

# VICEVERSA

50

LJUBLJANA

AVGUST 2006

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

## **VICEVERSA**

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 – 5764

### *Izdaja:*

Razširjeni strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana  
(predsednik doc.dr.Slavko Ziherl, dr. med.)

### *Glavni urednik:*

Prim. Jože Felc, dr. med.

### *Odgovorni urednik:*

Prof.dr. Miloš F. Kopal, dr. med.

### *Uredniki:*

As.mag. Urban Groleger, dr. med., mag. Brigita Novak, dr. med., as. dr. Maja Rus-Makovec, dr. med.

### *Uredniški odbor:*

Prim. Jože Darovec, dr. med., doc.dr. Andrej Marušič, dr. med. in univ. dipl. psih., mag. Marko Pišljar, dr. med., prof.dr. Martina Tomori, dr. med., prim. Andrej Žmitek, dr. med., doc.dr. Slavko Ziherl, dr.med.

*Natis 50. številke VICEVERSE je omogočila tvrdka Eli Lilly, Podružnica v Ljubljani Dunajska c. 156, 1000 Ljubljana z neobvezujočo donacijo Ustanovi za razvoj slovenske psihoterapije. Z neobvezujočo donacijo se natisu pridružuje tvrdka Novartis Pharma, Tivolska 30, 1000 Ljubljana.*

Tisk: Littera picta d.o.o., Ljubljana

# VSEBINA

## Uvodnika

*Jože Felc*

Psihiatrija, kdo bo tebe ljubil... .. 2

*Miloš F. Kobal*

Odgovorni urednik sporoča bralcem .. 7

## Članki

*Miloš F. Kobal*

Multidimenzionalni človek: vertikalna soodvisnost njegovih dimenzij .. 9

*Aleš Kogoj, Rok Tavčar*

Extend program – ocena dnevnih aktivnosti, vedenjskih in psihičnih sprememb pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo .. 16

## Raziskovalna poročila – domača; iz mednarodnih strokovnih revij

*Rok Tavčar, Jožica Gamze*

Poročilo iz raziskave EXPAND .. 22

*J.A. Lieberman et al.*

Učinkovitost antipsihotičnih zdravil pri pacientih s kronično shizofrenijo .. 26

## Aktualno/polemično

*Peter Praper*

K položaju psihoterapije v Sloveniji .. 38

## PSIHIAetriJA, KDO BO TEBE LJUBIL ...

Pisanje uvodnika za 50. številko VICEVERSA je priložnost za zbran, vendar ne zadregljiv obračun z obsesijo, zapisovati stanje duha svojega časa, in je priložnost zahvaliti se številnim sodelavcem, simpatizerjem, sponzorjem, v prvi vrsti pa seveda starosti slovenske psihiatrije, še vedno dejavnemu profesorju Milošu Kobalu. V to, tudi za slovenske razmere nenavadno in edinstveno podjetje, sem bil položen po zamislih nekaterih kolegov in prijateljev, ki so me mogoče tedaj, pred petnajstimi in tolikimi leti spoštovali in imeli radi. Domišljam sem, ko tako razmišljam. Vendar to počnem samo zato, ker je VICEVERSA nekakšna moja duhovna sopotnica, tiha obligacija »biti zraven«, v prvi vrsti pa izziv za razmišljanje o stroki, ki sem se ji pred več kot štiridesetimi leti zapisal. Toda VICEVERSA ni samo to.

Moja človeška in strokovna zgodovina in usoda nista nikoli prenesli igrivih improvizacij. Po drugi strani pa sta me iz leta v leto bolj določali za zdravnika in preišljevalca. V tej vlogi se nikoli nisem počutil kot znanstvenik, zmeraj kot klinik, praktik, ki je primoran v neki odmaknjeni slovenski periferiji udejanjati smisel lastnega preživetja in hkrati iz ure v uro, iz leta v leto ocenjevati, kam gre »naša pot«. V mislih imam svetovno in slovensko psihiatrično resničnost.

Bolj ko človek živi na obrobju, bolj ga žgečka radovednost, kaj je onstran, kaj je zelo daleč od njega, kaj je tam, kamor njegova in mogoče nobenega na tem svetu priložnost ne seže, da bi pokukal. In spoznal. V tem soju postane vsakdanja klinična resničnost neke vrste ontološka obligacija, ki če ji človek ne streže, odmre samemu sebi.

Koliko vsakdanjih vprašanj je ostalo odprtih, ker je bil razvoj morda nenaraven, ker so antropološke, biološke in kulturne razsežnosti prehitevale druga drugo, da bi se nazadnje uglasile v zaključku: nič še ni dokončnega, vse poti so odprte. Nekaj bolečih, a hkrati žgečkljivih dilem se je desetletja in desetletja drenjalo na konici jezika, vendar še zgoraj, v tišini, v kraljestvu intimnega duhovnega obnebja.

Naj danes, ko ob 50. številki našega časopisa postavljam tudi svoj formalni klicaj – do tu in ne več naprej, nekaj misli izročim jeziku. Ko sem bil še laik in ko potem desetletja in desetletja nisem bil, a bom kmalu spet neke vrste obstranec stroke, ki sem ji posvetil življenje, sem tolikokrat razmišljal o besedi *shizofrenija*. Nanjo sem naletel v učbenikih, na cesti, na oddelku, pri prebiranju strokovne literature in beletristike – povsod. Krivim se, da nisem ob tem pojmu, ki je sinonim za marsikaj ali skoraj za vse v psihiatriji, glasno izrekel pomisleka, češ, zavrzimo to besedo, saj že toliko časa verodostojno ne odraža več posebnega stanja duha, ki ga je tako težko ubesediti z enim pojmom. Beseda, ki je metafora, je postala »terminus technicus«, ki ga uporabljamo, pa premalo pomislimo, kaj beseda sporoča. Tudi pri Svetovni zdravstveni organizaciji morda o tem ne razmišljajo, in tudi pri vseh drugih združenjih, ki morda s preveliko lahkoto gnetejo

pojem na način, da bi vsaj nekoliko omilili njegovo sporočilnost, ne. Velikokrat sem pomislil, kako to, da so snovalci nekaj revizij pri MKB izpustili besedo ciklofrenija, ki tudi ni lepa, vendar je manj dogmatsko udarna kot shizofrenija. Zamenjali so jo z bipolarna psihoza, ki vsebinsko ustreza, je funkcionalna, ni vznemirljiva, ni žaljiva, vklaplja se v ris etiološkega in kliničnega doumevanja nekega duševnega pojava. Shizofrenija pa je beseda, ki udari počez, scela, ki poantira tisto najbolj zločesto, kar se pod tem psihopatološkim pojavom razume. Notranje me razžira, ko jo moram uporabljati in ko slišim, s kakšno lahkoto jo tudi pametnejši in vplivnejši od mene. Nobenega predloga nimam, kako jo nadomestiti, čeprav sem do njene sporočilnosti skrajno zadržan. Čez nekaj let bo beseda stara sto let. Pred nedavnim sem listal MKB 10. Malo je zločestih pojmov, ki so glede etiologije pojava motenosti čisto neuporabni, didaktično in sporočilno pa nekoliko; malo je takšnih pojmov, ki se v kateri koli drugi panogi medicine uporabljajo. O problemu sem se razpisal samo zato, ker je verbalna opredelitev nekega duševnega stanja največkrat v popolnem nasprotju s tistim, kar to stanje klinično je. Predvsem je pa to beseda, ki ne vliva nobenega upanja. Še več, s svojo vsebinsko poanto zatira še tiste perspektive, ki jih sodobna nevrobiološka znanost odpira. In imajo tudi že važno vlogo v vsakdanji praksi.

Bolj ko se spuščam v vsebinsko zmedo in škodo, ki jo beseda shizofrenija prinaša v medicinsko, psihološko ter antropološko in še druge stroke, bolj ostajam dosleden pri kritični distanci do besede.

Kljub temu, da pišem uvodnik za strokovno psihiatrično revijo, bom v nadaljevanju preprost. Po epidemioloških preverbah je na svetu 1 do 2 % ljudi, ki iz (še) neznanih razlogov lahko obole za shizofrenijo. O sprožilnih faktorjih gensko zaznamovanih posameznikov, ki kdaj v življenju obole, vemo veliko povedati, vendar nič povsem ne drži. Od genskih prenašalcev jih oboli samo nekaj. Špekulacije s tako imenovanim »Nebengenom« (Lenz) niso dobile znanstvene potrditve in jo glede na odkritja dednega prenosa bolezni tudi ne bodo, tudi psihološke razlage vzrokov za obolenost ne, ali pa samo deloma. Še manj antropološke, socialne, kulturološke itn.

Človek, ki se v kakršni koli vlogi znajde v risu problema shizofrenija, se skoraj praviloma mesece in mesece, leta in leta, včasih vse življenje sprašuje, kaj je tisto, ki je pri meni ali mojem otroku sprožilo dogodek. Ker pa je dejstvo, da je bolezen heredokonstitucionalna, kar so ugotavljali že naši strokovni očetje, je sprejetje dramaturgije: »shizofrenija v meni in tebi«, še težje. Kljub sodobnim relativno ugodnim terapevtskim možnostim za obvladovanje motnje, to skoraj nikoli ni idealno. Z nekoliko »umetniške svobode« bi zapisal, da je »zadeva shizofrenija« ugodna le pri tistem, k sreči največjem odstotku genskih prenašalcev, ki pa (spet ne vemo zakaj) ne obole. Toda strah ostaja, kajti za to zločesto zadevo: razcepljen um, bo morda obolel moj otrok, morda moj vnuk. Statistika je neusmiljena (Luxemburger, Rudin in drugi). In če že ne bo obolel, je velik odstotek verjetnosti, da bo kdo od teh osebnostno moten.

Če je bila beseda v nekem obdobju razvoja stroke (Bleuler, Kretschmer in Freud ...) še funkcionalna, pa danes, razumevajoč celostnost pojava, ni več in nikoli več ne bo. Obračunali smo s pojmi ciklofrenija, histerija ..., po mojem zadovoljivo. Doumevati skušam pojmovno opredeljevanje nekega psihopatološkega stanja kot dinamičen proces, ki se in se mora spreminjati. To za stanje in razvoj psihiatrije seveda ni najbolj pomembno. Ali pa mogoče je?! Recimo, da je. Ob nedvomni paradigmatični, iz rimskih časov izhajajoči modrosti, da imajo besede velik pomen pri vsebinskem pomenu pojavov, ki jih opredeljujejo, velja poudariti tudi neko drugo enako pomembno dejstvo. Vsebinska opredelitev nečesa naj čimbolj dosledno zajame kompleks simptomov, ki jih entiteta izraža. Tako kot za poimenovanje duševnega stanja že dolgo nista več primerna pojma *Dementia preacox* (Kraepelin) ali *Vesania* (Kalbaum), tudi shizofrenija že dolgo ni več, če je sploh kdaj bil (!) medicinsko ekzaktno sporočilen, ne da bi poprej v dokaj posplošenih konturah zaznali štiri oblike obolenja. Pred tem opisom in tudi v sodobni klinični praksi, upošteva tudi terapevtski vpliv medikamentov na sindrom, je že dolgo ločevanje na štiri oblike vsebinsko vprašljivo, subjektivno, predvsem pa ob ocenjevanju iz daljše časovne perspektive (nekaj desetih let), zgrešeno. Toda bolezen je, ni je mogoče spregledati ali zanikati.

Živimo v času, v katerem vsi ljudje iščemo identiteto in smisel. Ker obojega skoraj nikoli ne najdemo, se pogosto zatekamo k dušeslovcem. Veliko jih je, ne bom jih našteval po specialnih in specifičnih interesih. Med njimi pa so tudi psihiatri in psihologi. Preveč prostora bi vzel drugim, ki bodo 50. številki *VICEVERSA* dali pomembnejšo težo, kot je moje na pol laično razmišljanje.

Nekaj stvari bom preskočil in pristal v vsakdanjiku kot takem – mojem in mnogim meni podobnim in mnogim, ki žive čas podobno kot jaz. V kliniki. Bleulerjeva opredelitev »pripetljaj shizofrenija« je postala anahronistična, prav tako kot Freudova teoretska razlaga pojava. Ni moj namen degradirati naporov in teoretskih izhodišč, ki imajo velik zgodovinski in sociokulturni pomen. Povsem neustrezno in celo nevarno pa se mi zdi uporabljati neko dovolj nepraktično besedo za opredelitev stanj, ki so za posameznika in cele skupine ljudi usodni. Prizadeti, ki se z napotnico oglase v psihiatrični ordinaciji, ob odhodu rečejo: »Samo da ni kaj hujšega, da ni šiza ...« Drugi povprašajo: »Saj ni tisto, saj veste kaj.« V rokah imajo velikokrat nekaj receptov, ker pač ni bilo časa za kaj več besede. Oh ta čas, nikoli ga ne bo dovolj. Dramaturgija številnih sprejemov v psihiatrično bolnišnico, ko se pričakuje nasilje in so zato vsi kreatorji »na preži«, se prepogosto izteče z neizrečeno mislijo ali pa s spogledom s katerim od udeležencev: »Če je šiza..., najbrž je..., kaj še bo.«

Ko je farmacevtska industrija, predvsem po letu 1953 (Delay), svoje vagonke vklopila na tirnice biološkega lajšanja muk v »deželi shizofrenija«, se je potrudila. Plemenitih namenov ji ne bomo odrekli, tudi komercialnega interesa ne bomo spregledali. V relativno kratkem času je prišlo do stanja, ki ga nekoliko z leti in izkušnjami obtežen zdravnik dojema kot goščavo, v kateri je nešteto priložnosti, kako se s temi in temi

sredstvi, kombinacijo obeh, izključevanjem onih itn. dá priti do stanja, ki je čimbližje tistemu duševnemu zdravju, ki omogoča tudi individualno svobodo. Znotraj vsega tega so tudi interes, varnost, razreševanje zadev selfa (sebstva), ki so morda najbolj imanentni zadevi »s«.

Težko se je znajti v položaju, ko naj bi nevropsihiatrična stroka in menedžment bila čisto ušla, bolje: posrečeno simbiotična. Enkrat je zmeda pri enem, potem je pri drugem. Prihajajo papirji, »hišo« obiskujejo prijazni ljudje, na vseh koncih planeta se prirejajo kongresi, na katerih se ponavljajo predavatelji... V eni hali govore tisto, kar v drugi negirajo. Slišiš, kar hočeš.

V skoraj štiridesetih letih dela v psihiatriji se v »moji bolnišnici« še ni oglasil niti en zastopnik katere od farmacevtskih firm, ki ne bi »prinesel« preparata, ki je najboljši. In ne bom poenostavljal, če rečem, da sem se doslej v življenju pogovarjal o najboljšem zdravilu z nekaj stotnjami prijaznih gospodičen in gospodov. Tudi kakšen svinčnik sem dobil in dve elektronski uri ter dve poletni mikici, kar sem lahko miselno dal otrokom, saj še nisem toliko nanašalen, da bi se bal, da bodo pač njihovi sošolci in prijatelji rekli, s tem je pa nekaj narobe, saj je ves obložen z napismi psihiatričnih zdravil itn.

Pred veliko leti, ko sta se na slovenskem formalno ločevali nevrologija in psihiatrija, mi je znan slovenski psihiater v pogovoru rekel, kako nekoč ne bo več psihiatrije, ampak bo samo še nevrologija. Meril je na biokemični, patomorfološki substrat psihotičnih in drugih bolezenskih stanj centralnega živčnega sistema. Prisluhnil sem mu, ne pa verjel. Tudi danes ne delim mnenja s takimi radikalnimi stališči. Psihiatrija pa bo vedno bolj slonela na izkustvih nevropsihološke znanosti. Toda če bo hotela ostati zvesta pomagalka pri razreševanju zagat motenega, duševno bolnega, odtujenega človeka, kar zadnja leta vse bolj počne, bo morala znova vpreči raziskovalne vneme, kako se po psihoterapevtski poti približati človeku, da bi ostal Človek. Globalizacijski čas je sam po sebi izziv za psihiatrično stroko, kakor na njen razvoj gledam jaz. Misli znamenitega psihiatra, ki je prerokoval, da bodo psihiatri nekoč nevrologi, bi dodal pomislek, da pa bodo v moji viziji najbrž vse bolj antropologi. V nadaljevanju pa spet resno.

