

VICEVERA

GLASILO ZDRUŽENJA PSIHIATROV PRI SLOVENSKEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

številka 66
december 2021



Glavni urednik

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

Odgovorni urednik

doc.dr. Jure Bon, dr.med.

Uredniški odbor

prof.dr. Peter Pregelj, dr.med.

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

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

Nataša Potočnik Dajčman, dr.med.

doc.dr. Blaž Koritnik, dr.med.

doc.dr. Marko Pišljarič, dr.med.

prim. Andrej Žmitek, dr.med.

asist. Jure Koprivšek, dr.med.

Kristijan Nedog, dr.med.

Peter Kapš, dr.med.

Programski odbor

prof.dr. Martina Tomori, dr.med.

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

prof.dr. Rok Tavčar, dr.med.

prof.dr. Bojan Zalar, klin.psih.

prim. Gorazd V. Mrevlje, dr.med.

prof.dr. Vesna Švab, dr.med.

Lektoriranje:

Mateja Strbad

Izdajatelj

Slovensko zdravniško društvo; Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu

Naslov uredništva: Dunajska 162, 1000 Ljubljana

Domača stran na internetu: www.zpsih.si

Tisk

T&E d.o.o.

Grafično oblikovanje

Jerneja Potočnik Koritnik

ISSN 1318-5764

Kazalo

Brigita Novak Šarotar

Uvodnik.....5

Anja Tomašević Kramer

Urgentna obravnava v otroški in mladostniški psihiatriji.....6

Lucija Bukovec

Osebnostne motnje v novih psihiatričnih klasifikacijah.....24

Sebastian Pelikan, Eva Vidovič, Jurij Bon, Brigita Novak Šarotar

**Vloga stresa in epigenetskih dejavnikov pri
anksiozno-depresivnih stanjih**.....38

Saša Kocijančič Azzaoui

Nefarmakološki pristop k zdravljenju nespečnosti.....50

Katja Horvat, Brigita Novak Šarotar

**Dve pandemiji:
covid-19 in demenca**.....60

Rahne Otorepec Irena

**Ljubezen, seks, spolni užitek in spolno zdravje
v času covid-19**.....68

Miha Derganc

**Zdravljenje shizofrenije
z brekspiprazolom**.....76

Anica Gorjanc Vitez, Breda Barbič-Žagar, Marina Vrzel, Tjaša Cepič

**Učinkovitost in varnost tablet paliperidona (Parnido®) v klinični
praksi pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo**.....82

Uvodnik

Spoštovani kolegi, soustvarjalci in bralci VICEVERSE,

v uredništvu smo veseli, da nam je v letu, ki se počasi izteka, uspelo pripraviti nov izvod naše revije. Epidemija SARS-CoV-2 nedvomno kroji naše vsakodnevno klinično delo. Na 7. slovenskem psihiatričnem kongresu, ki je potekal novembra 2021, smo slišali več predavanj o akutnih in tudi že dolgoročnih posledicah okužbe pri prebolenikih ter tudi o raznovrstni psihopatologiji pri tistih, ki (še) niso zboleli. Zdravljenje duševnih motenj in krepitev duševnega zdravja v času pandemije in v obdobju zatem, za katerega si vsi želimo, da bi bilo kmalu tu, prinaša v naše klinično delo nove izzive.

Verjetno je tudi epidemija razlog, da je v tem obdobju v uredništvo prispelo manj prispevkov za objavo v VICEVERSI in da je od prejšnje številke minilo več kot eno leto. Hkrati pa tudi v uredništvu nismo aktivneje oz. vztrajneje pozivali k pisanju, saj smo razumeli povečane obremenitve na vašem delovnem mestu. Tudi zato je aktualna številka še posebej dragocena.

Zelo si želimo, da bi v prihodnje v uredništvo prispelo več vaših prispevkov, tako strokovnih, raziskovalnih, člankov, vezanih na pregled področij, pa tudi recenzij knjig, esejev in vaših razmišljanj. Verjetno je tudi pravkar minuli kongres priložnost, da vaša zanimiva predavanja razširite in jih posredujete v objavo.

Z veseljem napovedujemo, da na Združenju psihiatrov pri SZD že vzpostavljamo platformo, prek katere bo mogoča oddaja člankov, ki bodo objavljeni takoj po recenziji, vsaj dvakrat na leto pa je načrtovan tudi tiskani izvod revije. Vzpostavlja se tudi sistem zunanje recenzije, na ta način bo ugled revije še večji. Ponovno vas prosimo, da morebitne spremembe elektronskega naslova, na katerem ste dosegljivi, sproti sporočate na spletni naslov združenja, da boste lahko sproti seznanjeni z vsemi novostmi.

Za konec še enkrat poziv – pišite, da vas bomo lahko brali!

Brigita Novak Šarotar

Urgentna obravnava v otroški in mladostniški psihiatriji

Anja Tomašević Kramer

(EIOAP CMZ, UPK Ljubljana, anja.tomasevic@psih-klinika.si)

UVOD

Urgentna obravnava v otroški in mladostniški psihiatriji obsega vsa nujna stanja, pri katerih je potrebna bolnišnična obravnava otroka ali mladostnika za zagotavljanje njegove varnosti oz. varnosti njegove okolice.

Med ta stanja spadajo agitacija, delirij, katatonija in akutna samomorilna ogroženost. V članku so zajeti diagnostični kriteriji in akutna obravnava naštetih stanj, vključno s farmakoterapijo in nefarmakološkimi ukrepi, med katere štejemo tudi posebne varovalne ukrepe. V podpoglavju o agitaciji je opisana tudi pravna podlaga iz Zakona o duševnem zdravju, Zakona o pacientovih pravicah in Družinskega zakonika.

AGITACIJA

Agitacija je stanje povišane psihične in motorične vzburljenosti, povezane z občutki notranje napetosti, ki zahteva čim hitrejšo razrešitev. Na agitacijo moramo gledati kot na opozorilni znak za stres in disfunkcijo otrokovega¹ delovanja. Ponavadi je agitacija reaktivna in jo lahko povežemo z določenim sprožilnim dejavnikom (zunANJI ali notranji stresor). Kljub temu da se agitacija lahko kaže z agresijo, je pomembno, da jo ločimo od agresivnega vedenja, ki ni posledica agitiranega stanja, ki je načrtovano in usmerjeno. Dejavniki tveganja za razvoj agitacije, našteti v Tabeli 1, so raznoliki in se med seboj pogosto povezujejo v kompleksno sliko klinične slike agitacije (1, 2). Tudi pri otroku ali mladostniku, ki nima nobenih premorbidnih dejavnikov tveganja, lahko pride do razvoja agitacije, saj že samo bolnišnično okolje, ki mu je tuje in nepoznano, predstavlja dejavnik tveganja za agitiranost (2, 3).

Tabela 1: Dejavniki tveganja za pojav agitacije

Moški spol
Anamneza agresivnega vedenja do ljudi in predmetov (še posebej v zadnjih 24 urah)
Anamneza vedenjskih težav v šoli ali doma
Anamneza kriminalnih dejanj
Anamneza preteklih pedopsihiatričnih hospitalizacij in obravnav
Anamneza fizične in spolne zlorabe
Avtizem
Organska motnja ali poškodba glave
Anamneza zlorabe PAS
Nizek socio-ekonomski status

Etiologija

Spekter stanj, ki se lahko kažejo z agitacijo, je širok. Pri opredelitvi vzroka razvoja agitacije nam je v veliko pomoč kakovostna heteroanamneza. Vzroke za agitacijo v grobem delimo na pet etioloških podskupin (Tabela 2) (4).

¹ V članku izmenično uporabljam izraza otrok in mladostnik, čeprav se v večini primerov opis nanaša na obe starostni skupini.

Tabela 2: Vzroki agitacije (4).

Zastrupitve	Zdravila (antiholinergiki, antidepresivi, antipsihotiki, antihistaminiki, sedativi in hipnotiki, steroidi, opiat, stabilizatorji razpoloženja)	Prepovedane droge in druge psihoaktivne substance (alkohol, amfetamini, opiat, halucinogeni, kanabinoidi, GHB in druge rekreativne droge)	Ogljikov monoksid Odtegnitev
Nevrološke motnje	Kontuzije parenhima Subarahnoidne krvavitve Subduralni/epiduralni hematomi Tumorske lezije Hidrocefalus Epileptični napadi/postiktalno stanje Možganska kap		
Okužbe	Meningitis Encefalitis Možganski absces Sepsa		
Presnovne motnje	Hipoglikemija/hiperglikemija Hiponatremija Hiperkalcemija Ledvična odpoved Akutna hipoksija Hipotermija/hipertermija Hepatična encefalopatija Hipertenzivna encefalopatija Tirotsikoza/hipotiroidizem		

Iz tabele je razvidno, da duševne motnje predstavljajo le del vzrokov za pojav agitacije, zato je pomembno, da pri otroku izključimo možne telesne vzroke – predvsem kadar je pacientova anamneza

brez jasnega sprožilca (notranjega ali zunanega) za razvoj agitiranega stanja ter negativna za agitacijo v preteklosti ali vključenost v pedopsihiatrično in/ali klinično psihološko obravnavo.

Pregled in obravnavo

Pri obravnavi akutnega stanja, kot je agitacija, poteka pregled, ocena stanja in obravnavo pacienta vzporedno. Že pred prvim stikom s pacientom si poskušamo s heteroanamnestičnimi podatki svojcev, nujne medicinske pomoči oz. ostalih služb, vključenih v obravnavo pacienta, pridobiti podatke, s pomočjo katerih lahko načrtujemo okviren potek začetne obravnave pacienta. Predvsem smo pozorni na oceno tveganja za pojav hude agitacije z agresivnim vedenjem, ki bi lahko ogrožala pacienta in nje-

govo okolico. Za pregled si poskušamo zagotoviti varen in miren prostor. Ker je avtoanamneza agitiranega otroka ali mladostnika ponavadi zelo pomanjkljiva in skopa, si za oceno stanja pomagamo predvsem z opazovanjem pacienta, ki ga imamo pred sabo. Pozorni smo na pacientovo razvojno stopnjo, telesno mimiko, govor in miselni tok ter fizični videz, ki nam skupaj s heteroanamnestičnimi podatki lahko pomagajo ustvariti sliko o poteku in razvoju stanja, ki je pripeljalo do agitacije (1, 2).

Kadar je tveganje za agresivno vedenje pacienta zelo visoko ali pa je bil pacient agresiven že na terenu, se lahko odločimo za aplikacijo farmakoterapije z namenom umirjanja že pred samim pregledom, šele po vsaj delni umiritvi pa se lotimo pregleda pacienta in ocene njegovega stanja (4, 5). Pri oceni tveganja za razvoj agresivnega vedenja si pomagamo z ocenjevalnimi lestvicami. Pri nas pri odraslih in otrocih uporabljamo lestvico Brøset Violence Checklist (BVC) in Overt Aggression Scale (OAS), pri hospitaliziranih otrocih pa usmerjeno uporabljamo še lestvico The

Dynamic Appraisal of Situational Aggression (DASA, sl. dinamično vrednotenje situacijske agresije) (6, 7). Primer ocenjevalne lestvice BVC je predstavljen v Tabeli 3. Vsako opazovano vedenje prinese eno točko. Večji kot je skupni seštevek točk, večja je napovedna verjetnost za stopnjevanje agresivnega vedenja. Lestvica DASA temelji na vrednotenju opazovanega vedenja preteklih 24 ur, zato jo lahko uporabljamo za oceno agitiranosti samo pri hospitaliziranih pacientih, ki so na oddelku več kot 24 ur (7).

Tabela 3: BVC / Opazovano agresivno vedenje

1. Zmedenost, nemir	1 točka
2. Napetost, razdražljivost, konfliktnost	1 točka
3. Glasnost, zahtevnost	1 točka
4. Verbalne grožnje	1 točka
5. Fizične grožnje	1 točka
6. Nasilnost do predmetov	1 točka

Kadar ocenimo, da obstaja verjetnost za pojav agresivnega vedenja in stopnjevanja agitacije, si med pregledom in obravnavo lahko pomagamo z uporabo deeskalacijskih tehnik. K pacientu pristopimo mirno in počasi, ostanemo na primerni razdalji in ne vstopamo v njegov osebni prostor. Poskušamo izravnati očesni nivo s pacientom (če pacient sedi, se tudi sami usedemo, če leži, se predklonimo ali počepnemo itd.), vendar ne poskušamo vzpostaviti očesnega stika na silo, naša telesna drža naj bo sproščena. Pacientu se predstavimo, obrazložimo, kdo smo, potem pa na kratko obrazložimo planiran potek obravnave. Govorimo jasno, z mehkim glasom, v zmernem tonu in v kratkih, preprostih stavkih (8).

Pri obravnavi agitiranega otroka so lahko starši orodje za pomoč pri deeskalaciji, če njihova prisotnost otroka pomirja, kar večinoma velja za mlajše otroke. Pri mladostnikih in kadar je otrokova agitacija vezana na družinski konflikt oziroma specifične psihosocialne okoliščine v domačem okolju, lahko prisotnost starša med pogovorom poviša stopnjo agitacije (9).

Ko je pacient dovolj umirjen, opravimo razgovor. Pri tem pazimo, da pacienta s svojimi vprašanji ne vznemirimo ponovno. Pri razgovoru v skladu z deeskalacijskimi tehnikami uporabljamo vprašanja odpr-

ttega tipa, pacientu pustimo prostor, da na vprašanja odgovori, smo neobtožujoči in razumevajoči (8).

Po razgovoru opravimo grob somatski in nevrološki pregled, kadar je to mogoče. Če na podlagi pridobljenih hetero- in avtoanamnestičnih podatkov ter telesnega statusa ocenimo, da je agitacija pri otroku najverjetneje somatskega izvora, ga za podrobnejšo diagnostiko usmerimo v obravnavo k pediatrom. V nasprotnem primeru otroka sprejmemo na pedopsihiatrični oddelek. V čim krajšem času naredimo načrt za odvzem krvi za laboratorijske preiskave in EKG ter ostalo diagnostiko, ki jo otrok potrebuje.

Farmakoterapija

Kadar deeskalacijske metode in umik v bolnišnično okolje niso dovolj za pomiritev pacienta, uporabimo farmakoterapijo. Pacientu ponudimo, da terapijo vzame per os, oziroma mu damo možnost izbire med aplikacijo terapije per os (PO) in intramuskularno (IM) aplikacijo terapije. Možnost izbire oblike terapije je prav tako ena izmed deeskalacijskih metod, saj pacientu daje občutek, da je vključen v proces svojega zdravljenja in da je upoštevana njegova volja. Večina pacientov se raje odloči za ponujeno terapijo PO. Terapevti se na ta način izognemo dodatni agitaciji in potencialni travmatizaciji otroka ob IM aplikaciji terapije. (5, 8, 10)

Farmakoterapijo agitacije lahko delimo na dve fazi: na takojšnjo terapijo že razvite agitacije pacienta, katere namen sta čimprejšnja pomiritev in preprečevanje poškodbe pacienta, osebja in predmetov v okolici, ter dolgoročno zdravljenje osnovne težave in preprečevanje pojava agitacije v prihodnje². V prvi fazi je zelo pomembno, da smo mirni, odločni pri svoji izbiri. Odločimo se za terapijo, ki jo imamo na voljo in jo dobro poznamo. Vedno velja, da pacientu ponudimo možnost terapije PO, preden se odločimo za IM aplikacijo (5, 10).

Farmakoterapijo prilagajamo potrebam pacienta, ki ga imamo pred seboj. Najboljši rezultati pri umirjanju agitiranih pacientov so se izkazali pri terapiji, ki je bila usmerjena v pomiritev najbolj izražene simptomatike pacienta oz. na osnovno stanje, ki je pripeljalo do agitacije. Če ima pacient že predpisano redno terapijo, naj bo ta terapija naše vodilo pri izbiri akutne farmakoterapije, ki mu jo bomo predpisali. Če nam čas dopušča, pri prvem pregledu pridobimo kar se da veliko informacij o dosednji obravnavi,

² V svoji specialistični nalogi se bom osredotočila predvsem na prvo fazo zdravljenja, ki se ukvarja s takojšnjo stabilizacijo in umiritvijo otroka oz. adolescenta.

morebitni farmakoterapiji, ki jo je pacient prejemal v preteklosti, in odzivih na predpisano terapijo (11).

Kadar je prevladujoča simptomatika anksioznost, bo usmerjena terapija izbire benzodiazepin (lorazepam ali klonazepam). Pri manični ali psihotični epizodi bomo izbrali antipsihotike (haloperidol, atipični antipsihotiki), kadar pa je pacient hudo agitiran, bo najuspešnejša kombinacija haloperidola z benzodiazepinom – najpogosteje lorazepamom. Obe zdravili lahko apliciramo tudi IM (4, 10).

Tipični antipsihotiki

Včasih se je pri sedaciji odraslih in otrok najpogosteje uporabljal tipični antipsihotik haloperidol, vendar se je zaradi pogostih stranskih učinkov sčasoma uporaba omejila, vse pogosteje pa se namesto haloperidola predpisujejo atipični antipsihotiki (12). Haloperidol pogosteje povzroča ekstrapiramidno simptomatiko (EPS) in podaljšanje dobe QTc, povezan pa je tudi s pogostejšo pojavnostjo nevroleptičnega malignega sindroma kot atipični antipsihotiki (5). Njegovi prednosti sta možnost IM aplikacije s stabilno in hitro absorpcijo ter močan sedativen učinek. Terapevtski učinek IM haloperidola se pokaže v od 30 do 60 minutah po aplikaciji in deluje do 24 ur. Možna je tudi intravenska aplikacija haloperidola, pri kateri pa je obvezno stalno spremljanje vitalnih funkcij (monitoring) in je v Sloveniji na psihiatričnih ali pedopsihiatričnih oddelkih ne izvajamo (13).

Atipični antipsihotiki

Atipični antipsihotiki poleg dopaminskih inhibirajo tudi postsinaptične serotoninске receptorje in na ta način najverjetneje zmanjšujejo verjetnost za pojav EPS (14).

Med atipičnimi antipsihotiki se pri nas najpogosteje uporablja risperidon, največkrat v obliki peroralne raztopine v obliki 1 mg/ml (14). Metaanalize so pokazale dober odziv otrok in mladostnikov z agresivnim vedenjem in drugimi vedenjskimi zapleti na risperidon, predvsem kadar so ti otroci imeli v osnovi diagnozo intelektualne manjzmožnosti ali katere druge razvojnonevrološke motnje (najpogosteje avtizem ter motnja pomanjkljive pozornosti in hiperaktivnosti ali s kratico ADHD) (12).

Poleg risperidona se uporablja tudi aripiprazol, v tujini pa se pogosto predpisuje tudi olanzapin, ki pa v Sloveniji ni registriran za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Vseeno ga občasno predpisujemo off-label, predvsem kadar je znano, da se pacient dobro odziva na to zdravilo ali pa ga ima v svoji redni tera-

piji. Uporabimo ga lahko tudi v primerih, ko ostala zdravila niso učinkovita (15).

Najpogostejši stranski učinki atipičnih antipsihotikov, ki so jih opažali pri otrocih in mladostnikih, so bili EPS (vendar z nižjo incidenco kot pri tipičnih antipsihotikih), prekomerna sedacija, povišana telesna teža in zvišani nivoji prolaktina (12). Če ima otrok v svoji redni terapiji atipični antipsihotik, je smiselno, da pričnemo terapijo agitacije z dodatnim odmerkom pacientove redne terapije. Glavna pomanjkljivost večine atipičnih antipsihotikov, ki jih uporabljamo za zdravljenje agitacije pri otrocih in mladostnikih, je, da nimamo pripravka za IM aplikacijo zdravila (15).

Ponekod v tujini uporabljajo tudi druge atipične antipsihotike, ki so na voljo v IM obliki. Najbolj razširjen je ziprazidon, ker je prvi atipični antipsihotik, ki je bil na voljo tudi v IM obliki. V študiji Jangro et al., ki je primerjala učinkovitost IM ziprazidona z IM kombinacijo lorazepama in haloperidola pri agresivnih mladostnikih, je bil rezultat obeh terapij primerljiv. Pri obeh je bil glavni stranski učinek sedacija (16). V IM obliki je na voljo tudi olanzapin, vendar se poleg prekomerne sedacije lahko pri dolgotrajnejšem jemanju pojavita hiter porast telesne teže in akatizija (17).

Benzodiazepin

Benzodiazepini dvignejo učinek prenašalca GABA na GABA-benzodiazepinskem receptorskem kompleksu, kar vodi do večjega odprtja klorovih kanalčkov in zmanjšanja celičnega potenciala (5).

Benzodiazepine lahko apliciramo tako PO kot IM. Prednost uporabe benzodiazepinov je v tem, da potencirajo sedativni efekt antipsihotikov in na ta način ob kombinirani aplikaciji znižajo potreben odmerek antipsihotika (kar zmanjša verjetnost pojava EPS in drugih stranskih učinkov) (18, 19). V Sloveniji so za uporabo pri otrocih in mladostnikih registrirani diazepam, oksazepam, klonazepam (vendar samo za epilepsijo), klobazam in nitrazepam. V praksi najpogosteje uporabljamo lorazepam in klonazepam, kljub temu da nista registrirana za uporabo pri otrocih in mladostnikih za zdravljenje agitacije (15).

Lorazepam je za razliko od ostalih benzodiazepinov na voljo v IM obliki, ki ima hiter pričetek delovanja (15–30 min) in dolgo razpolovno dobo (6–20 ur) (18). Pri otroku, pri katerem menimo, da agitacija ni posledica duševne motnje, lahko uporabimo benzodiazepin kot edino farmakoterapijo agitacije. Na ta način se izognemo morebitnemu pojavu stranskih učinkov antipsihotične terapije, kar je smiselno, če smo mnenja, da pacient terapije ne bo potrebo-

val dolgoročno. Pri psihotični agitaciji je smiselna kombinacija antipsihotika in benzodiazepina (najpogosteje sta to haloperidol in lorazepam), ker delujeta sinergistično (20). Pri pacientih s pervazivnimi razvojnimi motnjami, predvsem pri intelektualni manjzmožnosti, moramo biti previdni, ker lahko ob aplikaciji lorazepama pride do paradoksne agitacije ali celo do razvoja delirija (4, 21).

Tabela 4: Farmakoterapija agitacije otrok in mladostnikov (22).

	<i>Odmerki</i>	<i>Oblika</i>	<i>Maksimalen dnevni odmerek</i>	<i>tmax</i>
Haloperidol	0,55 mg/kg/odmerek običajen odmerek: 0,5–10 mg	PO/IM	15–40 kg: 6 mg >40 kg: 15 mg	PO: 2 uri IM: 20 minut
Lorazepam	0,05–0,1 mg/kg/odmerek običajen odmerek: 0,5–2 mg	PO/IM/IV/NGS	4–8 mg	IV: 10 min PO/IM: 1–2 uri
Risperidon	0,005–0,01 mg/kg/odmerek običajen odmerek: 0,25–1 mg	PO/ODT	1–3 mg	PO: 1 ura
Olanzapin	običajen odmerek: 2,5 mg–10 mg	PO/ODT/IM Ne v kombinaciji z benzo- diazepini zaradi nevarnosti depresije dihanja!	10–20 mg	PO: 5 ur IM: 15–45 min
Kvetiapin	1–1,5 mg/kg/odmerek običajen odmerek: 25–50 mg	PO	600 mg	PO: od 30 minut do 2 uri

Druga zdravila

V tujini so v uporabi tudi nekatera druga zdravila za zdravljenje agitacije, ki pa v Sloveniji niso v stalni praksi. Med ta zdravila spadajo antihistaminiki prve generacije, ker delujejo na centralni živčni sistem ter povzročajo sedacijo in upočasnitev psihomotoričnih in kognitivnih funkcij (23). Najpogosteje se uporabljajo za indukcijo spanja, IM oblika antihistaminika difenhidramina pa se uporablja tudi kot alternativa IM antipsihotikom in benzodiazepinom (24). Njegovo delovanje v IM obliki je takojšnje, primeren je predvsem za blažje oblike agitacije in pri manjših otrocih, ni pa primeren za zdravljenje delirija. Njegova uporaba se odsvetuje tudi, kadar je v preteklosti pri pacientu že prišlo do paradoksne dezinhibicije ob aplikaciji antihistaminika (22, 25).

