipsihotikov na kariprazin:** razmisliti je treba o postopnem navzkrižnem titriranju, s postopnim ukinjanjem predhodnega zdravljenja ob uvedbi zdravljenja s kariprazinom. **Prehod na drug antipsihotik s kariprazina:** postopno navzkrižno titriranje ni potrebno, nov antipsihotik je treba uvesti v najmanjšem odmerku in prekiniti zdravljenje s kariprazinom. Koncentracije kariprazina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi se zmanjšajo za 50 % v ~1 tednu. **Izpušeni odmerek:** Če bolnik izpušči odmerek zdravila, mora izpušeni odmerek vzeti čim prej. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik izpušeni odmerek preskoči in vzame naslednji odmerek ob običajnem času. Ni priporočljivo vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpušeni odmerek. Posebne populacije: **Okvara ledvic:** pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCl, creatinine clearance)  $\geq 30$  ml/min in  $< 89$  ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Uporaba kariprazina se pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCl  $< 30$  ml/min) ne priporoča. **Okvara jeter:** pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Uporaba kariprazina se pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena od 10 do 15 po Child-Pughu) ne priporoča. **Starejši:** Odmerek je treba pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) izbrati bolj previdno. **Pediatrična populacija:** varnost in učinkovitost kariprazina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Način uporabe: peroralno, enkrat na dan ob istem času dneva s hrano ali brez nje. Med jemanjem kariprazina se je treba izogibati alkoholu. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4, sočasna uporaba močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Samomorilne misli in vedenje: možnost samomorilnosti spremlja psihične bolezni in o njej običajno poročajo ob uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja; potreben je natančen nadzor bolnikov z visokim tveganjem. Akatizija, nemir: sta pogosta neželena učinka antipsihotikov. Ker kariprazin povzroči akatizijo in nemir, ga je treba pri bolnikih, ki so nagnjeni k simptomom akatizije ali jih že kažejo, uporabljati previdno. Akatizija se razvije zgodaj med zdravljenjem, zato je pomembno natančno spremljanje v prvi fazi zdravljenja. Preprečevanje vključuje počasno povečevanje odmerka; ukrepi zdravljenja vključujejo blago zmanjšanje odmerka kariprazina ali uvedbo zdravila proti EPS. Tardivna diskinezija: Če se znaki in simptomi tardivne diskinezije pojavijo pri bolnikih, zdravljenih s kariprazinom, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe. Parkinsonova bolezen: antipsihotična zdravila, predpisana bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, lahko poslabšajo osnovno bolezen in simptome Parkinsonove bolezni. Očesni simptomi/katarakta: vzročne povezaneosti med spremembami leče/katarakto, ki so jo opazili v študijah pri ljudeh, in uporabo kariprazina niso dokazali. Bolnikom, pri katerih se razvijejo simptomi, ki so morebiti povezani s katarakto, je treba svetovati pregled pri oftalmologu in jih pred nadaljevanjem zdravljenja ponovno oceniti. Nevroleptični maligni sindrom (NMS): v povezavi z zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o NMS, ki se lahko konča s smrtjo. Klinični znaki NMS so hiperpireksija, mišična togost, zvišane ravnine kreatin fosfokinaze v serumu, spremenjen duševni status in znaki avtonomne labilnosti. Dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo in akutno ledvično odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, značilni za NMS, ali se mu nepojasnjeno zviša telesna temperatura, je treba takoj prekiniti zdravljenje s kariprazinom. Epileptični napadi in konvulzije: kariprazin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ali stanj, ki lahko znižajo prag za epileptične napade. Starejši bolniki z demenco: kariprazina niso preučili pri starejših bolnikih z demenco, zato se zdravljenje starejših bolnikov z demenco ne priporoča. Tveganje za cerebrovaskularne dogodke: v randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah so v populaciji demenčnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov zabeležili 3-kratno povečanje tveganja za cerebrovaskularne neželene učinke. Povečanja tveganja za ostale antipsihotike ali druge populacije bolnikov ni mogoče izključiti. Kariprazin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap. Kardiovaskularne motnje: **Spremembe krvnega tlaka:** kariprazin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo kot tudi hipertenzijo. Treba ga je uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi kardiovaskularnimi boleznimi, ki povečajo nagnjenost za spremembe krvnega tlaka. Krvni tlak je potrebno nadzorovati. **Spremembe EKG:** Kariprazin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo ali pri bol-