V psihiatrične ordinacije prihaja množica ljudi, vsak dan jih je več, zato je za vsakega manj (premalo) časa. Medikamentov pa je vsak dan več (preveč), težko je imeti pregled čisto nad vsemi. Upam si trditi, da ga skoraj nihče nima več. Tragično pri vsem se mi zdi, da vzporedno z grmadenjem psihofarmakoterapevtskih sredstev ponika psihoterapevtski potencial. Kinetika besede je vse bolj usmerjena zgolj na suport, kvečjemu še na vedenjsko kognitivne oblike obravnav (Eysenck, Mowrer, Miller in množica samooklicanih epigonov), javljajo se tako imenovani bioenergetiki s široko odprtimi mošnjiki. Dinamska obravnava klientov je vse bolj redka (tudi Kratka dinamska psihoterapija – Sifneos, Malan, Kopal). Naj o tej stvari še kaj povedo

akademiki. Ker je delovnik tak kot je, se mora institucionalizirati. Institucionalizacija pa je ena izmed iznajdb, ki jih življenje ne sprejema rado. Življenje (izgubljenega človeka pa sploh) je iskanje prostora in svobode, v prispodobi bi rekel iskanje sebe v človeku, da bi po tej poti našel sebe v sebi.

Z vso kritično odgovornostjo se medtem, ko pišem tale poslovilni zapis, sprašujem, koliko pa z vsakovrstnimi zadolžitvami prenapolnjenem dnevu še ostajam jaz, čisto jaz – se razume, tudi kot strokovnjak. Težko je odgovoriti na to. Bojim se, da je globalizacijski čas ob že sprejeti transkulturaciji, ki je najbolj razpoznavni, a tudi najbolj vprašljiv izziv globalizacije, od vseh zgodovinskih epoh za psihiatrijo kot medicinsko panogo provokativen. Morda nevaren v tem smislu, da bi se psihiatrija, kakršno ima rad pisec teh vrstic, depsihiatrizarala.

To pa je tista okoliščina, ki da misliti. Nisem zapisal, da je negativna. Prepričan sem, da je za mnoge celo pozitivna, zame pač ni. Ko sem desetletja bral in učil, diagnosticiral in vzgajal, se veselil in trpel, sem svoj zdravniški smisel videl v sintezi biološkega, psihološkega, socialnega in duhovnega. V ordinaciji in tudi kot strokovni direktor ustanove sem skušal osmišljati vse navedene štiri elemente človekove celostnosti. Redko kdaj mi je to uspelo, morda mi kdaj je. Če mi je, sem bil srečen. V psihiatriji, ki ne bo dogmatsko razparcelirana, ki bo celostna, bomo psihiatri, psihologi in vsi drugi znotraj nje srečnejši, kot pa če bomo slepo sledili kateri od usmeritev, ki na račun celote poudarja specifično.

In za zaključek spet shizofrenija. Če je bila ta beseda eden izmed povodov za tale zapis, naj bom do konca dosleden in zapišem, da bi se lahko o psihiatriji razpisal tudi ob kakšnem drugem strokovnem problemu, ki ima poleg medicinskih tudi etične, kulturne, etnološke, umetniške dimenzije. Za zaključek naj bom pikro slovesen in zapišem, da imam (kljub vsemu) svojo stroko rad. Toda naj bom provokativen do konca in neham tam, kjer sem začel: psihiatrija, kdo bo tebe ljubil ...

*prim. Jože Felc, dr.med,  
glavni urednik*

Idrija, 24. 08. 2006



## ODGOVORNI UREDNIK SPOROČA BRALCEM

Pred mano je 1. številka VICEVERSE Slovenskih psihiatričnih publikacij, ki nosi datum marec 1992. Tako je med njo in današnjo 50. številko 14 let in šest mesecev dolgo obdobje.

Publikacije smo se lotili, ker so drugi »pomembnejši« v medicini, vihali nos nad uspešnostjo raziskav v psihiatriji, zlasti nad skromnostjo našega pojavljanja s strokovnimi objavami. To seveda ni bilo res: glede na to, kar smo takrat zmogli, smo bili v »zlati sredini«. Mnogo jih je bilo še za nami. Ker pa smo želeli, da se nas sliši in bere, smo se odločili z časopis, ki bi imel svoje mesto v celotni slovenski psihiatriji. Zato smo naprosili prim. dr. Jožeta Felca za glavnega urednika in idrijsko bolnišnico za slovensko središče objavljanja in sporočanja. Burna dogajanja na začetku devetdesetih so spremenila načrte, publikacijo je prevzel Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, odgovorni urednik z vso- tehnično, finančno- skrbjo za izdajanje pa je ostal v Ljubljani...

Publikacije te vrste imajo navadno konvencionalna imena: časopis ta in ta, acta ta in ta...Ko smo se hoteli izogniti preveč ustaljenim nazivom, so nekateri kolegi predlagali VICEVERSO. Ime na nek način simbolizira naše srečevanje z izkrivljenim, obrnjenim svetom psihopatologije, veliko stvari je obratno res, če zremo nanje iz realnosti, čas je torej, da jih »viceversno« postavimo na pravo mesto. Pohvaliti je treba duhovitost kolegov, saj smo se izognili slepemu ponavljanju drugih, ki tudi publicirajo v medicini. S podnaslovom »slovenske psihiatrične publikacije« pa smo VICEVERSI utrdili njen namen in pomen.

VICEVERSA je v teh letih objavila množico strokovnih člankov. Prešteli bi jih preko 1000 strani, kar zajeten učbenik. Ne sprejemam morebitnega očitka, da smo v VICEVERSI objavljali pretežno sponzorska priporočila o posameznih zdravilih. Če kritično premotrimo objave, najdemo nekako polovico sponzoriranih in drugo polovico originalnih prispevkov. Sicer pa je bil namen v informiranju in izobraževanju, zato so bile predstavitve novih in uporabljenih zdravil še kako na mestu. Med članki pa je vendarle tudi nekaj takšnih, ki se jih ne bi branile revije z višjim pragom zahtevnosti.

O odmevnosti in uporabnosti VICEVERSE sem izvedel večinoma le posredno. Morda po tem, ko so se mnogi oglašali z željo, da bi prišli do publikacije, ker jim je način kolportaže po ustanovah ni vedno zagotavljal? Ali skromna pohvala tega ali onega izmed kolegov? Veliko zanimanje zanjo pri medicinskih setrah in drugih sodelavcih? Uvrstitev Viceverse v biomedicinsko zbirko in med bibliografijo avtorjev na COBISS?

VICEVERSA s svojo visoko številko naj bi bila slovo. Nekateri v stroki razmišljajo o psihiatrični reviji. Ogovorni urednik jim čestita in jim zaželi na težki in strmi poti do tega cilja obilo poguma. Nekaj želja je še ostalo na njegovi mizi. Zato je pričakovati krajše »prehodno obdobje«, ko bi v okviru »stare« VICEVERSE še objavili nekaj

gradiva, ki so ga pripravljene podpreti naši sponzorji. Morda eno, dve ali celo tri številke.

Sledila naj bi moja zahvala. Ne bom jo izrekal, vrata so še vedno odprta. Ne bom pa pozabil prijazne besede za tvrdko Eli Lilly, ki je z neobvezujočo donacijo Ustanovi za razvoj slovenske psihoterapije omogočila natis 50. številke in ji s tem dala poseben, svečan poudarek. V sponzorstvu se ji je pridružila tudi tvrdka Novartis pri publiciranju dveh člankov ustrezne vsebine.

Morda bo VICEVERSA še živel, ali pa znova zaživel tudi v naslovu nove revije ali drugih publikacij, z enako s plemenitim namenom informirati ter izobraževati.

*Prof. dr. Miloš F. Kobal, dr. med.  
Odgovorni urednik*

# MULTIDIMENZIONALNI ČLOVEK: VERTIKALNA SOODVISNOST NJEGOVIH DIMENZIJ

*Miloš F. Kopal\** \*\*

Spričo vznemirljivega razvoja psihofarmakoloških učinkovin, ki nastajajo v povezavi s prenašalci impulzov v možganih in njihovimi učinki za običajno ter patološko vedenje, se zdi, da je treba preteklo znanje o celosti človeka vreči v ropotarnico. Velik del preteklih proučevanj se zdi res preveč intuitiven, da bi ga mogli uvrstiti med »evidence based« spoznanja. Toda ta proučevanja omogočajo predstavo o človeku mimo brezosebnih možganskih omrežij in dopuščajo humanistični odnos v stiku z zdravim ali bolnim človekom. »Evidence based« spoznanja, ob vsej njihovi dragocenosti, nujno, čeprav nehotе, silijo v preprosto terapevtsko mehaniko.

Morda je predstava o poglavitnih demenzijah ali faktorjih človekove eksistence, ki se nalagajo druga na drugo v njegovem razvoju in v svojem finalu (so)odločajo o ravnanju, bodisi običajnem, bodisi patološkem, torej njihova *vertikalizacija*, uporabljiva kot dopolnitev pretežno biološkim proučevanjem.

## 1. Soodvisnost faktorjev in dimenzij

V zgodnjem obdobju slovenske povojne psihiatrije smo se srečali z ameriškim strokovnjakom iz Baltimora, ki se je pisal P. Lemkau. Ta je v svoji knjigi o mentalni higieni (1) predstavil preprosto shemo mnogih elementov, ki ob navpični črti gradijo osebnost. »Pozitivne« je predstavil v svetlih kvadratih in »negativne« v črni barvi, ne da bi dal posameznim tako obarvanim kvadratom določeno vsebino. Pomembno mu je bilo, da je podčrtal vertikalno linijo osebnostnega razvoja, pri čemer naj običajno in abnormno vedenje zavisita od spleta različnih faktorjev, predstavljenih v kvadratih svetle ali temne barve. Ker je njegova shema brez vsebin, je bolj opozorilo o vertikalizaciji razvoja, kot pa da bi jo lahko neposredno uporabili v razumevanju multidimenzionalnosti človeka.

Še vedno prevladuje – pravzaprav se vrača – zaradi vse bolj uspešnih bioloških spoznanj o delovanju možganov – monodimenzionalna predstava o človekovem reagiranju v zdravju in bolezni: po načelu vzroka in posledice. Takšen način mišljenja je povezan z veličastnimi odkritji vzrokov za infekcijske bolezni v 19. stoletju. Rekli bi, da mu tudi v našem času pritrjujejo neposredne spremembe v (so)učinkovanju nevrottransmitterjev, pa tudi odkritja vse bolj presenetljivih povezav s posebnostmi v genetskem gradivu. Prav zaradi prodornih odkritij biološke narave (kar je seveda sijajno) se tudi v sodobnosti nismo otesili iskanja posameznega odločujočega vzvoda v reaktivnosti

---

\* napisano ob osemdesetletnici

\*\* prof.dr. Miloš F. Kopal, dr. med. Psihiatrična klinika in Katedra za psihiatrijo MF, Zaloška 29, 1100 Ljubljana

človekovega organizma ali njegove osebnosti. Posamezen faktor naj bi odločil, ali postane človek svetnik ali terorist. Tako se zdi, da se biološki psihiatriji zaman zoprstavlja socialna, da sta v medsebojnem antagonizmu ali da se med seboj celo izključujeta.

Le opozarjamo, da je integracija mentalnega funkcioniranja (in celotnega področja vedenjskih znanosti), torej holistični pogled, ki upošteva celoto organizma in osebnosti, možen le v kombinaciji številnih vzrokov in nanje delujočih faktorjev. Nikakor ni lahko priti do tega, koliko je veljavnih faktorjev in kakšni so po svoji vsebini. Če se poslužimo nekaterih statističnih izhodišč, zlasti pa interpretativne analize in splošnih ter specifičnih izkušenj, je izhodiščno mogoče faktorje v vertikalizaciji razvoja do njegove relativne življenske stabilnosti združiti v šest dimenzij. Nekateri nastopajo »čisto«, pri nekaterih pa se ni mogoče izogniti medsebojnemu prekrivanju.

## 2. Šest soodvisnih dimenzij

### 2.1. Izhodiščna in osnovna je vsekakor dimenzija **dednosti**.

O dednosti je mogoče napisati knjigo, pravzaprav mnogo knjig (2), ali pa z njo opraviti v enem stavku. Dimenzija niha s svojo edinstvenostjo, zlasti ko se srečamo z njeno absolutno prodornostjo, ali pa le kot stvarna podlaga v vseh boleznih in deviacijah, v širokem razponu od neznatne do zaznavne vplivnosti. Na začetku našega vertikalnega vzpenjanja k dozorevanju človeka pač ne more manjkati.

2.2. Izogibamo se, da bi intrauterinemu obdobju pripisali pomen samostojne dimenzije, čeprav ne manjka opozoril o vplivu intrauterinega doživljanja na zgodnje otrokovo in poznejše življenje (3, 4). Mnogo razsežnejša in očitna je dimenzija **konstitucije**.

Klasično delo E.Kretschmerja (5), poleg podobnih komplementarnih opisov te vrste na Zahodu (Scheldon, 6) in na Vzhodu (Pavlov, 7), ni bilo prvo in tudi ne edino, ki je podčrtalo zvezo med telesom in duševnostjo. Praktično smo opustili merjenja habitusa in ga ocenjujemo le približno, s subjektivnim pogledom (z vsemi napakami vred). Koristno pa bi bilo, da bi se v ocenjevanju zanesli vsaj na duševno stran konstitucije, ki jo je tako kvantitativno (preko psiholoških preizkusov) in kvalitativno opredelil Eysenck s sodelavci (8) kot intro-, ekstrasverzijo ter nevroticizem.

2.3. Domnevamo lahko, da je dimenzija **možganske organizacije in delovanja možganov** na biološki vertikalni liniji razvoja osrednjega pomena. Pomeni Arhimedovo točko, s katere v praksi izhajamo in na katero se bomo neprestano vračali.

Po mojem mnenju je ta dimenzija sestavljena iz vsaj dveh pomembnih subdimenzij. Prvo predstavlja *strukturalna organizacija* možganov – začeni s tkivom v širšem in celicami v ožjem smislu, z njihovim fizikalnim in biomolekularnim delovanjem, z vključitvijo vseh načinov transmisije – do funkcionalne anatomije konkretnih območij in

struktur. Znanje o tem je vsaj začetno in že primerno integrirano v nevropsihologijo (9).

S pomočjo nevropsihologije in drugim znanjem se lahko približamo k spoznanju, kako možgani živijo in delujejo v celoti (holistični pogled), čeprav celoto sestavljamo s pomočjo posameznih spoznanj. Takšno je spoznanje o *lateralizaciji* posameznih funkcij in tudi njihovo zrcaljenje v nasprotni polovici. Delitev na desno in levo hemisfero naj bi bila nadvse pomembna za razlike med spoloma (10). Spoznanje pa, da ni absolutne razlike med moškim in žensko, ima svoj temelj v večnem prepoznavanju človekove narave. Ammon (11) je združil lastna in spoznanja drugih v koncept *androginega človeka*. Koncept izpričuje medsebojno povezanost možganskih hemisfer kljub njihovi diferenciaciji in odpira možganske poti skozi humoralno povezavo k vsem endokrinim žlezam.

Če je vsaj za človeka najbolj pomembno »psihično« kot tista možganska dejavnost, ki mu omogoča kontakt s svetom in samim seboj, se ta subdimenzija javlja v svoji zavestni, prizavestni in nezavedni obliki. Zavedamo se simbolične govornice, ko jo predstavljamo, vendar ne pristajamo na nobeno prizadevanje, da bi psihično kakorkoli uvrščali izven delovanja možganov.