Posebni varovalni ukrepi (PVU)

Pri močno agitiranem pacientu ali pri pacientu, ki je odklonilen do obravnave, je včasih treba ob farmakoterapiji za zagotavljanje varnosti tako pacienta kot njegove okolice uporabiti tudi PVU (26–29). Pri odločanju o uporabi PVU pri agitiranem otroku ali mladostniku si pomagamo z ocenjevalnimi lestvicami, kot so BVC (Tabela 3), DASA, OAS itd. Pozorni smo na določene oblike vedenja in na simptome, ki nas opozarjajo na povečano tveganje za pojav agresivnega vedenja.

Vse oblike PVU posegajo v pacientovo integriteto, vsekakor pa so nekatere oblike bolj invazivne kot druge. Če je možno, se sprva odločimo za blažje oblike PVU, če pa presodimo, da je treba uporabiti telesno oviranje, z njim ne odlašamo (30).

Zakon o duševnem zdravju (ZDZdr) v Sloveniji PVU za otroke in mladostnike ne opredeljuje ločeno od ukrepov za odrasle. Kot PVU sta v ZDZdr opredeljena telesno oviranje s pasovi in omejitev gibanja znotraj enega prostora (30, 31). Čeprav ZDZdr omejitev gibanja znotraj enega prostora opredeljuje kot obliko PVU, pa se ta v slovenskih psihiatričnih bolnišnicah aktivno ne izvaja (30). V tujini se poleg teh dveh oblik PVU pri otrocih in mladostnikih uporablja tudi fizično oviranje z držanjem, t. i. terapijski holding, ki pri nas prav tako ni v uporabi, vendar so vse tri oblike PVU za teoretičen prikaz različnih oblik obravnave agitacije pri mladih pacientih opisane spodaj.

Vsi PVU so odrejeni za minimalen potreben čas. Takoj ko zdravnik presodi, da je stanje pacienta dovolj izboljšano, da ne ogroža več sebe in svoje okolice, so PVU ukinjeni. Pri nas je v ZDZdr opredeljeno, da je treba potrebo po nadaljnjem telesnem oviranju preverjati vsake štiri ure, potrebo po nadaljevanju omejitve gibanja znotraj enega prostora pa vsakih dvanajst ur. Posebne opredelitve za otroke in mladostnike niso navedene (31). Stroka opredeljuje, da je pri otroku med devetim in sedemnajstim letom starosti potrebna ponovna ocena vsake dve uri od pričetka PVU, pri otroku, mlajšem od devet let, pa v roku ene ure (32).

Omejitev gibanja znotraj enega prostora

Agitiranega otroka ali mladostnika umaknemo v posebej za to namenjen prostor, ki je oblazinjen in varen ter v katerem je manj možnosti za samopoškodbo. Prostor mora biti dobro osvetljen, mirnih barv, z oknom s pogledom na zunanje okolje in oknom na vratih s pogledom na oddelek, za čim bolj odprt občutek in omogočanje stalnega nadzora. V prostoru ne sme biti nobenih predmetov, robovi morajo biti zaobljeni, talne in stenske obloge morajo biti zaščitene, tako da se ne morejo trgati. V prostoru mora biti zagotovljena ustrezna požarna varnost. Prvo uro mora biti nadzor stalen in v živo, kasneje pa lahko spremljanje poteka tudi preko naprav za video- in avdionadzor oz. skozi okno na vratih (32).

Omejitev gibanja na en prostor je najmanj intruzivna oblika fizičnega oviranja. Uporabna je predvsem, kadar je pacient agresiven do drugih in do predmetov, pri samopoškodovalnem vedenju pa je njena uporabnost omejena. Pacient sicer nima na voljo predmetov, s katerimi bi se poškodoval, vseeno pa se lahko samopoškoduje z udarjanjem v steno, praskanjem, brcanjem, boksanjem v glavo in podobnim (32).

Fizično oviranje z držanjem

Pri mlajših otrocih je ena od pogosto uporabljenih metod fizičnega oviranja terapijski holding, kjer za to izurjen zdravstveni delavec drži otroka v prijemu ter mu na ta način omejuje gibanje in da možnost za pomiritev (28).

Druga oblika fizičnega oviranja z držanjem je, kadar vsaj dva člana zdravstvenega osebja držita otroka z ustreznimi prijemi. Osebe naj bi pacienta držalo v mirnem okolju, umaknjenega od drugih otrok. Večinoma se taka oblika PVU uporablja, kadar je potrebno zelo kratkotrajno oviranje, ali pa se uporablja kot predstopnja druge oblike fizičnega oviranja. Za pravilno izvedbo take oblike oviranja potrebujemo dovolj osebja, ki mora biti izurjeno v ustreznih prijemih. Velikokrat je treba uporabiti več kot dva člana osebja, predvsem kadar je pacient mladostnik in močno agitiran (32).

Taka oblika oviranja prav tako najbolj posega v posameznikov osebni prostor, saj so pacienti cel čas oviranja v tesnem fizičnem stiku z osebjem. Treba je oceniti, ali bi dolgotrajno fizično oviranje z držanjem vplivalo na poslabšanje agitacije pri pacientu (npr. pri senzorično občutljivem otroku z avtizmom) oziroma ali bi po nepotrebnem povzročilo retravmatizacijo (anamneza fizične/spolne zlorabe pri pacientu). Neustrezni prijemi pri oviranju, neizkušeno osebje in podobni dejavniki lahko pripeljejo tudi do resnejših poškodb pacienta ali osebja (32).

Telesno oviranje s pasovi

Telesno oviranje s pasovi je najbolj restriktivna oblika PVU, ki najbolj posega v osebno integriteto in je lahko za pacienta zelo travmatična izkušnja. Zato se za ta ukrep odločamo samo znotraj opredeljenih indikacij in ob oviranju poskrbimo za strokoven pristop osebja, ki ukrep izvaja (30, 32).

Indikacije za telesno oviranje:

- preprečevanje neposredne nevarnosti poškodb za pacienta, druge paciente na oddelku in osebje,
- preprečevanje resne motnje v terapijskem programu (nemiren pacient, ki s svojim vedenjem zelo ovira običajne aktivnosti na oddelku),
- preprečevanje resne škode na inventarju,
- zmanjšanje stimulacije iz okolja, ki pacientu škoduje (maničen ali deliranten pacient, ki se ne zmore umiriti v običajnem okolju oddelka),
- na zahtevo pacienta (kadar sam ob primernem uvidu ne zmore kontrolirati svojega vedenja) (30).

Telesno oviranje s pasovi na postelji izvajamo v sobi, ki mora dosegati enake standarde kot soba za pomirjanje. V sobi mora biti postelja, ki je pritrjena na podlago ali pa dovolj stabilna, da se ne premika, če se pacient na njej močno upira (32). Pacienta se ležečega na hrbtu s posebnimi pasovi priveže na posteljo, in sicer z enim pasom za vsak ud in dodatnim trebušnim pasom. Uporabljajo se posebej za to narejeni pasovi, ki se zapirajo z magnetnim sistemom in so mehko obloženi, da minimalizirajo nastanek poškodb pri upiranju (30). Oviran pacient mora biti pod stalnim nadzorom osebja.

Zdravstveno osebje, ki izvaja telesno oviranje, mora biti ustrezno usposobljeno. Poznati mora teoretične osnove nevarnega vedenja ter vzrokov, oblik in posledic le-tega. Namen edukacije je usposobiti osebje za pravičen pristop in pogovor s pacientom, ki se nevarno vede (deeskalacija), ter pravilno izvedbo posameznih PVU (30).

Zdravljenje na oddelku pod posebnim nadzorom psihiatrične bolnišnice in zdravljenje brez privolitve

Pri hudi agitaciji je pacient dostikrat nezmožen razumeti, da potrebuje zdravljenje in obravnavo v bolnišnici. V ZDZdr je v 39. členu natančno opredeljeno, kdaj lahko zdravnik brez privolitve odredi sprejem pacienta na oddelku pod posebnim nadzorom.

»39. člen

(1) Zdravljenje osebe v oddelku pod posebnim nadzorom brez njene privolitve je dopustno, če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- če ogroža svoje življenje ali življenje drugih ali če huje ogroža svoje zdravje ali zdravje drugih ali povzroča hudo premoženjsko škodo sebi ali drugim,
- če je ogrožanje iz prejšnje alineje posledica duševne motnje, zaradi katere ima oseba hudo moteno presojo realnosti in sposobnost obvladovati svoje ravnanje in
- če navedenih vzrokov in ogrožanja iz prve in druge alineje tega odstavka ni mogoče odvrniti z drugimi oblikami pomoči (z zdravljenjem v psihiatrični bolnišnici izven oddelka pod posebnim nadzorom, z ambulantnim zdravljenjem ali z nadzorovano obravnavo).

(2) Sprejem na zdravljenje brez privolitve iz prejšnjega odstavka se opravi:

- a) na podlagi sklepa sodišča, ki se izda po predlogu za sprejem v oddelku pod posebnim nadzorom, ali
- b) v nujnih primerih pred izdajo sklepa sodišča, če so izpolnjeni pogoji iz 53. člena tega zakona (31).«

ZDZdr tako kot pri PVU tudi pri zdravljenju na oddelku pod posebnim nadzorom in sprejemu pacienta na oddelku pod posebnim nadzorom brez privolitve ne opredeljuje obravnave mladoletne osebe. Opredeljeno je le, da se v primeru sprejema brez privolitve o tem obvesti starše oz. skrbnike mladoletne osebe. Zaradi neurejenosti na področju obravnave otrok in mladostnikov v ZDZdr trenutno velja, da se ob sprejemu vseh otrok na oddelku pod posebnim nadzorom obvešča sodišče, tudi kadar se mladoletna oseba in njegovi skrbniki s sprejemom strinjajo.

Pri mladoletnih osebah moramo upoštevati tudi 35. člen Zakona o pacientovih pravicah.

»35. člen (otroci)

(1) Kadar otrok ni sposoben privolitve v medicinski poseg oziroma zdravstveno obravnavo, se ta sme opraviti le, če ga dovolijo njegovi starši ali skrbnik oziroma skrbnica (v nadaljnjem besedilu: skrbnik). Enako velja za posebne vrste privolitve iz tretjega odstavka 26. člena tega zakona, če zakon ne določa drugače.

(2) Šteje se, da otrok do 15. leta starosti ni sposoben privolitve, razen če zdravnik glede na otrokovo zrelost oceni, da je za to sposoben, pri čemer se glede okoliščin, ki govorijo o sposobnosti odločanja o sebi, praviloma posvetuje s starši oziroma skrbnikom. Šteje se, da je otrok, ki je dopolnil 15. let starosti, sposoben privolitve, razen če zdravnik glede na otrokovo zrelost oceni, da za to ni sposoben, pri čemer se glede okoliščin, ki govorijo o sposobnosti odločanja o sebi, praviloma posvetuje s starši oziroma skrbnikom. /.../ (33)«

V Zakonu o pacientovih pravicah je opredeljeno še, da se nujna medicinska pomoč pri otroku lahko opravi tudi, kadar jo starši ali skrbniki zavrnejo (36. člen) (33). Vendar pa ni jasno opredeljeno, ali zdravljenje na psihiatričnem oddelku pod posebnim nadzorom pri agitiranem pacientu oz. pri kakršni koli duševni bolezni, ki neposredno ogroža pacientovo življenje, spada pod nujno medicinsko pomoč. Zato je pomembno, da, kadar presodimo, da je takšno zdravljenje otroka nujno potrebno, staršem ali skrbnikom kar se da natančno obrazložimo, zakaj se nam zdi smiselno, da se otroka sprejme na zdravljenje. Če starši ali skrbniki kljub temu ne privolijo v zdravljenje otroka, se lahko sklicujemo na Družinski zakonik. Starši morajo poskrbeti za dobrobit otroka, kadar pa tega niso zmožni storiti oziroma kadar ne ravnajo v skladu s koristjo otroka, lahko ustrezne ukrepe odredi sodišče (34).

V primerih nujne obravnave otrok v sklopu urgentne pedopsihiatrične službe, kjer sta indicirana hospitalizacija otroka in nujno zdravljenje, starši pa se z zdravniškim mnenjem ne strinjajo, obvestimo starše, da morajo podpisati izjavo, da ukrepajo proti nasvetu zdravnika. O tem obvestimo socialno službo, ki presodi, kako bo postopala naprej. Ukrep, ki ga lahko predlaga Center za socialno delo, je obravnava na sodišču, to pa potem lahko odredi ukrep obveznega zdravljenja (172. člen DZ).

**»172. člen
(odločitev o zdravniškem pregledu ali
zdravljenju)**

Sodišče lahko odloči o zdravniškem pregledu ali zdravljenju otroka brez soglasja staršev ali v nasprotju z njihovo odločitvijo, kadar je to nujno potrebno, ker je ogroženo njegovo življenje ali je huje ogroženo njegovo zdravje. Ko je otrok v skladu z zakonom, ki ureja pacientove pravice, sposoben privoliti v medicinski poseg ali v zdravstveno oskrbo, se ta ukrep lahko izvaja le z njegovim soglasjem (34).«

DELIRIJ

Delirij je stanje kvalitativne motnje zavesti in izrazitih motenj spoznavnih sposobnosti (35). Najpogostejše ga srečamo pri starostnikih s telesnimi obolenji in demenco ter otrocih v bolnišničnem okolju, največkrat po operativnih posegih in na intenzivnih oddelkih. Otroci so bolj nagnjeni k razvoju delirija kot odrasli ljudje, in sicer zaradi še potekajočega procesa biokemičnega in strukturnega razvoja otroških možganov. Nevarnost razvoja delirija pada s starostjo otroka, najbolj ogroženi so otroci, ki so mlajši od dveh let. Pri otrocih z razvojnonevrološkimi motnjami zaradi specifičnosti poteka razvoja možganov ogroženost ostaja visoka ne glede na starost (36).

Dejavniki tveganja

Na povečanje tveganja za razvoj delirantne epizode vplivajo predobstoječi biološki dejavniki in pa zunanji okoljski dejavniki. Najbolj učinkovita delitev dejavnikov tveganja je na tiste, ki so nespremenljivi (na njih ne moremo vplivati), in na tiste, ki so spremenljivi, kjer z ustreznimi intervencijami lahko zmanjšamo tveganje za razvoj delirija. V prvo skupino spadajo predvsem biološki dejavniki, v drugi pa najdemo več zunanjih okoljskih dejavnikov (35, 36).

Nespremenljivi dejavniki tveganja za razvoj delirija pri otrocih:

- pretekla delirantna epizoda
- starost
- razvojnonevrološke motnje in druge motnje centralnega živčnega sistema
- povečana prepustnost krvno-možganske bariere
- obravnava na intenzivni enoti
- anestezija
- operativni posegi
- senzorne motnje (slabovidnost, slepota, gluhost itd.) (36, 37)

Spremenljivi (okoljski) dejavniki tveganja za razvoj delirija pri otrocih:

- uporaba benzodiazepinov pri tveganih skupinah
- iatrogena odtegnitev
- socialna izolacija
- pomanjkanje senzoričnih stimulusov
- nepoznano okolje (36,37).

Vrste delirija

Klinično ločimo tri oblike delirija:

- hiperaktivno
- hipoaktivno
- mešano obliko delirija

Klinično sliko hiperaktivnega delirija lahko hitro prepoznamo, kaže se z agitacijo, nemirom in čustveno labilnostjo (38), vendar pa je samo majhen delež delirijev pri otrocih hiperaktivne oblike. Longitudinalna študija Traube et al. je ugotovila, da je razmerje oblik delirija pri otrocih:

- hipoaktivni delirij – 46 % primerov
- mešana oblika – 45 % primerov
- hiperaktivni delirij – samo 8 % primerov (39)

Pri hipoaktivnem deliriju sta v klinični sliki v ospredju apatija in zmanjšana odzivnost na zunanje dražljaje, pri mešani sliki pa gre za preplet kliničnih znakov obeh drugih vrst delirija. Pri mešani sliki je simptomatika pogosto spremenljiva, fluktuirajočo klinično sliko glede na intenziteto izraženih simptomov (predvsem glede na čas v dnevu) pa srečamo pri vseh oblikah delirija (36).

Diagnostični kriteriji

Po DSM-5 so diagnostični kriterij za delirij naslednji:

- A. Motnje pozornosti (zmanjšana sposobnost usmeritve, vzdrževanja in preusmeritve pozornosti) in orientacije v prostoru.

- B. Motnje se razvijejo v kratkem časovnem obdobju (od nekaj ur do nekaj dni) in čez dan nihajo v intenziteti.
- C. Motnje spoznavnih sposobnosti (npr. motnje delovnega spomina, vidnoprostorske predstave, govora)
- D. Motenj iz točk A in C ne moremo obrazložiti s kakšno drugo predobstoječo oz. razvijajočo nevrokognitivno motnjo in niso posledice kvantitativnih motenj zavesti.
- E. Anamneza, somatski status in/ali laboratorijski izvidi potrjujejo povezavo med klinično sliko in somatskim obolenjem ali zastrupitvijo oz. odtegnitvijo od določene substance (40).

Za hitrejšo prepoznavanje delirija, predvsem hipoaktivnih oblik, si v intenzivnih enotah, kjer najpogosteje pride do razvoja delirija pri otrocih, pomagajo z ocenjevalnimi lestvicami, ki pomagajo opredeliti paciente, pri katerih sta potrebna psihiatrična obravnava in zdravljenje. Primer take lestvice je Cornell Assessment of Pediatric Delirium. Pri oceni nad devet točk (od možnih dvaintridesetih) lahko postavimo diagnozo delirija (41).

Tabela 5: Lestvica Cornell Assessment of Pediatric Delirium (41)

	Nikoli 4	Redko 3	Včasih 2	Pogosto 1	Vedno 0	Rezultat
Ali otrok vzpostavi očesni kontakt s skrbnikom?						
Ali je otrokovo vedenje smiselno?						
Ali se otrok zaveda svoje okolice?						
Ali otrok izrazi svoje potrebe/želje?						
	Nikoli 4	Redko 3	Včasih 2	Pogosto 1	Vedno 0	Rezultat
Ali je otrok nemiren?						
Ali je prisoten neutolažljiv jok?						
Ali je otrok hipoaktiven v budnem stanju?						
Ali potrebuje dolgo časa za odziv na dražljaj?						

Zdravljenje

Preden pričnemo z zdravljenjem, moramo opredeliti vzrok za razvoj delirija. Delirij je pogosto posledica somatskega obolenja, tako da je treba preveriti prisotnost elektrolitskih motenj, drugih metabolnih motenj, infekcije ali hipoksemije. Omenjene motnje lahko povzročajo pojav delirantne slike oziroma jo še dodatno stopnjujejo, tako da bo razrešitev teh zapletov pripomogla k zmanjšanju simptomatike delirija, tudi če ne bo vodila v razrešitev osnovne težave. Huda bolečina je prav tako lahko sprožilec za nastanek delirija, tako da je pomembno, da ima pacient ustrezno protibolečinsko terapijo (36).

Za preprečevanje iatrogenega delirija omejimo uporabo farmakoterapije na nujna zdravila, ki jih pacient potrebuje, in sicer v najmanjših še učinkovitih odmerkih. Kadar ima pacient veliko količino zdravil, se omejimo na predpisovanje terapije, ki jo v danem trenutku potrebuje, in poskusimo omejiti oz. ukiniti terapijo z antiholinergiki. Izogibamo se predpisovanju benzodiazepinov, če je mogoče, še posebej pri majhnih otrocih in pri otrocih z razvojnonevrološkimi motnjami (36, 37).

Kadar pacient prejema dolgotrajno terapijo, ki lahko povzroči razvoj odvisnosti (opiati, benzodiazepini, hipnotiki itd.), je potrebna počasna titracija terapije do ukinitve, da preprečimo nastanek delirija. Če se zaradi prehitre ukinitve oz. kljub počasni titraciji razvije delirij, ponovno uvedemo ukinjeno terapijo in jo postopoma nižamo (35–37).

Drugi zunanji ukrepi v bolnišničnem okolju prav tako lahko pripomorejo k zmanjšani možnosti razvoja delirija. Ti so povezani z zgoraj naštetimi spremembami dejavniki tveganja za razvoj delirija. Poskrbeti moramo, da otrok kljub umetnem bolnišničnem okolju ohranja ritem budnosti in spanca. K zmanjšanju verjetnosti razvoja delirija pomembno prispevata mobilizacija in kognitivna stimulacija čez dan (36, 37).

Kadar kljub vsem zgoraj naštetim ukrepom klinična slika hiperaktivnega delirija vztraja in pacient zaradi svojega vedenja ogroža sebe in okolico, ga zdravimo s haloperidolom, ki ga lahko predpišemo v obliki per os ali intramuskularni obliki. Pri zdravljenju s haloperidolom spremljamo pacientov EKG zaradi možnosti podaljšanja dobe QTc. Pozorni smo na morebitne predobstoječe elektrolitske motnje, ki bi v kombinaciji s predpisanim haloperidolom lahko vodile v večje tveganje za razvoj motenj ritma (5, 36, 37).

Pri otrocih in mladostnikih se redkeje srečujemo z delirijem kot posledico odtegnitve od psihoaktivnih substanc (PAS), kot so alkohol in prepovedane droge. Vsekakor pa ne smemo pozabiti na to diferencialno diagnozo, predvsem kadar imamo pred seboj mladostnika, ki ima anamnezo zlorabe PAS. V klinični sliki bodo pri takem pacientu najpogostejše vidni tremor, potna koža ter povišan krvni tlak in pulz ob odsotnosti drugih telesnih simptomov in patoloških laboratorijskih izvidov. Pomagamo si lahko z avto- in heteroanamnezo in pa urinskim testom na PAS, ki nam lahko pomaga opredeliti, katere PAS je pacient zlorabljal. Mladostniki bodo težje spregovorili o potencialni zlorabi PAS, če jih bomo o tem spraševali vpričo staršev ali skrbnikov. Iskren odgovor bomo od njih najlažje prejeli, če jih bomo v varnem in zasebnem okolju povprašali o uporabi PAS in jim obrazložili morebitne zaplete nezdravljenega delirija (9, 35, 37).

Ločenega protokola za zdravljenje delirija zaradi odtegnitve pri mladostnikih in otrocih v Sloveniji nimamo, zato uporabljamo enak protokol kot za zdravljenje odraslih ljudi. Izbrana terapija so benzodiazepini (15, 35).

Tabela 6: Zdravljenje delirija pri otrocih in mladostnikih s haloperidolom³

Odmerek	Način aplikacije	Maksimalni dnevni odmerki
Haloperidol 0,55 mg/kg telesne teže običajen odmerek: 0,5–10 mg	PO/IM	15–40 kg: 6 mg >40 kg: 15 mg

³ Navedeni odmerki so enaki odmerkom za farmakoterapijo agitacije.

Tabela 7: Zdravljenje delirija pri otrocih in mladostnikih z benzodiazepini (15, 35)

	Odmerek	Način aplikacije	Razpolovna doba	Maksimalni dnevni odmerki
Lorazepam	0,5–2 mg	PO/IM	12 h	4–8 mg
Diazepam	2–5 mg	PO/IM	21–50 h	30 mg

KATATONIJA

Katatonija je kompleksen nevropsihiatričen sindrom z zmanjšano odzivnostjo na okoljske dražljaje in moteno motorično aktivnostjo. Med nujna stanja jo uvrščamo zato, ker je v 17 % primerov povezana s telesnimi obolenji (encefalitis NMDAR, paraneoplastični sindrom), ki so nevarna, pogosto tudi smrtna, če niso pravočasno prepoznana (42, 43). Katatonija lahko napreduje v maligno katatonijo, pri kateri lahko pride do avtonomne disfunkcije, elektrolitskih motenj in rabdomiolize ter, če ostane nezdravljena, na koncu tudi smrti (42, 44).