nih s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanja intervala QT. **Venska tromboembolija (VTE):** Pred in med zdravljenjem s kariprazinom je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in ukrepati preventivno. **Hiperpigmentacija in sladkorna bolezen:** pri bolnikih z diagnozo sladkorne bolezni ali pri bolnikih z dejavniki tveganja za sladkorno bolezen, ki se začnejo zdraviti z atipičnimi antipsihotiki, je treba spremljati ravni glukoze v serumu. Spremembe telesne mase: med uporabo kariprazina so opazili znatno povečanje telesne mase. Pri bolnikih je treba redno spremljati telesno maso. **Pomožne snovi:** zdravilo Reagila vsebuje barvila alurno rdeče AC (E 129), ki lahko povzročijo alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Možen vpliv drugih zdravil na kariprazin: Sočasna uporaba kariprazina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 in z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 je kontraindicirana. Možnost vpliva kariprazina na druga zdravila: **Substrati P-glikoproteina (P-gp):** kariprazin je zaviralec P-gp in vitro pri teoretični največji koncentraciji v prebavilih. Morda bo treba pri uporabi substratov P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, kot sta dabigatran in digoksin, bolnika dodatno spremljati in prilagoditi odmerek. **Hormonski kontraceptivi:** v študiji medsebojnega delovanja 28 dnevno zdravljenje s 6 mg kariprazina na dan ni imelo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela). Farmakodinamične interakcije: potrebna je previdnost pri uporabi zdravila Reagila v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in alkoholom. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi/Kontracepcija: ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Reagila ne zanosijo. Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 10 tednov po zadnjem odmerku zdravila Reagila. **Nosečnost:** Uporaba zdravila Reagila ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pri novorojenčih, izpostavljenih antipsihotikom (vključno s kariprazinom) v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja tveganje za neželene učinke, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko po rosnosti in trajanju po porodu razlikujejo. **Novorojenče** je zato treba pazljivo spremljati. Dojenje: ni znano, ali se kariprazin ali njegovi glavni aktivni presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem s kariprazinom je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** učinek kariprazina na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh ni ugotovljali. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** kariprazin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da nevarnih strojev, vključno z motornimi vozili, ne upravljajo, dokler se ne prepričajo, da zdravilo Reagila nanje nima neželenih vplivov. **Neželeni učinki:** najpogostejše poročana neželena učinka s kariprazinom v celotnem razponu odmerkov (1,5–6 mg) sta bila akatizija (19 %) in parkinsonizem (17,5 %). Ostali neželeni učinki navedeni po padajoči pogostosti so: pogosti: dislipidemija, povečanje telesne mase, zmanjšan apetit, zvečan apetit, motnje spanja, tesnoba, sedacija, omotica, distonija, druge ekstrapiramidne bolezni in motnje z nenormalnim gibanjem, zamegljen vid, tahiaritmija, hipertenzija, bruhanje, navzea, zaprtje, povišanje vrednosti jetrnih encimov, povečanje ravnine kreatinina fosfokinaze v krvi, utrujenost; občasni: anemija, eozinofilija, zmanjšanje ravnine tiroidee stimulirajočega hormona v krvi, nepravilne ravnine natrija v krvi, sladkorna bolezen, povečanje ravnine glukoze v krvi, samomorilno vedenje, delirij, depresija, zmanjšanje libida, povečanje libida, erektilna disfunkcija, tardivna diskinezija, diskinezija, disestezijska, letargija, povečanje očesnega tlaka, motnje akomodacije, zmanjšana ostrina vida, draženje očesa, vrtoglavica, motnje srčne prevodnosti, bradikardija, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, nenormalen val T na elektrokardiogramu, hipertenzija, kolcanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, zvišanje ravnine bilirubina v krvi, pruritus, izpuščaj, disurija, polakisurija, žejna. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budimpesta, Madžarska. **Datum pridobitve/podaljšanja DZP:** 13.07.2017. **Dodatne informacije:** Gedeon Richter d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana; telefon: 01 430 50 50, telefaks: 08 205 68 75; e-naslov: medinfo.si@gedeonrichter.eu. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

**Referenca:** Reagila. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 2017.



[WWW.SHIZOFRENIJA.SI](http://WWW.SHIZOFRENIJA.SI)