Čeprav *nezavedno* celo v slovenskih razmerah, pa tudi drugod (12) predstavlja konstrukcijo, ki jo je najbolje zanikati, pomeni hkrati trdi oreh, ki ga mora nevroznanost še streti (zanikanje nezavednega razumemo v psihoanalizi kot odpor proti prodoru nezavednih vsebin v zavestno, kar hkrati pomeni hude posledice za posameznika in družbo: spomnimo se za primer samo »nacistične kristalne noči«- med drugim- s sežiganjem Freudovih del). Kandel (13) odpira z eksperimenti o istočasni spremembi genske strukture, vzporedno s pretvorbo duševnega doživljanja, začetno pot k objektivizaciji povezave med biološkim in psihičnim. Hkrati s tem potrjuje vertikalno zvezo med genetsko osnovo in aktualnim dogajanjem in tistim vmes. Ker je predstavnik »zapadne« znanosti, je pričakovati, da se bodo njegova spoznanja »prijela« in odprla še širšo pot objektivizaciji psihiatrije in psihoterapije.

Za razumevanje nezavednega kot nevropsihološkega pojava pa bi morali že prej poiskati zvezo z »vzhodno« znanostjo. Saj je mimo zavesti in v povezavi z njo mogoče opazovati takšne pojave, kot so *hipnoidne faze* po Pavlovu, v dogajanju med ekscitacijo in inhibicijo(14), med katerimi sta zlasti *paradoksna* (šibki dražljaji izzovejo silno reakcijo) in *ultraparadoksna* (zavrti področja postanejo manifestno reaktivna) pravi zrcalni podobi tistega, kar v drugačnem jeziku imenujemo nezavedno. Pa še več uporabnih dejstev se je nabralo v takratni »sovjetski« znanosti, ker se njeni strokovnjaki niso mogli izražati v pojmih, ki so nam bili v psihoterapiji tako blizu. Uznadze (15) je uvedel pojem »*ustanovke*« (nem. Einstellung), dejansko »nezavednega« gradiva, ki stoji za ali pred zavestnim in bistveno vpliva nanj.

Sam sem v preteklosti poudarjal obstoj *predstruktur* (16), vedenjskih vzorcev pred in mimo zavestnega, pojav, ki ga v »vzhodni« fiziologiji predstavljajo kot *dominante*. Te

mimo zavesti, kot del nevrofiziološke organizacije možganov, odločajo o nekaterih bistvenih vedenjskih vzorcih, ki večkrat prodrejo tudi v zavestno. Vzporedno je o njih spregovorila Behtereva (17) kot o » rigidnih (to je: stalnih, op.) zvezah v strukturalno-funkcionalnem skeletu celotnega možganskega sistema«. Zdelo bi se svetoskrunsko, če bi jih primerjali z *arhetipi*; vendar so pri tem zgolj subjektivne, celo ideološke ovire. Približevanje »fiziološkega« in »psihološkega« gre očitno svojo ustvarjalno pot in vse bolj bomo skozi odnos zavestno/nezavedno razumeli ne samo običajno in abnormno vedenje, marveč tudi takšne deviacije, kot so terorizem, parafilije in disocialno vedenje v celoti.

2.4. Duševno funkcioniranje, tisto stalno ustvarjanje kontakta s svetom in samim seboj, dejavno v povratnih zankah, oprto na strukture in vsebino (ki jih spoznavamo v dominantah po fizioloških in – med drugim – arhetipih po psiholoških značilnostih) se oblikuje v **zgodnjem otroškem razvoju**. Zgodnji razvoj je poleg nevrofiziologije kot prve, druga prepoznavna, objektivna podlaga za človekovo vedenje v zdravju in bolezni. Zdi se, da je naloga v tej dimenziji zelo preprosta: saj je mogoče objektivno opazovati otroka in njegovo reaktivnost. Nalogo so, recimo, zanesljivo opravili tisti, ki so opisali konkreten vedenjski vzorec kot neposredno prepoznaven in pri tem niso iskali hkratnih, dopustimo, nezavednih vsebin (18).

Na drugi fronti se je zvrstilo znatno število opazovalcev, ki so našli v objektivnih, nezavednih vzorcih otroka drugačen razvojni smisel (19, 20, 21). Presenetljivo je, da je med njimi, kljub objektivnosti raziskovalnega področja, nekaj navidez celo pomembnih razlik, vendar so bolj narcisistične narave. Zato smo še omejeni v dejanski integraciji, prizadevanj v tej smeri pa ni ravno veliko.

2.5. Zgodnji otrokov razvoj vzpodbujajo **pomembne osebe**. Ko predstavljamo to dimenzijo, naletimo na težave že v izrazih. Zanj je idealna predstava o vlogi obeh staršev. Navadili smo se na spačenko »posamezen starš«. Dejansko pa v oblikovanju osebnosti delujeta hkrati, vzporedno ali celo izključujoče le kot mati in oče. Vlogo prve postavljamo na posebno pomembno mesto. Okolje matere in očeta (ter mnogo drugih v hierarhično dinastičnem obroču, ki obdaja otroka) je pomembno za lastno odraščanje otroka, za identifikacijo s samim seboj in za približevanje drugim ali pa izgubljanje teh možnosti.

Prav tu odpira dimenzija pomembnih oseb številne načine, ki se dejansko uresničujejo v popolni identifikaciji z drugimi, pa tudi z njeno izkrivljenostjo vse do perverznosti v socialnem in/ali psihoseksualnem kontekstu.

2.6. Zadnjo dimenzijo v vertikalizaciji predstavlja **aktualno dogajanje**. Preprosteje ga večkrat poimenujemo kot *sprožilni trenutek*. Predstavlja pa širše izkušnje, ki se uresničujejo v danem trenutku ali pa v posebni fazi razvoja (kot sta za primer adolescenca ali starost). Trenutek se izrazi v povezavi z občutljivi točkami v prejšnjih obdobjih ver-

tikale, te pa ponazarjajo svoj različen pomen za osebnost. Aktualnost zna biti brezbarvna, pa se takšna prav dolgočasno vključuje v dogajanje; pogosteje je mozaična, s poudarki in umiki; lahko dogotrjna; lahko pa res prav trenutna s prebojem v osebnost, ne da bi takšno reaktivnost sploh pričakovali. Življenje samo nas pouči, kako se mnogi izmažejo pogubnim učinkom sprožilnega trenutka in ostanejo običajnega vedenja, kot so morda v pogledu nazaj že dosegali ravnovesje med antagonističnimi silami v sebi in svojem okolju.

### 3. Zaključek

Opis multidimenzionalnega človeka s pomočjo šestih dimenzij, ki se vzpenjajo v vertikali njegovega razvoja, se povezujejo med seboj, prekrivajo in tudi izključujejo, smo oprli na klinična in druga opazovanja, tako retrospektivna kot prospektivna, velikanskega števila psihiatričnih pacientov, oseb z disocialnim vedenjem, vključujoč ekstremiste in fanatike. Tudi nekateri drugi avtorji so poudarjali vertikalno povezanost razvojnih elementov od nevrnalne podlage do kompleksnih vedenjskih vzorcev (22, 23).

Nesporno je, da v vsakem človeku, (spet se opiramo na izkustvo), obstajajo posamezen, pa tudi več črnih kvadratov, kot bi jih lahko poimenovali po shemi, kot jo je predstavil Lemkau. Vendar takšni ponavadi ostajajo v horizontali in ne delujejo konstitutivno, so navadno v latenci in so lahko razvojno le malo do nepomembni. Le njihovo združevanje v vertikalo lahko privede do vedenjskega učinka, kot bi tista zadnja slamica v tovoru, ki ga postopoma nalagajo na kamelo, zlomila njen vrat. Tako pravijo Arabci, nam je bližji poln kozarec, ki se ob zadnji kapljici prelije čez rob.

Pri opisih, ki smo jih uporabili, nismo bili sposobni *ponderirati* vsake izmed dimenzij na njenem mestu v vertikali. Toda tudi drugi strokovnjaki v tem pogledu niso storili mnogo za uravnoteženo razumevanje razvoja.

Tako lahko ostanemo le v izkustvenem in interpretativnem območju: holističnega človeka razumemo le z evalvacijo (vsaj) navedenih šestih dimenzij, ki jih ocenjujemo kot nujne: od osnovnega vpliva genov preko oblikovanja osebnosti v njeni intro/ekstravertnosti, nevroticizmu (morda tudi psihotizmu), do ontogenetskega poudarka, ki ga predstavlja njegov zgodnji razvoj, preko odločilnih posegov pomembnih oseb v njegovo življenje – do aktualnih izkušenj, celo sprožilnih momentov. Njegov Ego ga ves čas povezuje z realnostjo in hkrati ustvarja primerno distanco do nje. Njegov Self mu zagotavlja samopodobo, v kateri se prepleta (vsaj) šest dimenzij, da bi stopnjema in ob koncu razvoja našel svojo potrditev ali celo samouresničenje. Tej idealni sliki prepletanja v razvoju in zaključka vertikalizacije večkrat nasprotujejo tako njeno popolno zanikanje, kot tudi iztirjanja v socialnem in psihoseksualnem smislu.

Plastičnost razvoja v njegovi vertikali dovoljuje mnogo vmesnih stopenj in oblik, ki dodatno zapletejo vsakršen poskus, da bi na uporabljeni način prišli do popolne objektivizacije v razumevanju multidimenzionalnega človeka.

Vendar je bolje, da imamo model, predstavo, shemo ali osnutek, kot da smo brez njega in da ob iskanju enega vzroka izgubljam predstavo o celoti. Dvigamo glas za objektivne metode modeliranja. Predvidevamo celo matematični model holističnega človeka, kot ga je Matte Blanco (24) v osnovnem obrisu zarisal za nezavedno, kot eno, v vertikalni človeka, pomembnih subdimenzij.

## Literatura

1. Lemkau PV. *Mental Hygiene in Public Health*. New York: Mc Graw Hill, 1949;
2. Slater E, Cowie V. *The Genetics of Mental Disorders*. London: Oxford University Press, 1971;
3. Pajntar M. Osebnostne motnje pri ženskah s porodniškimi komplikacijami. *ZdravVestn* 1973; 42: 267-9.
4. Hill RM. The Effect of Intrauterine Malnutrition on the Term Infant. A – 14-year progressive study. *Acta Pediatr Scand* 1984; 73: 482 – 7.
5. Kretschmer E. *Körperbau u. Character. Untersuchungen zum Konstitutionproblem und zur Lehre von den Temperamenten*. Berlin: Springer, 1951;
6. Sheldon WH. *The Varieties of Temperament. A Psychology of Constitutional*. New York, London: Harper; 1942;
7. Pavlov IP. *Selected works*. Moskow: Foreign Language Publ. House, 1955;
8. Eysenck HJ. The inheritance of extraversion/introversion. *Acta psychol*. 1956; 12: 95 – 110.
9. Seidenberg M et al. IQ level and performance on the Halstead – Reitan – Neuropsychological Test. Battery for Older Children. *J Counsul Clin Psychol* 1983; 3: 406-13.
10. Sperry R. *Lateral Specialization in the Surgically Separated Hemispheres*. London, Cambridge (Mass): Neurosciences Research Symposium Summaries 1974;
11. Ammon G. *Der androgyne Mensch*. *Dyn Psychiat* 1984; 86: 235- 54.
12. Stevens L. *The Case Against Psychotherapy*. [www Google: defense, psychotherapy](http://www.Google.com). Pridobljeno 24.7.06
13. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (4):457-69.
14. Bikov KM, Vladimirov GE, Delov VE, Konradi GP, Slonim AD. *Učbenik fiziologije*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1960: p.705.
15. Uznadze DN. *Eksperimentalnije osnovi psihologiji ustanovki*. Tbilisi, Medgiz GSSR, 1961;
16. Kobal M. *Reintegracija vedenja in rigidnost motenih osebnosti*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1970;
17. Bechtereva NP, Gretčin VB. *Physiological Foundation of Mental Activity*. *Int Rev Neurobiol* 1968; 11: 392 – 52.



18. Praper P. J. Piaget, Kognitivna teorija in razvojni proces – stadiji razvoja. In: Razvojna analitična psihoterapija. Ljubljana: Institut za klinično psihoterapijo, 1999: p.194-99.
19. Bowlby J. Attachment and Loss. London: Hogarth Press, 1969;
20. Freud A. The writings of Anna Freud. 6. Normality and Pathology in Childhood: Assessment of Development. New York: Int Universities Press, 1970;
21. Spitz R. Von Saugling zum Kleinkind. Naturgeschichte der Mutter-Kind Beziehungen im ersten Lebensjahr. Stuttgart: Klett, 1974.
22. Diebold K. Zum Problem der Zusammenhänge von Anlage und Umwelt in der Psychiatrie. Nervenarzt 1969; 9: 401-13.
23. Mayersburg HA, Post RM. A Holistic Developmental View of Neural and Psychological Processes. Brit J Psychiat 1979; 135: 139 – 55.
24. Matte Blanco I. The Unconscious as Infinite Sets. London: Duckworth, 1975;

## Extend program

# OCENA DNEVNIH AKTIVNOSTI, VEDENJSKIH IN PSIHIČNIH SPREMEMB PRI BOLNIKI Z ALZHEIMERJEVO BOLEZNIJO

*Aleš Kogoj\*, Rok Tavčar\*\**

## UVOD

Zaviralci acetilholinesteraze (AChE) so poleg memantina doktrinarno sprejeti kot simptomatska možnost zdravljenja Alzheimerjeve bolezni (AB). Kljub temu, da obstaja dovolj dokazov za klinično učinkovitost donepezila (1), galantamina (2) in rivastigmina (3), pa zaviralci AchE tako kot vsako zdravilo, niso učinkoviti pri vseh bolnikih. Poleg tega imajo neželene učinke, zaradi česar je včasih potrebno prekiniti zdravljenje. Za učinkovito zdravljenje lahko štejemo pri bolnikih z AB že nespremenjeno klinično sliko, saj vemo, da je AB degenerativna in napredujoča. Klinična ocena učinkovitosti vključuje klinični pregled, heteroanamnestične podatke in uporabo testov za (vsaj osnovno) oceno spoznavnih sposobnosti. Neželeni učinki zaviralcev AChE so relativno pogosti, največkrat prehodnega značaja in se jim lahko pogosto izognemo ob počasnem prilagajanju odmerka. Kljub temu, da je profil neželenih učinkov različnih zaviralcev AChE precej podoben (slabost, bruhanje in diareja), to ne pomeni, da se ob zamenjavi zaviralca pojavijo pri posameznem bolniku enaki neželeni učinki. Rezultati raziskav in klinična praksa kažejo, da je smiselno ob nezadostnem delovanju oziroma motečih neželenih učinkih enega zaviralca AchE tega zamenjati z drugim (4). Upad spoznavnih sposobnosti spremlja tudi upad sposobnosti za opravljanje dnevnih aktivnosti, nasprotno pa potekajo vedenjske in psihične spremembe pogosto na način, ki ni vezan na upad spoznavnih sposobnosti.

Dnevne aktivnosti ter vedenjske in psihične spremembe predstavljajo za bolnike in njihove bližnje nemalokrat bolj problematična področja, kot so motnje spomina in ostalih spoznavnih sposobnosti. Kadar zaradi motečih vedenjskih in psihičnih sprememb ne zmorejo skrbi za bolnika v domačem okolju, preostane svojcem, kot izhod v stiski, praviloma le še namestitev v zavod. Zaviralci AChE ne izboljšajo le spoznavnih sposobnosti, temveč lahko ugodno delujejo tudi na dnevne aktivnosti ter vedenjske in psihične spremembe, predvsem apatijo ter motnje razpoloženja (5). Pri bolnikih z demenco z Lewyjevim telesci lahko ublažijo tudi psihotična doživetja, kar je še zlasti pomembno, ker so ti bolniki praviloma zelo občutljivi za neželene učinke antipsihotikov. S tem se zmanjša poraba ostalih psihotropnih zdravil, med katerimi nekatera

---

\*Mag. Aleš Kogoj, dr.med. Psihiatrična klinika, Enota za gerontopsihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje.