Etiologija

Pri mladih se katatonija najpogosteje razvije pri shizofreniji in drugih psihotičnih motnjah ter razpoloženskih motnjah. Redkeje jo najdemo pri telesnih obolenjih, duševni manjrazvitosti, avtizmu in razvojnonevroloških motnjah ter pri znani zlorabi psihoaktivnih snovi (45).

Klinična slika

Klinična slika je zelo raznolika, saj je velikokrat prepletena s klinično sliko osnovne motnje ali bolezni, prav tako pa je pri teh pacientih velikokrat prisotna komorbiditeta več različnih motenj, ki lahko vplivajo na izraženost simptomatike (avtizem, tiki, selektivni mutizem in podobno) (46). Klinična slika je močno vezana na otrokovo starost. Pri starejših mladostnikih je simptomatika lahko enaka tisti, ki jo srečamo pri odraslih, pri mlajših otrocih pod 12 let pa je lahko simptomatika precej nespecifična in se lahko kaže z agitacijo in vedenjskimi izpadi (47). Maligna katatonija se poleg motorične in psihiatrične simptomatike kaže tudi s hipertermijo, hipertenzijo, rabdomiolizo in psihomotorično agitacijo (48).

Specifični diagnostični kriteriji za otroke in mladostnike s katatonijo ne obstajajo. V DSM-5 katatonija ni opredeljena kot samostojen sindrom, temveč kot skupek simptomov, ki se pojavijo v sklopu druge

duševne motnje ali telesne bolezni. Prisotni morajo biti vsaj trije od naštetih znakov:

- **Stupor:** stanje brez psihomotorične aktivnosti, neodzivnost na okoljske dražljaje.
- **Katalepsija:** stanje mišične rigidnosti in pasivnega vzdrževanja drže proti gravitaciji.
- **Voščena upogljivost:** vzdrževanje vsiljene poze.
- **Mutizem:** odsotnost govorice.
- **Negativizem:** odsotnost odgovora na zunanje dražljaje (pasivni negativizem) ali aktivno nasprotovanje ukazom (aktivni negativizem).
- **Prisilna drža:** spontano in aktivno vzdrževanje drže proti gravitaciji.
- **Manirizem:** bizarne in karikirane kretnje ali gibi.
- **Stereotipije:** neprestano ponavljanje enakih gibov.
- **Agitacija:** povečana brezciljna motorična aktivnost, ki ni povezana z zunanjimi dražljaji.
- **Grimasiranje:** spačena obrazna mimika.
- **Eholalija:** ponavljanje besed drugega, odmev.
- **Ehopraksija:** ponavljanje gibov drugega (40, 49).

Naštete znake lahko razdelimo na motorične (katalepsija, voščena upogljivost, prisilna drža, grimasiranje), vedenjske (mutizem, negativizem, manirizem, stereotipije) in regresivne (eholalija, ehopraksija). Pri otrocih in mladostnikih se v sklopu regresivnih znakov pojavlja tudi inkontinenca, ki ni opredeljena v DSM-5 in je pri odraslih ne vidimo (49).

Patofiziologija

Specifična patofiziologija katatonije še ni povsem jasna. Sicer obstaja več teorij o nastanku, a presegajo okvirje te specialistične naloge. Do sedaj najbolj raziskana je povezava med katatonijo in inhibitorjem gama-aminomaslene kisline preko receptorjev GABA-A na podlagi delovanja farmakoterapije, ki se je izkazala za najbolj uspešno pri zdravljenju katatonije. Benzodiazepini v visokih odmerkih, ki so po mehanizmu delovanja agonisti receptorjev GABA-A in imajo pri nekatatonem pacientu sedativen učinek,

bodo pri katatoniji imeli nasproten, aktivirajoč učinek. Lorazepam, ki je izbran benzodiazepin pri katatoniji, vpliva na abnormno funkcijo orbitofrontalnega korteksa, ki je posledica zmanjšanja delovanja GABA-ergičnega sistema v tem predelu. Ta lokalizirana disfunkcija je po patofizioloških teorijah katatonije kriva za afektivni del klinične slike, disfunkcija kortikospinalne nevronske poti pa naj bi bila povezana z motorično simptomatiko (48, 50).

Diagnostika

Postavitev diagnoze katatonije v večji meri temelji na klinični sliki pacienta. V pomoč so nam diagnostični kriteriji DSM-5, pomagamo pa si lahko tudi z drugimi ocenjevalnimi lestvicami, npr. Pediatric Cataonia Rating Scale.

Lorazepamski test, pri katerem pacientu IM ali PO apliciramo odmerek benzodiazepina lorazepama, je istočasno diagnostični test in terapevtska intervencija. Če pri pacientu v roku 30 minut pride do izboljšanja klinične slike, gre najverjetneje za katatonijo (51).

Laboratorijska in slikovna diagnostika ne bo neposredno potrdila diagnoze katatonije, nam bo pa v pomoč pri izključevanju drugih, katatoniji podobnih stanj. Osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, dušični retenti, glukoza, elektroliti in hepatogram) ter vrednosti kreatinske kinaze in mioglobina bodo izključile maligni nevroleptični sindrom. Opravimo urinski test za izključitev katatonije ob zastrupitvi s PAS. Posnamemo EEG za izključitev nekonvulzivnega epileptičnega statusa in encefalopatije (51).

Zdravljenje

Kot je opisano zgoraj, je najboljši odziv pacientov s katatonijo na benzodiazepine, natančneje na lorazepam. To velja za vse paciente, tako otroke in mladostnike kot tudi odrasle. Prvi odmerek lorazepama 1–2 mg, ki ga lahko apliciramo intramuskularno ali per os (izjemoma intravenozno), ima poleg terapevtskega učinka tudi diagnostičen pomen, imenujemo ga lorazepamski test. Pričakovan učinek izboljšanja klinične slike pričakujemo v roku 30 minut.

Pri pediatrični populaciji je maksimalen odmerek lorazepama 0,32 mg/kg/dan. Pri mladostnikih ponavadi pričnemo s 3–4 mg lorazepama na dan. Odmerke lahko titriramo po potrebi do 8–16 mg/dan.

Pri maligni katatoniji in rezistenci na benzodiazepine lahko v terapijo dodamo antagonist NMDA – amantadin, memantin in topiramat. V tujini uporabljajo tudi elektrokonvulzivno terapijo.

Po stabilizaciji stanja in umiku klinične slike akutne katatonije je priporočljiva vzdrževalna doza lorazepama vsaj še šest mesecev (52).

Pri zdravljenju moramo biti ves čas pozorni tudi na pacientove vitalne znake, predvsem temperaturo in krvni pritisk, za izključevanje maligne katatonije (51).

AKUTNA SAMOMORILNA OGROŽENOST

Med najpogostejše razloge za obisk psihiatrične urgentne službe med mladostniki spadajo akutne samomorilne misli in samomorilno vedenje, ki se najpogosteje pojavljajo pri populaciji mladostnikov, starih med 14 in 18 let. Slovenske in tuje raziskave kažejo, da fantje skoraj štirikrat pogosteje storijo samomor kot dekleta, obraten trend pa je opazen pri poskusih samomora in samomorilnih ideacijah (53).

Samomorilnost moramo ločiti od samopoškodovalnega vedenja brez samomorilnega namena, kjer si posameznik povzroči namerne poškodbe lastnega telesa, pri čemer pa namen ni končanje svojega življenja, temveč lajšanje stiske ali povzročanje ugodja. Samopoškodovalno vedenje ni enako kot samomorilno vedenje, vendar spada med dejavnike tveganja, ki vplivajo na samomorilno ogroženost mladostnika, predvsem kadar je to vedenje prisotno že dolgo časa in kadar imamo v anamnezi stopnjevanje intenzitete samopoškodovalnega vedenja v zadnjem času (54).

Ocena ogroženosti

Za oceno samomorilne ogroženosti moramo mladostnika neposredno vprašati o prisotnosti samomorilnih misli in načrtov. Pri eksploraciji prisotnosti samomorilnih misli vzporedno ocenjujemo tudi dejavnike tveganja in varovalne dejavnike. Na podlagi prejetih odgovorov in heteroanamnestičnih podatkov podamo končno stopnjo samomorilnega tveganja (55).

Predobstoječi dejavniki tveganja:

- Duševne motnje
- Moški spol
- Samopoškodovalno vedenje
- Poskusi samomora v preteklosti
- Neugodne socialne razmere
- Pozitivna družinska anamneza za samomore in duševne motnje
- Anamneza psihične, fizične, spolne zlorabe
- Impulzivnost, agresivno vedenje, socialni umik, izogibalno vedenje
- Škodljivo uživanje ali odvisnost od PAS
- Nizka samopodoba
- Neheteroseksualna spolna usmerjenost
- Kronična telesna obolenja
- Nedavni stresni dogodki
- Nedavni samomori ali poskusi samomora ljudi, ki so mladostniku pomembni

Varovalni dejavniki:

- Telesno zdravje
- Šolska uspešnost
- Vključenost v izvensolske dejavnosti, šport
- Dobra socialna mreža
- Močna podpora družine
- Dobra samokontrola, dobre prilagoditvene sposobnosti (53–56).

Visoko tveganje predstavljajo pogoste, intenzivne in dalj časa trajajoče samomorilne misli, predvsem kadar mladostnik pove, da jih s težavo nadzoruje. Mladostnika vedno povprašamo tudi o tem, ali ima načrt, kako bi končal svoje življenje. Če imajo mladostniki že izdelan načrt, je tveganje za poskus samomora večje, kot če ga nimajo. Ocenjujemo tudi podrobnost izdelanega načrta ter nevarnost in dostopnost izbrane metode samomora. Metodi, ki sta manj smrtonosni, sta npr. zaužitje zdravil in rezanje z namenom izkrvavitve. Med bolj smrtonosne metode pa spadajo skok z višine, obešanje in druge podobne metode. Na podlagi enakih kriterijev ocenjujemo tudi morebitne pretekle poskuse samomora (53, 55).

V pomoč pri oceni samomorilne ogroženosti mladostnika, ki ga srečamo na pregledu v pedopsihiatrični urgentni službi, so nam tudi ocenjevalne lestvice. V Klinični poti za samomorilnega mladostnika Centra za mentalno zdravje Ljubljana se za oceno samomorilne ogroženosti uporablja lestvica SAD PERSONS.

Tabela 8: Lestvica SAD PERSONS in legenda

Spol: moški – 1
Ali je star pod 19 ali nad 45 let – 1
Depresija ali brezup – 2
Prejšnji poskusi samomora ali psihiatrična zdravljenja – 1
Ekscesna raba alkohola ali drog – 1
Razumska presoja izgubljena – 2
Separiran, ločen, odovel – 1
Organiziran ali resen načrt – 2
Ni socialne mreže – 1
Suicidalen plan za prihodnost – 2
Rezultat 6–8 točk: nujna psihiatrična ocena/zdravljenje
Rezultat >9 točk: takojšnja psihiatrična hospitalizacija

Končno oceno vedno podamo individualno za vsakega mladostnika posebej. Kadar z mladostnikom in njegovimi starši ali skrbniki lahko naredimo dober varnostni načrt, ki vključuje sklenitev antisuicidalnega pakta in podrobne strategije razreševanja akutnih stisk (npr. v primeru samomorilnih misli mladostnik lahko zagotovi, da se bo obrnil na enega od staršev ali drugo odraslo osebo, ki mu je blizu), takrat hospitalizacija na pedopsihiatričnem oddelku ni nujno potrebna.

Če pa mladostnik ni sposoben skleniti antisuicidalnega pakta, če je po poskusu samomora z nevarno metodo, če je v preteklosti že imel neuspešen poskus samomora, če ima v osnovi duševno motnjo, zlorablja PAS oziroma nima dovolj močne podpore v svojem domačem okolju, takrat je indicirana bolnišnična obravnava (53, 55). Ob moteni realitetni kontroli zaradi duševne motnje ali akutne intoksikacije s PAS je po ZDZdr indicirana tudi hospitalizacija proti volji (31).

Sprejem in varovanje na oddelku

Pri sprejemu mladostnika v bolnišnično obravnavo, predvsem kadar ga hospitaliziramo proti njegovi volji, je zelo pomemben telesni pregled in podroben pregled mladostnikovih osebnih stvari. Praviloma je prvi stik po poskusu samomora vedno s somatsko urgentno službo, kjer ocenijo telesno stanje in stabilnost mladostnika ter potrebo po morebitni bolnišnični obravnavi na somatskem oddelku. Šele po telesni stabilizaciji pridejo mladostniki v obravnavo k pedopsihiatru. Kadar pa je naša urgentna služba prvi stik z mladostnikom, ki ga ocenjujemo kot ogroženega in potrebnega bolnišnične obravnave, moramo minimalizirati nevarnost, da bi do poskusa prišlo na oddelku. Na intenzivnih oddelkih pacientom odvzamemo vse osebne predmete, oblečeni so v bolnišnična oblačila, prepovedana je nošnja nedrčkov, vezalk, pasov ipd. (nevarnost obešanja). Tudi sam oddelok je prilagojen zagotavljanju čim večje varnosti pacientov: uporabljene so kljuke in vodovodne pipe, na katerih je onemogočeno obešanje ali polobešanje, steklene površine so iz posebnega stekla, ki se razleti in ne razbije, itd.

Kadar presodimo, da je tveganje za samomorilno vedenje hospitaliziranega pacienta še posebej veliko, lahko uvedemo PVU diskretnega nadzora ali stalnega nadzora v gibanju (30).

Po stabilizaciji in zagotovitvi varnosti pacienta se lotimo razreševanja težav, ki so mladostnika pripe-ljale v stisko, zaradi katere so se pojavile samomorilne misli in tendence. V primeru duševne motnje se lotimo zdravljenja osnovne motnje. Groleger je s sodelavci v svoji raziskavi ugotovil, da je pri 59 % deklet, hospitaliziranih po poskusu samomora, bila diagnosticirana motnja razpoloženja, pri 41 % pa vedenjska motnja (57). Zaradi pogostih ponovitev samomorilnega vedenja, predvsem med dekleti, je smiselna vključitev v redno dolgotrajno ambulantno vodenje po zaključeni hospitalni obravnavi (55).

ZAKLJUČEK

Pri urgentni obravnavi otrok in mladostnikov je treba ne glede na stanje, ki potrebuje urgentno pedopsihatrično oskrbo, čim bolj natančno opredeliti vzrok za pojav trenutnega stanja in se na podlagi slednjega odločati o ustreznem načinu obravnave. S pregledom pričnemo že pred prihodom pacienta ob klicu napotnega zdravnika ter kasneje ob prihodu in opazovanju otroka in spremljajočih odraslih pred pričetkom pregleda. V vsaki točki obravnave se sproti odločamo, kako bomo nadaljevali z obravnavo. V prvi vrsti je naša naloga zagotavljanje varnosti tako otroka kot njegove okolice, pri čemer se lahko poslužujemo namestitve na oddelok pod posebnim nadzorom, farmakoterapije, napotitev v somatsko obravnavo, vključitev v ambulantno obravnavo, umik otroka iz domačega okolja s pomočjo drugih služb itd. Čeprav gre za urgentno obravnavo, kar pomeni, da se od nas zahteva, da ukrepamo hitro in odločno, moramo biti preudarni in previdni, da pri postavljanju diagnoz in uvajanju farmakoterapije nismo pre nagli. Ko zagotovimo varnost in stabilno stanje pacienta, se lahko posvetimo širitvi svoje diagnostike za natančnejšo opredelitev težav, ki so prispevale k razvoju klinične slike, kar vključuje tako telesne preiskave kot tudi klinično psihološko diagnostiko, stik s pristojnim centrom za socialno delo, šolo itd.

Viri

1. Citrome L, Volavka J. Violent patients in the emergency setting. *Psychiatr Clin North Am.* 1999 Dec;22(4):789–801.
2. Gerson R, Malas N, Mroczkowski MM. Crisis in the Emergency Department: The Evaluation and Management of Acute Agitation in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2018 Jul;27(3):367–86.
3. Adimando AJ, Poncin YB, Baum CR. Pharmacological management of the agitated pediatric patient. *Pediatr Emerg Care.* 2010 Nov;26(11):853–6.
4. Marzullo LR. Pharmacologic management of the agitated child [Internet]. Vol. 30, *Pediatric Emergency Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Oct 4]. p. 269–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694885/>
5. Sonnier L, Barzman D. Pharmacologic management of acutely agitated pediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2011 Feb;13(1):1–10.
6. Woods P, Almvik R. The Broset violence checklist (BVC). *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2002 Feb 1;106:103–5.
7. Ogloff JRP, Daffern M. The dynamic appraisal of situational aggression: an instrument to assess risk for imminent aggression in psychiatric inpatients. *Behav Sci Law.* 2006;24(6):799–813.
8. Čelofiga A, Koprivšek J. Osnove deeskalacijskih tehnik. *Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu.* 2019.
9. Rozel JS, Stowell KR, Thorkelson GD. Diagnosis and Management of Agitation in Children and Adolescents. In: Nordstrom KD, Wilson MP, Zeller SL, editors. *The Diagnosis and Management of Agitation* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2017. p. 253–70. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/diagnosis-and-management-of-agitation/diagnosis-and-management-of-agitation-in-children-and-adolescents/58FC2F6D8CE539206037AA40226E9A52>
10. Pappadopulos E, Macintyre li JC, Crismon ML, Findling RL, Malone RP, Derivan A, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Feb;42(2):145–61.
11. Patel VL, Ramoni MF. Cognitive Models of Directional Inference in Expert Medical Reasoning. In: *Expertise in Context: Human and Machine*. Cambridge, MA, USA: MIT Press; 1997. p. 67–99.
12. Schur SB, Sikich L, Findling RL, Malone RP, Crismon ML, Derivan A, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Feb;42(2):132–44.
13. Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Jun;42(6):642–50.
14. Potočnik-Dajčman N, Gregorič-Kumperščak H. Uporaba netipičnih antipsihotikov v razvojnem obdobju. *Zdr Vestn.* 2002;71:375–8.
15. Drobníč Radobuljac M, Tršinar M. Predpisovanje psihotropnih zdravil v otroški in mladostniški psihiatriji. *Med Razgl.* 2018;57(2):253–61.
16. Jangro WC, Preval H, Southard R, Klotz SG, Francis A. Conventional intramuscular sedatives versus ziprasidone for severe agitation in adolescents: case-control study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2009 Mar;3(1):9.
17. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1998;8(2):107–13.
18. Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. *CNS Drugs.* 2002;16(4):219–28.
19. Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 1:11–20.
20. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med.* 1997 Jul;15(4):335–40.

21. Gutierrez MA, Roper JM, Hahn P. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Am J Nurs*. 2001 Jul;101(7):34–40.
22. Gerson R, Malas N, Feuer V, Silver GH, Prasad R, Mroczkowski MM. Best Practices for Evaluation and Treatment of Agitated Children and Adolescents (BETA) in the Emergency Department: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry. *West J Emerg Med*. 2019 Mar;20(2):409–18.
23. Banerji A, Long AA, Camargo CAJ. Diphenhydramine versus nonsedating antihistamines for acute allergic reactions: a literature review. *Allergy asthma Proc*. 2007;28(4):418–26.
24. Cummings MR, Miller BD. Pharmacologic management of behavioral instability in medically ill pediatric patients. *Curr Opin Pediatr*. 2004 Oct;16(5):516–22.
25. Fiks AG, Mayne SL, Song L, Steffes J, Liu W, McCarn B, et al. Changing patterns of alpha agonist medication use in children and adolescents 2009–2011. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 May;25(4):362–7.
26. Glezer A, Brendel RW. Beyond emergencies: the use of physical restraints in medical and psychiatric settings. *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18(6):353–8.
27. Rossi J, Swan MC, Isaacs ED. The violent or agitated patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2010 Feb;28(1):235–56, x.
28. Chun TH, Mace SE, Katz ER. Evaluation and Management of Children and Adolescents With Acute Mental Health or Behavioral Problems. Part I: Common Clinical Challenges of Patients With Mental Health and/or Behavioral Emergencies. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3).
29. Sourander A, Ellilä H, Välimäki M, Piha J. Use of holding, restraints, seclusion and time-out in child and adolescent psychiatric in-patient treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Aug;11(4):162–7.
30. Združenje psihiatrov pri SZD. Priporočila in smernice za uporabo posebnih varovalnih ukrepov v psihiatriji [Internet]. VICEVERSA. 2018. Available from: <http://www.zpsih.si/media/documents/PVU2018.pdf>
31. Uradni list RS. Zakon o duševnem zdravju.
32. Masters KJ, Bellonci C, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, et al. Practice parameter for the prevention and management of aggressive behavior in child and adolescent psychiatric institutions, with special reference to seclusion and restraint. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Feb;41(2 Suppl):4S–25S.
33. Uradni list RS. Zakon o pacientovih pravicah. Slovenija; 2008.
34. Uradni list RS. Družinski zakonik.
35. Korošec Jagodič H, Jagodič K, Pregelj P. Obravnava bolnika z delirijem. *Zdr Vestn*. 2009;78(9):473–80.
36. Dechnik A, Traube C. Delirium in hospitalised children. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020 Apr 1;4(4):312–21. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30377-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30377-3)
37. Patel AK, Bell MJ, Traube C. Delirium in Pediatric Critical Care. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Oct;64(5):1117–32.
38. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(1):51–6.
39. Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, et al. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):891–8.
40. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition. Arlington. 2013.
41. Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU*. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):656–63.
42. Hauptman AJ, Benjamin S. The Differential Diagnosis and Treatment of Catatonia in Children and Adolescents. *Harv Rev Psychiatry*. 2016;24(6):379–95.
43. Consoli A, Raffin M, Laurent C, Bodeau N, Campion D, Amoura Z, et al. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: a prospective case-control study. *Schizophr Res*. 2012 May;137(1–3):151–8.

44. Lahutte B, Cornic F, Bonnot O, Consoli A, An-Gourfinkel I, Amoura Z, et al. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug;32(6):1393–8.
 45. Takaoka K, Takata T. Catatonia in childhood and adolescence. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 Apr;57(2):129–37.
 46. Dhossche DM, Wachtel LE. Catatonia is hidden in plain sight among different pediatric disorders: a review article. *Pediatr Neurol*. 2010 Nov;43(5):307–15.
 47. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009 Jul;66(1):11–8.
 48. Trimble M. Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment. Vol. 75, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2004. p. 1083.
 49. Bokalič M, Tonkli Peternel A, Drobnič Radobuljac M. Katatonija pri otrocih in mladostnikih - pregledni članek. *Med Razgl*. 2018;letnik 57(št.2):213–25.
 50. Northoff G. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *J Neural Transm*. 2002 Dec;109(12):1453–67.
 51. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A clinical review of the treatment of catatonia. *Front psychiatry*. 2014;5:181.
 52. Martin A, Volkmar FR, Bloch M. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry : a comprehensive textbook*. Fifth Edit. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2018. 609–611 p.
 53. Roškar S, Tančič A, Poštuvan V, Kuzmanic M, Groleger U. *Spregovorimo o samomoru med mladimi*. Ljubljana; 2009.
 54. Tomašević A, Drobnič Radobuljac M. Samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena pri mladostnikih. *Med Razgl*. 2017;56(3):323–9.
 55. Gregorič-Kumperščak H. Samomori in samomorilno vedenje pri mladostnikih. *Med Razgl*. 2012;51(1):81–8.
-

Osebnostne motnje v novih psihiatričnih klasifikacijah

Personality disorders in new psychiatric classifications

Lucija Bukovec, dr. med., spec. psih.