# PARNIDO®

tablete s podaljšanim sproščanjem paliperidon  
3 mg, 6 mg, 9 mg



**1x**  
na dan

## Obvladajmo shizofrenijo. POVEŽIMO ŽIVLJENJE.

**Sestava** Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg, 6 mg oz. 9 mg paliperidona. **Terapevtske indikacije** Zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več. Zdravljenje shizoafektivne motnje pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe** **Odmerjanje** Odrasli. Shizofrenija in shizoafektivna motnja Priporočeni odmerek je 6 mg enkrat na dan, zjutraj. Titracija začetnega odmerka ni potrebna. Nekaterim bolnikom pomagajo tudi manjši ali večji odmerki, od 3 mg do 12 mg enkrat na dan (shizofrenija) oz. od 6 mg do 12 mg enkrat na dan (shizoafektivna motnja). Pred morebitnim prilagajanjem odmerka je potrebna ponovna klinična ocena bolnikovega stanja. Če je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan v intervalih, daljših od 5 dni (shizofrenija) oz. daljših od 4 dni (shizoafektivna motnja). Starejši Odmerek je morda treba prilagoditi glede na ledvično delovanje. Zdravilo je treba uporabljati previdno pri starejših bolnikih z demenco in z dejavniki tveganja za možgansko kap. Pri bolnikih s shizoafektivno motnjo, starih več kot 65 let, niso proučevali varnosti in učinkovitosti zdravila. **Okvara jeter** Pri bolnikih z blago do zmerno jetno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka. Ker paliperidona niso proučevali pri bolnikih s hudo jetno okvaro, pri njih priporočamo previdnost. **Okvara ledvic** Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek od 50 do 80 ml/min) je priporočeni začetni odmerek 3 mg enkrat na dan. Odmerek lahko glede na klinični odziv in prenašanje zdravila povečamo na 6 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek od 10 do 50 ml/min) je priporočeni začetni odmerek 3 mg vsak drugi dan. Po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja lahko odmerek povečamo na 3 mg enkrat na dan. Ker paliperidona pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 10 ml/min niso proučevali, ga pri njih ne priporočamo. **Pediatrična populacija** Shizofrenija Pri mladostnikih, starih 15 let in več, je priporočeni začetni odmerek 3 mg enkrat na dan, zjutraj. Pri mladostnikih s telesno maso, manjšo od 51 kg, je največji priporočeni dnevni odmerek 6 mg, pri mladostnikih s telesno maso, večjo od 51 kg, pa 12 mg. Če je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih po 5 dni ali več. Pri bolnikih, starih od 12 do 14 let, varnosti in učinkovitosti paliperidona niso proučevali. Zdravilo ni namenjeno za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let. **Način uporabe** Bolnik naj celo tableto pogoltno s tekočino, ne sme je žvečiti, razdeliti ali zdrobiti. Učinkovina je v ovojnicji, ki se ne absorbira in omogoča sproščanje učinkovine z nadzorovano hitrostjo. Ovojnicja tablete in netopne sestavine iz jedra tablete se izločijo iz telesa. Jemanje zdravila Parnido mora biti standardizirano glede na obroke hrane. Bolnik naj tablete vedno jemlje na teče ali pa vedno z zajtrkom in naj ne spreminja načina jemanja. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za učinkovino, risperidon ali katerokoli pomožno snov v zdravilu. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Bolnike s shizoafektivno motnjo, ki jemljejo paliperidon, je treba skrbno spremljati, ker pri njih lahko pride do prehoda maničnih simptomov v depresivne. Previdnost je potrebna pri predpisovanju paliperidona bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo ali s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki podaljšajo interval QT. Poročali so, da se pri zdravljenju s paliperidonom lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS). Zdravila z antagonistnim delovanjem na dopaminske receptorje so lahko povezana z nastankom tardivne diskinezije. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo psihotropne in paliperidon, je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Pri jemanju antipsihotikov, vključno s paliperidonom, so poročali o primerih levkopenije, nevтроpenije in agranulocitoze. Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hipertikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju sladkorne bolezni. Pri diabetikih in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni je priporočljivo ustrezni klinični nadzor. Pri bolnikih, ki se zdravijo s paliperidonom, so poročali o pomembnem povečanju telesne mase. Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možganskožilnimi boleznimi ali stanji, ki povečajo bolnikovo nagnjenost k hipotenziji. Prav tako je previdnost potrebna pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali z drugimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad. Ker se tablete zdravila Parnido ne morejo deformirati in v prebavilih bistveno ne spreminjajo svoje oblike, jih načeloma ne bi smeli jemati bolniki s hudo zožitvijo prebavne cevi, bolniki z disfagijo ali večimi težavami pri požiranju tablet. Stanja s skrajšanim časom prehoda skozi prebavila, npr. bolezni, povezane s hudo kronično drisko, lahko povzročijo zmanjšano absorpcijo paliperidona. V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih so pri skupini bolnikov z demenco ugotovili približno za 3-krat povečano tveganje za možganskožilne neželene učinke pri nekaterih atipičnih antipsihotikih, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom. Mehanizem nastanka tega povečanja ni znan. Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja paliperidona bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevim telesci, ker sta pri njih lahko povečana tveganje za pojav NMS in občutljivost za antipsihotike. Bolniki, ki jemljejo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za pojav venskega tromboembolizma, zato je pred zdravljenjem s paliperidonom in med njim treba preveriti vse dejavnike tveganja in uvesti preventivne ukrepe. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonistnim učinkom na receptorje alfa 1a, kot je paliperidon, so med operacijo sive mreže opazili medoperativni sindrom ohlapne šarenice. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pri sočasnem predpisovanju paliperidona in zdravil, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmikov razredov IA in III, ter nekaterih antihistaminikov, antipsihotikov in zdravil proti malariji svetujemo previdnost. Zaradi primarnih učinkov na osrednje živčevje je treba paliperidon uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje, ali z alkoholom. Paliperidon lahko antagonistno deluje na levodopa in druge agoniste dopamina. Če je kombiniranje teh zdravil kljub temu potrebno, se posebej v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, se bolniku lahko predpiše najmanjši še učinkoviti odmerek vsakega od zdravil. Ker paliperidon lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, se lahko pri sočasnem jemanju z drugimi zdravili v enakim delovanjem hipovitalni učinek. Pri sočasnem jemanju z zdravili, ki znižajo prag za krče oz. epileptične napade, je potrebna previdnost. **Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na paliperidon** Pri večjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje zmanjšanje plazemskih koncentracij paliperidona. Zdravila, ki vplivajo na čas prehoda skozi prebavila, lahko vplivajo na absorpcijo paliperidona. Kadar se paliperidon jemlje sočasno z valproatom, je treba po klinični oceni pretehtati možnost za zmanjšanje odmerka paliperidona. Sočasno jemanje paliperidona in peroralnega risperidona ni priporočljivo, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona, zato lahko pride do additivne izpostavljenosti paliperidonu. Kombinirana uporaba psihostimulansov (metilfenidata) in paliperidona lahko, ob spremembi enega ali obeh zdravil, povzroči ekstrapiramidne simptome. **Pločnost, nosečnost in dojenje** O jemanju paliperidona med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesežju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s paliperidonom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja sta lahko različna. Paliperidon se ne sme jemati med nosečnostjo, če ni nujno. Če je potrebna ukinitve zdravila med nosečnostjo, ne sme biti nagla. Matere, ki dojijo, ne smejo jemati paliperidona. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Paliperidon blago ali zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnosti pojava učinkov na živčevje ali oči je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne poznajo svoje občutljivosti za zdravilo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih pri odraslih, so bili glavobol, nespečnost, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, tremor, distonija, okužba zgornjih dihal, anksioznost, omotica, povečana telesna masa, navzeja, agitacija, zaprtje, bruhanje, utrujenost, depresija, dispneja, driska, suha usta, zobobol, mišično-skeletna bolečina, hipertenzija, astenija, bolečina v hrbtu, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu in kašelj. Neželeni učinki, ki so bili odvisni od odmerka, so bili glavobol, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, distonija, omotica, tremor, okužba zgornjih dihal, dispneja in mišično-skeletna bolečina. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 tablet s podaljšanim sproščanjem po 3 mg, 6 mg in 9 mg paliperidona. **Datum zadnje revizije besedila** 1. 9. 2021.