\*\*Prof.dr.Rok Tavčar, dr.med. Psihiatrična klinika, Klinični oddelek za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje.

poslabšajo že tako prizadete spoznavne sposobnosti. Učinek zaviralcev AChE dopolnijo še nemedikamentozni ukrepi in ustrezna podpora svojcem različnih zdravstvenih in socialnih služb ter s programi nevladnih organizacij in združenj.

## **METODE**

V raziskavo Extend so bili vključeni bolniki z Alzheimerjevo boleznijo, ki dotlej še niso prejeli zaviralcev AchE in bolniki, katerim je bil predpisan rivastigmin kot zamenjava za prejšnji zaviralec AchE, ki ni izkazal pričakovane učinkovitosti, ali je povzročil moteče neželene učinke. Ob vključitvi, po treh, šestih in dvanajstih mesecih smo spremljali zdravnikovo oceno bolnika, skrbnikovo oceno obremenitev ter rezultat Kratklega preizkusa spoznavnih sposobnosti (KPSS); ob kontrolnih pregledih pa tudi odmerek prejetega rivastigmina. Raziskavo, ki jo je finančno podprla firma Novartis, je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko dne 11. 11. 2003.

## **REZULTATI**

V raziskavo je bilo vključenih 414 bolnikov, 135 (38,5 %) moških in 216 (61,5 %) žensk, pri 63 bolnikih spol ni bil označen. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 74,24 (standardna deviacija (SD)=8,92) let in se je med spoloma značilno razlikovala (72,02 (SD=10,19) let pri moških in 75,62 (SD=7,79) let pri ženskah, ( $t=-3,46$ ,  $p<0,001$ ). Trajanje bolezni je bilo v povprečju 2,18 (SD=1,49) let in se med spoloma ni razlikovalo. Predhodno ni bilo zdravljenih z drugim zaviralcem AChE 288 bolnikov (80,7 %), 69 (19,3 %) je prej že prejelo drug zaviralec AChE, pri 57 bolnikih pa odgovor ni bil označen. Od bolnikov, ki so že bili zdravljeni, je 1 prejel rivastigmin, 20 galantamin, 6 memantin, 43 donepezil in 1 nimodipin (slednje zdravilo sicer ni zaviralec AchE, niti ni registrirano za zdravljenje demence). Razlog zamenjave predhodno predpisanega zdravila je bil večinoma nezadovoljiv začetni odziv ( $n=15$ ) in zmanjšanje učinka ( $n=33$ ), nato pa zgodnje ( $n=9$ ) in pozno neprenašanje ( $n=7$ ).

Ob drugem pregledu je še 374 (94,7 %) bolnikov prejelo rivastigmin (v povprečnem odmerku 1,84 mg, razpon 1 do 6 mg), ob tretjem pregledu je bilo teh bolnikov 354 (95,2 %, povprečni odmerek 2,28 mg; razpon 1 do 6 mg), ob četrtem pa 190 (90,0 %, povprečni odmerek 3,31 mg; razpon 1 do 7 mg). Razlogi ukinitve rivastigmina ob drugem pregledu so bili pri 10 bolnikih neželeni učinki (pri 7 od njih slabost, bruhanje, utrujenost, apatija, pri treh pa drugi neželeni učinki), pri tretjem pregledu je bil rivastigmin ukiniten pri 5 bolnikih zaradi smrti bolnika, pri 4 bolnikih zaradi slabosti, bruhanja, utrujenosti in apatije, pri dveh bolnikih pa zaradi hitrega napredovanja bolezni. Ob četrtem pregledu rivastigmina bolniki niso prejeli zaradi naslednjih razlogov: hitro napredovanje bolezni ( $n=3$ ), slabost, bruhanje, utrujenost, apatija ( $n=3$ ), upada učinkovitosti ( $n=3$ ), zamenjave terapevta ( $n=3$ ), odklonilnosti bolnika do zdravila ( $n=3$ ) ali smrti bolnika ( $n=1$ ). V celotnem trajanju raziskave je bilo sicer prijavljenih skupaj 18 resnih neželenih učinkov. Med njimi so bili naslednji: zmedenost, izguba apetita s hujšanjem, hipertenz-

ija in težave s srcem, bradikardija, pomanjkanje učinkovitosti, bruhanje (2), načrtovana operacija (3 bolniki), pretres možganov zaradi prometne nesreče, vrtoglavica in nepokretnost. Med trajanjem raziskave je umrlo 6 bolnikov (zaradi ledvične odpovedi (1 bolnik), adenokarcinoma ascendentnega kolona (1 bolnik), možganske kapi (1 bolnik), bronhopnevmonije (1 bolnik) ali neznanega vzroka (2 bolnika). Po ukinitvi zdravila je umrl še en bolnik (4 mesece po ukinitvi zdravila), vzrok smrti ni bil označen.

Rezultati so prikazani posebej za zdravnikovo oceno bolnika (razpredelnica 1) ter skrbnikovo oceno (razpredelnica 2). Na sliki 1 je prikazana povprečna skupna ocena na lestvici KPSS od prvega do četrtega pregleda.

**Razpredelnica 1.** Zdravnikova ocena pogostnosti simptomov bolnika. Lestvica od 1 (ni poslabšanja) do 7 (zelo močno poslabšanje), t test za parne vzorce.

#### Kognitivne funkcije

	prvi pregled	četrty pregled	t	p
orientacija	3,79	2,91	-7,61	<0,0001
spomin	4,46	3,34	-9,76	<0,0001
govor	2,63	2,25	-3,69	0,0003
presoja	3,71	2,87	-6,82	<0,0001

#### Vsakodnevno delovanje

	prvi pregled	četrty pregled	t	p
načrtovanje in izvedba hobijev	4,57	3,46	-8,68	<0,0001
socialna vključitev	4,33	3,17	-8,77	<0,0001
dnevne aktivnosti	4,35	3,37	-6,98	<0,0001
dejavnosti za samooskrbo	3,15	2,65	-3,65	0,0003

#### Vedenje

	prvi pregled	četrty pregled	t	p
napačne predstave	3,05	2,29	-6,23	<0,0001
halucinacije/blodnje	1,92	1,45	-4,27	<0,0001
razpoloženje	3,34	2,36	-8,02	<0,0001
agitacija/agresija	2,28	1,63	-5,85	<0,0001
spalni vzorci	3,13	2,13	-8,04	<0,0001
apatija	3,13	2,37	-6,05	<0,0001

**Razpredelnica 2.** Skrbnikova ocena obremenitev. Lestvica od 1 (nikoli) do 7 (skoraj vedno), t test za parne vzorce.

Ali menite, da nimate dovolj časa zase, ker ga porabite veliko za vašega družinskega člana z Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,25	2,88	-3,67	0,0003

Se počutite obremenjeni, ko skrbite za družinskega člana z Alzheimerjevo demenco in skušate izpolniti še druge obveznosti?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,34	2,95	-4,11	0,0001

Ali vas skrbi, kaj bo v prihodnosti z vašim družinskim članom, ki ima Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,86	3,52	-4,27	<0,0001

Ali menite, da je skrb za vašega družinskega člana z Alzheimerjevo demenco vplivala na vaše zdravje?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
2,66	2,44	-2,31	0,0219

Ali čutite, da ne boste več dolgo sposobni skrbeti za vašega družinskega člana z Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
2,91	2,65	-2,50	0,0133

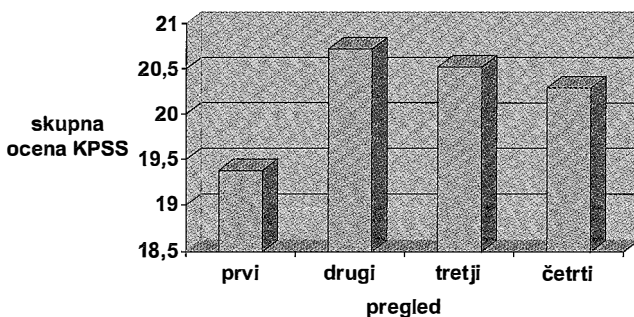
Se vam zdi, da ste izgubili nadzor nad svojim življenjem, odkar je vaš družinski član bolan?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
2,62	2,38	-2,36	0,0191

Na splošno: se počutite obremenjeni, ker skrbite za družinskega člana z Alzheimerjevo demenco?

prvi pregled	četrti pregled	t	p
3,28	2,98	-3,42	0,0008

**Slika 1.** Ocena Kratklega preskusa spoznavnih sposobnosti (t test za parne vzorce)



## RAZPRAVA

Čeprav so neželeni učinki zaviralcev AChE dokaj pogosti, pa so običajno prehodni in so redko razlog za zamenjavo zdravila. V naši študiji je 16 bolnikov začelo prejemati rivastigmin zaradi motečih neželenih učinkov zdravil, ki so jih predhodno prejemali. Podobno je bilo število bolnikov (17), ki so v izvajanju študije zaradi neželenih učinkov prenehali jemati rivastigmin.

Pogostejši vzrok za zamenjavo zaviralca AChE, kot je posledica neželenih učinkov, je nezadosten učinek zdravila. Zaradi nezadostnega učinka predhodnega zdravila je začelo prejemati rivastigmin 48 bolnikov. Nasprotno pa, po presoji specialista, rivastigmin ni dosegel pričakovanega učinka le pri 8 bolnikih. Ker pa je študijo v celoti zaključila le dobra polovica bolnikov, lahko domnevamo, da je bil verjetno med izpadlimi tudi del bolnikov, kjer učinek ni dosegel pričakovanj.

Ponovno pa se je pokazalo, da bolniki z Alzheimerjevo boleznijo običajno prejemajo nizke odmerke zaviralcev AChE. Ob prvem kontrolnem pregledu je bil odmerek (1,84 mg) precej manjši od pričakovanega (3 – 4,5 mg). Kasneje se je odmerek sicer povečeval (2,28 mg), vendar tudi po šestih mesecih še ni dosegel priporočenega. Šele ob zadnjem pregledu je odmerek presegel 3mg. Ob tem je bil razpon odmerkov od 1 do 7 mg. Odmerek 7 mg sicer presega največji priporočen odmerek, kar pa je ob visoki telesni teži lahko upravičeno, težje pa bi strokovno zagovarjali končni odmerek 1 mg. V kolikor je tako majhen odmerek posledica neželenih učinkov, bi bila bolj smiselna zamenjava zdravila, saj lahko le ob priporočenih terapevtskih odmerkih pričakujemo optimalen učinek. Vendar so podobne izkušnje tudi pri zdravljenju z drugimi zaviralci AChE, kjer so uporabljeni odmerki pogosto majhni, še zlasti pri bolnikih v začetnem stadiju bolezni (6). Ponovno velja opozoriti, da je učinek zaviralcev AChE odvisen od odmerka. Zato je smiselno težiti k največjim priporočenim odmerkom, v kolikor tega ne preprečijo neželeni učinki.

Na vseh štirih ocenjevanih področjih spoznavnih sposobnosti (orientacija, spomin, govor in presoja) je bila zdravnikova ocena ugodnejša po enem letu, kot ob začetku študije. Subjektivno oceno izboljšanja spoznavnih sposobnosti so potrdile tudi vrednosti KPSS. Po treh mesecih se je povprečna vrednost KPSS dvignila v primerjavi z začetno vrednostjo, nato pa je ob naslednjih pregledih pričakovano pričela upadati. Kljub temu je bila po enem letu še vedno za 1 točko višja kot ob začetni oceni. Podatki o spoznavnih sposobnostih, ki izhajajo iz dvojno slepih študij različnih zaviralcev AChE, običajno kažejo po enem letu vrednosti, primerljive z izhodiščnimi vrednostmi. Izboljšanje smo še po enem letu potrdili tudi pri dnevni dejavnosti, kjer je bila opazna največja razlika pri socialni vključenosti ter pri vedenjskih in psihičnih spremembah; tu je bila največja razlika v razpoloženju in ritmu spanja.

Na občutje obremenjenosti svojcev vpliva veliko dejavnikov. Med njimi so poznavanje bolezni in načinov ravnanja v kriznih situacijah; dostopnost različnih oblik pomoči na domu; prisotnost vedenjskih in psihičnih sprememb in stadij demence. Z napredovanjem demence se običajno obremenitve svojcev povečujejo do poznega stadija, ko bolniki sicer potrebujejo več neposredne pomoči pri dnevni dejavnosti in pri osebni

negi, po drugi strani pa so manj izražene najbolj obremenjujoče vedenjske spremembe, kot so tavanje, nasilno vedenje, blodnje in halucinacije.

Svojci so po enoletnem zdravljenju ocenili, da se počutijo manj obremenjeni ob skrbi za bolnika kot ob začetku zdravljenja. To lahko vsaj deloma pripišemo ugodnemu učinku zdravljenja. Ne smemo pa zanemariti tudi drugih dejavnikov. Svojcem bolnikov, ki so v obravnavi na Psihiatrični kliniki, že ob prvem pregledu ponudimo možnost posvetovalnice. Ob tem jih spodbujamo tudi k vključitvi v izobraževalni program Spominčice – Slovenskega združenja za pomoč pri demenci za svojce in v skupine za samopomoč ter jih seznanimo z delovanjem svetovalnega telefona. K občutju razbremenitve lahko prispeva že zgolj dejstvo, da imajo svojci možnost poiskati pomoč v kritičnih trenutkih, čeprav tega nekateri morda nikoli ne storijo.

## **ZAKLJUČEK**

Demenca neizprosno prizadene bolnika, obremeni celotno družino in je problem sodobnih družb. Zato je pomembno, da lahko z dostopnimi možnostmi vplivamo tako na spoznavne sposobnosti, dnevne dejavnosti ter vedenjske in psihične spremembe, kot tudi na zmanjšanje obremenjenosti svojcev. V opravljeni raziskavi so bolniki zdravljeni z rivastigminom (Exelon) dosegli bistveno izboljšanje na omenjenih področjih (spoznavne sposobnosti, dnevne dejavnosti, psihični simptomi), prav tako pa se je zmanjšala tudi obremenjenost bolnikovih skrbnikov. Žal pa je ustrezne medikamentozne in nemedikamentozne obravnave deležen le manjši del bolnikov in njihovih svojcev. Zato bo tudi v prihodnje še potrebno spodbujati izobraževanje tako laikov kot tudi strokovnih delavcev ter širiti možnosti različnih oblik pomoči.

## **LITERATURA**

1. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001190.
2. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4): CD001747.
3. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001191.
4. Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *IJCP* 2002; suppl 127: 64-72.
5. Farlow M. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2002; 14 (Suppl): 93-126.
6. Kogoj A, Denislič M, Ambro ič D, Hren R. The final dose of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease is in a naturalistic environment influenced by physicians' subjective evaluation of patients' status. *Eur J Neurol* 2005; 12(Suppl 2):190-1.

# POROČILO IZ RAZISKAVE EXPAND

*Prof.dr.Rok Tavčar, dr.med.*

*Jožica Gamse, dr.med*

Med junijem 2005 in marcem 2006 smo v slovenskem prostoru z zdravilom rivastigmin (Exelon) izvajali opazovalno, prospektivno, neintervencijsko, multicentrično raziskavo EXPAND, v kateri je sodelovalo 63 zdravnikov psihiatrov in nevrologov, ki so vključili 419 bolnikov z Alzheimerjevo demenco (AD) začetne in napredovale stopnje. V raziskavo so bili vključeni tako bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralcem acetiholinesteraze (AChE), kot bolniki, ki so predhodno prenehali z jemanjem zaviralca AChE zaradi neprenašanja ali neučinkovitosti. V trimesečnem obdobju opazovanja smo pri teh bolnikih z vprašalnikom spremljali spremembe v vsakodnevnih aktivnostih, orientaciji, spominu in socialnem udejstvovanju. Prav tako smo v obdobju trajanja raziskave beležili pojav neželenih učinkov, ki jih povzroča rivastigmin. K raziskavi je podala soglasje tudi Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije.