Center za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Grablovičeva 48, 1000 Ljubljana,
elek. naslov: lucija.bukovec@psih-klinika.si

Uvod

V psihiatrični praksi se pogosto, morda celo vsakodnevno, srečujemo s posamezniki z osebnostno motnjo. Medtem ko je prevalenca v splošni populaciji ocenjena na 9,1 % [1], so osebnostne motnje med ambulantnimi in bolnišničnimi psihiatričnimi pacienti mnogo pogostejše, saj naj bi eno od motenj imela vsaj tretjina bolnikov [2, 3]. Osebnostne motnje so klinično še kako pomembne, saj predstavljajo dejavnik tveganja za razvoj drugih duševnih bolezni in smrt zaradi samomora, višja je tudi splošna obolevnost in umrljivost [4–6]. Dobro poznavanje in razumevanje osebnostne patologije je tako za klinično delo ključno.

Namen pričujočega besedila je dvojen; najprej predstaviti nova klasifikacijska modela, predvsem prihajajočo 11. revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni, hkrati pa spodbuditi kritičen premislek o novih modelih in razumevanju osebnostne patologije na sploh. V besedilu bomo najprej pregledali, kaj so kategorični in dimenzionalni modeli razumevanja osebnostnih motenj, nato se bomo kratko dotaknili obeh veljavnih kategoričnih sistemov, pregledali oba nova, dimenzionalna modela, nazadnje pa bodo predstavljene razlike med obema načinoma gledanja na osebnostne motnje skupaj s prednostmi in pomanjkljivostmi.

Kategorični in dimenzionalni modeli osebnostnih motenj

Trenutno imamo štiri relevantne klasifikacije osebnostnih motenj. Pri nas trenutno veljavno 10. revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10), prihajajočo 11. revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-11) ter dve, recimo jima klasična in alternativna, verziji 5. revizije Diagnostičnega in statističnega priročnika (DSM-5) Ameriškega psihiatričnega združenja. Oba stara modela, torej MKB-10 in klasični model iz DSM-5, sta kategorična; oba nova, torej MKB-11 in alternativni model iz DSM-5, pa dimenzionalna.

Dimenzionalni model je v osnovi spektralen; predvideva, da obstaja spekter med zdravo in patološko osebnostjo. Kot izpeljavo te ideje v dimenzionalnih klasifikacijskih modelih najdemo lestvice, na katerih ločeno od osebnostnih potez in lastnosti opisujemo osebnostno funkcioniranje. Dimenzionalni modeli pri razumevanju osebnostne patologije izhajajo iz razumevanja zdrave osebnosti. Predvidevajo, da so pri posameznikih, ki imajo osebnostno motnjo, v ekstremih izražene osebnostne lastnosti, ki same po sebi niso patološke, ampak so v večji ali manjši meri pri-

sotne v celotni populaciji. Pri tem se vsaj delno opirajo na model velikih petih dejavnikov osebnosti, t. i. model The Big Five, ki predvideva, da lahko vse osebnosti pojasnimo s specifično konfiguracijo izražnosti petih dimenzij osebnosti: odprtosti (do novih izkušenj), vestnosti, sprejemljivosti, ekstravertnosti in nevroticizma.

Kategorični modeli osebnostnih motenj zdravi osebnosti ne posvečajo nobene pozornosti. Diagnosticanje je binarno: človek bodisi ima osebnostno motnjo ali je nima. Osebnostne motnje definirajo z vedenji in občutki, ki jih posameznik izkazuje in doživlja, torej z znaki in simptomi.

Kategorični modeli: MKB-10 in DSM-5 (klasični)

Kategoričnega načina razumevanja in razvrščanja osebnostnih motenj ne uporabljata le aktualni reviziji, temveč tudi vse prejšnje revizije obeh priročnikov. Osebnostne motnje so v oba priročnika vključene vse od začetka, torej od prve revizije DSM-5, ki jo je Ameriško psihiatrično združenje izdalo leta 1952, in od 6. revizije Mednarodne klasifikacije bolezni¹, ki jo je Svetovna zdravstvena organizacija izdala leta 1949.

V obeh aktualnih kategoričnih modelih poteka diagnosticiranje osebnostne motnje v dveh korakih: v prvem koraku preverimo, ali pacient izpolnjuje splošna diagnostična merila za osebnostno motnjo, v drugem pa, ali izpolnjuje (simptomatska) merila za eno izmed specifičnih osebnostnih motenj. Za diagnozo osebnostne motnje je v obeh sistemih zahtevan trajen (s pričetkom v adolescenci ali zgodnji odrasli dobi) in vseprisoten (izraža se v različnih situacijah in kontekstih) vzorec doživljanja in vedenja, ki pomembno odstopa od posameznikovega kulturnega okolja, posamezniku povzroča pomembno stisko ali oškodovanost, in se izraža na vsaj dveh od naslednjih področij: mišljenje, čustvovanje, kontrola impulzov in medosebni odnosi, hkrati pa ga ne moremo bolje pojasniti z drugo duševno ali telesno motnjo ali uporabo substanc [7–9].

¹Začetki Mednarodne klasifikacije bolezni segajo v 19. stoletje, ko se je klasifikacija uporabljala za beleženje in statistično obdelavo razlogov smrti, šele od šeste revizije dalje se uporablja za beleženje vzrokov umrljivosti in obolevnosti, med katerimi so tudi duševne motnje.

Specifične osebnostne motnje se z izjemo nekoliko drugačnih poimenovanj med seboj ne razlikujejo bistveno. V obeh sistemih lahko diagnosticiramo paranoidno, shizoidno, disocialno (po DSM-5 antisocialno), histrionično, anankastično (po DSM-5 obsesivno-kompulzivno), bojazljivostno (po DSM-5 izogibajočo) in odvistnostno osebnostno motnjo. Shizotipska motnja je v MKB-10 razvrščena med psihotične motnje, v DSM-5 pa skupaj z drugimi osebnostnimi motnjami, a v vsebinskem smislu brez dvoma opisujeta isto patologijo. Narcisistična osebnostna motnja v MKB-10 nima svoje šifre, je pa ponujena med motnjami, ki jih lahko beležimo pod šifro za druge specifične osebnostne motnje. V MKB-10 je ena izmed specifičnih osebnostnih motenj čustveno neuravnovešena, ki se deli na impulzivni in mejni (borderline) tip, medtem ko v DSM-5 najdemo zgolj mejno (borderline) osebnostno motnjo. Po obeh sistemih lahko pri istem pacientu soobstaja več specifičnih osebnostnih motenj, ali pa diagnosticiramo neopredeljeno osebnostno motnjo, če pacient ne izpolnjuje meril za nobeno izmed specifičnih osebnostnih motenj.

Različnih stopenj izraženosti motnje (npr. blaga, srednja, huda) v obeh sistemih ne moremo opredeliti, enako ni mogoče diagnosticirati podprazne osebnostne patologije.

Dimenzionalni modeli: MKB-11

V želji po premostitvi nekaterih omejitev kategoričnega klasificiranja osebnostnih motenj je delovna skupina za osebnostne motnje pri Svetovni zdravstveni organizaciji pri razvijanju nove revizije predlagala povsem drugačno, dimenzionalno razumevanje osebnostnih motenj z razponom med zdravo osebnostjo (brez diagnoze), podpraznimi osebnostnimi težavami (opisanimi med nebolezenskimi entitetami) in blago, zmerno ter hudo osebnostno motnjo. Prejšnji kategorični podtipi specifičnih osebnostnih motenj so opuščeni in nadomeščeni s petimi domenami osebnostnih lastnosti (negativno čustvovanje, disocialnost, dezinhibicija, anankastičnost, odtujenost), ki so lahko ali pa tudi ne del diagnoze [10].

Diagnosticiranje poteka v štirih korakih, pri čemer sta le prva dva obvezna, druga dva sta izbirna:

1. opredelimo, ali pacient ima osebnostno motnjo (podprazne specifične lastnosti so šifrirane ločeno),
2. opredelimo, ali gre za blago, zmerno ali hudo obliko (možnost je tudi osebnostna motnja neopredeljene izraženosti),

3. eventualno opredelimo, katera domena osebnostnih lastnosti je izražena pri pacientu (od ena do pet), kar pa ni nujno za postavitev diagnoze,
4. eventualno opredelimo, da gre za mejni (borderline) vzorec².

Poglejmo posamezne korake.

Prvi korak ostaja enak kot pri do zdaj znanih klasifikacijah. Splošna diagnostična merila v osnovi ostajajo enaka, v vsebinskem smislu je nova le omemba selfa in medosebnega funkcioniranja.

Splošna diagnostična merila za osebnostno motnjo po MKB-11

- za motnjo so značilni problemi v delovanju selfa in/ali medosebnem funkcioniranju,
- motnja vztraja v daljšem časovnem obdobju (več kot dve leti),
- motnja se kaže v kognitivnih vzorcih, doživljanju in izražanju čustev ter vedenjih, ki so slabo prilagojena (npr. neprilagodljiva ali slabo regulirana),
- motnja se izraža v širokem spektru osebnih in socialnih vlog (tj. ni omejena na specifične odnose ali socialne vloge),
- karakteristični vedenjski vzorci so neprimerni za razvojno stopnjo posameznika in jih ne moremo pojasniti predvsem z družbenimi ali kulturološkimi dejavniki, vključno z družbenopolitičnimi konflikti,
- simptomi niso neposredna posledica učinkov zdravil ali drugih substanc, vključno z odtegnitveno simptomatiko, in jih ne moremo bolje pojasniti z drugo duševno ali vedenjsko motnjo, nevrolško boleznijo ali drugim zdravstvenim stanjem,
- zaradi motnje posameznik doživlja pomembno stisko ali pa je pomembno okrnjeno njegovo osebno, družinsko, družbeno, edukacijsko, poklicno ali drugo funkcioniranje.

²Uporaba termina mejnost (borderline) je tu nekoliko drugačna, kot smo navajeni. V psihoanalitični literaturi se ideja mejnosti sicer uporablja od sredine 20. stoletja dalje in opisuje raven osebnostne strukturiranosti na meji med nevrotsko in psihotično, kar je leta 1967 v članku Mejna osebnostna organiziranost sistematično obdelal Otto Kernberg [32]. Mejno organizacijo, piše, lahko prepoznamo pri številnih pacientih z infantilno, narcisistično in disocialno osebnostno motnjo. Ko termin kasneje vstopi v psihiatrične klasifikacije (leta 1980 v 3. revizijo DSM in leta 1992 v 10. revizijo MKB) je v nasprotju s tem uporabljen kot ena izmed specifičnih osebnostnih motenj. V MKB-11 pa je mejnost razumljena kot način osebnostne patologije, ki ga lahko prepoznamo pri pacientih s katerimikoli osebnostnimi lastnostmi.

V drugem koraku opredelimo, kako močno je izražena osebnostna motnja. Splošna priporočila so, da pri tem upoštevamo stopnjo motenosti selfa, stopnjo motenosti v medosebnih odnosih ter pervazivnost, izraženost in kroničnost čustvenih, kognitivnih in vedenjskih manifestacij. Pri določanju izraženosti osebnostne motnje uporabimo spodnji tabeli. S pomočjo prve določamo, ali gre za blago, zmerno ali hudo osebnostno motnjo na osnovi števila prizadetih področij življenja, števila prizadetih področij osebnostnega funkcioniranja, izraženosti specifičnih simptomov in škode, ki jo pacient povzroča sebi ali drugim.

Blaga osebnostna motnja	Zmerna osebnostna motnja	Huda osebnostna motnja
Težave prizadenejo le določena področja osebnostnega funkcioniranja in v določenih kontekstih lahko ostanejo neopažene.	Težave prizadenejo številna področja osebnostnega funkcioniranja (npr. občutek identitete ali lastnega selfa, zmožnost oblikovanja intimnih odnosov, nadzorovanja impulzov ali spreminjanja vedenja). Ob tem so določena področja osebnostnega funkcioniranja manj prizadeta.	Prisotne so hude težave na področju delovanja selfa (npr. self je tako nestabilen, da posameznik poroča o občutku, da ne ve, kdo je, ali je tako rigiden, da se vključuje le v izredno ozek nabor aktivnosti; samopodoba je opredeljena z izrazitim samoprezirom ali pa je grandiozna ali nadvse ekscentrična).
Težave se pojavljajo v številnih medosebnih odnosih in/ali pri izpolnjevanju pričakovanih poklicnih in socialnih vlog, vendar oseba vzdržuje nekatere medosebne odnose in/ali izpolnjuje nekatere izmed svojih vlog.	Prisotne so opazne težave v večini medosebnih odnosov, zmožnost funkcioniranja v večini socialnih ter poklicnih vlog je v vsaj določeni meri okrnjena. Odnose običajno zaznamujejo konflikti, izogibanje, umiki ali ekstremna odvisnost (npr. malo prijateljev, vztrajajoči konflikti v delovnem okolju, resne motnje ali neprimerna podredljivost v intimnih odnosih).	Težave v medosebnih odnosih pomembno prizadenejo večinoma vse odnose in oseba je nesposobna izpolnjevati pričakovane socialne in poklicne vloge oz. je njena zmožnost na tem področju izrazito zmanjšana.
Specifični simptomi osebnostne motnje so običajno blago izraženi.	Specifični simptomi osebnostne motnje so običajno zmerno izraženi.	Specifični simptomi osebnostne motnje so hudo izraženi in prizadenejo večino, če ne celo vsa področja osebnostnega funkcioniranja.
Običajno ni povezana s pomembnim povzročanjem škode sebi ali drugim.	Včasih je povezana s povzročanjem škode sebi ali drugim.	Pogosto je povezana s povzročanjem škode sebi ali drugim.
Lahko je povezana s pomembno stisko pri posamezniku ali s pomembno oškodovanostjo na osebnem, družinskem, socialnem, izobraževalnem, poklicnem ali drugem pomembnem področju življenja posameznika, ki pa je bodisi omejena le na nekatera področja delovanja bodisi je prisotna na več področjih, vendar v blagi obliki.	Povzroča pomembno prizadetost na osebnem, družinskem, socialnem, izobraževalnem, poklicnem ali drugem pomembnem področju življenja posameznika, čeprav je funkcioniranje na posameznih področjih lahko ohranjeno.	Povzroča hudo prizadetost na vseh ali skoraj vseh področjih življenja posameznika.

Druga tabela nam pomaga pri odločitvi, ali gre za blago, zmerno ali hudo osebnostno motnjo, glede na prizadetost različnih področij osebnostnega funkcioniranja.

Blaga osebnostna motnja	Zmerna osebnostna motnja	Huda osebnostna motnja
Posameznikovo dožemanje samega sebe je v blagem nasprotju s tem, kako ga vidi okolica.	Posameznikovo dožemanje samega sebe lahko v kriznih situacijah postane inkoherentno.	Posameznikovo dožemanje samega sebe je povsem nerealno, nestabilno in kontradiktorno.
Težko okrevanje po tem, ko je prizadeta posameznikova samozavest.	Težave pri vzdrževanju pozitivne samozavesti ali nerealno visoka samopodoba, ki ni odzivna na zunanje dokaze o nasprotnem.	Izrazite težave z regulacijo samozavesti, doživljanjem in izražanjem čustev, impulzov in drugih aspektov vedenja.
Omejena sposobnost za postavljanje in doseganje ciljev, težave pri premagovanju tudi manjših ovir.	Slaba regulacija čustev, ob soočanju z zunanjimi preprekami posameznik hitro postane vznemirjen ali obupa; ali pa nesmiselno vztraja pri realno nedosegljivih ciljih.	Posameznik je v glavnem nesposoben postavljanja in doseganja realističnih ciljev.
Posameznik ima konflikte z nadrejenimi in sodelavci, vendar v splošnem ohranja zaposlitev.	Izkazuje malo pristnega zanimanja in truda za redno zaposlitev.	Posameznik ne želi ali ne zmore obdržati redne zaposlitve zaradi pomanjkanja interesa ali truda, doseganja slabih rezultatov, medosebnih težav ali neprimerne vedenja.
Posameznikova omejena sposobnost razumeti in upoštevati perspektivo drugega predstavlja težave pri vzpostavljanju bližnjih in medsebojno zadovoljujočih odnosov.	Pomembne omejitve pri razumevanju in upoštevanju perspektive drugega ovirajo vzpostavljanje bližnjih in medosebno zadovoljujočih odnosov.	Posameznikovi medosebni odnosi, če jih ima, niso vzajemni, so površinski, izjemno enostranski, nestabilni in/ali konfliktni, pogosto vse do točke nasilja.
Lahko je prisotna odtujenost v nekaterih odnosih, pogosteje pa so v le-teh prisotni pogosti manjši konflikti, ki pa ne povzročajo trajnejših motenj; ali pa je v odnosih prisotna odvisnost ali izogibanje konfliktom, tudi na račun podrejanja drugim v lastno škodo.	V posameznikovih odnosih so problemi trajni in vztrajni, lahko vključujejo pogoste, resne in nepredvidljive konflikte, odnosi so tipično enostranski.	Družinski odnosi so neobstoječi ali pa zaznamovani z izrazitimi konflikti. Posameznik ima hude težave pri sprejemanju neželenih čustev (npr. ne prepozna jeze, žalosti, ipd.).
V stresnih okoliščinah se lahko pojavijo nekatere distorzije pri razumevanju situacij in medosebnih odnosov, vendar realitetna kontrola ni okrnjena.	V stresnih okoliščinah se pojavljajo pomembne distorzije v razumevanju situacij ali medosebnih odnosov, lahko se pojavljajo blaga disociativna stanja ali psihotičnim podobna prepričanja ali zaznave.	V stresnih okoliščinah se pojavljajo ekstremne distorzije v razumevanju situacij ali medosebnih odnosov, pogosta so disociativna stanja ali psihotičnim podobna prepričanja ali zaznave.

Tabeli sta nam v pomoč že pri prvem koraku, saj lahko opis blage osebnostne motnje uporabimo kot screening za diagnozo osebnostne motnje. Če menimo, da pacient ima nekaj težav v osebnostnem funkcioniranju, vendar ne dovolj za diagnozo vsaj blage osebnostne motnje, diagnosticiramo zgolj osebnostne težave.

Če delujemo v okolju, kjer osebnostni patologiji ne dajemo posebnega poudarka, ali pa kadar o pacientu preprosto nimamo dovolj podatkov, smo po dveh korakih prišli do končne diagnoze. Sicer jo lahko dopolnimo še z dvema izbirnima korakoma.

V tretjem lahko opredelimo osebnostne lastnosti,

ki pri dotičnem pacientu prispevajo k motnji. S tem so v celoti nadomeščene prejšnje specifične osebnostne motnje. Pri posamezniku lahko opredelimo več lastnosti, kar v večini primerov nakazuje na močnejše izraženo osebnostno patologijo³ in nadomesti prejšnjo komorbidnost, ko smo pri posamezniku diagnosticirali več kot eno specifično motnjo.

³ Kar pa ni pravilo, saj lahko pri posamezniku ena sama osebnostna lastnost (npr. disocialnost) povzroča dovolj velike težave, da opravičuje diagnozo hude osebnostne motnje.

Osebnostne poteze so prikazane v tabeli.

Osebnostna poteza	Jedrna definicija	Podrobnejši opis
Negativno čustvovanje	Doživljanje širokega spektra negativnih čustev s pogostostjo in intenzivnostjo, ki ni v skladu s posameznikovo objektivno situacijo.	Tesnobnost, jeza, zaskrbljenost, ranljivost, sovražnost, sram, depresivnost, pesimizem, krivda, nizka samopodoba, nezaupljivost, zanašanje na druge za pomiritev v neprijetnih stanjih.
Odtujenost	Nagnjenost k vzdrževanju socialne in čustvene distance.	Izogibanje socialnim interakcijam, odsotnost prijateljstev, izogibanje intimnosti. Rezerviranost, odtujenost, omejeno doživljanje in izražanje čustev.
Disocialnost	Zanemarjanje pravic in občutkov drugih, vključujoč samoosredotočenost in pomanjkanje empatije.	Občutek upravičenosti, pričakovanje občudovanja, iskanje pozornosti. Prevarantstvo, manipulativnost, izkoriščanje, trdosrčnost, užitek v trpljenju drugih. Jeza in poniževanje kot odgovor na umanjkanje občudovanja s strani okolice.
Dezinhibiranost	Nagnjenost k hitremu reagiranju na notranje in zunanje dražljaje brez upoštevanja posledic.	Impulzivnost, odkrenljivost, neodgovornost, malomarnost, pomanjkanje načrtovanja.
Anankastičnost	Osredotočenost na lastne rigidne standarde glede popolnosti in pravilnosti ter nadzorovanje svojega in tujega vedenja za doseganje le-teh.	Perfekcionizem pri pravilih, razlikovanju prav/narobe in podrobnostih; natančno planiranje, urejenost. Rigidno nadzorovanje izražanja čustev, trmoglavost, previdnost, premišljenost.

V zadnjem, prav tako izbirnem koraku, določimo, ali je pri pacientu prisoten vzorec mejnosti.

Diagnostično merilo za mejni vzorec je prisotnost vsaj petih od naslednjih devet značilnosti:

1. kronični občutki praznine,
2. ponavljajoče se epizode samopoškodovanja,
3. mrzlično izogibanje dejanski ali namišljeni zapustitvi,
4. vzorec nestabilnih in intenzivnih medosebnih odnosov,
5. neprimerno močna jeza ali težave z obvladovanjem jeze,
6. čustvena nestabilnost kot posledica izrazite reaktivnosti razpoloženja,
7. motnje identitete, ki se izražajo kot nestabilna samopodoba ali nejasen občutek selfa,
8. nagnjenost k nepremišljenim dejanjem pod vplivom močnih negativnih afektov, kar vodi v potencialno ogrožajoča vedenja,

9. prehodni disociativni simptomi ali psihozi podobni simptomi v čustveno intenzivnih situacijah.

Opis je vsebinsko zelo blizu prejšnjim merilom za mejni tip čustveno neuravnovešene osebnostne motnje.

Povezava z MKB-10

V nasprotju z DSM-5, kot bomo videli kasneje, MKB-11 ne vsebuje nobene povezave s prejšnjo revizijo in z dozdajšnjim razumevanjem osebnostnih motenj; prejšnje specifične osebnostne motnje v celoti nadomestijo osebnostne lastnosti. Seveda pa mora obstajati način, kako iz starih pridemo na nove diagnoze. Spodnji je povzet po Bachu in Firstu [11] za devet osebnostnih motenj iz MKB-10.

Osebnostna motnja v MKB-10	Osebnostne poteze v MKB-11
Paranoidna	Negativno čustvovanje, odtujenost
Shizoidna	Odtujenost, odsotnost negativnega čustvovanja ⁴
Disocialna	Disocialnost, dezinhibirano, odsotnost negativnega čustvovanja
Čustveno nestabilna	Negativno čustvovanje, dezinhibirano, disocialnost
Histrionična	Disocialnost, dezinhibirano, negativno čustvovanje, odsotnost odtujenosti
Anankastična	Anankastičnost, odsotnost dezinhibirano, negativno čustvovanje
Bojzljivostna	Negativno čustvovanje, odtujenost, odsotnost disocialnosti
Odvisnostna	Negativno čustvovanje, odsotnost disocialnosti
Narcisistična (druga)	Disocialnost, negativno čustvovanje

Shizotipska motnja je tudi v 11. reviziji MKB obravnavana v poglavju Shizofrenija in druge primarne psihotične motnje.

Dimenzionalni modeli: DMS-5 (alternativni)

DSM-5 poleg že obravnavanega, klasičnega kategoričnega modela, v sekciji III: Razvijajoča se merila in modeli vsebuje še alternativno, dimenzionalno klasifikacijo osebnostnih motenj. Diagnosticiranje poteka v dveh korakih, ki sta oba obvezna; diagnozo postavimo z določanjem ravni oškodovanosti osebnostnega funkcioniranja in pa specifičnih, patoloških osebnostnih potez. Ko določimo patološke osebnostne poteze, lahko z njimi vseeno pridemo do nekaterih znanih specifičnih osebnostnih motenj (antisocialna, izogibajoča, mejna, narcisistična, obsesivno-kompulzivna in shizotipska) ali pa postavimo diagnozo zgolj s poljubnimi osebnostnimi lastnostmi.