Slovenija, 1/2024, TM.

Samo za strokovno javnost. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila je objavljen na [www.krka.si](http://www.krka.si).

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, [www.krka.si](http://www.krka.si)





# TRITTICO®

150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
trazodonijev klorid

## Za zdravljenje depresivnih motenj z anksioznostjo ali brez nje.<sup>1</sup>

### Prednosti:

- ▶ **hiter pričetek delovanja – učinek nastopi približno teden dni po začetku jemanja<sup>1</sup>**
- ▶ **trazodona ne povezujejo s pojavom motenj spolne funkcije, nespečnosti in anksioznosti, kar pripomore k antidepresivnemu delovanju<sup>2</sup>**
- ▶ **nima vpliva na povečanje telesne mase<sup>3</sup>**

### Bistvene informacije iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila

#### Trittico® 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Sestava: Ena tableta vsebuje 150 mg trazodonijevga klorida. **Terapevtske indikacije:** Depresivne motnje z anksioznostjo ali brez nje. **Odmerjanje in način uporabe:** **Odmerjanje:** Zdravljenje je treba začeti z enkratnim dnevnim odmerkom zvečer in nato odmerke dnevno povečevati. **Odrasli:** Zdravilo je treba dajati v enkratnem odmerku od 75 do 150 mg na dan zvečer pred spanjem. Odmerek se nato lahko poveča do 300 mg na dan v dveh ločenih odmerkih. Pri hospitaliziranih bolnikih se odmerek lahko poveča do 600 mg na dan v dveh ločenih odmerkih. **Starostniki:** Priporočeni začetni odmerek je 100 mg na dan, razdeljen na več odmerkov ali v obliki enkratnega odmerka zvečer. Odmerek je možno postopno povečati, odvisno od prenašanja zdravila in učinkovitosti. Na splošno se je treba pri teh bolnikih izogibati enkratnim odmerkom večjim od 100 mg. Malo verjetno je, da bo potrebno preseči odmerek 300 mg na dan. **Pediatrična populacija:** Uporaba trazodona pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti. **Okvara jeter:** Pri predpisovanju zdravila bolnikom z okvaro jeter, zlasti tistim s hudo okvaro jeter, potrebna previdnost. **Okvara ledvic:** Prilagoditev odmerka običajno ni potrebna, vendar je potrebna previdnost kadar se zdravilo predpiše bolnikom s hudo okvaro ledvic. **Način uporabe:** Tablete z zarezo je možno razdeliti na tri dele. Tako je omogočeno postopno povečevanje odmerkov. Zdravilo se sme jemati na prazen želodec ali po obroku. Zdravljenje naj poteka v terapevtskih ciklih, ki trajajo najmanj en mesec. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino in katerokoli pomožno snov, zastrupitev z alkoholom in zastrupitev s hipnotiki, akutni miokardni infarkt. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje:** Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti. Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom. Pri naslednjih skupinah bolnikov sta priporočljiva previdnost pri odmerjanju in reden nadzor: bolniki z epilepsijo, bolniki z okvaro jeter ali ledvic, še posebej v primeru hude okvare, bolniki z boleznimi srca, kot so angina pectoris, motnje prevodnosti ali atrioventrikularni bloki različnih stopenj, nedavni miokardni infarkt, hipertroidizem, motnje v izločanju urina, kot je hipertrofija prostate, akutni glavkom zaprtega zakotja, povečani intraokularni tlak. V primeru, da se pri bolniku pojavi zlatenica je treba z zdravljenjem prekiniti. Uporaba antidepresivov lahko pri bolnikih s shizofrenijo ali drugimi psihozami privede do možnega poslabšanja simptomov psihoze. Med zdravljenjem s trazodonom lahko pride do spremembe v fazi depresije; manično depresivna psihoza se lahko spremeni v fazo manije. V tem primeru je treba zdravljenje s trazodonom ustaviti. Po zdravljenju s trazodonom, še posebej po daljšem zdravljenju, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov, da bi zmanjšali pojavnost odtegnitvenih simptomov, kot so navzea, glavobol in slabo počutje. Tako kot pri drugih antidepresivih, so tudi pri uporabi trazodona zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala Q-T. Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltoze ne smejo jemati tega zdravila. Kadar se za presejalno določanje drog v urinu uporabljajo imunski testi, lahko navzkrižno delovanje presnovka trazodona s strukturno podobnim metilendioksiimetamfetaminom (MDMA, ekstazijem) povzroči lažno pozitivne rezultate za amfetamin. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Sedativni učinki antipsihotikov, hipnotikov, sedativov, anksiolitikov in antihistaminikov so lahko okrepljeni. Presnova antidepresivov je pospešena zaradi učinkov, ki jih imajo kontraceptivi, fenitoin, karbamazepin in barbiturati na jetra. Cimetidin in nekateri drugi antipsihotiki zavirajo presnovo antidepresivov. Obstaja možnost interakcij trazodona z močnimi zaviralci CYP3A4 kot so eritromicin, ketokonazol, itraconazol, ritonavir, indinavir in nefazodon. Verjetno je, da močni zaviralci CYP3A4 lahko povzročijo bistveno povečanje plazemske koncentracije trazodona. Sočasni uporabi s tricikličnimi antidepresivi se je treba zaradi tveganja za pojav interakcij izogibati. Poročali so o redkih primerih povečanja plazemskih ravni trazodona in neželenih učinkov, kadar je bil trazodon uporabljen v kombinaciji s fluoksetinom. Običajno so bile opažene interakcije z zaviralci MAO. Pri sočasni uporabi fenotiazinov, kot so npr. klorpromazin, flufenazin, levomepromazin ali perfazazin so poročali o hudi ortostatski hipotenziji. Trazodonijev klorid lahko poveča učinek mišičnih relaksantov in hlapljivih anestetikov. Trazodon okrepi sedativne učinke alkohola, zato se je med zdravljenjem treba izogibati uživanju alkohola. Antidepresivi lahko pospešijo presnovo levodope. Sočasna uporaba trazodona in zdravil, ki podaljšujejo interval Q-T lahko poveča tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, vključno s torsade de pointes. Pri sočasnem jemanju trazodona in pripravkov, ki vsebujejo Hypericum perforatum se lahko neželeni učinki pojavljajo pogosteje. Poročali so o spremembah protrombinskega časa pri bolnikih, ki so sočasno jemali trazodon in varfarin. Sočasna uporaba trazodona lahko poveča serumske vrednosti digoksina ali fenitoina. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o spremljanju serumskih vrednosti. **Nosečnost in dojenje:** Previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Kadar se trazodon uporablja do poroda je treba nujno sprejeti ukrepe za primer pojava odtegnitvenih simptomov. Glede na majhno število podatkov je treba odločiti o tem, ali z dojenjem nadaljevati/prekiniti ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje s trazodonom, sprejeti na podlagi upoštevanja koristi, ki jih ima dojenje za otroka in koristi, ki jih ima zdravljenje s trazodonom za mater. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Trazodon ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki:** **neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):** krvne diskrazije (vključno z agranulocitozo, trombocitopenijo, eozinofilijo, levkopenijo in anemijo), alergijske reakcije, sindrom nepravilnega izločanja anti-diuretičnega hormona, sindrom nepravilnega izločanja anti-diuretičnega hormona, hiponatremija, hujšanje, anoreksija, povečan apetit, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje, stanja zmedenosti, nespečnost, dezorientacija, manija, anksioznost, živčnost, agitacija (le redko se lahko poslabša do delirija), blodnja, agresivno reagiranje, halucinacije, nočne more, zmanjšana spolna sla, odtegnitveni sindrom, konvulzije, nevroleptični maligni sindrom, omotica, vrtoglavica, glavobol, zaspanost, zmanjšana zbratnost, tremor, zamagljen vid, motnje spomina, mioklonus, ekspanzivna afazija, parestezije, distonija, motnje okusa, srčne aritmije (vključno s torsade de pointes, palpitacijami, prezgodnjimi kontrakcijami ventriklov, ventrikularni kupleti, ventrikularna tahikardija), bradikardija, tahikardija, nenormalnosti EKG (podaljšanje intervala Q-T), ortostatska hipotenzija, hipertenzija, sinkopa, nazalna kongestija, dispneja, navzea, bruhanje, driska, suha usta, konstipacija, dispneja, trebušne bolečine, gastroenteritis, povečano slinjenje, paralitični ileus, nepravilnosti v delovanju jeter (vključno z zlatenico in poškodbo hepatocelularnega tkiva), intrahepatična holestaza, kožni izpuščaji, pruritus, hiperhidroza, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, mialgija, artralgija, motnje mikcije, priapizem, telesna šibkost, edem, gripi podobni simptomi, utrujenost, bolečine v prsih, povišana telesna temperatura, povečane vrednosti jetrnih encimov. **Način in režim izdaje:** Rp - Izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A., Viale Amelia 70, 00181 Rim, Italija. **Datum zadnje revizije besedila:** 27.11.2020.

#### Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trittico (www.cbz.si)
2. Stahl, S. M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application. 4th Edition, 2013: 322 – 325
3. Kasper et al. Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus – Statement – State of the Art 2019. ClinCum neuropsy. Sonderausgabe November 2019: 16 – 17



Vam lahko olajšamo odločitev za doseg optimalnega zdravljenja z antipsihotiki?



Priporočen  
ciljni  
odmerek  
2-4 mg<sup>1</sup>

**RXULTI® je peroralni antipsihotik, ki omogoča učinkovito obvladovanje simptomov<sup>2-5</sup> ob kar najmanjšem tveganju za neželene učinke (sedirajoči, presnovni in spolni neželeni dogodki), ki vplivajo na učinkovitost.<sup>2-8</sup>**

## ▼ RXULTI (brekspiprazol)

**Ime zdravila:** RXULTI 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg filmsko obložene tablete. **Sestava zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg brekspiprazola. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo RXULTI je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih. **Odmerjanje:** Peroralna uporaba. Filmsko obložene tablete se lahko vzame s hrano ali brez nje. Priporočeni začetni odmerek brekspiprazola je 1 mg enkrat na dan od 1. do 4. dne. Priporočeni ciljni odmerek je od 2 mg do 4 mg enkrat na dan. Na podlagi bolnikovega kliničnega odziva in prenašanja lahko odmerek brekspiprazola od 5. do 7. dne titriramo na 2 mg enkrat na dan ter nato 8. dan na 4 mg. Največji priporočeni dnevni odmerek je 4 mg. **Prehod iz drugih antipsihotikov na brekspiprazol:** Pri prehodu z drugih antipsihotikov na brekspiprazol je treba razmisliti o postopni navzkrižni titraciji, s postopnim prenehanjem prejšnjega zdravljenja med uvajanjem zdravljenja z brekspiprazolom. **Prehod na druge antipsihotike z brekspiprazola:** Pri prehodu na druge antipsihotike z brekspiprazola postopno navzkrižno titriranje ni potrebno. Treba je začeti z dajanjem najmanjšega odmerka novega antipsihotika, medtem ko se zdravljenje z brekspiprazolom prekine. **Posebne populacije:** **Starejši:** Varnost in učinkovitost brekspiprazola za zdravljenje shizofrenije pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso ugotovili. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost brekspiprazola pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso ugotovili. **Okvara ledvic:** Največji priporočeni odmerek pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvične funkcije je zmanjšan na 3 mg enkrat na dan. **Okvara jeter:** Največji priporočeni odmerek pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro (rezultat po lestvici Child-Pugh  $\geq 7$ ) je zmanjšan na 3 mg enkrat na dan. **Slabi presnavjalci CYP2D6:** Pri bolnikih, pri katerih je znano stanje slabe presnove CYP2D6, je treba odmerke prilagoditi na polovico priporočenih. Pri znanih slabih presnavjalcih CYP2D6, ki jemljejo močne ali zmerno zaviralce CYP3A4, so potrebne nadaljnje spremembe odmerka na četrtino priporočenega odmerka. **Prilagoditve odmerka zaradi interakcij:** Prilagoditve odmerkov so potrebne pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce/induktorje CYP3A4 ali močne zaviralce CYP2D6. Če bolnik preneha z jemanjem zaviralca/induktorja CYP3A4 ali zaviralca CYP2D6, bo morda treba odmerek brekspiprazola vrniti na odmerek, ki je bil v uporabi pred uvedbo sočasne zdravljenja. V primeru neželenih učinkov kljub prilagoditvi odmerka zdravila RXULTI je treba ponovno oceniti njuno sočasno uporabo zdravila RXULTI in zaviralca CYP2D6 ali CYP3A4. **Bolniki, ki jemljejo močne induktorje CYP3A4:** Če se pri bolnikih, ki so stabilizirani z brekspiprazolom, sočasno uporablja močne induktorje CYP3A4 (npr. rifampicin), je treba v 1- do 2-tedenskem obdobju postopno titrirati dnevni odmerek brekspiprazola do polovitve priporočenega odmerka. V skladu s kliničnim odzivom bo odmerek nato morda treba dodatno prilagoditi s povečanjem do največ trikratnega priporočenega dnevnega odmerka. Dnevni odmerek ne sme preseči 12 mg, kadar se brekspiprazol uporablja sočasno s močnimi induktorji CYP3A4. Priporočeno se razdeljeno odmerjanje brekspiprazola dvakrat dnevno, saj enkratno odmerjanje povzroči visoko nihanje med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami. Induktorji CYP3A4 učinkujejo na časovno odvisen način in vsaj 2 tedna po njihovi uvedbi lahko traja, da dosežejo največji učinek. Obratno lahko tudi upadanje indukcije CYP3A4 ob prekinitvi zdravljenja traja najmanj 2 tedna. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** MMed antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas natančno spremljati. Psihotične bolezni in težave z nihanjem razpoloženja so neločljivo povezane s pojavnostjo samomorilnega vedenja in v nekaterih primerih so o tem poročali kmalu po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, vključno z zdravljenjem z brekspiprazolom. Ob antipsihotičnem zdravljenju je potreben natančen nadzor bolnikov z visokim tveganjem. Brekspiprazol je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možganskožilnimi boleznimi, stanji, ki povzročajo nagnjenost bolnika k hipotenziji ali hipertenziji, družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, elektrolitskim neravnotežjem ali pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki naj bi podaljševala interval QT (pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, se lahko razvije podaljšanje intervala QT. V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih z brekspiprazolom poročali samo o nekaj podaljšanih intervala QT, ki pa niso bila resna), pri bolnikih, ki imajo v anamnezi epileptični napad ali druge težave, ki potencialno nižajo prag pojave epileptičnih napadov, pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico, pri bolnikih, pri katerih se bodo pojavila stanja, ki lahko privedejo k zvišanju telesne temperature (npr. ekstremna telesna dejavnost, izpostavljenost skrajni toploti, prejemanje sočasnih zdravil z antiholinergično aktivnostjo ali dehidracija), pri sočasni uporabi zdravil, za katere je znano, da zvišujejo vrednosti kreatin-fosfokinaze, pri sočasni uporabi alkohola ali drugih zdravil za CNS, katerih neželeni učinki se prekrivajo z njegovimi, npr. sedacija. Pazljivo je treba spremljati bolnike z anamnezo motenj nadzora impulzov, ker bolniki morda tega vedenja ne prepoznajo kot nenormalnega. Bolnike in njihove negovalce je treba med uporabo brekspiprazola posebej opozoriti na potencialni razvoj novih ali povečanih motenj nadzora impulzov ali motenj drugih kompulzivnih vedenj. Kompulzivno vedenje lahko škoduje bolniku ali drugim, če ni prepoznano. Če se pri bolniku med jemanjem brekspiprazola pojavijo take težnje, razmislite o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom. Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Pred in med zdravljenjem z brekspiprazolom je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in ukrepati preventivno. Neželeni učinki, povezani z ortostatsko hipotenzijo, lahko vključujejo omotico, omedevico in tahikardijo. Na splošno so ta tveganja največja ob začetku zdravljenja z antipsihotiki in med povečanjem odmerka. Če ima bolnik večje tveganje za pojav teh neželenih učinkov (npr. starejši) ali pri povečanem tveganju za nastanek zapletov zaradi hipotenzije (glejte SmPC) je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku in počasnejši titraciji ter nadzirati ortostatske vitalne znake. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na nevroleptični maligni sindrom (NMS), ali pa ima nepojasnjeno visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih znakov NMS, je treba takoj prekiniti zdravljenje z brekspiprazolom. Brekspiprazol lahko zviša ravni prolaktina. Brekspiprazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano anamnezo ekstrapiramidnih simptomov (EPS). Če se pri bolniku na brekspiprazolu pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Ti simptomi se po prekinitvi zdravljenja lahko časovno poslabšajo ali se celo pojavijo. Brekspiprazol ni priporočljiv za zdravljenje starejših bolnikov z demenco zaradi povečanega tveganja splošne umrljivosti v tej populaciji in večje incidence možganskožilnih neželenih učinkov, vključno s smrtnimi primeri, v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo v s placebom kontroliranih preskušanjih. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, so poročali o hiperglikemiji, v nekaterih primerih skrajni in povezani s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo ali smrtjo. Bolnike je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije. Pred začetkom ali kmalu po začetku zdravljenja z antipsihotiki je treba oceniti glukozo v plazmi na tešče. Redno je treba spremljati koncentracijo glukoze v plazmi. Pri daljšem obdobju zdravljenja z brekspiprazolom so opazili povečano pogostnost povečanja telesne mase. Ob izhodu iz in med zdravljenjem priporočamo klinično spremljanje telesne mase in lipidnega profila. Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o levkopeniji, nevropeniji in agranulocitozi (vključno s smrtnimi primeri). Pri bolnikih z že obstoječimi nizkimi vrednostmi števila belih krvnih celic (WBC, white blood cells) ali z anamnezo z zdravili povzročene levkopenije/nevropenije, je treba v prvih nekaj mesecih zdravljenja pogosto spremljati njihovo celotno krvno sliko, pri čemer je treba ob prvem znaku upadajo belih krvnih celic zdravljenje prekiniti, če ni prisotnih drugih vzročnih dejavnikov. Bolnike z nevropenijo je treba skrbno spremljati glede pojave zvišane telesne temperature ali drugih simptomov ali znakov okužbe in jih lahko, ko se pojavijo simptomi ali znaki, zdraviti. Pri bolnikih s hudo nevropenijo je treba prenehati z uporabo brekspiprazola in njihovo število WBC spremljati do okrevanja. Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Pri vožnji in upravljanju s stroji je potrebna previdnost zaradi možnih učinkov na živčevje, kot sta sedacija, omotica. Plodnost, nosečnost in dojenje: Brekspiprazol ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pri novorojenčkih, izpostavljenih antipsihotikom, vključno z brekspiprazolom, v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja nevarnost za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi motnjami in/ali odtegnitvenimi simptomi (glejte SmPC), ki se lahko po porodu razlikujejo po resnosti in trajanju. Zato je treba novorojenčkom skrbno spremljati. Ni znano, ali se brekspiprazol ali njegovi presnovni izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvi zdravljenja z brekspiprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Učinek brekspiprazola na plodnost pri človeku ni bil ovrednoten. Studije na živalih so pokazale zmanjšano plodnost pri samcih. Neželeni učinki: Za podrobnejše informacije o neželenih učinkih glejte SmPC. Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ): zvišanje prolaktina v krvi. Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): izpuščaj, povečanje telesne mase, akatizija, omotica, tremor, sedacija, driska, navzea, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): angioedem, urtikarija, oteklina obraza, poskus samomora, samomorilne misli, parkinsonizem, venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo), ortostatska hipotenzija, kašelj, zobni karies, flatulenca, mialgija, povišan krvni tlak, zvišane vrednosti trigliceridov v krvi, zvišane vrednosti jetrnih encimov. Neznana pogostnost (pogostnosti niso ogoče ocenjeni iz razpoložljivih podatkov): motnja zasvojenosti z igrami na srečo, impulzivno vedenje, premajdanje, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno spolno vedenje, epileptični napadi, nevroleptični maligni sindrom (NMS), podaljšani interval QT na elektrokardiogramu, rabdomioliza, neonatalni odtegnitveni sindrom. **Preveliko odmerjanje:** Takoj po prevelikem odmerjanju je lahko koristno izpiranje želodca in dajanje emetika. Pri prevelikem odmerjanju je treba pridobiti elektrokardiogram, in če je prisotno podaljšanje intervala QT, je treba začeti spremljati delovanje srca. Sicer je treba pri prevelikem odmerku izvesti podporno zdravljenje, z vzdrževanjem ustreznih dihalne poti, preskrbe s kisikom in predihavanja, ter obvladovanje simptomov. Zdravniški nadzor in spremljanje je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva. Peroralno začetno aktivno ogelje in sorbitol (50 g/240 ml, glejte SmPC), kot druga možnost. Vendar pa o terapevtskem potencialu aktivnega ogelja pri zdravljenju prevelikega odmerjanja z brekspiprazolom ni na voljo dovolj podatkov. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja z brekspiprazolom ni na voljo dovolj podatkov. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemska. **Predstavnostvo:** Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 05/2023. **Datum priprave informacije:** Junij 2023.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rxulti. 2. Kane et al. Schizophrenia Research 2015; 164: 127-35; 3. Correll et al. Am J Psychiatry 2015; 172: 9; 4. Correll et al. Schizophrenia Research 2016; 174: 82-92; 5. Fleischacker et al. Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20: 11-21; 6. Forbes et al. International Journal of Neuropsychopharmacology 2018; 21: 4; 7. Abidi S et al. Can J Psychiatry 2003; 48: 749-55; 8. Loebel AD, et al.