V raziskavo je bilo vključenih 419 bolnikov, od tega 142 moških (34,0 %) in 276 žensk (66,0 %), pri enem bolniku pa spol ni bil označen. Struktura po spolu se je razlikovala med skupinama in sicer je bilo v skupini PNZ 10 (20,0 %) moških in 40 (80,0 %) žensk, med DR pa 132 (35,9 %) moških in 236 (64,1 %) žensk ( $c^2=4,94$ ,  $p<0,05$ ). Povprečna starost preiskovancev je bila 75,1 (SD=9,06) let in se je med spoloma statistično značilno razlikovala 71,8 (SD=9,50) let pri moških in 76,8 (SD=8,36) let pri ženskah. Bolezen je povprečno trajala 1,86 (SD=1,28) let ( $n=98$ ). Bolnikovi skrbniki so bili: soprog ( $n=101$  (25,1 %)), roditelj ( $n=3$  (0,7 %)), otroci ( $n=140$  (34,7 %)) ali drugi ( $n=147$  (36,5 %)), pri 12 bolnikih različne kombinacije zgoraj navedenih skrbnikov, pri 16 bolnikih podatki ni bil označen.

Tabela 1: Razlogi za začetek zdravljenja z rivastigminom

nov bolnik z AB, še nezdravljen	n= 304	(77,6 %)
zgodnje opazne spremembe (opomba skrbnika)	n=12	(3,1 %)
močne interakcije z drugimi zdravili	n=0	
premajhna učinkovitost prejšnjega zdravljenja	n=50	(12,8 %)
neprenašanje prejšnjega zdravljenja	n=11	(2,8 %)
nov bolnik + zgodnje opazne spremembe	n=9	(2,3 %)
druge kombinacije razlogov	n=4	(1,2 %)

V spodnjih tabelah so podane ocene disfunkcij pri **celotni skupini bolnikov** (tabela 2), ki so bili zdravljeni z rivastigminom ter pri skupini bolnikov s **predhodno neučinkovitim zdravljenjem (PNZ)** (tabela 3). Za oceno je bila uporabljena lestvica od 0 (nikoli, bolnik nima nikoli težav na tem področju) do 4 (vedno, bolnik ima mnogo težav in potrebuje stalno pomoč pri premagovanju le-teh). Podane so povprečne vrednosti ocen, t-test za parne vzorce ter statistična značilnost (p).



Tabela 2: Ocena disfunkcij pri celotni skupini

<b>CELOTNA SKUPINA</b>				
<b>Vsakodnevne aktivnosti</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
potrebuje pomoč pri ravnanju z denarjem	2,28	2,05	7,00	<0,0001
potrebuje pomoč pri kopanju	1,74	1,55	5,86	<0,0001
se neprimerno oblači (npr. poleti nosi plašč)	1,15	0,95	6,25	<0,0001
potrebuje pomoč pri oblačenju	1,41	1,13	8,37	<0,0001
izpušča obroke / ne je	1,29	0,90	9,90	<0,0001
potrebuje pomoč pri hoji	0,92	0,76	4,60	<0,0001
ne obvlada čistoče pri iztrebljanju	1,07	0,87	5,62	<0,0001
<b>Orientacija</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
se izgubi v soseski	1,66	1,39	8,69	<0,0001
ima težave pri pogovorih o aktualnih zadevah	2,41	1,95	12,74	<0,0001
pri razgovoru z drugimi se hitro zmede	2,19	1,69	14,16	<0,0001
je zbeغان v novih prostorih	2,22	1,77	12,54	<0,0001
potrebuje pomoč pri odčitavanju ure	1,51	1,31	5,44	<0,0001
potrebuje pomoč pri pomnjenju datumov	2,61	2,23	10,89	<0,0001
<b>Spomin</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
ima probleme s pomnjenjem	2,94	2,48	14,97	<0,0001
potrebuje pomoč pri spominjanju na pretekle dogodke	2,00	1,66	9,35	<0,0001
pozablja imena ljudi	2,52	2,16	11,01	<0,0001
pozablja na zmenke	2,58	2,17	11,85	<0,0001
izgublja stvari	2,35	1,83	13,67	<0,0001
<b>Socialno udejstvovanje</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
preneha vzdrževati običajne stike z družino	1,71	1,25	11,90	<0,0001
potrebuje pomoč pri komuniciranju	1,79	1,39	12,16	<0,0001
izstopanje iz vsebine pogovora	2,00	1,55	11,37	<0,0001
preneha tvoriti pravilne stavke	1,30	1,03	8,31	<0,0001
premalo govori	1,59	1,15	10,88	<0,0001

Tabela 3: Ocena disfunkcij pri skupini bolnikov s predhodno neučinkovitim zdravljenjem (PNZ)

<b>PREDHODNO NEUČINKOVITO ZDRAVLJENJE</b>				
<b>Vsakodnevne aktivnosti</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
potrebuje pomoč pri ravnanju z denarjem	2,78	2,54	2,87	<0,001
potrebuje pomoč pri kopanju	2,22	1,96	2,54	<0,05
se neprimerno oblači (npr. poleti nosi plašč)	1,68	1,30	3,14	<0,01
potrebuje pomoč pri oblačenju	1,90	1,52	2,90	<0,01
izpušča obroke / ne je	1,78	1,28	3,79	<0,001
potrebuje pomoč pri hoji	1,26	1,10	1,47	>0,05
ne obvlada čistoče pri iztrebljanju	1,38	1,18	1,87	>0,05
<b>Orientacija</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
se izgubi v soseski	2,16	1,84	2,94	<0,01
ima težave pri pogovorih o aktualnih zadevah	3,00	2,48	4,51	<0,0001
pri razgovoru z drugimi se hitro zmede	2,62	2,08	5,20	<0,0001
je zbeغان v novih prostorih	2,44	2,12	2,60	<0,05
potrebuje pomoč pri odčitavanju ure	2,06	1,80	1,69	>0,05
potrebuje pomoč pri pomnjenju datumov	2,90	2,52	3,14	<0,01
<b>Spomin</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
ima probleme s pomnjenjem	3,18	2,74	5,08	<0,0001
potrebuje pomoč pri spominjanju na pretekle dogodke	2,26	1,85	3,75	<0,001
pozablja imena ljudi	2,73	2,40	3,31	<0,01
pozablja na zmenke	2,76	2,40	3,39	<0,01
izgublja stvari	2,48	2,12	3,17	<0,01
<b>Socialno udejstvovanje</b>				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
preneha vzdrževati običajne stike z družino	2,16	1,54	4,99	<0,0001
potrebuje pomoč pri komuniciranju	2,28	1,70	6,39	<0,0001
izstopanje iz vsebine pogovora	2,52	2,00	4,38	<0,001
preneha tvoriti pravilne stavke	1,64	1,36	2,71	<0,01
premalo govori	1,84	1,38	3,27	<0,01

Izmed 419 sodelujočih bolnikov je zaradi neželenih dogodkov z zdravljenjem prenehalo 5 bolnikov. Zabeležili smo 16 manj pomembnih (večinoma blagi in prehodni: slabost, GIT težave, vrtoglavica, glavobol) in 2 resna neželena dogodka (pri 1 bolniku povezava ni bila verjetna, pri drugem je prišlo do pojava halucinacij, ki so po prenehanju zdravljenja izzvenele).

Iz podatka o starosti ter povprečnem trajanju bolezni (manj kot 3 leta) je moč sklepati, da gre pri večini bolnikov za AD s poznim začetkom (po 65. letu). Glede na starost je pričakovan tudi podatek o skrbniku, kar so bili večinoma bolnikovi otroci, soproga oziroma druge osebe. Štiri desetine bolnikov predhodno ni bilo zdravljenih, ostali pa so prejeli različne zaviralce AchE. Ti podatki se izražajo tudi v prevladujočem razlogu za začetek zdravljenja ali za prehod na rivastigmin, kjer so večinoma bili predhodno nezdravljeni bolniki. Od tistih, ki so bili predhodno že zdravljeni, pa je bil prevladujoči razlog v premajhni učinkovitosti prejšnjega zdravila. Pri nobenem bolniku ni bila interakcija prejšnjega zdravila z drugimi zdravili razlog za zamenjavo.

Pri oceni disfunkcij je bila med vsakodnevnimi aktivnostmi najbolj izražena težava pri ravnanju z denarjem, pri orientaciji pa je bila daleč najbolj izražena težava pri pomnjenju datumov. Glede na glavne znake AD je bila pričakovana vodilna težava s pomnjenjem, pri socialnem udejstvovanju pa je bilo najbolj izraženo izstopanje iz vsebine pogovora. Prav vse disfunkcije so se, ne glede na njihovo izraženost ob prvem pregledu, statistično značilno izboljšale ob drugem pregledu, kar kaže na visoko učinkovitost zdravljenja z rivastigminom. Spodbudno je tudi, da je povprečni dnevni odmerek rivastigmina dosegel 8,06 mg/dan (SD=2,54), kar je v skladu s priporočilom o učinkovitem odmerku rivastigmina, ki znaša 6-12 mg/dan.

Bolniki s predhodno neučinkovitim zdravljenjem so bili v primerjavi z drugimi bolniki v povprečju bolj ovirani v vsakodnevnih aktivnostih, orientaciji ter socialnem udejstvovanju, manj pa je bilo razlik glede spomina. Ti podatki lahko kažejo na huje izraženo (bolj napredovalo) bolezen v skupini s predhodno neučinkovitim zdravljenjem (PNZ), čeprav se označeno trajanje bolezni med skupinama sicer ni statistično značilno razlikovalo (obstajala pa je numerična razlika). Kljub temu pa je zdravljenje z rivastigminom tudi pri teh bolnikih povzročilo izboljšanje stanja pri večini raziskovanih parametrov. Ob tem velja poudariti, da so bolniki v skupini PNZ prejeli višji odmerek rivastigmina (8,86 mg/dan, SD=2,61) kot drugi bolniki, kar gre najverjetneje prav tako na račun bolj izražene bolezni v prvi skupini.

**Pričujoča raziskava je potrdila visoko učinkovitost, varnost in dobro prenosljivost rivastigmina (Exelon) v populaciji slovenskih bolnikov z AD. Uvedba zdravljenja z rivastigminom se je izkazala za uspešno, ne samo pri bolnikih z blago do zmerno AD brez predhodnega zdravljenja, ampak tudi pri tistih, kjer prejšnje zdravljenje z inhibitorjem AchE ni bilo uspešno.**

## UČINKOVITOST ANTIPSIHOTIČNIH ZDRAVIL PRI PACIENTIH S KRONIČNO SHIZOFRENIJO

*J.A. Lieberman et al.*

### POVZETEK

#### *Ozadje*

Primerjali smo relativno učinkovitost druge generacije (atipične) antipsihotičnih zdravil v primerjavi s starejšimi učinkovinami, čeprav so le-te nepopolno proučevali. Nove učinkovine pa se na splošno kar mnogo uporabljajo. V dvojno slepi študiji smo primerjali perfenazin iz prve generacije antipsihotikov z nekaterimi novimi zdravili.

#### *Metode*

V celoti smo zbrali 1493 pacientov s shizofrenijo na 57- tih mestih v ZDA in jih po slučajnem izboru razvrstili tako, da so prejeli olanzapin (7.5 do 30 mg na dan), perfenazin (8 do 32 mg na dan), kvetiapin (200 – 800 mg na dan) ali risperidon (1.5 do 6,0 mg na dan) v obdobju do 18 mesecev. Ziprasidon (40 do 160 mg dnevno) smo z dovoljenjem FDA vključili pozneje. Prvobitni namen je bil razmejiti različnost v celokupni učinkovitosti teh petih načinov zdravljenja.

#### *Rezultati*

V splošnem je 74 % pacientov prekinilo terapijo v tej študiji pred 18 mesecem trajanja. (1061 od 1432 pacientov, ki so prejeli vsaj en odmerek): 64% od teh jih je prejelo olanzapin, 75% perfenazin, 82% kvetiapin, 74 % risperidon in 79 % od teh je prejelo ziprasidon. Čas do prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga je bil značilno daljši pri skupini z olanzapinom v primerjavi s kvetiapihom ( $p < 0.001$ ) ali z risperidonom ( $p = 0.002$ ), vendar ne s skupino s perphenazinom ( $p = 0.021$ ) ali ziprasidonom ( $p = 0.028$ ). Čas za prekinitve zaradi nevzdržnih stranskih učinkov je bil podoben med skupinami, vendar so se vrednosti razlikovale ( $p = 0.04$ ); olanzapin je bil povezan z več prekinitev zaradi pridobivanja teže ali metaboličnimi posledicami, pri perphenazinu pa so prekinitev povezovali z ekstrapiramidnimi pojavi.

#### *Zaključki*

Večina pacientov v vsaki izmed skupin je prekinila svoje zdravljenje zaradi neučinkovitosti, zaradi nevzdržnih stranskih učinkov ali iz drugih razlogov. Olanzapin je bil najbolj učinkovit po merilu nižjih stopenj prekinitev; učinkovitost konvencionalnega antipsihotičnega zdravila perfenazina je bila podobna kvetiapinu, risperidonu in ziprasidonu. Olanzapin je mogoče povezati s povečanjem telesne teže in povišanimi vrednostmi pri merjenju glukoze in lipidov.

**Antipsihotična zdravila** so postala temeljni kamen v zdravljenju shizofenije. Prva generacija »konvencionalnih« zdravil so bili visoko občutljivi antagonisti D2 receptorjev in učinkoviti do psihotičnih simptomov, vendar z visokim številom nevroloških stranskih učinkov, kot so bili ekstrapiramidni znaki in tardivna diskinezija (1). Z uvedbo druge generacije, z atipičnimi antipsihotičnimi zdravili, izpolnjujemo obljubo po povečani učinkovitosti in varnosti (2). Atipične učinkovine se razlikujejo od predhodnih antipsihotičnih zdravil po njihovi nizki afiniteti za D2 receptorje in po mnogo večji afiniteti za druge nevroreceptorje, vključno s tistimi za serotonin (5 – hydroxytryptamin 1A, 2A, 2C, 3, 6 in 7) in noradrenalin ( $\alpha_1$  in  $\alpha_2$ ) (1).

Čeprav so v študijah ugotovili, da so atipična zdravila podobna konvencionalnim v zmanjševanju psihotičnih simptomov in da povzročajo manj nevroloških učinkov, dokazi o njihovi večji učinkovitosti niso niti konzistentni niti trdni (3 -8), z izjemo klopazina, ki je večkrat učinkovit pri pacientih z refraktarnostjo pri zdravljenju z drugimi učinkovinami: toda njegovi hudi stranski učinki omejujejo njegovo uporabo (9 -11). Nova zdravila so mnogo bolj učinkovita v primerjavi s konvencionalnimi v zmanjševanju negativnih simptomov (npr. čustvena splitvitev, pomanjkanje interesa in izražanja), kar je lahko bolj posledica odsotnosti ekstrapiramidnih simptomov (12) ali drugih drugotnih razlogov za negativne simptome (npr. depresija) kot pa zaradi njihovega neposrednega terapevtskega učinka (13). Rezultate študij o učinku zdravljenja na kognitivno poškodbo in motnje čustvovanja nismo jemali kot oporo za dokončne zaključke (14,15). Le nepopolno smo proučevali zmožnost atipičnih učinkovin v preprečevanju relapsov in vplivu na socialno ter poklicno funkcioniranje, na kvaliteto življenja, dolgotrajno zazdravljenje in bremena negovalcev (8, 12 , 16).