⁴Nekaterih osebnostnih motenj ne definira prevelika izraženost ene izmed opisanih osebnostnih potez, temveč ravno nasprotno, premajhna izraženost oz. odsotnost le-te, kar nas opominja na to, da vse osebnostne lastnosti obstajajo na spektru, in da ni patološki obstoj samega spektra, ampak le pomik na skrajni rob le-tega. Tako popolna odsotnost negativnega čustvovanja pomeni nesposobnost občutiti krivdo ali sram, odsotnost dezinhibirano rigidno perfekcionizem, odsotnost vsakršne disocialnosti pa tudi odsotnost zdrave asertivnosti s pretiranim sočustvovanjem in podrejanjem željam drugih.

Nova splošna merila za osebnostno motnjo so prikazana v tabeli.

Diagnostična merila za osebnostno motnjo po alternativnem modelu DSM-5

- A.** vsaj zmerna (raven 2) oškodovanost v osebnostnem (self/medosebnem) funkcioniranju,
- B.** ena ali več patoloških osebnostnih potez,
- C.** okvara v osebnostnem funkcioniranju in izražene osebnostne poteze so relativno nefleksibilne in vztrajajo skozi širok spekter osebnih in socialnih situacij,
- D.** okvara v osebnostnem funkcioniranju in izražene osebnostne poteze so relativno stabilne skozi čas, začetek tega vsaj v adolescenco ali zgodnjo odraslo dobo,
- E.** okvare v osebnostnem funkcioniranju in izraženih osebnostnih potez ne pojasni bolje druga duševna motnja,
- F.** okvara v osebnostnem funkcioniranju in izražene posameznikove osebnostne poteze niso posledice fiziološkega učinka substance ali somatskega stanja, npr. hude poškodbe glave,
- G.** okvare v osebnostnem funkcioniranju in izraženih osebnostnih potez ne moremo bolje pojasniti kot normalnega dela posameznikove razvojne stopnje ali sociokulturnega okolja.

Diagnostična merila niso identična tistim iz sekcije II DSM-5, vendar pa je zares nova le vključitev ene ali več patoloških osebnostnih potez, sicer obe definiciji zahtevata oškodovanost na več področjih, trajnost (vsaj od zgodnje odrasle dobe) in nefleksibilnost osebnostnega funkcioniranja, ki ne sme biti del normalnega kulturnega okolja ali posledica učinka substanc, druge duševne ali telesne bolezni.

Na področju osebnostnega funkcioniranja ocenjujemo delovanje selfa (identiteta in samousmeritev) in medosebno delovanje (empatija in intimnost). S pomočjo tabele, ki jo bomo v besedilu zaradi obsežnosti izpustili, prek vrednotenja težav na zgoraj opisanih področjih določimo raven oškodovanosti osebnostnega funkcioniranja, in sicer od brez oškodovanosti (raven 0), prek blage, zmerne

in hude do ekstremne oškodovanosti (raven 4). Za diagnozo osebnostne motnje mora biti prisotna vsaj zmerne oškodovanost (raven 2). Uporabnost lestvice pa presega binarno ločevanje med prisotnostjo in odsotnostjo osebnostne motnje, saj z njeno pomočjo tudi opredelimo, kako močno izražena je osebnostna patologija pri posamezniku z motnjo (ekvivalent blagi, zmerni in hudi osebnostni motnji po MKB-11), ali pa ugotovimo podprazne patološke osebnostne poteze (raven 1), podobno kot v MKB-11.

Naslednji, v DSM-5 obvezen, korak je opredelitev osebnostnih lastnosti. Izbiramo med 25-imi lastnostmi, ki so prikazane v spodnji tabeli in razporejene v pet širših osebnostnih potez.

Osebnostne poteze in lastnosti v DSM-5 (alternativni model)

Osebnostna poteza in njeno nasprotje	Specifične osebnostne lastnosti
Negativno čustvovanje (čustvena stabilnost)	Čustvena nestabilnost, tesnoba, separacijska negotovost, podredljivost, sovražnost, perseverativnost.
Odtujenost (ekstravertiranost)	Umik, izogibanje intimnosti, anhedonija, depresivnost, omejeno čustvovanje, sumničavost.
Disociacija (sprejemljivost)	Manipulativnost, prevarantstvo, grandioznost, iskanje pozornosti, trdosrčnost.
Dezinhibiranost (vestnost)	Neodgovornost, impulzivnost, odkrenljivost, iskanje tveganja, rigidni perfekcionizem (oz. odsotnost le-tega).
Psihoticizem (lucidnost)	Ne navadna prepričanja in doživljanja, ekscentričnost, kognitivna in zaznavna disregulacija.

Vseh pet osebnostnih potez predstavlja osi spektra, pri čemer je na enem koncu osebnostna lastnost, na drugem koncu pa njeno nasprotje. Pri tem ni patološka sama lastnost, ampak zgolj njena ekstremna izraženost ali neizraženost.

Kot smo že povedali, lahko diagnozo zdaj postavimo na dva različna načina, bodisi s poljubnimi osebnostnimi lastnostmi ali pa prek določenih osebnostnih lastnosti prispemo do nekaterih iz prejšnjih klasifikacij znanih osebnostnih motenj.

Poglejmo primer: za diagnozo antisocialne motnje tako potrebujemo vsaj zmerno oškodovanost (raven 2) s specifičnimi deficiti na vsaj dveh domenah osebnostnega funkcioniranja (identi-

teta, samousmeritev, empatija, intimnost) in pa vsaj šest od sedmih definiranih osebnostnih lastnosti (manipulativnost, trdosrčnost, prevarantstvo, sovražnost, iskanje tveganja, impulzivnost, neodgovornost), ki vse sodijo v širši osebnostni potezi antagonizma in dezinhibiranosti.

Če menimo, da k osebnostni motnji pomembno prispevajo še druge osebnostne lastnosti, ki niso opisane v merilih, jih dodamo k diagnozi. Prav tako opredelimo, ali je prizadetost osebnostnega funkcioniranja zmerne, hude ali ekstremne.

Sprememba: teoretične dileme

V besedilu smo že pregledali vse štiri relevantne modele. Poglejmo nekaj kritik starih modelov, ki nam bodo pomagale razumeti, zakaj se je v obeh klasifikacijah zgodila tako radikalna sprememba, in pa nekatere od številnim dilem, ko so se pojavljale in se še pojavljajo glede novega razumevanja osebnostne patologije.

Pri starih klasifikacijah je bila kritika pogosto usmerjena v to, da izhajajo iz predpostavk, da so osebnostne motnje ločene entitete, ki se jasno razlikujejo od zdravih osebnosti, jasno razlikujejo med seboj in so znotraj kategorije homogene [13]. V nasprotju s tem številne raziskave kažejo, da obstaja kontinuum med zdravo in patološko osebnostjo [14, 15]. V epidemioloških in kliničnih študijah dokazana izjemno visoka komorbidnost med različnimi osebnostnimi motnjami pa se po mnenju mnogih avtorjev lahko pojasni le s tem, da ločene kategorije, vsaj v trenutno definirani obliki, ne obstajajo [16]. V praksi se, verjetno tudi zaradi tega, pogosto zgodi, da pacienti dobijo diagnozo neopredeljene osebnostne motnje, ki nam ne pove ničesar o psihopatologiji pri specifičnem pacientu, in ki nam tudi ne more biti v pomoč pri načrtovanju specifičnega zdravljenja.

Na težave pri načrtovanju z dokazi podprtega zdravljenja in iskanju strokovne literature na sploh pa naletimo tudi pri postavljeni diagnozi specifične osebnostne motnje. Študija iz leta 2000 je pokazala, da v strokovni literaturi najdemo obsežen raziskovalni opus na področju mejne osebnostne motnje, medtem ko je raziskovanje na področju nekaterih drugih kategoričnih osebnostnih motenj v zadnjih desetletjih zamirajoče ali mrtvo [17].

Kljub temu obstaja skrb, da se s popolnim izbrisom prejšnjih kategorij zanemari nemalo teoretične misli in kliničnih izkušenj, ki so zbrane okrog klasičnega razumevanja osebnostne patologije. V psihoanalitični misli lahko skozi zadnje stoletje sledimo razvoju od prvih teorij o etiologiji in intrapsihičnih mehanizmih v ozadju osebnostne patologije [18, 19] do sodobnih zaokroženih celot o obravnavi pacientov z osebnostno patologijo s psihoanalitičnega stališča⁵ [20]. Enako obstaja v vedenjsko-kognitivni tradiciji razvit celosten pogled na (kategorično definirane)

osebnostne motnje [21]. Na področju nevroznanosti najdemo številne raziskave, ki se dotikajo različnih področij, npr. dednosti (kategorično definiranih) osebnostnih motenj [22], nevrobiološke osnove psihoterapije osebnostnih motenj [23] itd. Raziskovanje na področju mejne osebnostne motnje pa je tudi v zadnjih dveh desetletjih še kako živo. Medtem se raziskave, ki podpirajo model osebnostnih lastnosti, zaenkrat osredotočajo predvsem na lastnosti kot takšne, umanjka pa teorija o tem, zakaj in kako posamezniki razvijejo posamezne osebnostne lastnosti, kako funkcionirajo in kaj to pomeni za klinično delo. Z vsem tem v mislih lahko pozdravimo dejstvo, da MKB-11 v novem modelu ohrani vsaj idejo mejnosti, čeprav v nekoliko drugačni obliki kot prej.

Ena glasnejših kritik glede spremembe klasifikacijskega sistema se je pojavila leta 2010, torej v času oblikovanja novega modela v DSM-5, s strani številnih vodilnih avtorjev s področja osebnostnih motenj z različnimi ozadji (od psihoanalitičnega in psihodinamskega do vedenjsko-kognitivnega). Shedler, Beck, Fonagy, Gabbard, Gunderson, Kernberg in drugi so v skupnem pismu pozdravili uvedbo stopenj osebnostne oškodovanosti v novem modelu, sicer pa so razvijajoči se model ocenili kot preveč zapletenega, da bi imel pravo uporabno vrednost [24]. Res je, da je bila kritika podana na preliminarno verzijo in da je model v končni obliki nekoliko enostavnejši, vendar pa se pismo v svojem jedru dotika še drugega problema, na katerega sta Kernberg in Caligor opozorila že leta 2004: namreč da pet velikih osebnostnih potez morda dobro opiše normalno osebnost, ne pa nujno tudi osebnostne patologije [25]. V pismu leta 2010 avtorji navajajo, da model podpirajo predvsem avtorji s psihološkim ozadjem, ki raziskujejo osebnostne poteze v splošni populaciji, in manj avtorji s klinično izkušnjo dela z globoko osebnostno oškodovanimi pacienti. Avtorji pisma koncepte, opisane v prejšnjih kategoričnih modelih, razumejo kot prototipe (tj. ne nujno kot jasno definirane klinične entitete), zagovarjajo njihov obstoj in klinično ter teoretično znanje, ki se je nabralo okrog njih. Dalje isti avtorji opozarjajo še, da smo ljudje nagnjeni k razmišljanju o prototipih, in da tudi kognitivne raziskave potrjujejo, da je diagnostika v osnovi razmišljanje o kategorijah in razvrščanje problema pred nami v eno izmed kategorij na osnovi podobnosti z enim od prototipov [26–29], ter da je novi model tako kontraintuitiven. Brezovar [30] v svoji knjigi o prepoznavanju in obravnavi osebnostnih

⁵ V psihoanalitični misli je razumevanje osebnostne patologije sicer od samega začetka dimenzionalno. V svoji knjigi o osebnostni patologiji McWilliams v odgovor znanцу, ki pravi, da je situacija povsem preprosta, saj se ljudje ločijo samo na nore in ne-nore, zapiše, da po psihoanalitičnem razumevanju sicer vsi delujemo tudi do neke mere iracionalno, vendar pa sta pomembni dve vprašanji, namreč: 1) Koliko nor je nekdo? in 2) Na kakšen specifičen način?

motenj po tem, ko poda vse argumente v prid dimenzionalnega modela, podobno zapiše, da bo popolna opustitev kategorij v kliničnem svetu vendarle težka, saj smo vajeni razmišljanja na ta način, in da če jih vzamemo manj toga in ne kot rigidne klinične entitete, temveč zgolj kot prototipe, tipi osebnostnih motenj vsekakor imajo svoje mesto v kliničnem razmišljanju.

Prva velika sprememba, menjava osebnostnih kategorij oz. prototipov z osebnostnimi lastnostmi, torej med kliniki in raziskovalci zbuja mešane odzive. Na bolj pozitivne odzive je naletela uvedba različnih ravni osebnostne patologije. Sprememba je v skladu z že omenjenimi raziskavami, ki kažejo, da osebno-stno funkcioniranje obstaja na spektru med zdravim in patološkim [14, 15], poleg tega pa ima tudi velik klinični pomen. Raziskave namreč kažejo, da obstajajo klinično pomembne razlike v smislu psihiatrične komorbidnosti in splošnega funkcioniranja med pacienti z različno izraženostjo osebnostne patologije [31].

Kaj pa praksa?

Poglejmo na nekaj primerih, kako se teoretične dileme prevedejo v klinično delo.

Najprej si zamislimo, da imamo pred seboj pacienta, ki bi mu po prejšnjih klasifikacijskih sistemih diagnosticirali paranoidno osebnostno motnjo. Sicer je res, da ima bolnik močno izraženo negativno čustvovanje in odtujenost, vendar se le-to zdi še bolj umeten opis, kot so bili prejšnji kategorični opisi vedenj in simptomov. Kolega, ki mu opišemo pacienta z zmerno osebnostno motnjo z omenjenima osebnostnima lastnostma, si bo težko predstavljal, o kakšen človeku govorimo in kakšne so njegove težave. Pri klasični prezentaciji se zdijo stare kategorije povsem ustrezne, pojavi se lahko dvom, zakaj ne bi raje rekli, da gre za človeka z zmerno osebnostno motnjo s paranoidnimi potezami. Enako lahko pomislimo ob mnogih pacientih, ki izpolnjujejo prav vsa simptomatska merila za mejno osebnostno motnjo.

Po drugi strani pa se zlahka spomnimo na kakega izmed svojih bolnikov, ki ima brez dvoma močno izraženo osebnostno motnjo, vendar pa ne gre za eno izmed kategorično definiranih. Morda gre za v osnovi nadvse rigidnega človeka z močno izraženimi narcisističnimi potezami, ki ima hkrati intenzivna nihanja razpoloženja, v medosebnih odnosih pa pogosto odreagira paranoidno in z impulzivnim vedenjem. V kategoričnem sistemu lahko bolniku postavimo zgolj diagnozo neopredeljene osebnostne motnje, ki pacientu samemu in kolegom pove malo. V dimenzionalnem modelu lahko postavimo diagnozo z ustrezno izraženostjo osebnostne patologije in ustreznimi osebnostnimi lastnostmi. Kot zadnji primer si zamislimo še pacientko srednjih let, ki ima funkcionalno družino, več kvalitetnih dolgotrajnih prijateljstev in izpopolnjujočo kariero. K nam pride zaradi prve depresivne epizode, ki se je razvila po konfliktu z novo nadrejeno na delovnem mestu. Kljub ustrezni medikaciji zdravljenje ne gre po pričakovanjih, med obravnavo pa ugotavljamo, da gre za žensko z vse življenje prisotno nizko samopodobo, ki se pretirano boji kritike drugih in se zaradi tega tudi izogiba vodstvenim položajem ter težko spoznava nove ljudi. Ob tem ves čas zadovoljivo funkcionira in nikakor ne izpolnjuje splošnih meril za osebnostno motnjo. Kljub temu prepoznamo, da ji njene pretirano poudarjene osebnostne poteze povzročajo vsaj nekaj težav in pomembno vplivajo na potek in zdravljenje depresivne epizode. Dimenzionalni model omogoča, da poleg depresivne epizode diagnosticiramo še osebnostne težave po MKB-11 ali blago osebnostno oškodovanost (raven 1) z anksioznostjo, podredljivostjo in umikom po DSM-5. Diagnoza ima klinično vrednost tako v komunikaciji s pacientko kot s kolegi.

Zaključek

Novi klasifikaciji nista brez slabosti, vsekakor pa sta velik premik naprej. Sama bom v opisovanju osebnostne patologije pogrešala zdaj popolnoma izbrisane prototipe specifičnih osebnostnih motenj. Upam pa, da bo premik od prototipov, ki so se razvijali znotraj razmišljanja o psihopatologiji, k osebnostnim lastnostim, ki izhajajo iz modela normalne osebnosti, s seboj prinesel še kako potrebno zmanjšanje stigmatizacije pacientov z osebnostno patologijo.

V resnici pa temeljna sprememba, ki jo prinašata alternativni model DSM-5 in za naš prostor bolj relevanten MKB-11, ni menjava specifičnih osebnostnih motenj za osebnostne lastnosti. Le-te so v obeh novih sistemih sekundarnega pomena. V jedro diagnoze je po novem postavljeno osebnostno funkcioniranje, ki je bilo v prejšnjem modelu popolnoma zane-marjeno. Po novem tako centralno vprašanje ni več, kakšne vrste, ampak kako hudo osebnostno patologijo ima pacient, kar sama vidim kot nedvomno pozitivno spremembo.

Prispevek bi zaključila z mislijo, da nas radikalna sprememba v klasifikaciji opominja, kako veliko je še neodgovorjenega na tem področju in hkrati namiguje na to, kako nepopolni so klasifikacijski sistemi sami po sebi. Namreč, ne glede na to, kako točen model razvijemo, le-ta nikoli ne bo mogel v celoti opisati edinstvenega, kompleksnega človeka, enako kot noben izmed mnogih različnih zemljevidov ne more v celoti zajeti pokrajine.

Literatura

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th edition. Arlington.
2. Beckwith, H., Moran, P. F., & Reilly, J. (2014). Personality disorder prevalence in psychiatric outpatients: a systematic literature review. *Personality and mental health*.
3. Zimmerman, M., Rothschild, L., & Chelminski, I. (2005). The prevalence of DSM-IV personality disorders in psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*.
4. Tyrer, P., Reed, G. M., & Crawford, M. J. (2015). Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *The Lancet*.
5. Fok, M. L. Y., Hayes, R. D., Chang, C. K., Stewart, R., Callard, F. J., & Moran, P. (2012). Life expectancy at birth and all-cause mortality among people with personality disorder. *Journal of Psychosomatic Research*.
6. Harris, E. C., & Barraclough, B. (1998). Excess mortality of mental disorder. *British Journal of Psychiatry*.
7. Emmelkamp, P. M. G., & Kamphuis, J. H. (2013). Personality disorders. *Personality Disorders*.
8. World Health Organisation. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*.
9. World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*.
10. World Health Organization. (2018). *Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders*. Retrieved from <https://gcp.network/en/private/icd-11-%0Aguidelines/disorders>
11. Bach, B., & First, M. B. (2018). Application of the ICD-11 classification of personality disorders. *BMC Psychiatry*.
12. Verheul, R., & Widiger, T. A. (2004). A meta-analysis of the prevalence and usage of the Personality Disorder Not Otherwise Specified (PDNOS) diagnosis. *Journal of Personality Disorders*.
13. Erdberg, P. (2007). *Rorschach Assessment of Personality Disorders*. Pariz: XXII. mednarodni kongres Združenja za Rorschachov preizkus in ostale projekcijske tehnike.
14. Pukrop, R., Herpertz, S., Sass, H., & Steinmeyer, E. M. (1998). Special feature: personality and personality disorders. A facet theoretical analysis of the similarity relationships. *Journal of personality disorders*, 12(3), 226–246.
15. Widiger, T. A., Simonsen, E., Krueger, R., Livesley, W. J., & Verheul, R. (2005). Personality disorder research agenda for the DSM-V. *Journal of personality disorders*, 19(3), 315–338.
16. Widiger, T. A., & Trull, T. J. (2007). Plate tectonics in the classification of personality disorder: Shifting to a dimensional model. *American Psychologist*.
17. Blashfield, R. K., & Intoccia, V. (2000). Growth of the literature on the topic of personality disorders. *American Journal of Psychiatry*.
18. Freud, S. (1914). On narcissism: an introduction SE 14.
19. Klein, M. (2018). Notes on some schizoid mechanisms. In *Developments in Psychoanalysis*.
20. McWilliams, N. (2011). *Psychoanalytic Diagnosis, Understanding Personality Structure in the Clinical Process*. New York: The Guilford Press.
21. Beck, A. T., Davis, D. D., & Freeman, A. (2015). *Cognitive therapy of personality disorders*, 3rd ed. In *Cognitive therapy of personality disorders*.
22. Torgersen, S., Lygren, S., Øien, P. A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., ... Kringlen, E. (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*.
23. Mancke, F., Schmitt, R., Winter, D., Niedtfeld, I., Herpertz, S. C., & Schmahl, C. (2018). Assessing the marks of change: how psychotherapy alters the brain structure in women with borderline personality disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 43(3), 171–181.
24. Shedler, J., Beck, A., Fonagy, P., Gabbard, G. O., Gunderson, J., Kernberg, O., ... Westen, D. (2010). Personality disorders in DSM-5. *American Journal of Psychiatry*.

25. Kernberg, O., & Caligor, E. (2004). *A psychoanalytic Theory of Personality Disorders* (Second Edi.). New York: The Guilford Press.
 26. Rosch, E. (1975). Cognitive representations of semantic categories. *Journal of Experimental Psychology: General*.
 27. Cantor, N., & Genero, N. (1986). Psychiatric diagnosis and natural categorization: A close analogy. In *Contemporary directions in psychopathology: Toward the DSM-IV*.
 28. Horowitz, L. M., Wright, J. C., Lowenstein, E., & Parad, H. W. (1981). The prototype as a construct in abnormal psychology: I. A method for deriving prototypes. *Journal of Abnormal Psychology*.
 29. Kim, N. S., & Ahn, W. K. (2002). Clinical psychologists' theory-based representations of mental disorders predict their diagnostic reasoning and memory. *Journal of Experimental Psychology: General*.
 30. Brezovar, S. (2019). *Osebnostne motnje v teoriji in praksi*. Ljubljana: UMco.
 31. Karukivi, M., Vahlberg, T., Horjamo, K., Nevalainen, M., & Korkeila, J. (2017). Clinical importance of personality difficulties: Diagnostically sub-threshold personality disorders. *BMC Psychiatry*.
 32. Kernberg, O. (1967). Borderline Personality Organization. *Journal of the American Psychoanalytic Association*.
-

Vloga stresa in epigenetskih dejavnikov pri anksiozno-depresivnih stanjih

Sebastian Pelikan¹

Eva Vidovič¹

Jurij Bon^{1,2}

Brigita Novak Šarotar^{1,2}

¹Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

²Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca:

Sebastian Pelikan, dr. med.

sebastianpelikan@hotmail.it

Ključne besede:

stres, os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica, glukokortikoidi, metilacija DNK, BDNF, COMT, SLC6A4, oligodendrocitni geni, SKA2, NR3C1, FKBP5

IZVLEČEK

Stres je kot okoljski dejavnik pomembno vključen v patogenezo anksioznih in depresivnih stanj. Zaznava stresorja sproži kaskado molekularnih, hormonskih ter nevronskega procesov, ki povzročijo spremembo vedenja, ta je lahko adaptivna ali, v primeru vztrajanja ali disregulacije, privede do pojava psihopatologije. Pomemben glasnik stresa so glukokortikoidi, ki po vezavi na glukokortikoidni receptor ne sprožijo le sprememb v transkripcijskem profilu, temveč povzročajo tudi trajne spremembe epigenoma. Metilacija DNK, kot eden izmed epigenetskih mehanizmov, regulira izražanje genov, s čimer vpliva na pojav in potek anksiozno-depresivnih stanj.

ABSTRACT

Stress as an environmental factor plays an important role in the pathogenesis of anxiety and depressive disorders. A stressor causes a cascade of molecular, hormonal and neuronal processes that result in a behavioral change which can be adaptive or, if chronic or dysregulated, may have detrimental effects on the individuals' mental health. Glucocorticoids act as an important messenger of stressful stimuli by binding to the glucocorticoid receptor and causing changes in, not only the transcriptional profile of the cell, but also its epigenome. DNA methylation, as an epigenetic mechanism, regulates gene expression and determines the development and evolution of anxious and depressive states.

Uvod

Kljub številnim raziskavam in napredku znanosti patofiziološki mehanizmi različnih anksioznih in depresivnih stanj še niso povsem pojasnjeni, kar pomembno vpliva na uspešnost njihovega zdravljenja. Ob tem je incidenca depresije izrazito v porastu in predstavlja vse večje breme za družbo. Anksiozno-depresivna stanja lahko razumemo kot preplet številnih zunanjih in notranjih dejavnikov, ki vplivajo na duševno delovanje posameznika. Med zunanjimi etiološkimi dejavniki je bil prepoznan izrazit vpliv psihosocialnega stresa na razvoj bolezni. Številne etiološke študije so potrdile pomembnost dednih dejavnikov, ki vplivajo prek kompleksnih, poligenskih mehanizmov (1, 2). Veliko raziskav se je zato usmerilo v

proučevanje genetskih variant in njihovem vplivu na dovzetnost za pojav bolezni; raziskave pa so prikazale tudi številne nasprotujoče si izsledke med prisotnostjo aberantnih genetskih variant in pojavom psihopatologije. V zadnjem času se zelo poudarja vpliv epigenetskih mehanizmov kot posrednikov med okoljskimi dejavniki, genomom in fenotipom. Študije, ki proučujejo izpostavljenost psihosocialnim stresorjem, so potrdile dolgotrajne epigenetske spremembe genov, ki so vključeni v mehanizme regulacije čustvovanja in vedenja (3). Nadaljnje raziskovanje pri motnjah razpoloženja se tako usmerja v epigenetske mehanizme, ki uravnavajo izražanje genov. Najpogostejše raziskovani geni, ki so vpleteni v razvoj psihopatologije, predstavljajo hkrati tudi potencialne bodoče tarče za epigenetsko osnovano terapijo (4).

V članku želimo povzeti sodobno razumevanje mehanizmov učinkovanja stresa in vloge epigenetskih dejavnikov pri nastanku nevrobioloških sprememb, povezanih z anksiozno-depresivnimi stanji.

Alostaza in alostatska preobremenitev

Telo se na vsak dražljaj, ki prihaja iz notranjega ali zunanjega okolja, odzove s kaskado reakcij, ki povzročijo različne fiziološke spremembe ter se kažejo s spremenjenim vedenjem. Različni kemični mediatorji kot posredniki pri odzivu na okoljske dejavnike služijo uspešnemu spopadanju posameznika z novonastalo situacijo. Kot primer lahko pogledamo sproščanje kateholaminov ob izpostavitvi čustvenemu ali fizičnemu stresu. Povišane ravni kateholaminov zvišajo srčno frekvenco in krvni tlak ter s tem posameznika pripravijo na vedenjsko reakcijo 'boj ali beg'. Kratkotrajna aktivacija omenjenega odziva pripomore k uspešnemu spopadanju s potencialno ogrožajočim dogodkom in načeloma ne povzroča bolezenskih sprememb. Ključen pri aktivaciji odziva je tudi njegov zaključek, ki ga predstavljajo dinamične spremembe, ki organizem povrnejo v 'začetno stanje' oz. homeostazo. Proces vzdrževanja homeostaze imenujemo alostaza. O alostatski preobremenitvi govorimo, kadar prekomerna aktivacija ali neuspešni mehanizmi terminacije odziva povzročijo kronično sproščanje mediatorjev in negativne učinke, ki so lahko vzrok tudi za patološke spremembe. V primeru zgoraj omenjenega procesa bi kronično sproščanje istih mediatorjev tako povzročilo dalj časa trajajočo povečano srčno frekvenco ter povišan krvni tlak, kar vodi v patološke spremembe kardiovasku-

larnega sistema. Adaptivni in prekomerni odziv tako predstavljata nasprotujoči si možnosti odziva na dražljaj, ki lahko zato pri posamezniku povzroči adaptacijo v smeri povečane odpornosti ali povečane ranljivosti ob ponovni izpostavitvi. Slednje je odvisno od kompleksnega prepleta individualnih značilnosti vsakega posameznika (5).

Nevrobiologija anksiozno-depresivnih stanj

Stres

Možganska omrežja s procesiranjem okoljskega dražljaja omogočijo vedenjski odziv, ki je za posameznika bodisi zaščiten ali škodljiv. Ob odzivu nastanejo spremembe na molekularni in strukturni ravni, ki vplivajo na trenutni in prihodnji vedenjski odziv. To pomeni, da je odziv na dražljaj oz. dogodek odvisen od predhodnih izkušenj posameznika, ki so prek kemičnih mediatorjev povzročile vztrajajoče morfološke spremembe (5).

Prvi korak pri odzivu organizma na dražljaj je zaznava dogodka (6). Večina senzornih informacij najprej prečka retikularni aktivacijski sistem ali talamus. Ta je z amigdalo povezan prek neposrednega in posrednega nitja: neposredno nitje omogoča sprožitev alarmne faze odgovora z aktivacijo avtonomnega živčevja in osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica (os HHN); posredno nitje pa povezuje amigdalo s talamusom prek hipotalamusa in omogoča integracijo senzoričnih informacij ter kognitivnih informacij iz prefrontalne skorje (PFC) in hipokampus. Slednje sodeluje pri kontekstualnem oblikovanju spominov (7).

Os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica

V kaskadi stresnega odziva se glukokortikoidi sproščajo kot posledica aktivacije osi HHN. Amigdala direktno oživčuje kortikotropin sproščujoče nevrone v paraventricularnem jedru (angl. paraventricular nucleus; PVN) hipotalamusa. PVN sintetizira kortikotropin sproščujoči hormon (angl. corticotrophin-releasing hormone; CRH), ki povzroča sprostitev kortikotropina (angl. adrenocorticotrophic hormone; ACTH) v krvni obtok. ACTH deluje na celice v fascikularni coni skorje nadledvičnice, kjer povzroči produkcijo in sprostitev glukokortikoidov (6). GK krožijo v krvnem obtoku, kar pomeni, da lahko dosežejo vsak organ in omogočajo koordinirano delovanje možganov in telesa. Njihova naloga je mobilizacija substratov za energijo ter blaženje primarnega stresnega, imunskega in vnetnega odziva (8). Svojo funkcijo

opravijo prek transkripcije genov. Vežejo se na cistosolne glukokortikoidne (GR) ali mineralokortikoidne (MR) receptorje, ki v homodimerni ali heterodimerni obliki potujejo v jedro, kjer povzročijo prepisovanje genov. MR-receptorji imajo večjo afiniteto za glukokortikoide v primerjavi z GR-receptorji. To jim omogoča, da so večinoma aktivirani že pri bazalnih koncentracijah glukokortikoidov. V nasprotju z njimi se aktivacija GR-receptorjev progresivno veča z izrazitejšim izločanjem glukokortikoidov, kar pomeni, da je aktivacija GR-receptorjev bolj odvisna od delovanja cirkadianega ritma in s stresom povzročenih sprememb (9, 10). GR-receptorji so ubikvitarno izraženi v nevronih in celicah glije, največjo gostoto opažajo v hipotalamusu, natančneje v PVN (11). Precejšnje soizražanje GR in MR receptorjev je prisotno tudi v hipokampalnih piramidnih celicah, podjedrih amigdale in nekaterih predelih možganske skorje (12). Večja izraženost GR-receptorjev v PVN hipotalamusa in hipokampalnih regijah kaže na dominantno mesto regulacije aktivnosti osi HHN, kar pomeni, da vezava glukokortikoidov na GR-receptorje povzroči zmanjšanje aktivnosti osi HHN prek negativne povratne zanke (6).

Nezadostna ali prekomerna aktivnost osi HHN lahko povzroči alostatsko preobremenitev in pojav nevropsihiatričnih motenj, med katerimi so najbolj zastopana anksiozno-depresivna stanja (13). Med posamezniki je mogoče opaziti različne odzive na isti dražljaj; stresor tako pri nekaterih povzroči adaptivne spremembe, medtem ko pri drugih povzroči pojav psihopatologije (14). Posledično lahko sklepamo, da na stresni odziv in odpornost posameznika na stres vpliva individualiziran preplet genov in okolja.

Morfološke spremembe struktur, vključenih v stresni odziv, in nevroplastičnost

Nevroplastičnost označuje sposobnost možganskega tkiva za samoobnovo in remodelacijo nevronske mreže kot odgovor na zunanje in notranje dejavnike (15). Razvoj novejših nevroradioloških metod je omogočil natančnejšo obravnavo strukturnih sprememb, ki nastanejo pri odzivu na stres. Opazili so, da akutni in kronični stres povzročata adaptivno plastičnost možganskih struktur, ki so vključene v stresni odziv (hipotalamus, amigdala, PFC). Adaptivna plastičnost pomeni strukturne spremembe v možganskih regijah, ki so dovzетnejše za stres, na nevroprotektiven način. Nastale morfološke spremembe nato vplivajo na avtonomne in nevroendokrine funkcije ter imajo pomemben vpliv pri nadaljnjem stresnem odzivu

(7). Iz študij na živalskih modelih vemo, da k adaptivni plastičnosti prispevajo kemični mediatorji, med humoralnimi so pomembnejši glukokortikoidi; celični mediatorji za te spremembe pa so nevrotrofini – med njimi je najpomembnejši in najbolj raziskan nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (BDNF). Ta svoj učinek doseže prek različnih mehanizmov bodisi na morfološki kakor tudi na funkcijski ravni. Na morfološki ravni je najpomembnejša nevrogeneza v proliferativnih predelih hipokampusa (pa tudi v amigдали, centru za ugodje in drugje) in stimulacija preživetja obstoječih nevronov. Na funkcijski ravni pa BDNF uravnava razvejevanje nevronskih izrastkov – aksonov in dendritov – ter vzpostavljanje novih sinaps (16).

Pri bolnikih z depresijo, kot tudi na živalskih modelih, ugotavljamo atrofijo v predelih limbičnega sistema, hipokampusa, striatuma, kavdatnega jedra in soležnih predelov skorje – ventromedialne, orbitofrontalne in cingulatne skorje (17). V hipokampusu, medialni amigдали in medialnem PFC so kot odziv na stres opazili tudi krajšanje dendritov in izgubo sinaps, medtem ko so v bazolateralni amigдали in orbitofrontalni skorji opisali nasproten proces – daljšanje dendritov in tvorbo novih sinaps (18–20). Krajšanje dendritov in izguba sinaps negativno vplivata na funkcionalno aktivnost struktur, medtem ko ima daljšanje dendritov in tvorba novih sinaps nasproten učinek, torej povečano funkcijo. Hipokampus in PFC sta tudi ključnega pomena za spomin, pozornost in kontrolo impulzov, izguba funkcije teh struktur prispeva k pojavu kognitivnega upada pri depresiji in še dodatno zmanjša sposobnost učenja novih veščin, ki bi lahko bolniku omogočale učinkovitejše spopadanje z boleznijo (21). Nevroplastičnost tako nastopa kot ena izmed osrednjih patofizioloških sprememb pri depresiji, kar dokazuje odkritje značilnih morfoloških in funkcijskih sprememb v predelih možganov, ki so odgovorni za stresni odziv in čustvovanje.

Monoaminska signalizacija

Med funkcijskimi spremembami v delovanju možganov pri anksiozno-depresivnih stanjih so že dolgo znane spremembe v signalizaciji med nevroni znotraj plastičnih nevronskih mrež. V skladu z monoaminsko hipotezo naj bi pomembno vlogo v patogenezi depresije imela motnja v aktivnosti ene ali več signalnih poti z monoaminskim prenašalcem, torej serotonina, dopamina ali noradrenalina. Nevroni, katerih signalizacija temelji na sproščanju monoaminskih prenašalcev, tvorijo evolucijsko izjemno

dobro ohranjene strukture možganskega debla, od koder prek projekcij v limbični predel in skorjo vplivajo na delovanje celotnih možganov, zato ni presegljivo, da imajo tudi v razvoju možganov in uravnavanju kognitivnih procesov osrednjo vlogo.

Monoaminske signalne poti do neke mere podpirajo druga drugo pri ohranjanju homeostaze. Kar pa seveda tudi pomeni, da lahko hujša motnja v eni izmed njih zmoti delovanje ostalih.

Vemo na primer, da dopamin zavira izločanje noradrenalina iz locus ceruleusa, noradrenalin spodbuja izločanje dopamina v ventralni tegmentalni regiji, dopamin in noradrenalin pa spodbujata izločanje serotonina iz dorzalnega nucleusa raphe (21).

Aktivnost noradrenalinskih nevronov povezujemo predvsem s povečanjem pozornosti, budnosti in aktivnosti. Akutni stres stimulira noradrenergično aktivnost prek povišane sinteze in sekrecije CRH, ACTH in kortizola, ki se izloča hkrati z noradrenalinom iz nadledvične žleze, kar posledično dvigne simpatični tonus in sproščanje citokinov z vzajemnim učinkom na os HHN, kar ima dolgoročno nevrotoksične posledice.

S serotoninsko signalizacijo povezujemo številne funkcije. Za nas je pomembna vloga v uravnavanju razpoloženja. Tudi mutacije v genih, ki so vključeni v sistem serotoninske signalizacije, so povezane z večjim tveganjem za razvoj depresije, npr. polimorfizmi gena SLC6A4 za serotoninski prenašalec 5-HTTLPR, ki so povezani z moteno čustveno regulacijo in pojavom depresije.

Dopamin je prenašalec tako imenovane nagrajevalne poti, ki je v tesni povezavi z nevrovegetativno simptomatiko anhedonije in zmanjšano motivacijo pri depresiji. Primarne bolezni produkcije dopamina (npr. parkinsonova bolezen) tudi lahko povzročijo depresijo, bupropion in podobni antidepresivi pa učinkujejo ravno prek spodbujanja izločanja dopamina (21). Watt in Panskepp opisujeta, kako naj bi se pri posameznikih z veliko izpostavljenostjo stresu ali žalovanju ta dopaminska pot trajno oslabila, domnevno tudi prek posrednih sprememb v izločanju BDNF in nevroplastičnosti, kar bolnik doživlja kot anhedonijo in obup (22).

Epigenetika

Pomembno vlogo pri posredovanju vpliva okoljskih dejavnikov imajo epigenetske modifikacije, ki v primerjavi z neposrednim delovanjem okoljskega stresorja učinkujejo dolgotrajno (23). Pri tem imajo pomembno vlogo glukokortikoidi, katerih učinko-

vanje nadzoruje kompleksen preplet genomskih in negenomskih mehanizmov. Genomski mehanizmi predstavljajo neposredno delovanje kompleksa homodimera ali heterodimera in posledično regulacijo transkripcije genov. Negenomski mehanizmi predstavljajo aktivacijo znotrajceličnih signalnih poti, ki nastanejo kot posledica vezave glukokortikoidov na GR-receptorje. Po vezavi na pripadajoče receptorje se aktivira signalna pot ERK-MAPK, ki nato povzroči aktivacijo jedrne MSK1 in ELK1/p300. Slednje povzročijo epigenetske modifikacije genov, kromatinsko remodelacijo in vedenjsko adaptacijo (24, 25).

Značilnost epigenetskih modifikacij je, da ne spreminjajo zaporedja nukleotidov, temveč le strukturo in s tem prepisovalno aktivnost kromatina. Epigenetski mehanizmi preklapljajo med prepisno aktivno in neaktivno obliko gena prek kondenzacije kromatina; bolj kondenzirana struktura (heterokromatin) predstavlja prepisno neaktiven gen, medtem ko manj kondenzirana struktura (evkromatin) predstavlja prepisno aktiven gen. Vsaka celica tako skupaj z okoljskimi dejavniki, na katere je odzivna, tvori posebni epigenetski vzorec, tj. epigenom (26). V nadaljevanju se bomo osredotočili na metilacijo DNK.

Metilacija DNK pomeni dodajanje metilne skupine (-CH₃) na citozinski ostanek na odsekih vijačnice, ki so bogati s citozinom-fosfatom-gvaninom (CpG). Nastane 5-metilcitozin (5mC), ki predstavlja zelo stabilno epigenetsko modifikacijo in na prepisovanje genov deluje represivno, takrat rečemo, da je gen utišán (27), ali korelira z aktivnim prepisovanjem. Represivno delovanje izvaja na 2 načina: pri prvem načinu onemogoča vezavo transkripcijskih dejavnikov na vijačnico DNK, kar je predvsem pomembno, kadar gre za prisotnost metilacije v promotorski regiji gena, pri drugem pa privabi beljakovine, ki se vežejo na metilirane domene CpG in povzročijo deacetilacijo histonov ter kromatinsko kondenzacijo (26). Nasprotno je višja metilacija telesa gena povezana z večjo transkripcijsko aktivnostjo oziroma razprstostjo metiliranega odseka DNK (28).

Metilacijo DNK lahko opišemo v treh fazah: metilacija de novo, ohranjanje metilacije in demetilacija. Metilacijo de novo katalizira DNMT, pri sesalcih DNMT3A in DNMT3B. V proces ohranjanja metilacije DNK je vključen encim DNMT1. Proces, ki je nasproten metilaciji, pa je demetilacija DNK. Poteka lahko pasivno z izgubo metilne skupine med celično delitvijo ali aktivno z metilcitozin dioksigenazo (angl. ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenases; TET) (29). TET katalizira 5mC do hidroksimetilcitozina,

nato 5-formilcitozina in 5-karboksicitozina. 5-formilcitozin in 5-karboksicitozin sta nestabilna, zato ju DNK-glikozilaza izreže. Skozi proces popraviljanja z izrezovanjem baz (angl. base excision repair; BER) dobimo nemetiliran odsek DNK (30).

Prenos epigenetskih sprememb skozi življenje

Imamo mnogo dokazov o pojavu anksiozno-depresivne simptomatike pri odraslih, ki so bili v otroštvu izpostavljeni pomembnim stresnim ali travmatskim izkušnjam, na primer ob zlorabi (31, 32). Izpostavljenost okoljskemu stresu zgodaj v življenju dokazano vpliva na dovzetnost za pojav bolezni kasneje v odrasli dobi. Ta učinek posredujejo epigenetski mehanizmi (33). V živalskem modelu so mladiče podgan izpostavili manj skrbnim materam. Kasneje so pri istih podganah v odrasli dobi opazili hiperaktivacijo osi HHN in večjo nagnjenost k razvoju anksiozno-depresivne simptomatike. Manjša skrbnost mater je bila povezana s povečano metilacijo promotorja gena za nevrotrofično indukcijsko beljakovino NGFIA v hipokampusu. Metilacija v tem predelu zmanjša ekspresijo GR-receptorjev, kar povzroči okvaro mehanizma za uravnavanje koncentracije glukokortikoidov prek negativne povratne zanke. To se je kazalo kot povišana izhodiščna koncentracija glukokortikoidov (34).

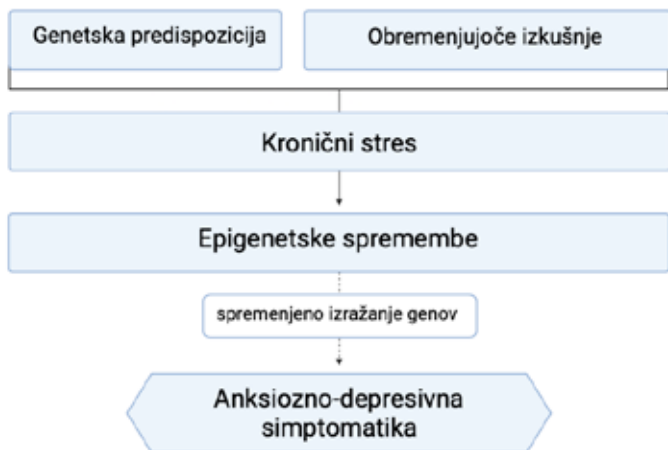
Študije na ljudeh in živalih so dokazale tudi vpliv stresnih dogodkov med intrauterinim razvojem na kasnejši pojav anksiozno-depresivne simptomatike (35). Prenatalni maternalni stres lahko negativno vpliva na potomce in vztraja celo v njihovi odrasli dobi (36). Stresor je lahko izpostavitve okoljskim onesnaževalcem, prehrabnim dejavnikom, psihosocialnemu stresu ipd. Obstaja vedno več dokazov, da epigenetske modifikacije, povzročene z izpostavljenostjo stresorju med intrauterinim razvojem, omogočajo stabilne spremembe epigenoma ploda in vztrajajo v odrasli dobi posameznika, ob čemer je bolj dovzet za anksiozno-depresivna stanja (37–39).

Transgeneracijski prenos epigenetskih sprememb

Transgeneracijski prenos predstavlja prenos prek vsaj dveh generacij; če gre le za prenos prek ene generacije – od staršev na potomca – potem govorimo o intergeneracijskem prenosu (40). Živalski modeli, ki so proučevali transgeneracijski učinek travmatskega stresa, so uporabljali različne paradigme – izpostavitve manj skrbnim materam, materinska separacija,

kondicioniranje strahu (41). Babb in sodelavci so uporabili model kroničnega stresa na miših, kjer so moške potomce (F1) izpostavili manj skrbnim materam (F0). F1 so nato parili z naivno populacijo, da je nastala generacija F2. Generacija F2 je kazala zmanjšano socialno vedenje med puberteto in odraslostjo. Vedenjske anomalije so spremljale tudi spremenjene koncentracije kortikosterona in oksitocina ter dodatno prolaktina pri potomkah (42).

Pri modelu transgeneracijskega prenosa ostaja vprašanje, ali gre pri procesu zgolj za prenos epigenetskih informacij ali obstaja možnost ponovne vzpostavitve podobnega epigenetskega vzorca zaradi izpostavitve istemu ali podobnemu okolju. Heard in Martienssen sta mnenja, da prisotnost transgeneracijskega epigenetskega prenosa pri rastlinah in nekaterih živalih ne pogojuje prisotnosti transgeneracijskega prenosa pri ljudeh ter da imamo za potrditev slednjega trenutno premalo informacij (43). Podobno je ugotavljal tudi B. Horsthemke, ki pri transgeneracijskem prenosu poudarja pomembnejšo vlogo komunikacije, imitacije in učenja pri adaptaciji človeške vrste (44).



Slika 1: Shematski prikaz različnih dejavnikov, vključenih v patofiziologijo anksiozno-depresivnih motenj

Vloga posameznih genov

V nadaljevanju predstavljamo še novejša dognanja iz raziskav na tem področju z vidika vloge nekaterih izbranih genov, ki sodelujejo v opisanih mehanizmi in pri katerih je bil prepoznan vpliv epigenetskih regulatornih mehanizmov ali prisotnost epigenetskih mutacij (predvsem metilacije DNK) v navezavi na patofiziološko ozadje in klinično sliko anksiozno-depresivnih stanj, povzeto po Park et al. (4).

Med izbranimi so najboljše raziskani geni: gen za

serotoninski transporter (SLC6A4), gen za katehol-o-metiltransferazo (angl. catechol-o-methyltransferase; COMT) in gen za nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (angl. brain-derived neurotrophic factor; BDNF).