Prenosljivost in varnost atipičnih zdravil je bila tudi vprašljiva že zaradi povečevanja telesne teže in negativnega vpliva na metabolizem glukoze in lipidov (18,19). Kakorkoli že, ta zdravila se na široko uporabljajo in pokrivajo 90 % trga v ZDA (20,21). Hkrati se povečujejo stroški. Ob teh pojavih si zastavljamo vprašanje o kliničnih prednostih atipičnih zdravil in stroških zanje. Poročamo o prvih rezultatih dvojno slepega, aktivno vodenega kliničnega preizkusa, ki ga je sponzoriral National Institute of Mental Health (NIMH) z namenom primerjati učinkovitost atipičnih in konvencionalnih antipsihotičnih zdravil (22,23).

## **METODE**

### *Umestitev študije in njen oris*

»Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE)« je sprožil NIMH v želji primerjati učinkovitost antipsihotičnih zdravil. Osnove študije, njen oris in metode smo opisali že prej (24 – 28). Protokol smo predstavili javno, pričakujoč pripombe. Odbor znanstvenih ekspertov, zdravstvenih administratorjev in zagovornikov uporabnikov je

kritično proučeval študijo, kot jo je zastavil NIMH. Študijo smo uresničevali med januarjem 2001 in decembrom 2004 na 57- tih kliničnih mestih v ZDA (16-tih univerzitetnih klinikah, 10-tih državnih agencijah za duševno zdravje, 7-tih veteranskih zdravstvenih centrih, 4-tih privatnih zdravstvenih ustanovah in 14-tih ustanovah z mešanim sistemom upravljanja). Pacienti so bili spočetka slučajnostno izbrani, da bodo prejeli olanzapin, perfenazin, kvetiapin ali risperidon, pod dvojno slepimi pogoji in sledeni do 18 mesecev oziroma preje, če je prišlo do prekinitve iz katerega koli razloga (faza 1) (FDA je odobrila uporabo ziprasidona potem, ko je študija že potekala; zato smo ga dodali v študijo januarja 2002, v kapsulah enakega izgleda kot ostala zdravila, v vsebnosti 40 mg). Pacienti, ki so prekinili zdravljenje z zdravili v tej študiji, so lahko prejeli drugačen način zdravljenja v fazi 2 in 3 (24). To poročilo se omejuje le na rezultate faze 1.

### *Sodelujoči*

Izbrani pacienti so bili starosti med 18 in 65 let; imeli so diagnozo shizofrenije, določeno s pomočjo Structured Clinical Interview, kot ga narekuje DSM IV; bili so sposobni prejeti oralno antipsihotično terapijo, kot jo je predpisal v študijo vključeni zdravnik. Pacienti so bili izključeni, če so imeli diagnozo shizoafektivne motnje, duševne manjrazvitosti ali kakšne druge kognitivne motnje; če so imeli le eno epizodo shizofrenije; če je bila v zgodovini zdravljenja rezistenca, določljiva z vztrajanjem hudih simptomov, kljub ustreznemu zdravljenju z enim izmed predlaganih načinov ali predhodnim zdravljenjem s klopazinom; bili noseči ali dojili; ali pa so bili v resnem in nestabilnem zdravstvenem stanju.

Na vsakem mestu, kjer je študija potekala, jo je odobril ustrezen odbor, pacienti pa so sami podpisali informirano soglasje, ali pa je to storil njihov zakoniti zastopnik.

### *Intervencije*

Kapsule enakega izgleda so vsebovale olanzapin (Zyprexa Eli Lilly) (7,5 mg), kvetiapin (Seroquel, AstraZeneca) (200mg), risperidon (Risperdal, Janssen Pharmaceutica) (1,5 mg), perfenazin (Trilafon, Schering-Plough v času študije) (8 mg) ali po januarju 2000 ziprasidon (Geodon, Pfizer) (40 mg). Firma Quintiles je napravila ustrezne zavojčke. Odmerek zdravil je bil fleksibilen, od ene do štiri kapsule dnevno, predpisal ga je zdravnik po lastnem preudarku. Prekrivanje z antipsihotičnimi učinkovinami, ki so jih pacienti prejeli pred vstopom v študijo, je bilo dovoljeno v prvih štirih tednih po slučajnem izboru, da bi omogočili postopen prehod k študijski medikaciji. Vzoredna zdravila so bila dovoljena ves čas preizkusa, razen za antipsihotične učinkovine. Pacienti so opravili mesečno obisk pri zdravniku, ki je bil vključen v študijo.

Glede na označenost produkta so pacienti kvetiapin in ziprasidon prejeli dvakrat, olanzapin, perfenazin in risperidon pa enkrat na dan. Da bi prikrivali slepi preizkus, je polovica slučajno izbranih pacientov za perfenazin, olanzapin in risperidon jemala učinkovino dvakrat na dan, polovica pa le enkrat. Da bi zmanjšali začetne stranske učinke, so tisti pacienti, ki so jemali kvetiapin, prejeli kapsulo s 100 mg 1. in 2. dan,

dve na dan v dnevu 3 in eno kot prvi odmerek na dan 4. Vsi pacienti, ki so bili določeni za odmerek dvakrat dnevno, so v začetku zdravljenja prejeli pet kapsul enakega izgleda. Paciente z obstoječo tardivno diskinezijo je bilo mogoče vključevati, toda s shemo slučajnega izbora smo preprečevali, da bi bili vključeni v tretman s perfenazinom.

### *Smotri in izidi*

Domnevali smo, da se bodo značilne razlike v celokupni učinkovitosti olanzapina, perfenazina, kvetiapina, risperidona in ziprasidona pri zdravljenju shizofrenije pokazale v njeni raznolikosti in prenosljivosti. Prvi merljivi izid je bila prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga. Pogosto se namreč pojavi posledica diskretnega prenehanja ali menjave medikacije, kar predstavlja velik problem v zdravljenju shizofrenije. Takšen način dodatno združi pacientovo in klinikovo sodbo o uspešnosti, varnosti, prenosljivosti za celokupno mero učinkovitosti, kar pokaže terapevtsko korist v primerjavi z nezaželenimi učinki. Osnova za sekundarne izide zdravljenja so bili specifični razlogi za prekinitve zdravljenja (npr. neučinkovitost in neprenosljivost zaradi stranskih učinkov, kot je bilo pridobivanje na teži, ekstrapiramidni znaki, ali sedacija po sodbi zdravnika, ki je bil vključen v študijo). Dodatne sekundarne izide učinkovitosti smo potrjevali z rezultati na Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in na lestvici Clinical Global Impressions (CGI). Število doseženih točk na PANSS je bilo razvrščenih med 30 in 210, pri čemer je višje število točk označevalo hujšo psihopatologijo. Število točk na CGI lestvici se razvršča od 1 do 7, pri čemer večje število točk označuje hujšo bolezen. Sekundarne izide varnosti in prenosljivosti smo določali 1., 3., 6., 9., 12., 15. in 18. mesec. Vključevali so incidenco resnih stranskih učinkov, incidenco stranskih učinkov med samim zdravljenjem, incidenco nevroloških stranskih učinkov, ter spremembe v teži, elektrokardiogramu in laboratorijskih analizah.

### *Statistična analiza*

Slučajno izbrani pacienti, ki so prejeli vsaj en odmerek medikacije, značilne za študijo, smo vključili z namenom tretmaja – »intention to treat population«. Dvestoenaintrideset pacientov s tardivno diskinezijo je bilo izključenih iz slučajnostnega izbora s perfenazinom. Ziprasidon so dodali k preizkušanju, ko je bilo že vključenih 40% pacientov. Posledično so bile primerjave, ki so vključevale skupino s perfenazinom, omejene zgolj na paciente brez tardivne diskinezije; primerjave s skupino z ziprasidonom so bile omejene le na kohorto pacientov, ki so bili slučajnostno vključeni po dodatku ziprasidona (»ziprasidonska kohorta«). Na splošno nosi preizkus statistično moč 85 %, da bi bilo na ta način mogoče določiti absolutno razliko 12 % v deležih prekinitve zdravljenja med dvema atipičnima učinkovinama. Posebej poudarjamo, da je statistična moč 76 % za primerjave, ki vključujejo perfenazin in 58 % za primerjave, ki vključujejo ziprasidon.

Uporabili smo »Kaplan – Maier survival curves« za določitev časa, ko je prišlo do prekinitve zdravljenja. Skupine v tretmaju smo primerjali s pomočjo Coxovega »proportional – hazard regression« modela, upoštevaje mesto njegovega izvajanja, s priličenjem, če je imel pacient sunek shizofrenije v predhodnih treh mesecih in pojav

tardivnih diskinezij (v modelu smo izključili perfenazin). Mesta s 15- timi pacienti ali manj smo razvrstili po načelih organizacije zdravstvene službe.

Celokupne razlike med olanzapinsko, kvetiapinsko, risperdonsko in perfenazinsko skupino smo vrednotili z določenim testom treh stopenj svobode (df). Če je bila razlika značilna ob  $p$  vrednosti manj kot 0.05, smo tri atipična zdravila primerjali drugega z drugim s »step –down or closed testing«;  $p$  vrednost manj kot 0.05 smo ocenjevali kot statistično značilno. Vsako skupino smo potem primerjali s perfenazinsko s pomočjo »Hochberg adjustment for multiple comparisons«. Najmanjša  $p$  vrednost je bila primenjavana z vrednostjo 0.017 (0.05 -3). Ziprasidonska skupina je bila neposredno primerjana s tremi atipičnimi skupinami in perfenazinsko skupino znotraj ziprasidonske kohorte s pomočjo »Hochberg adjustment for four pairwise comparisons«. Najmanjša  $p$  vrednost je bila primenjavana z vrednostjo 0.013 (0.05 – 4).

Uspešen čas zdravljenja smo definirali s številom mesecev v fazi 1; pacienti so v tej fazi dosegli na CGI lestvici vsaj 3 (manj bolni) ali 4 (zmerno bolni) z izboljšanjem vsaj dveh točk glede na osnovno črto (baseline). Skupine v zdravljenju smo primerjali s pomočjo proporcionalnega slučajnostnega regresijskega koeficienta.

Z občutljivo analizo Coxovega modela za prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga smo vrednotili učinke potencialno pomembnih kovariant na osnovni črti (baseline) in njihovo součinkovanje s skupino v zdravljenju.

Celokupno število točk na PANSS in CGI lestvici za celotno obdobje preiskusa smo primerjali med skupinami s pomočjo mešanega modela, ki je vključeval čas prekinitve, vrednost na osnovni črti (baseline), čas zdravljenja, součinkovanje med tretmajem in časom, ter součinkovanje med osnovno črto (baseline) in časom. Čas je bil določen v mesecih (1, 3, 6, 9, 12, 15 in 18). Rezultate vrednotenja, ki smo jih napravili ob koncu faze 1, smo prenesli na naslednje obdobje.

Korelacijo ponovnega merjenja smo modelirali s pomočjo slučajne zaustavitve na določenem subjektu in s pomočjo nestrukturirane osnovne kovariante.

Študijo je podpiral NIMH. Farmacevtske firme, katerih produkti so bili vključeni v študijo, so podarile zdravila skupaj z nasveti za odmerjanje njihove učinkovine. Drugače pa v študijo niso bile vključene, niti v njenem orisu, niti v analizo in interpretacijo rezultatov. Članek so pisali zgolj avtorji, ki so navedeni v tekstu.

## REZULTATI

### *Značilnosti in priprava pacientov*

V študijo smo vključili 1493 pacientov in jih po slučajnostnem izboru začeli zdraviti.



Vse podatke z enega mesta (33 pacientov) smo izključili pred analizo, ker smo bili zaskrbljeni za njihovo veljavnost. To smo storili pred zaključkom študije in pred razkritjem podatkov. Srednji odmerki so bili 20.1 mg dnevno za olanzapin, 20.8 mg dnevno za perfenazin, 543.4 mg dnevno za kvetiapin, 3.9 mg dnevno za risperidon in 112.8 mg dnevno za ziprasidon. Štiriinsedemdeset odstotkov pacientov v »intention – to treat analysis« (1061 od 1432) je zaključilo predvideno zdravljenje v fazi 1, pred 18 mesecem (mediana 6 mesecev).

### *Prekinitev zdravljenja*

Čas prekinitve zdravljenja iz katerega koli razloga je bil daljši v olanzapinski kot v kvetiapinski skupini (hazard ratio, 0.63;  $p < 0.001$ ), v risperidonski (hazard ratio, 0.75;  $p = 0.002$ ) ali perfenazinski (hazard ratio, 0.78;  $p = 0.021$ ). Razlika med olanzapinsko in perfenazinsko skupino ni bila značilna, če so uporabili »adjustment for multiple comparisons« (zahtevana  $p$  vrednost,  $< 0.017$ ). Primerjali smo kohorto 889 pacientov, ki so bili slučajnostno vključeni po uvedbi ziprasidona, s tistimi, ki so prejeli olanzapin: ti so dosegali daljši interval za prekinitev zdravljenja iz kateregakoli razloga kot pa tisti v ziprasidonski skupini (hazard ratio 0.76;  $p = 0.028$ ). Vendar ta razlika ni bila značilna, ko smo uporabili »adjustment for multiple comparisons« (zahtevana  $p$  vrednost,  $< 0.013$ ).

Čas prekinitve zdravljenja zaradi pomanjkanja učinkovitosti je bil daljši v olanzapinski skupini kot v perfenazinski (hazard ratio, 0.47;  $p < 0.001$ ), v kvetiapinski (hazard ratio, 0.41;  $p < 0.001$ ), v risperidonski (0.45;  $p < 0.001$ ) in ziprasidonski skupini (hazard ratio, 0.59;  $p = 0.026$ ). Razlika med olanzapinsko in ziprasidonsko skupino pa ni bila značilna, ko so uporabili »adjustment for multiple comparisons« ( zahtevana  $p$  vrednost  $< 0.013$ ). Ni bilo signifikantnih razlik med skupinami glede časa, ko je prišlo do prekinitve zaradi nevzdržnih stranskih učinkov ( $p = 0.054$ ). Čas prekinitve po lastni odločitvi ( pacienti so se samostojno odločili za prekinitev) je bil podoben času za prekinitev iz katerega koli razloga.

Trajanje uspešnega zdravljenja je bilo značilno daljše v olanzapinski kot pa v kvetiapinski skupini (hazard ratio 0.53;  $p < 0.001$ ), v risperidonski (hazard ratio, 0.69;  $p = 0.002$ ) ali perfenazinski (hazard ratio, 0.73;  $p = 0.013$ ) in je bilo značilno daljše v risperidonski kot pa v kvetiapinski skupini (hazard ratio, 0.77;  $p = 0.021$ ).

### *Ureditev izidov za kovariante*

Z eksploratorno analizo smo ugotovili naslednje napovedovalce za čas zgodnje prekinitve: visoka osnovna črta (baseline) za število točk na PANSS ( $p = 0.001$ ), mlajše osebe ( $p < 0.001$ ), daljše trajanje po prvem jemanju antipsihotičnih zdravil ( $p = 0.057$ ) in jemanje antipsihotičnih zdravil, predno so vstopili v študijo ( $p = 0.001$ ). Pacienti, ki so prejeli olanzapin ali risperidon pred vključitvijo v študijo, so vztrajali v fazi 1 daljši čas kot tisti, ki niso jemali antipsihotičnih zdravil, dalje kot tisti, ki so bili v kombiniranem zdravljenju in tisti, ki so prejeli posamezno antipsihotično učinkovino, izključujoč olanzapin, kvetiapin ali risperidon; »pair wise hazard ratios« so se razvrstili

od 0.68 ( $p < 0.001$  do 0.80 ( $p < 0.02$ )). Na  $p$  vrednosti, nižji od 0.10, ni bila med skupinami signifikantna nobena primerjava. Ko smo uredili napovedovalce za prekinitve, so bili rezultati primerjav med skupinami podobni prvotnim rezultatom.