BDNF

Gen za BDNF kodira istoimensko beljakovino iz družine nevrotrofinov, ki je osrednji mediator nevroplastičnosti v možganskem tkivu. Pri zdravih osebah je BDNF aktiven predvsem v možganskih predelih, ki so pomembni za učenje, spomin in višje kognitivne funkcije, kjer promovira razmnoževanje, preživetje, rast in diferenciacijo nevronov samih, nevronskih izrastkov in sinaps. Zmanjšana raven BDNF je povezana z atrofijo nevronov ter celično smrtjo. Pri študijah na žrtvah samomora in živalskih modelih z depresivno simptomatiko so opazili zmanjšano raven BDNF v možganih v povezavi z zmanjšano prostornino hipokampusa (45). Mnoge študije so ugotovile znižano koncentracijo serumskega BDNF, ki korelira z zmanjšano prostornino hipokampusa in PFC (46, 47). Ta korelacija nakazuje na vključenost BDNF v patogenezo anksiozno-depresivnih motenj kot mediatorja nevroplastičnosti pri stresnih motnjah (27). Hkrati je bila v raziskavah ugotovljena tudi korelacija višje stopnje metilacije gena BDNF z nižjo aktivnostjo beljakovine, z zmanjšanim volumnom hipokampusa, višjo obolevnostjo za depresijo in večjo izraženo depresivnih simptomov. Metilacije nekaterih predelov znotraj gena so imele večji vpliv na klinično sliko, predvsem na promotorski regiji prvega eksona. V raziskavi na bolnikih z depresijo so odkrili pomembno zmanjšane vrednosti metilacije tega gena med bolniki s hujšo obliko depresije v primerjavi z blago, tako v predelu CpG-otočkov promotorske regije kakor tudi v telesu gena, kar je v nasprotju s tem, kar bi pričakovali, in bi lahko namigovalo na sodelovanje dodatnih kompenzatornih mehanizmov (4). V raziskavi o vplivu dolgotrajnega stresa, povzročene s socialno zavrnitvijo (chronic social defeat stress), na miših so dokazali zmanjšano izražanje BDNF v hipokampusu ter povečano aktivnost v centru za ugodje, kar bi lahko za posameznika pomenilo hkrati večjo dovzetnost za razvoj anksiozno-depresivnega stanja in tudi sindroma odvisnosti. V študiji na otrocih so dokazali povečano metilacijo na tem genu v povezavi s prisotnostjo zlorabe v širšem pomenu, torej spolne, telesne ali čustvene zlorabe, nasilja, zanemarjanja in nasploh neugodnih zgodnjih življenjskih okoliščin. Raziskava o vplivu stresa v službi

je pokazala zmanjšano splošno metilacijo gena pri osebah z več stresa, vendar brez razlik v metilaciji promotorske regije. Našteto dokazuje tudi vpliv stresa na delovanje te beljakovine prek epigenetskih modifikacij. Na serumsko koncentracijo BDNF ima vpliv tudi antidepresivno zdravljenje. Sen in sodelavci so opazili povišanje serumske koncentracije BDNF in zmanjšanje depresivnih simptomov ob dolgotrajnem antidepresivnem zdravljenju. Normalizacija serumske koncentracije BDNF tako predstavlja enega od terapevtskih učinkov antidepresivov pri zdravljenju depresije (48). Povečana metilacija gena za BDNF, domnevno pod vplivom dolgotrajnega stresa, zmanjša dostopnost BDNF v možganih, kar je povezano z atrofijo hipokampusa in PFC ter ima pomembno vlogo v patogenezi anksiozno-depresivnih stanj.

COMT

COMT kodira katehol-o-metiltransferazo – encim, ki je odgovoren za razgradnjo kateholaminov dopamina, adrenalina in noradrenalina v sinaptični špranji. Njegova aktivnost vpliva predvsem na procese v PFC, kjer so prenašalci za ponovni privzem dopamina v celico manj izraženi, zato ima tu razgradnja dopamina toliko večji pomen za odstranjevanje prenašalca iz sinaptične špranje (49). Beljakovina COMT obstaja v 2 izooblikah: vezana na membrano (angl. membrane-bound COMT; MB-COMT) in topna (angl. soluble COMT; S-COMT). MB-COMT je dominantna oblika, vpletena v razgradnjo dopamina. Izraža funkcijski polimorfizem Val158Met, kjer Val-kodirajoči alel povzroča 3x večjo aktivnost encima kot Met-kodirajoči alel (50). Hiperaktivnost COMT je povezana s povečano razgradnjo dopamina, kar se kaže v zmanjšanih kognitivnih sposobnostih, kot so koncentracija, motivacija in pozornost. Sklepali bi lahko, da bi se ob pojavu funkcijskega polimorfizma za Val-kodirajoči alel pogosteje pojavljali depresivni simptomi, vendar neposredna povezanost med depresivnimi simptomi in funkcijskim polimorfizmom gena za Val-kodirajoči alel do sedaj še ni bila dokazana (17). Variabilnost študij na tem področju kaže na to, da so v patologijo vpleteni še drugi mehanizmi, ki vplivajo na funkcijo tega encima. Naslednja raven modifikacij, ki vplivajo na izražanje genov, in s tem funkcijsko aktivnost, so epigenetske spremembe. Na in sodelavci so prvi proučili vpliv metilacije gena za COMT v PFC pri depresiji. Dokazali so hipometiliranost gena za COMT pri posameznikih z depresijo v primerjavi s kontrolami. Sklepali so, da bi depresivno simpto-

matiko, ki je povezana s pomanjkanjem dopamina in noradrenalina, lahko razložili s hipometiliranostjo gena za COMT (49). Hipometiliranost gena omogoča povečano prepisovanje, s čimer se poveča aktivnost encima. V primeru COMT bi povečana aktivnost encima povzročila večjo razgradnjo dopamina in noradrenalina, s čimer bi se njuna količina v sinaptični špranji zmanjšala. Zmanjšana količina dopamina in noradrenalina pa je glede na monoaminsko hipotezo razlog za pojav anksioznih in depresivnih simptomov.

SLC6A4

SLC6A4 kodira serotoninski transporter (SERT ali 5-HTT), ki je odgovoren za ponovni privzem serotonina iz sinaptične špranje v celico. Polimorfizem 5-HTTLPR v promotorski regiji gena SLC6A4 za serotoninski prenašalec je povezan z moteno čustveno regulacijo in pojavom depresije (21). Prav tako obstaja že veliko študij, ki povezujejo metilacijo gena za SLC6A4 s pojavom depresije in specifičnimi okoljskimi stresorji. Povišana metilacija tega gena, v povezavi s slabšo klinično sliko, je bila prisotna pri posameznikih, ki so bili izpostavljeni stresnim dejavnikom v zgodnjem življenjskem obdobju (27). Povečana metilacija je bila tudi povezana z volumnom hipokampusa, poleg spola in višje starosti (4). Metilacija tega gena se tako ponuja kot potencialni biomarker za stres v otroštvu in nekatere podskupine depresivne motnje. Zabeleženi so tudi različni odzivi posameznih genskih polimorfizmov na interakcije med stresorji okolja, metilacijo in posledicami le-te za tveganje obolenosti kasneje v življenju, pri katerih bi lahko razlika v stopnji metilacije SLC6A4 obrazložila odstopanja pričakovanega vpliva polimorfizmov SLC6A4 na klinično sliko pod enako stresnimi življenjskimi pogoji (51). Študija na pacientih s sindromom izgorelosti je razkrila, da so imeli pacienti z več obremenitvami v obdobju tik pred nastopom bolezni nižano stopnjo metilacije. Povečana metilacija proksimalne promotorske regije je bila pri posameznikih z nižjim ekonomskim statusom v puberteti (in torej predvidoma večjo stopnjo stresa) povezana z višjo reaktivnostjo amigdale na nevarnost (4).

Druge študije povezujejo visoko stopnjo metilacije tega gena z zmanjšanim stresnim odzivom in povišano odpornostjo na stresorje. V tej luči bi lahko hipermetilacija tega gena zgodaj v razvoju pomenila ugodno adaptacijo z zaščitno funkcijo za zdravje (51). Znan je mehanizem desenzitizacije in zniževanja ravni izražanja serotoninskih receptorjev pod vplivom povi-

šane koncentracije serotonina v sinaptični špranji pri terapiji s serotoninskimi antidepresivi (SSRI). Pri pacientih, zdravljenih s SSRI, so dokazali tudi vpliv na povečano metilacijo določenih CpG-otočkov, kar odpira možnost za raziskovanje še nepoznatih mehanizmov učinkovanja SSRI (40). Zaradi neskladij v izsledkih sumimo, da v različnih življenjskih obdobjih in pod vplivom specifičnih stresorjev prihaja do metilacije različnih regij gena, morda celo specifičnih CpG-otočkov. Spremembe v stopnji metilacije tega gena pod vplivom stresa skozi življenje in posledični vpliv na pojavnost bolezni tako ostajajo delno nepojasneni.

Oligodendrocitni geni

Oligodendrocitni geni LINGO3, POU3F1 in ITGB1 so pomembni za rast in funkcijo oligodendrocitov v interakciji z aksoni nevronov, s katerimi so v stiku. Oligodendrociti so odgovorni za mielinizacijo aksonov v centralnem živčevju, ki jih zaradi sodelovanja pri istih celičnih procesih in sorodnosti v epigenetski modifikaciji lahko obravnavamo skupaj (4). Zanimiva je predvsem študija na vzorcih možganovine anteriorne cingulate skorje pri treh skupinah subjektov – zdravih kontrolah, žrtvah samomora brez izkušnje zlorabe v otroštvu (mišljeno v širšem pomenu telesne ali čustvene zlorabe in zanemarjanja) in žrtvah samomora, ki so utrpeli zlorabo v otroštvu. V njej so dokazali, da je bila zgolj pri zadnji skupini, v povezavi s slabšo mielinizacijo možganovine, prisotna diferencialna metilacija posameznih regij genov iz te skupine. Posamezni CpG-otočki genov bolnikov iz zadnje skupine so kazali statistično pomembno povečano ali zmanjšano metiliranost specifičnih regij teh genov v primerjavi z ostalima dvema skupinama. Lahko bi torej sklepali, da je diferencialna metilacija pod vplivom stresa v obdobju rasti in razvoja možganov, prek epigenetskih modifikacij, povezana z motnjo mielinizacije kortikalnih nevronov v ACC, kar predstavlja predispozicijo za duševno bolezen kasneje v življenju (4).

SKA2

SKA2 kodira komponento beljakovinskega kompleksa (angl. spindle and kinetochore-associated protein complex; SKA2), ki je vključen v regulacijo segregacije kromosomov med celično delitvijo. O povezanosti metilacije SKA2, stresa in depresije same so raziskave ponudile mešane rezultate. Povišana raven metilacije tega gena močno korelira z nekaterimi vidiki subjektivnega doživljanja depresije, natančneje s trenutno stopnjo suicidalnih ideacij in

suicidalnim vedenjem. Višja raven metilacije SKA2 je tudi posredno povezana s stopnjo stanjšanja možganske skorje v čelnem režnju in hujšo simptomatiko pri bolnikih s posttravmatsko stresno motnjo (PTSM). Na podlagi zbranih, sicer še skromnih dokazov, se stopnja metilacije SKA2 ponuja kot potencialni biomarker za določene klinične značilnosti motenj razpoloženja (suicidalnost in PTSM), čeprav najverjetneje nima neposredne vloge v sami etiologiji in patogenezi bolezni (4).

NR3C1

NR3C1 kodira GR-glukokortikoidni receptor, ki je kot vezavno mesto za kortizol in druge glukokortikoidne hormone ključni člen v regulaciji osi HHN stresnega odziva. Prisotnost zlorabe v otroštvu močno negativno korelira z izražanjem NR3C1. Spremembe metilacije celotnega gena in specifičnih CpG-otočkov v številnih raziskavah močno korelirajo s prisotnostjo anksiozno-depresivne simptomatike, stopnjo izraženosti simptomov ter s tipom (spolna zloraba, telesna zloraba, telesno zanemarjanje, čustvena zloraba in čustveno zanemarjanje) in resnostjo zlorabe v otroštvu. Kljub temu so si rezultati nasprotujoči si glede smeri sprememb v metilaciji, ki je bila ponekod povečana, ponekod pa zmanjšana (4).

FKBP5

FKBP5 kodira FK506 vezavno beljakovino iz družine imunofilinov, ki sodelujejo pri imunoregulaciji in pravilnem zvijanju ter premeščanju beljakovin znotraj celice. Nastopa tudi kot podenota v regulatornem beljakovinskem kompleksu glukokortikoidnega receptorja, ki spreminja njegovo odzivnost na kortizol in tako posredno sodeluje v regulaciji stresnega odziva. Spremembe v metilaciji so pomembno korelirale s prisotnostjo stresnih dogodkov v otroštvu, večja metiliranost v odraslosti pa je korelirala z nižjo izraženoostjo depresivnih simptomov. Obseg in vzročno povezanost med metilacijo tega gena, stresom in nastopom depresije je še potrebno natančneje raziskati.

OXTR

OXTR kodira receptor za hormon oksitocin, ki se sintetizira v hipotalamusu in se v krvni obtok sprošča iz posteriorne hipofize. Njegova primarna vloga je facilitacija socialnih interakcij in socialnega navezovanja. Metilacija petih specifičnih CpG-otočkov je v povezavi z zlorabo v otroštvu pozitivni napovedni dejavnik pojava depresije.

Zaključek

Novi uvidi v preplet etioloških in patofizioloških dejavnikov anksiozno-depresivnih stanj človekovo duševnost umeščajo v bogat kontekst širšega okolja in notranjih dogajanj. Predstavljajo nadaljevanje mišljenjske tradicije o prepletu človekovega makrokozmosa (bogovih nad oblaki, družbena ureditev, medosebni odnosi) in mikrokozmosa (lastni duši, telesu, mišljenju). So zadnji korak tudi na poti širšega kulturnozgodovinskega (civilizacijskega) podviga za osmišljanje samega človekovega obstoja, doživljanja svoje eksistence in izziva, ki ga predstavlja trpljenje, ki nas žene k iskanju rešitev.

To je delo, ki ga sodobna znanost in medicina ter v prvi vrsti psihiatrija nadaljujejo skozi raziskovanje vloge, ki jo imajo psihosocialni dejavniki v človekovem vsakdanu in osebni zgodovini, ter notranjih biokemijskih dogajanj, ki jih narekuje dednost. Epi-genetski dejavniki modulirajo izražanje posameznikovega genetskega materiala v interakciji z okoljem in so zato pomemben ključ za uspešnejšo obravnavo anksiozno-depresivnih stanj.

Viri

1. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(1):109–14.
2. Sullivan PF, Daly MJ, Ripke S, Lewis CM, Lin DY, Wray NR, et al. A mega-Analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2013;18(4):497–511.
3. Zannas AS, West AE. Epigenetics and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience*. 2014;264:157–70.
4. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2019;102:139–52.
5. Sapolsky RM. Stress and the brain: Individual variability and the inverted-U. *Nature Neuroscience*. 2015;18(10):1344–6.
6. Menke A. Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Front Psychiatry*. 2019 Feb 28;10:101.
7. McEwen BS, Akil H. Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. *Journal of Neuroscience*. 2020;40(1):12–21.
8. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(6):463–75.
9. Young EA, Abelson J, Lightman SL. Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2004;25:69–76.
10. Kitchener P, di Blasi F, Borrelli E, Piazza PV. Differences between brain structures in nuclear translocation and DNA binding of the glucocorticoid receptor during stress and the circadian cycle. *European Journal of Neuroscience* 2004;19(7):1837–46.
11. Miklós IH, Kovács KJ. GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy. *Neuroscience*. 2002;113(3):581–92.
12. Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, Burke S, Wallace M, Schatzberg AF. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *Journal of Psychiatric Research*. 2000;34(6):383–92.
13. McEwen BS. Redefining neuroendocrinology: Epigenetics of brain-body communication over the life course. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018;49:8–30.
14. Rusconi F, Battaglioli E. Acute stress-induced epigenetic modulations and their potential protective role toward depression. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11:1–8.
15. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011;134:1591–609.
16. Levy MJF, Boule F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*. 2018;235:2195–220.
17. Antypa N, Drago A, Serretti A. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Pergamon; 2013;37:1597–610.
18. McEwen BS. The Brain on Stress: Toward an Integrative Approach to Brain, Body, and Behavior. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*. 2013;8(6):673–5.
19. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*; 2010;35:192–216.
20. Lau T, Bigio B, Zelli D, McEwen BS, Nasca C. Stress-induced structural plasticity of medial amygdala stellate neurons and rapid prevention by a candidate antidepressant. *Molecular Psychiatry*. 2017;22(2):227–34.
21. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017;27:101–11.

22. Watt DF, Panksepp J. Depression: An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic, and Neural Network Perspectives. *Neuropsychanalysis*. 2009;11(1):7–51.
23. Higuchi F, Uchida S, Yamagata H, Otsuki K, Hobara T, Abe N, et al. State-dependent changes in the expression of DNA methyltransferases in mood disorder patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45(10):1295–300.
24. Saunderson EA, Spiers H, Mifsud KR, Gutierrez-Mecinas M, Trollope AF, Shaikh A, et al. Stress-induced gene expression and behavior are controlled by DNA methylation and methyl donor availability in the dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(17):4830–5.
25. Gutiérrez-Mecinas M, Trollope AF, Collins A, Morfett H, Hesketh SA, Kersanté F, et al. Long-lasting behavioral responses to stress involve a direct interaction of glucocorticoid receptors with ERK1/2-MSK1-Elk-1 signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(33):13806–11.
26. Stankiewicz AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Research Bulletin*. 2013;98:76–92.
27. Chmielewska N, Szyndler J, Maciejak P, Płażnik A. Epigenetic mechanisms of stress and depression. *Psychiatria Polska*. 2019;53(6):1413–28.
28. Talarowska M. Epigenetic Mechanisms in the Neurodevelopmental Theory of Depression. *Depress Res Treat*. 2020 Apr 24;2020:6357873.
29. Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20:590–607.
30. Bhutani N, Burns DM, Blau HM. DNA demethylation dynamics. *Cell*. 2011;146(6):866–72.
31. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*. 2011;214:17–31.
32. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;68(4):314–9.
33. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*. 2007;8:253–62.
34. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*. 2004;7(8):847–54.
35. Cao-Lei L, Laplante DP, King S. Prenatal Maternal Stress and Epigenetics: Review of the Human Research. *Current Molecular Biology Reports*. 2016;2(1):16–25.
36. Beydoun H, Saftlas AF. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: A review of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22:438–66.
37. Szyf M. DNA methylation, behavior and early life adversity. *J Genet Genomics*; 2013;40:331–8.
38. Billack B, Serio R, Silva I, Kinsley CH. Epigenetic changes brought about by perinatal stressors: A brief review of the literature. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2012;66(3):221–31.
39. King S, Dancause K, Turcotte-Tremblay AM, Veru F, Laplante DP. Using natural disasters to study the effects of prenatal maternal stress on child health and development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2012 Dec;96(4):273–88.
40. Jawaid A, Roszkowski M, Mansuy IM. Transgenerational Epigenetics of Traumatic Stress. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;158:273–298.
41. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*; 2009;10:434–45.
42. Babb JA, Carini LM, Spears SL, Nephew BC. Transgenerational effects of social stress on social behavior, corticosterone, oxytocin, and prolactin in rats. *Hormones and Behavior*. 2014;65(4):386–93.
43. Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):95–109.

44. Horsthemke, B. A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nat Commun* 9, 2973 (2018).
 45. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*. 2005;57(9):1068–72.
 46. Bouckaert F, Dols A, Emsell L, de Winter FL, Vansteelandt K, Claes L, et al. Relationship between Hippocampal Volume, Serum BDNF, and depression severity following electroconvulsive therapy in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(11):2741–8.
 47. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;14 Suppl 5:S503-10.
 48. Boulle F, van den Hove DLA, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, van Os J, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: Implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. 2012;17:584–96.
 49. Na KS, Won E, Kang J, Kim A, Choi S, Tae WS, et al. Differential effect of COMT gene methylation on the prefrontal connectivity in subjects with depression versus healthy subjects. *Neuropharmacology*. 2018;137:59–70.
 50. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone S v., Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Human molecular genetics*. 2006;15(21):3132–45.
 51. Provenzi L, Giorda R, Beri S, Montirosso R. SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016;71:7–20.
-

Nefarmakološki pristop k zdravljenju nespečnosti

Saša Kocijančič Azzaoui¹

Leja Dolenc Grošelj²

¹Splošna bolnišnica Novo mesto

²Inštitut za klinično nevrofiziologijo, UKC-Lj

Korespondenca:

Saša Kocijančič Azzaoui, dr.med.

e-naslov: kocijancic.sasa@gmail.com

Povzetek

Nespečnost je zelo pogost pojav, tako neodvisno kot v povezavi z drugimi boleznimi. Trenutno zdravljenje poteka predvsem z zdravili, saj je za glavni nefarmakološki pristop z vedenjsko-kognitivno terapijo potrebno veliko usposobljenega kadra, ki ni hitro in enostavno dostopen. Zaradi tega so se pojavile skrajšane in digitalizirane nefarmakološke obravnave, ki le delno dosežejo želeni učinek. Nespečnost je lahko tudi simptom cirkadianih motenj spanja, kjer je poudarek na zdravljenju cirkadiane motnje in ne le nespečnosti. Nove možnosti zdravljenja, kot je neinvazivna možganska stimulacija, so omejene, vendar s pomočjo raziskav ugotavljajo povezavo med meritvami s funkcionalnimi metodami ter klinično sliko, kar odpira nove možnosti zdravljenja pogoste težave, kot je nespečnost.