### *Mere za učinkovitost*

Število doseženih točk na PANSS se je v časovnem poteku izboljševalo v vseh skupinah. Z mešanim modelom smo skozi čas odkrivali značilne variacije v učinkovitosti zdravljenja ( $p = 0.002$ ). Izboljšanje je bilo na začetku največje v olanzapinski skupini, toda prednost se je sčasoma zmanjševala. Spremembe v številu točk na CGI lestvici so bile podobne tistim na PANSS ( $p = 0.004$ , upošteva je součinkovanje med tretmajem in časom).

### *Stranski učinki*

Manj pacientov v olanzapinski kot pa v drugih štirih skupinah je bilo hospitaliziranih zaradi ponovnega sunka shizofrenije (11% proti 15 – 20%). Po ureditvi (adjustment) za različna trajanja zdravljenja smo za olanzapinsko skupino našli delež tveganja za hospitalizacijo 0.29 na osebo in leto tretmaja, v primerjavi s tveganjem 0.45 do 0.66 v ostalih skupinah.

Deleži prekinitve tretmaja, povezani z nevdržnimi stranskimi učinki, se razlikujejo med tretmaji ( $p = 0.04$ ). Risperidon ima najnižji delež (10%), olanzapin pa najvišji (18%). Mnogo pacientov je prenehalo zdravljenje z olanzapinom zaradi pridobivanja na teži ali zaradi metaboličnih učinkov (9% proti 1 – 4% z ostalimi štirimi zdravili;  $p < 0.001$ ). Mnogo pacientov je prekinilo zdravljenje zaradi ekstrapiramidnih znakov pri perfenazinu (8% proti 2 – 8%;  $p = 0.002$ ).

Pacienti v olanzapinski in kvetiapinski skupini imajo nižjo stopnjo nespečnosti (16 in 18%) kot pa pacienti v drugih skupinah (24% v risperidonski skupini, 25% v perfenazinski in 30% v ziprasidonski skupini). Kvetiapinu je bila pridružena višja stopnja antiholinergičnih učinkov kot pa v ostalih skupinah (31% proti 20 – 25%;  $p < 0.001$ ).

### *Nevrološki stranski učinki*

Ni bilo signifikantnih razlik med skupinami glede incidence ekstrapiramidnih stranskih učinkov, akatizije ali gibalnih motenj, kot nam kažejo ocenjevalne lestvice za merjenje takšne prizadetosti.

### *Pridobivanje na teži in metabolične spremembe*

Pacienti v olanzapinski skupini so pridobili mnogo več teže kot pacienti v katerikoli skupini, povprečno 0.9 kg na mesec. Širša skupina pacientov v olanzapinski skupini, v primerjavi z drugimi, je pridobila 7% ali več od njihove osnovne črte (baseline) za telesno težo (30% proti 7 – 16%;  $p < 0.001$ ).

Olanzapin povzroči pri izbranih pacientih metabolični sindrom in je povezan s povišanjem v glikoziranem hemoglobinu, celokupnem holesterolu in trigliceridih v primerjavi z drugimi skupinami, tudi po prilagoditvi (adjustment) trajanju tretmaja.

### *Drugi možni stranski učinki*

Z ozirom na medikacijo ni bistvenih razlik v QT intervalu na elektrokardiogramu, torsades de pointes pa se ni razvila pri nobenem izmed pacientov. Ni signifikatne razlike v incidenci novih katarakt. Tudi ni signifikantne diference med skupinami glede stopnje samomorilnih poskusov ali samomorilnih ideacij, ki bi o njih poročali kot resnih stranskih učinkih.

### *Konkomitantna medikacija*

Malo je bistvenih razlik med skupinami v pogledu deležev in načinov medikacije, ki je bila dodana osnovni terapiji. Pacienti v olanzapinski in risperidonski skupini so imeli pridružene nekaj anksiolitične terapije (9 in 10% proti 14 – 15%). Nekaj pacientov, ki so prejeli kvetiapin, je imelo predpisana antiholinergična zdravila (3% proti 8 – 10%).

## **RAZPRAVLJANJE**

Celotna druga generacija antipsihotičnih zdravil je bila vključena v fazo 1 te študije, z izjemo aripiprazola (ki ga je FDA odobrila v novembru 2002) in klopazina. Ta je vključen v fazo 2 za paciente, ki so prekinili zdravljenje v fazi 1 zaradi neučinkovitosti predpisanega zdravila. Čeprav uporabljajo iz prve generacije za primerjavo najpogostejše haloperidol, smo mi izbrali perfenazin zaradi njegove nižje potentnosti in zmerne profila stranskih učinkov.

Zgolj manjšina pacientov v vsaki izmed skupin je jemala predpisana zdravila ves čas faze 1 (deleži prekinitve se razvrščajo med 64 do 82 %). Izidi kažejo, da imajo antipsihotična zdravila, čeprav učinkovita, pri bolnikih s kronično shizofrenijo bistvene omejitve v svoji uspešnosti. Čeprav bi mogle stopnje prekinitve naraščati tudi zaradi dejstva, da so pacienti sodelovali v slepem, kontroliranem preizkusu, so pa stopnje v splošnem skladju s tistimi, ki so jih opazovali že prej. V tem, sicer omejenem področju učinkovitosti, ima olanzapin najnižji delež prekinitev. To bi lahko vodilo do zaključka, da je olanzapin najbolj učinkovit v medikaciji, ki smo jo uporabljali v tej študiji. Njegovo zaznavno učinkovitost določajo tudi pomembnejše zmanjšanje psihopatologije, dolgo trajanje uspešnega zdravljenja in nižji delež hospitalizacije zaradi ponovnega sunka shizofrenije. Rezultati za ostala antipsihotična zdravila druge generacije in za predstavnika konvencionalnih zdravil – perfenazina – so v večini pogledov podobni. Pomembno je poudariti, da so razlike med olanzapinom in perfenazinom – zmerne. Čeprav nismo našli značilnih razlik v pogledu stranskih učinkov v času do prekinitev, so pa diference v deležih. Pri olanzapinu je prišlo do povečanega pridobivanja teže in spremembe v metabolizmu glukoze in lipidov, v primerjavi z drugimi tremajskimi načini.

Odmerki bi bili lahko dejavnik v uporabi različnih učinkovin, ki smo jih vključili v študijo. Razpon odmerkov, ki jih je odobrila FDA za kvetiapin in ziprasidon, je lahko pod njunim optimalnim terapevtskim odmerkom; priporočeni odmerek za risperidon (6 mg dnevno ali manj, namenjen omejevanju ekstrapiramidnih simptomov) ne more zaobseči njegovega polnega terapevtskega področja. Razponi odmerkov, ki smo jih

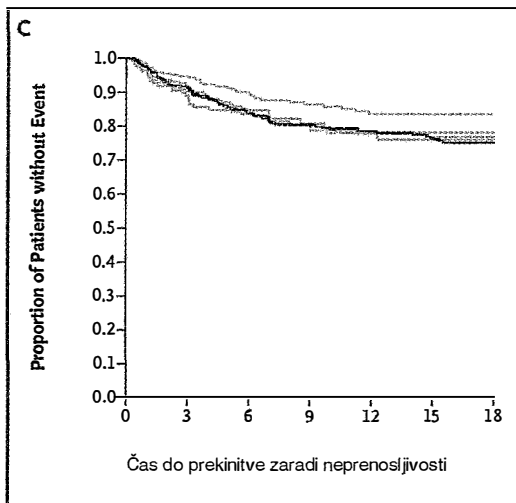
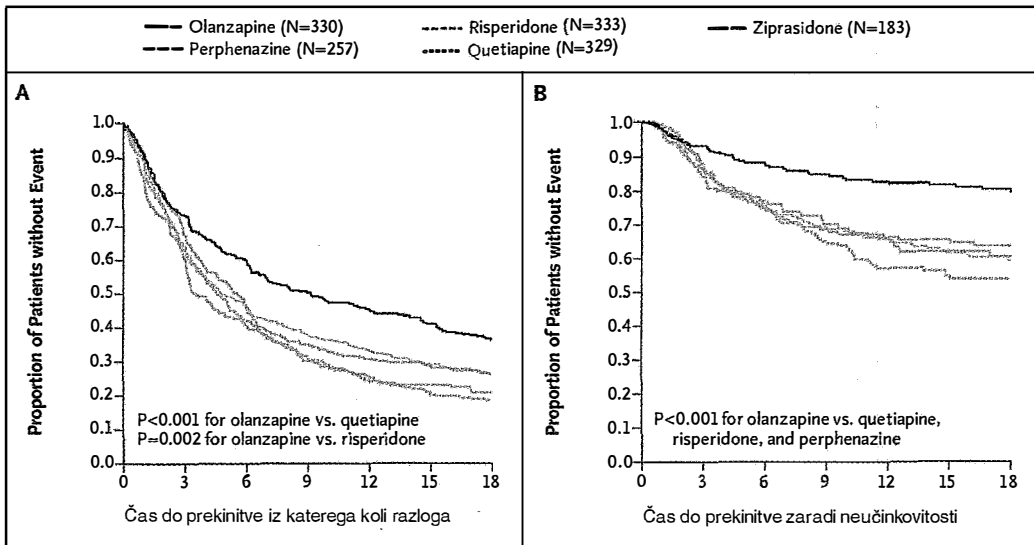
uporabljali, so bili določeni po informacijah proizvajalca in s pomočjo klinične prakse. Predpisovani odmerki pri izvajanju študije za paciente s shizofrenijo so bili v povprečju podobni tistim na splošno v ameriški uporabi (14 mg olanzapina dnevno, 3.8 mg risperidona, 388 mg kvetiapina in 125 mg ziprasidona, vse v dnevnem odmerku). Dejstvo, da je znaten del pacientov prejemal maksimalne dovoljene odmerke kvetiapina in ziprasidona, sili k domnevi, da so ta zdravila manj učinkovita ali pa zdravljenje zahteva višje odmerke. Razpon odmerkov perfenazina smo izbrali tako, da bi kar najbolj zmanjšali možnost ekstrapiramidnih simptomov. Prav ti so bili v prejšnjih primerjavah med prvo in drugo generacijo antipsihotičnih zdravil najbolj na udaru. Z uporabo nizkih odmerkov perfenazina smo zmanjšali pogostnost ekstrapiramidnih stranskih učinkov pri pacientih, ki so ga prejemali kot zdravilo prve generacije. V nasprotju s prejšnjimi (35), se v tej študiji razmerje pacientov z ekstrapiramidnimi simptomi ni značilno razlikovalo s tistimi z zdravili prve in tistimi druge generacije. Kljub tej ugotovitvi je mnogo več pacientov prekinilo zdravljenje s perfenazinom prav zaradi ekstrapiramidnih učinkov, kot pa z drugimi medikacijami.

Kot v drugih študijah, smo tudi v tej našli, da je risperidon povezan s hiperprolaktinemijo, olanzapin pa s pomembnim pridobivanjem teže, dodatno še s stranskim učinkom v metabolizmu glukoze in lipidov (metabolični sindrom). Zaskrbljenost zaradi morebitnega podaljševanja QT intervala pri medikaciji z ziprasidonom in zaradi katarakt, povezanih s kvetiapihom, se v tej študiji ni uresničila.

Uporabili smo široke vključitvene in minimalne izključitvene kriterije in dovoljevali vključitev tudi tistim z dodatnimi pogoji in tistim, ki so prejemali druga zdravila. Študijo smo izvajali na različnih mestih zdravljenja oseb s shizofrenijo. Takšen »resnični svet«, v katerem smo želeli doseči široko uporabljive rezultate, lahko privede do razlik med to in prejšnjimi študijami, v katerih so primerjali antipsihotična zdravila prve in druge generacije.

**Povzeto:** pacienti s kronično shizofrenijo so v tej študiji v visoki stopnji prekinili svojo antipsihotično medikacijo, s čemer so pokazali pomembne omejitve v učinkovitosti posameznega zdravila. V sicer omejenem območju učinkovitosti se je olanzapin izkazal kot bolj učinkovit od drugih preučevanih zdravil, ostali antipsihotiki druge generacije pa niso bili signifikantno učinkovitejši od perfenazina. Ni signifikantnih razlik v času do prekinitve, ki je povezana z nevdržnimi stranskimi učinki. Seveda je olanzapin povezan s povečanim pridobivanjem teže in z zvišanjem glikoliziranega hemoglobina, holesterola in trigliceridov. Te spremembe bi lahko imele resne posledice v razvoju vzporednega obolenja zaradi metaboličnega sindroma. Kako bodo kliniki, pacienti, družine in ustvarjalci zdravstvene politike vrednotili razmerja med učinkovitostjo in stranskimi učinki zdravil, z upoštevanjem njihove cene, ta dejstva bodo odločala o prihodnjih osnovah za njihovo uporabo.

Rezultate prikazujemo v naslednjih grafih.



## Reference

- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatment for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10: 79 – 104.
- Kane J, Hongfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with clorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotic and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* ; 35: 51-68.
- Gaddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6.
- Walbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 230-3.
- Davis JM, Chen N, Glik ID, A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553-64.
- Leucht S, Walbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-9.
- Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Coorell C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209-22.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-26.
- Chakos M, Liebermann J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-26.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002; 56: 1 – 10.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2693-702.
- Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol- controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 466 -74.
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Liebermann JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25: 201-22.
- Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 250 – 8. /Erratum, *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1052)
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patient with schizophrenia. *N Eng J Med* 2002; 346: 16-22. (Erratum, *N Eng J Med* 2002; 346: 1424).
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96.
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and mini-

mal model analysis. Arch Gen Psychiatry 2005;62:19-28.

Koro CE, Fedder DO, L'Italien GI, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:1021-6.

Atypical antipsychotic-generating evidence to inform policy and practice. London :IMS Health,2002. (Accessed August 26,2005, at [http://research.imshealth.com/research/research\\_schizophrenia.htm](http://research.imshealth.com/research/research_schizophrenia.htm).)

Harrington C, Gregoriam R,Gemmen E,et al. Access and utilisation of new antidepressant and antipsychotic medications. Falls Church, Va.: Lewin Group,2000. (Accessed August 26, 2005, at <http://aspe.hhs.gov/search/health/reports/Psychmedaccess/index.htm#TOC>.)

Tunis SR, Stryer DB,Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA 2003; 290: 1624-32.

Lebovitz RD,Vitiello B, Norquist GS. Approaches to multisite clinical trials: the National Institute of Mental Health perspective.Schizophr Bull 2003; 29: 7-13.

Stroup TS, Mc Envoy JP, Schwartz MS, et al. The National Institute of Mental health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project:schizophrenia trial design and protocol development. Schizophr Bull 2003; 29: 15-31.

Schwartz MS, Petrkins DO, Stroup TS, McEnvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing clinical and functional outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Schizophr Bull 2003; 29: 33-43.

Keefe RS, Mohs RC, Bilder RM, et al. Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. Schizophr Bull 2003; 29:45-55.

Rosenheck R, Doyle J, Leslie D, Fontana A. Changing environments and alternative perspectives in evaluating the cost-effectiveness measurement of new antipsychotic drugs. Schizophr Bull 2003;29: 81-93.

Davis SM, Koch GG, Davis CE, LaVange LM. Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome- driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. Schizophr Bull 2003; 29:73-80.

Cox DR. Refression models and life-tables. JR Stat Soc (B) 1972; 34:197-220.

Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika 1988;75: 800-2.

Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotic: haloperidol without anticholinergic as comparator. Psychiatr Serv 2005; 56:85-92.

Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotic in adults: a review of the current evidence. Harv Rev Psychiatry 2002; 10: 280-91.

Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 192-208.

Intercontinental Medical Systems National Disease and Therapeutic Index. Plymouth Meeting, Pa.: IMS Health, January 2001-December 2004.

Lehman AF, Liebermann JA, Dixon LB,et al.Practice guideline for treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161:Suppl:1-56.

/Separat članka **Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patient with Chronic Schizophrenia**, *N Engl J Med* 2005;353:1209-23 je na razpolago v Knjižnici Psihiatrične klinike in Kliničnega oddelka za mentalno zdravje, Zaloška c. 29, 1100 Ljubljana pri ge Andreji Bertoncelj Dečman, tel. 01 587 49 03, kjer je mogoče naročiti tudi odtise/

## **K POLOŽAJU PSIHOTERAPIJE V SLOVENIJI**

*Položaj in uveljavljanje psihoterapije je v Sloveniji dokaj nenavaden. Poleg številnih samozvanih »psihoterapevtov« naj bi se za to dejavnost ustanovljale zasebne univerze, kjer bi se od gimnazije ali kakšne druge šole najprej izobraževali ljudje za ta poklic. Psihoterapijo se tako želi izriniti iz zdravstva in jo priključiti – recimo – gospodarski zbornici. O tem je preudarno pisal profesor Praper v Predgovoru k publikaciji o 9. Bregantovih dnevih: Reparacija, strpnost, sprava. Z njegovim dovoljenjem ponatiskujemo njegove besede.*

Aprila letos se je izteklo dvajset let od smrti Leopolda Breganta. Dolgi dvajset let, pa vendar za slovensko psihoterapijo kratkih, če pogledamo razvojno pot, ki jo je nakazal Bregant sam. Nedvomno je videl naprej že s tem, ko je temelje slovenski psihoterapiji postavljaj na relacijski model v analitičnem pristopu.

Ko vzamem v roke prvi zbornik z letnico 1989, že v zahvali najdem podatek, da smo se videli pred pomembno nalogo, kako oblikovati identiteto novo nastajajočega poklicnega profila psihoterapevta. V predgovoru sem sam razmišljal tudi o tem, da bo za ta korak potrebno odraščanje skupine vodilnih psihoterapevtov. Predvidel sem tri možnosti, da v razvoju napredujemo s tempom, kot ga zmora pač najšibkejši člen, da se naučimo tolerirati, celo podpirati medsebojne razlike ali pa – kar bi bilo najbolj neugodno – da razpade-mo potem, ko je odšel nedvomno karizmatični učitelj.

Nekateri smo takrat pričeli pritiskati z idejo, da bi se reorganizirali v avtonomno združenje psihoterapevtov, ki ne bi bilo vezano niti na zdravniški poklic, niti na poklic psihologa. Vedeli smo, da le ta korak vodi v smeri novega poklica psihoterapevta. V svojih vrstah smo naleteli na močan odpor. Potem smo dobili brco s strani Zdravniškega društva. Združenje psihoterapevtov smo organizirali predvsem zato, da smo se izognili razcepu med psihoterapevti zdravniki in psihoterapevti psihologi. Kazalo je, da smo našli rešitev, ki bo slovenski psihoterapiji dala nov polet. Takrat pa so k nam pljusknile zdrahe iz Evrope. Na eni strani so mednarodna združenja psihologov in psihiatrov postavljala standarde in normative za podeljevanje naziva psihoterapevt in licence za delo na tem področju na subspecialistični nivo, na drugi pa so v Avstriji, ki je prevzela pobudo, ustanovili Evropsko asociacijo psihoterapevtov (EAP), ki je na široko odprla vrata vsem, ki so imeli kakršno koli edukacijo s področja. Ta orientacija je na eni strani podprla pluralizem, na drugi pa tako zanemarila kriterije, standarde in normative, da se je znanstveno usmerjena psihoterapija povsem zlila z zdravilstvom na tem področju. Ko je EAP še zanemarila vprašanje vstopnih kriterijev in pričela sprejemati v edukacijo kandidate s končano srednjo šolo, je v Bruslju prišlo do takšnega zaostrovanja sporov, da sta evropski asociaciji psihologov (EFPA) in psihiatrov povsem prekinili odnose z EAP. Ta ne-odnos se je preselil tudi v Slovenijo. Združenje psihoterapevtov (ZPS) in Krovna zveza društev psihoterapevtov (beri šol oz. pristopov) nista več našla dialoga.



Evropa skuša zakonsko definirati poklic psihoterapevta kot visoko strokovni poklic na temeljih znanstvenih spoznanj. Sam sem od ustanovitve stalne komisije za psihoterapijo pri EFPA (Evropska zveza društev psihologov), od leta 1994 dalje njen član in bil tudi njen predsednik, ko smo sprejeli ter na skupščini potrdili standarde in normative za evropsko specialistično diplomu iz psihoterapije za psihologe. Enake ali celo strožje standarde in normative je sprejelo tudi slovensko Združenje psihoterapevtov: Na tej osnovi podeljuje naziv psihoterapevt. Za člane ZPS, ki so psihologi, je torej povsem enostavno, da ta naziv nadgradijo z evropsko diplomom in vstopijo v register psihoterapevtov pri EFPA. Neugodno pa je to, da to ne velja za tiste psihoterapevte, ki so po osnovnem poklicu zdravniki (psihiatři) ali kaj drugega.

V Evropi se je zaostriło nasprotje med dvema modeloma zakonske opredelitve psihoterapije: prvi določa psihoterapijo kot usmerjeno specializacijo psihiatrov, kliničnih psihologov (ali nasploh zdravnikov in psihologov) in izjemoma drugih profilov, ki tako postanejo zdravstveni delavci. Drugi model, ki ga skuša uveljaviti EAP in s tem opravičiti sprejemanje kandidatov s končano srednjo šolo, je model psihoterapevta kot prvega poklica. Zato so na Dunaju tudi ustanovili prvo (zasebno) fakulteto za psihoterapijo.

Kolegica Nady Van Broeck iz Belgije, članica Stalne komisije za psihoterapijo pri EFPA, je opravila primerjalno študijo 17 evropskih držav, ki so do sedaj zakonsko urejale področje psihoterapije. Njene ugotovitve utegnejo biti izjemno pomembne za nas, v trenutku, ko si po dveh poteh (preko ZPS in Krovne zveze) prizadevamo zakonsko urediti psihoterapijo v Sloveniji.

Skupno v evropskih državah je to, da je psihoterapija deloma regulirana za zdravstvene delavce (predvsem za psihiatre in klinične psihologe), pri čemer pa vseeno ni jasno diferencirano, kdaj psihiater ali klinični psiholog uporabljata generične psihoterapevtske pristope v okviru psihiatričnih oz. klinično psiholoških storitev in pod kakšnimi pogoji se pojavljata poklicno kot psihoterapevt. Tudi pri nas ima po grobi oceni le tretjina psihiatrov in kliničnih psihologov kompletno psihoterapevtsko edukacijo. Slabše je pri drugih zdravstvenih profilih, od splošnih zdravnikov, medicinskih sester, socialnih delavcev do psihologov brez specializacije. Večina, ki uporablja neke psihoterapevtske metode in tehnike pri svojih storitvah, ima le delne treninge v posameznih pristopih in ne izpolnjuje standardov in normativov poklicnega nivoja. Najbolj nepregledno pa je stanje pri tistih, ki niso zdravstveni delavci, imajo neke elemente psihoterapevtske edukacije in se ne glede na kriterije, kateri pristopi so priznani, predstavljajo in prodajajo kot psihoterapevti, pri čemer teh storitev niti ne vključujejo v okviru nekih drugih (zdravstvenih, socialno varstvenih ali izobraževalnih) storitev.

Strokovna združenja so povsod odigrala pomembno vlogo pri sprejemanju zakonodaje, ki ureja psihoterapijo, imajo svetovalno vlogo in določena pooblastila. Modeli zakonske ureditve so v evropskih državah hkrati zelo raznoliki, imajo različne prednosti in pomanjkljivosti. Prizadevanje psihoterapije kot specializacije psihiatrov in kliničnih psihologov (Nemčija, Italija, Nizozemska, Francija) ima to prednost, da zagotavlja ustrezen nivo treninga (na nivoju magisterija družbenih ali medicinskih znanosti). Po uvajanju bolonjskega modela bo to doktorski nivo (3+2+3). Še večja prednost takšne ureditve je klinična

baza, ki zagotavlja klinično delo pod supervizijo. Slabost tega modela so zdelo nejasne usmeritve glede tega, kateri pristopi so priznani.

Priznavanje psihoterapije same kot poklica bi zagotavljal boljšo kontrolo nad psihoterapevtsko prakso, vendar so izobraževalni programi razdrobljeni, dragi, dolgotrajni in nepregledni, dostop do prakse (dela s pacienti) pa oviran. Izdelati sistem priznavanja vseh mogočih programov treninga je drago in zelo težko. Zato se v večini držav odločajo za model usmerjene specializacije in naziv urejajo tako, da se najprej navede poklic (psihiater, klinični psiholog, sociolog, socialni delavec...) in potem psihoterapevt, ki ga na osnovi zakona običajno potrdi Ministrstvo za zdravje. Tisti, ki ne izpolnjujejo standardov in normativov za naziv psihoterapevt, se lahko predstavljajo le tako, da navedejo naziv certifikata, ki ga prejmejo v neki šoli (na prim. družinski terapevt, skupinski analitik...). V takšnih primerih ima formalno vrednost le naziv v diplomi, za katero stoji država (na prim. univ. dipl. psiholog), potrjena s strani Ministrstva za visoko šolstvo.

Le v Avstriji in na Švedskem obstaja po srednji šoli usmeritev v izobraževanje in usposabljanje za področje psihoterapije kot prvega poklica. Študij je organiziran v stopnjah sedem let – najprej dve leti uvodnega študija in potem pet let študija in usposabljanja za samostojno prakso.

Kakorkoli neka država zakonsko uredi psihoterapijo, je osnovno vodilo, da s tem definira znanstveno utemeljen pristop, da psihoterapijo loči od duhovnih gibanj in zdravilstva. Zato tudi ministrstva, ki urejajo zdravstvo, dajo določena pooblastila za akreditacije in licenciranje strokovnim združenjem, ki so dovolj kompetentna in rigorozna, da organizirajo tudi ustrezne komisije s predstavniki akademske sfere in strokovne prakse.

Pregled stanja v Evropi daje prednost ureditvi psihoterapije kot usmerjene specializacije psihiatrov in kliničnih psihologov, medtem ko drugi profili (s certifikatom neke psihoterapevtske šole) pač generične pristope vključujejo v svoje (šolsko svetovalne, socialno pedagoške, zdravstvene, socialno varstvene...) storitve in tega ne ureja posebna zakonodaja.

Kam se bomo obrnili v Sloveniji? Bomo kar čakali, kaj se bo iz vsega tega izcimilo, prepričani, da bo država sama to uredila? V tem času utegnejo različne interesne skupine, ki na tem »tržišču« vidijo priložnost, še bolj fragmentirati področje, pri vsem tem pa ljudje, ki potrebujejo psihoterapevtsko pomoč, grozljivo težko najdejo primerne psihoterapevta.

Izid devetega zbornika slovenskega psihoterapevtskega bienala govori o tem, da ima psihoterapija pri nas vseeno trdno tradicijo. Morda pa nam simbolično kaj sugerira tudi tema: Reparacija, strpnost, sprava. Prav to bomo potrebovali, če bomo skušali področje zakonsko urediti tako, da ne bomo po nepotrebem nikogar izključevali, da pa bomo vseeno odgovorno definirali znanstveno utemeljeno psihoterapevtsko prakso in jo tako ločili od poplave duhovnih gibanj ter zdravilstva.

*prof. dr. Peter Praper, univ. dipl. psihol.  
član Strokovnega sveta  
Združenja psihoterapevtov Slovenije*

# Ohrani nas skupaj



**EXELON**  
(rivastigmin)

## je odlično zdravilo za bolnike z demenco pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni

**Skrajšano besedilo navodil: Oblika in sestava:** Ena kapsula vsebuje 1,5, 3, 4,5 ali 6 mg rivastigmina v obliki rivastigminijevega hidrogenatnata. 1 ml peroralne raztopine vsebuje rivastigminijev hidrogenat, ki ustreza 2 mg rivastigmina. **Terapevtske Indikacije:** Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno Alzheimerjeve demence in blage do zmerno demence pri bolnikih z idiopatsko parkinsonovo boleznijo. **Odmernost in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju Alzheimerjeve demence ali demence, povezane s parkinsonovo boleznijo. Rivastigmin mora bolnik, emati dvakrat na dan, z jutranjim in večernim obtokom. Začetni odmerek je 1,5 mg dvakrat na dan, če bolnik ta odmerek po najmanj dveh tednih zdravljenja dobro prenaša, lahko odmerek povečamo na 3 mg dvakrat na dan in kasneje na 4,5 mg in nato na 6 mg dvakrat na dan, kar mora temeljiti na dobrem prenašanju in lahko pride v poštev po najmanj dveh tednih zdravljenja s tistim odmerkom. Neželene učinke se utegnejo odzvali na opustitev enega ali več odmerkov, če neželene učinke vztrajajo, moramo dnevni odmerek začasnoma zmanjšati na odmerek, ki ga je bolnik poprej še dobro prenašal, oziroma prekiniti zdravljenje. Učinkoviti odmerek je 3 do 6 mg dvakrat na dan. Priporočeni največji dnevni odmerek je 6 mg dvakrat na dan. Enaki odmerki peroralne raztopine rivastigmina in kapsul rivastigmina so med seboj zamenljivi. **Kontraindikacije:** Uporaba Exelona je kontraindicirana pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na rivastigmin, druge derivate karbamata ali na katerikoli pomožne snovi, uporabljene v pripravku, ter pri bolnikih s težjo jetrno okvaro. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pogostost in stopnja težavnosti neželene učinkov se na splošno povečujeta z večanjem odmerkov, če zdravljenje preinamo za več kot nekaj dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 1,5 mg dvakrat na dan, da zmanjšamo možnost neželene učinkov. Prebavna motnje, na primer navzea in bruhanje, se lahko pojavijo predvsem na začetku zdravljenja in/ali ob povečanju odmerka. Med zdravljenjem moramo spremljati bolnikovo telesno maso. Previdnost pri uporabi rivastigmina pri bolnikih s sindromom bolelega snusnega vozla ali prevodnimi motnjami (sinotriakalni blok, atrioventrikularni blok), pri anamnezi astma ali obstruktivne pljučnice, pri zdravljenju bolnikov z aktivnimi razjedami želodca ali dvonajstnika ali bolnikov z nagnjenostjo k tem boleznim, pri zdravljenju bolnikov, nagnjenih k zaparati sečnih izvodi ali epileptičnih napadom. Rivastigmin lahko povzroči poslabšanje ali pojav ekstrapiramidnih simptomov, vključno s poslabšanjem pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo. Rivastigmina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. **Motere, ki jemljejo rivastigmin, ne smejo dobiti Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Ker je rivastigmin zaviralec holinesteraze, lahko močno poveča učinke mišičnih relaksantov tipa sukcinilolna med anestezijo. Zaradi svojih farmakodinamičnih učinkov se rivastigmin ne sme uporabljati skupaj z drugimi holinermičnimi zdravili in lahko zmanjšuje aktivnost antiholinergičnih zdravil. Glede na njegovo presnovo se z diuretiki medsebojno delovanje z drugimi zdravili malo verjetno, čeprav lahko rivastigmin zviša presnovo drugih zdravil, v katero je vključena butilholinesteraza. **Neželene učinke:** Okužba sečil, agitiranost, zmedenost, depresija, halucinacija, vrtoglavost, glavobol, somnolence, tremor, sinkopa, napadi krčev, ekstrapiramidni simptomi (vključno s poslabšanjem parkinsonove bolezni), angina pektoris, srčne aritmije (npr. bradikardija, atrioventrikularni blok, atrijska fibrilacija in tahikardija), hipertenzija, navzea, bruhanje, driska, izguba teka, bolečina v trebuhu in dipepsija, razjede želodca in dvonajstnika, krvavitve v prebavila, pankreatitis, zvišani jetrni funkcijski testi, povečano potenje, izpuščaji, utrujenost in astenija, splošno slabo počutje, nezgodni padci, slušanje. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Ltd, Velika Britanija. **Način in režim izdaje:** Samo na zdravniški recept. **Pred uporaba, prosimo, preberite celotno navodilo. Datum priprave pramocilnega gradiva:** september 2006.