Uvod

V splošni populaciji ima težave s spanjem približno 30 % ljudi. Od tega jih le 10 % izpolnjuje kriterije za nespečnost, ki so opredeljene v Mednarodni klasifikaciji motenj spanja (International classification of sleep disorders (ICSD-3)). Nespečnost prepoznamo po težavah pri uspavanju, težavah pri vzdrževanju spanja in številnih nočnih prebujanjih ter prezgodnjemu jutranjemu prebujanju (ob odsotnosti zunanjih dražljajev), vse našteje težave imajo pomemben vpliv tudi na dnevno funkcioniranje. Te težave morajo biti prisotne vsaj trikrat na teden in trajati vsaj en mesec. Če trajajo težave do tri mesece, govorimo o akutni nespečnosti, če pa vztrajajo več kot tri mesece, govorimo o kronični nespečnosti. (1, 2) Akutna nespečnost se pogosteje pojavlja, vendar ne potrebuje vedno zdravljenja. (3) Kriteriji za kronično nespečnost so natančneje opredeljeni, ker jo je potrebno zdraviti. Diagnostični kriteriji so opredeljeni v tabeli 1, kjer morata biti za postavitev diagnoze izpolnjena pogoja A in B, s pridruženno časovno opredelitvijo. Če kriteriji niso izpolnjeni, je nespečnost samo simptom in ne moremo govoriti o sindromu nespečnosti. (4)

A. Pacient ali svojci/starši poročajo o naslednjih simptomih:

1. Težave pri uspavanju
2. Težave pri vzdrževanju spanja
3. Prezgodnje prebujanje (kot želeno)
4. Upiranje odhodu v posteljo ob primernem času
5. Težave pri spanju brez starša ali svojca

B. Pacient ali svojci/starši poročajo o naslednjih simptomih v povezavi s težavami pri spanju:

1. Utrujenost/slabost
2. Težave pri vzdrževanju pozornosti, koncentracije ali težave s spominom
3. Težave v socialnem, družinskem, poklicnem ali akademskem življenju
4. Motnje razpoloženja ali razdražljivost
5. Dnevna zaspanost
6. Vedenjske težave (hiperaktivnost, impulzivnost, agresivnost)
7. Zmanjšana motivacija, energija ali iniciativa
8. Nagnjenost k napakam/nesrečam
9. Skrbi glede spanja ali nezadovoljstvo s spanjem

C. Nočne ali dnevne pritožbe se ne da razložiti samo s pomanjkanjem priložnosti (dovolj časa je za spanje) ali okoliščinami (varno in udobno okolje, tiho in temno) spanja

D. Motnja spanja in pridruženi dnevni simptomi se pojavijo vsaj 3x na teden.

E. Motnja spanja in pridruženi simptomi so prisotni vsaj 3 mesece.

F. Težave s spanjem/budnosti se ne da bolje pojasniti z drugimi motnjami spanja.

Komorbidna stanja

Diagnozi nespečnosti so lahko pridružene tudi komorbidne duševne ali somatske motnje, naštetje v tabeli 2, ki jih je potrebno zdraviti, neodvisno od nespečnosti. (5) Psihiatrične motnje imajo kompleksno povezavo z nespečnostjo, kjer je nespečnost lahko napovedni dejavnik za pojav depresije, anksioznosti ali zlorabe alkohola in drog. Nespečnost je lahko samo pridružen simptom ali pa dejavnik tveganja za poslabšanje osnovne bolezni. Depresija se izboljša veliko hitreje, ko se zdravi istočasno tako motnjo razpoloženja kot tudi nespečnost in pride do hitrejšega in hkratnega izboljšanja obeh težav. (7) Randomizirane študije so potrdile, da je s hkratnim zdravljenjem z vedenjsko-kognitivno terapijo in antidepresivi bilo doseženo hitro in učinkovito olajšanje simptomov. Sicer sprva niso kazale razlike v remisiji depresije, vendar se je po 6-tedenskem zamiku ob izboljšanju nespečnosti izboljšala tudi simptomatika depresije. (8) Podobno so primerjali zdravljenje z antidepresivom v kombinaciji z vedenjsko-kognitivno terapijo in antidepresivom v kombinaciji s higieno spanja, kjer so ugotavljali izboljšanje spanca v skupini z vedenjsko-kognitivno terapijo in poslabšanje nespečnosti v skupini s spalno higieno. Simptomi depresije so se v obeh skupinah izboljšali brez statistično pomembne razlike med skupinama. (9)

Psihiatrične komorb.	Nevrološke komorb.	Medicinske komorb.	Zloraba PAS
• Depresivna motnja • Bipolarna motnja • Generalizirana anksiozna motnja • Panična motnja • Posttravmatska stresna motnja • Shizofrenija	• Nevrodegenerativne bolezni • Fatalna familialna insomnia • Cerebrovaskularne bolezni • Multipla skleroza • Travmatska poškodba glave • Sindrom nemirnih nog	• Kronična obstruktivna pljučna bolezen • Sladkorna bolezen • Kronična ledvična bolezen • HIV (humani imunodeficientni virus) • Maligno obolenje • Revmatične bolezni • Bolezni ščitnice • Kronična bolečina • Spalna apnea	• Alkohol • Nikotin • Kofein • Marihuana • Opioidi • Moderne droge • Kokain • Metamfetamini

Tabela 2: Komorbidnosti pri nespečnosti (5)

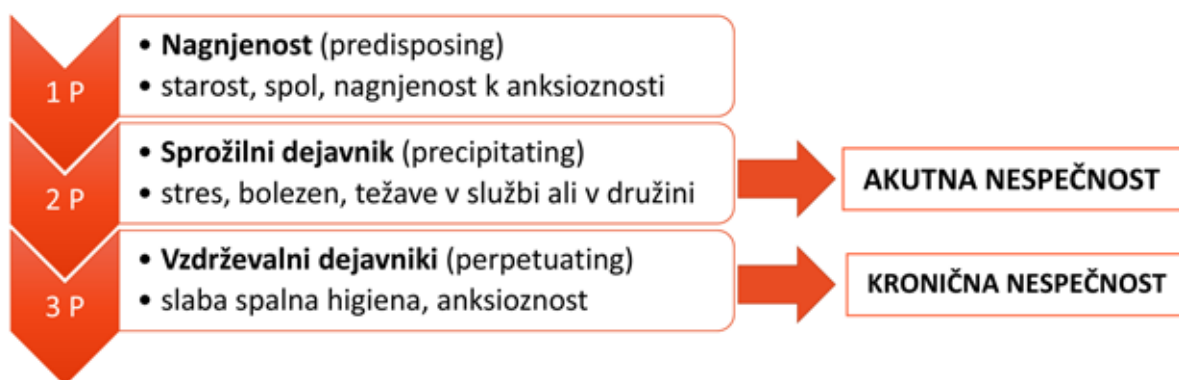
Dejavniki tveganja

Poleg bolezenskih stanj je potrebno preveriti še druge dejavnike, ki lahko pripomorejo tako k pojavu kot tudi vzdrževanju nespečnosti. Spol je pomemben dejavnik, saj se nespečnost pojavi v razmerju 2:1, v prid ženskam. Ne samo da je pri ženskah nespečnost prisotna pogostejše, ženske so še posebej občutljive pre- in postmenopavzalno in v visoki nosečnosti. Upoštevati moramo tudi zdravila, ki jih oseba prejema. Za zdravljenje nespečnosti uporabljamo sedative in hipnotike, vendar ti predvsem izboljšajo uspanje, lahko pa porušijo arhitekturo spanja. Pogosti povzročitelji nespečnosti so tudi antihipertenzivi, anhistaminiki, korikosteroidi, antiepileptiki, beta agonisti, anabolični steroidi in bronhodilatatorna terapija. Zdravila za psihiatrične motnje tudi lahko povzročajo motnje spanja, kot recimo selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), mono-

aminooksidazni inhibitorji (MAOI), in tri- ali tetraciklični antidepresivi (TCA). (6)

Spielmann je predlagal model 3, 'P'-jev; nagnjenost (predisposing), sprožilni dejavniki (precipitating) in vzdrževalni dejavniki (perpetuating) nespečnosti. Nagnjenost k nespečnosti je sestavljena iz genetskih, fizioloških in psiholoških dejavnikov, ki vključujejo ženski spol, anksioznost in povišan fiziološki odziv na stres. Sprožilni dejavniki za pojav akutne nespečnosti so stresni dogodki, akutna bolezen, družinski stresorji, težave na delovnem mestu in spremembe v okolju. Vzdrževalni dejavniki, ki vzdržujejo in poslabšajo že obstoječe simptome nespečnosti, so lahko tesnoba ob uspanju, strah pred posledicami nespečnosti, dnevno dremanje in preživetje več časa v postelji. Ta model integrira tudi življenjski slog posameznika, pripomore pri prepoznavanju težav in s tem tarč zdravljenja. (6, 7)

Spielmanov model nespečnosti '3P'



Diagnosticiranje

Nespečnost diagnosticiramo predvsem z natančno anamnezo, tako psihiatrično, psihološko kot tudi somatsko. Veliko pacientov skriva psihiatrične motnje za težavami z nespečnostjo, tako da je treba aktivno vprašati po njih. Izpraševanje se prilagodi klinični sliki posameznika in ob tem aktivno odkriva prej naštetе dejavnike tveganja. Tudi če se dokaže somatski vzrok za nastanek nespečnosti, nekateri pacienti razvijejo psihofiziološko zanko nespečnosti, povezane z ruminacijo, skrbmi glede spanja in povečano tesnobo. Pomembno je poizvedeti tudi o samozdravljenju težav s spanjem z alkoholom in drugimi drogami, kar ohranja težave z nespečnostjo. Pri predpisanih zdravilih je dobro povprašati za točni odmerek, rednost jemanja in čas jemanja zdravila. Ameriška akademija za spalno medicino (AASM) predlaga, da se temeljito povpraša po anamnezi spanja ter da pacient piše dnevnik spanja za 1-2 tedna. Heteroanamnestično naj bi se govorilo s svojcem, ki spi v isti sobi. Svetuje se uporabo vprašalnikov, kot je Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQ), s katerimi se ocenjuje subjektivno kvaliteto spanja, vendar ni namenjen diagnozi nespečnosti. Insomnia Severity Index (ISI) ocenjuje resnost nespečnosti ter je namenjen presejanju pacientov z nespečnostjo. V primeru da je indicirano, se lahko opravi tudi polisomnografija. Raziskave so pokazale, da imajo pacienti z nespečnostjo pri polisomnografiji pomembno zmanjšan skupni čas spanja, latenco v času uspanja, povečano število nočnih prebujanj in časa ponoči, ki ga je pacient preživel buden. (10) Pri pacientih z nespečnostjo je zmanjšan delež spanja počasnih valov (slow wave sleep - SWS) in spanja hitrih gibov zrkla (rapid eye movement - REM). Vendar polisomnografija ne korelira s subjektivnim doživljanjem osebe in njenih težav, ampak je koristna pri diagnosticiranju komorbidnih stanj (npr. sindrom nemirnih nog, periodični gibi udov med spa-

njem, motnje dihanja v spanju), ki jih je potrebno objektivno dokazati. (6, 7)

NEFARMAKOLOŠKI PRISTOPI

Vedenjsko-kognitivna terapija nespečnosti (CBTI - Cognitive behavioural therapy for insomnia) je glede na študije najbolj prilagojeno in učinkovito nefarmakološko zdravljenje. Intervencija CBTI je priporočena kot prvi pristop pri zdravljenju kronične nespečnosti. (5, 7, 15) Dolgoročno gledano, ima CBTI sama po sebi boljše rezultate kot zdravljenje s psihotropnimi zdravili. (11) Nefarmakološke intervencije imajo med 70 do 80 % pozitiven vpliv na nespečnost. (12) CBTI je sestavljena iz izobraževanja o spanju in spalne higiene, relaksacijske terapije, nadzora dražljaja, restrikcije spanja in kognitivne terapije. (7)

Spalna higiena (sleep hygiene education - SHE) je vedno prva izbira pri pogovoru o nespečnosti in ugotavlja navade posameznika in dejavnike okolja, ki vplivajo na spanje. Vključuje izobraževanje o spanju in spalno higieno. Priporočila za dobro spalno higieno so napisana v Tabeli 3. SHE je nujni del terapije, vendar se je ne uporablja kot samostojna intervencija, čeprav je sama po sebi bolj učinkovita kot placebo. (5, 7, 12, 15) Telesno aktivnost so preučevali tudi kot samostojno intervencijo. Po jutranji telovadbi so navajali izboljšano kvaliteto spanja, vendar je bil odziv med pričetkom redne telovadbe in opaženim učinkom na spanje zakašnjen približno 16 tednov. (6, 13) SHE vključuje tudi novejšo problematiko, npr. da je potrebno omejiti količino gledanja v zaslon elektronskih naprav (telefon, računalnik ...) pred spanjem, ker te naprave lahko oddajajo specifično kratkovalovno modro svetlobo, ki vpliva na naravno sekrecijo melatonina in s tem vpliva na spanje. Bolj kot odrasli so temu podvrženi otroci in mladostniki, pri katerih so ugotavljali do dvakrat večjo supresijo melatonina ob izpostavitvi takšni svetlobi. (14)

1. Spalnica naj bo udobna, tiha in mirna.
2. V spalnici naj bo prijetna sobna temperatura ponoči.
3. Izogiba naj se alkoholu zvečer, saj lahko ponoči povzroča mikroadtegnitve.
4. Izogiba naj se pitju kofeina po kosilu.
5. Izogiba naj se nikotinu, saj povzroča motnje spanja.
6. Zmanjša naj se vnos tekočine 2-3 ure pred spanjem, da ni potrebno hoditi na stranišče ponoči.
7. Ura naj bo zunaj dosega, zato da se izogne frustracijam ponoči, ko se jo pogleda.
8. Ne sme se iti spat lačen, hrana zvečer naj ne bo težka ali mastna, redni obroki.
9. Naj se ne POSKUŠA zaspiti.
10. Uporablja naj se posteljo samo za spanje in spolne odnose in ne branje, pitje, kajenje ali gledanje televizije.
11. Spat naj se gre samo ob občutku zaspanosti.
12. Če ne se zaspí po 10-15 minutah, se vstane in zapusti spalnico. Vrne se samo ob občutku zaspanosti.
13. Če se ne da 10 minut za tem zaspiti, naj se ponovi prejšnjo točko.
14. Vsak dan naj se vstane ob isti uri, da se nastavi 'biološko uro', ne glede na vikende.
15. Izogiba naj se dremanju čez dan.
16. Spi naj se samo toliko, kot se potrebuje za občutek naspanosti naslednji dan.
17. Redna vaja relaksacijskih tehnik čez dan pripomore k uporabi ponoči.
18. Ne nosite svojih težav v posteljo!

Tabela 3: Priporočila za spalno higieno (16)

Relaksacijska terapija je običajno pridružena vedenjsko-kognitivni terapiji in jo dopolnjuje tako, da zmanjša fiziološko vzburjenje oziroma napetost in tesnobo, ki povzroča nespečnost. Tesnobo se objektivizira lahko s srčno frekvenco, povišano metabolično ravnijo, povišano telesno temperaturo in napetostjo v mišicah. Relaksacijska terapija vključuje hipnozo, meditacijo, jogo, progresivno mišično relaksacijo, dihanje z diafragmo, skeniranje telesa (body scanning), avtogeni trening, čuječnost, terapijo s povratno informacijo (biofeedback). Terapijo se izbere na podlagi tega, kar najbolj ustreza posamezniku in se je posameznik lažje nauči. Te tehnike se vadi čez dan, pred spanjem ali pa tudi sredi noči, če je potrebno. Avtogeni trening se poskuša osredotočiti na prijetne in pomirjujoče slike s prijetnimi telesnimi zaznavami, kot je toplota in prijetno težke okončine. Čuječnost uči zavedanja brez predsodkov in poudarja pozornost na sedanjí trenutek. Spodbuja relaksacijo in tako imenovano umirjenost uma in telesa. Posamezniki se lahko udeležijo tudi strukturiranega skupinskega programa za učenje čuječnosti za zmanjševanje stresa. Te tehnike, ki se jih naučijo, jim pomagajo, da hitreje zaspijo, zbudijo se bolj spočiti in se lažje soočijo z občasno neprespanimi nočmi. V nasprotju s CBTI je terapija za zaspanost, ki temelji na čuječnosti, namenjena premikanju meta-kognicije, da bi ponoči in podnevi z vadbo meditacije zmanjšali vzburjenje, povezano s spanjem. (6, 7) Terapija s povratno informacijo (biofeedback) je

oblika relaksacije, ki uporablja senzorno povratno informacijo (pogosto kot vidni ali slušni dražljaj), preneseno mehanično ali z računalnikom in ojačevalcem. S pomočjo tega se oseba nauči, kako lahko kontrolira fiziološke parametre, kot je recimo galvanični odziv kože ali napetost mišice, z namenom zmanjšanja somatskega vzburjenja. (7, 17)

Cilj **vedenjske terapije** je, da se neprilagojeno povezavo med spanjem in budnostjo popravi z 2 strategijama. Restrikcija spanja in nadzor dražljaja.

• **Restrikcija spanja** poskuša omejiti čas, ko je nekdo zbujen v postelji. Poskuša se konsolidirati fragmentiran spanec s tem, da se podaljša budnost. Omeji se količino časa, preživetega v postelji, z namenom povečanja spalnega dolga. Običajno se doseže konsolidacijo spanja, zmanjša se število nočnih prebujanj in skrajša latenco uspanja. Spanje se omeji glede na zapise v spinalnem dnevniku. Točno se določi čas vstajanja in omeji, kdaj se gre spat. Glede na učinkovitost zdravljenja oziroma izboljševanja spanja se temu primerno odmerja čas spanja. To zdravljenje se odsvetuje pri pacientih z epileptičnimi stanji ali bipolarno motnjo, saj lahko pride do poslabšanja osnovne bolezni. Odsvetuje se tudi pri drugih motnjah, kot je recimo spalna apnea, in pri tveganju za padce. (18) Deprivacija spanja je učinkovita tudi pri depresiji s pridruženo nespečnostjo. Na EEG so pri pacientih z depresijo ugotavljali krajšo latenco REM, z več spanja REM in porušeno arhitekturo. V študiji so izvedli deprivacijo

REM - po tem se je nespečnost izboljšala. Iz tega so ugotavljali, da je verjetno okvarjen oscilator, ki povzroča motnje cirkadianega ritma. Z deprivacijo spanja REM se stimulira oscilator in s tem popravi stanje. (19)

- **Nadzor dražljaja** poskuša pretrgati povezavo med časom v postelji in zaskrbljenostjo ter budnostjo, ki se ob tem pojavi. S tem se poskuša ponovno vzpostaviti ideja, da je postelja namenjena spanju. (14, 20) Specifična priporočila vključujejo, da se gre v posteljo, samo ko se čuti občutek zaspanosti. Če oseba ne more zaspati v 20 minutah, vstane, odide v drug prostor, počne kaj prijetnega (npr. branje knjige) in se vrne v posteljo šele takrat, ko se pojavi občutek zaspanosti. Potrebno je vstati vedno ob isti uri, ne glede na to, koliko se uspe spati tisto noč, zato lahko pride do kratkotrajnega obdobja povečane zaspanosti čez dan. Potrebno se je tudi izogibati dremanju čez dan, glede na priporočila časovne kontrolne terapije (temporal control therapy). (7)

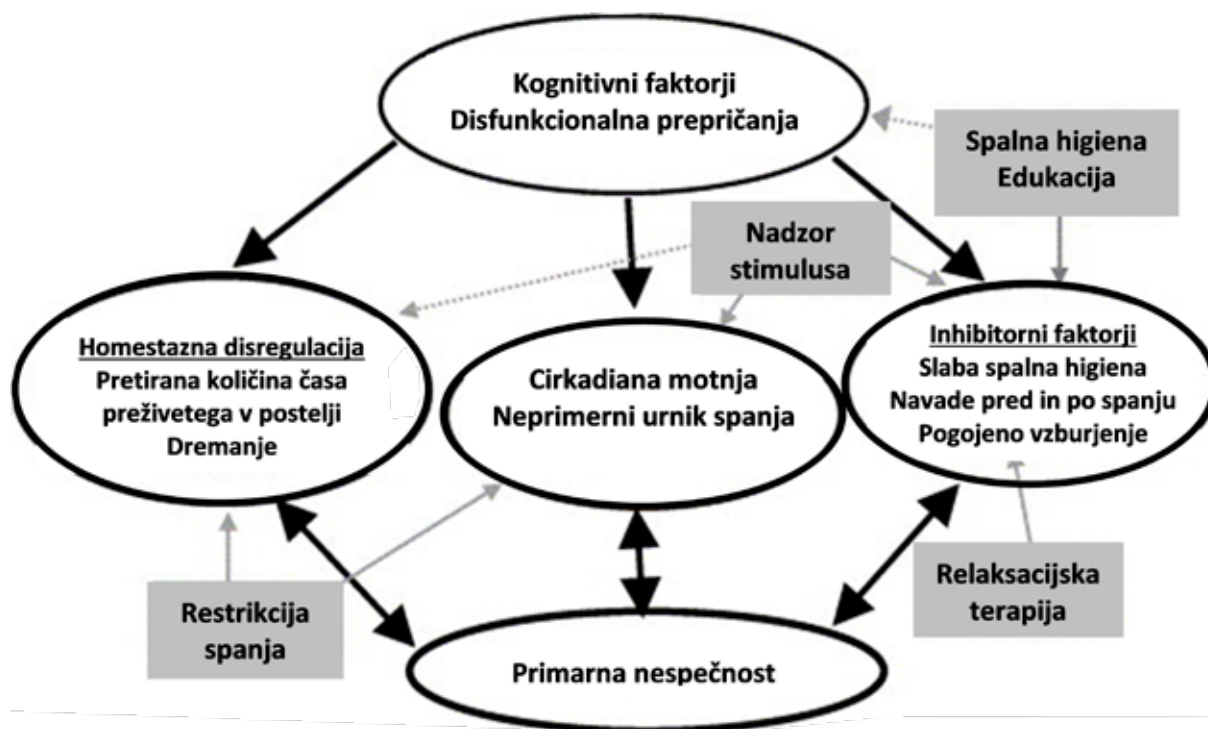
Cilj **kognitivne terapije** je spremeniti neprilagojena prepričanja, ruminacije in odnos, ki ovira spanje. Vključuje svetovanje in pisanje dnevnika skrbi/misli o tej temi. Zlasti pred spanjem pomaga pri tem, da se prenese te misli na papir in s tem pusti skrbi zunaj spalnice. V raziskavah so ugotavljali, da imajo osebe z nespečnostjo in depresijo več neprilagojenih prepričanj glede spanja, v primerjavi z osebami, ki nimajo komorbidne depresije. Takšna prepričanja naj bi tudi vodila v nespečnost, ki je neodzivna na zdravljenje, pri tem je prisotna tudi slabša aderenza pri zdravljenju. Pri depresiji se pogosto pojavljajo ruminacije, kar povezujejo s slabšo kvaliteto spanca in posledično nagnjenost k ruminiranju glede dnevnih posledic nespečnosti, kar vodi v anksioznost in zmanjšano zavzetost za zdravljenje. (21)

Obstajajo tudi kognitivne metode, ki so ravno nasprotno prej naštetim, kot je recimo **paradokсни namen** (paradoxical intention), kjer se je potrebno soočiti s strahom budnosti v postelji in zmanjšati tesnobo s tem, da sprejmejo budnost, vse dokler ne nastopi spanec. (22) Samostojni intervenciji sta lahko paradokсни namen in terapija s povratno informacijo. (23)

CBTI so poskušali narediti enostavnejši in bolj dostopen v obliki **skrajšanega programa vedenjsko-kognitivne terapije**, ki temelji na 2 do 4 obiskih, v nasprotju z običajnimi 6 do 8 obiski. Na podlagi spalnega dnevnika se opravi izobraževanje o spanju in o spalni higieni, spalnih omejitvah, nad-

zoru dražljaja in se poskuša odkriti problematična področja. Del intervencije je tudi material, ki ga dobi posameznik za domov in naj bi ga prebral med srečanji. (24) V pilotski študiji so ocenjevali učinkovitost kratke vedenjsko-kognitivne intervencije za nespečnost pri osebah z rezidualno depresijo in nespečnostjo, ki se niso dobro odzvale na farmakoterapijo. Po kratki intervenciji CBTI so ugotavljali pomembno izboljšanje ne samo nespečnosti, ampak hkrati tudi depresivne simptomatike. (25) V drugi študiji so pri pacientih z rezidualnimi znaki nespečnosti po zdravljenju z antidepresivi (za vsaj 6 tednov), ugotavljali razlike med kratko terapijo CBTI, ki jo izvede terapevt osebno, v primerjavi s CBTI v obliki samopomoči v obliki materiala, ki ga prejmejo domov. Opaznejše izboljšanje depresije in nespečnosti je bilo pri osebah, ki so prejele pomoč v živo, kar tudi kaže na to, da je takšna intervencija pomembna dopolnilna terapija pri pacientih z rezidualnimi simptomi po terapiji z antidepresivi. (26)

CBTI so uspešno tudi digitalizirali (**dCBTI**), zato da bi bila lažje dostopna širši populaciji, saj je največja težava CBTI pomanjkanje usposobljenih izvajalcev. V zadnjem desetletju je dCBTI postala znana kot potrošniška spalna tehnologija (consumer sleep technology (CST)), npr. v obliki pametne ure, ki nadzoruje telesno aktivnost in spanje. Obstaja več kot 10.000 vedenjsko/zdravstvenih aplikacij, ki se osredotočajo na relaksacijo, čuječnost in meditacijo. Aplikacija je oglaševana kot pripomoček za boljše spanje in zdravljenje nespečnosti, zato ne potrebuje odobritve zdravstvene organizacije. AASM sicer trdi, da bi CST morala odobriti FDA in bi morala biti testirana, preden se jo odobri za splošno uporabo. (27) V manjši študiji so primerjali paciente z dvojno diagnozo depresije in nespečnosti, kako so se odzvali na 9-tedensko virtualno zdravljenje s CBTI ali običajno CBT za depresijo, kjer je bila bolj učinkovita virtualna oblika CBTI pri vseh simptomih. Ugotovitve raziskave potrjujejo, da je potrebno zdraviti depresijo in nespečnost, ki ni le simptom depresije. Glede na to raziskavo je metoda prenosa informacij manj pomembna, kot da se naslovi pravo težavo. (28)



Slika 1: Prirejeno po: Edinger JD, Means MK. Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. Clin Psychol Rev. 2005;25(5):539-558. doi:10.1016/j.cpr.2005.04.003

MOTNJE CIRKADIANEGA RITMA in SVETLOBNA TERAPIJA

Sprva so mislili, da je nespečnost posledica motenj v cirkadianem ritmu. Sledile so raziskave z melatoninom in svetlobno terapijo, kjer so ugotovili, da svetlobna terapija lahko služi kot dodatna terapija, vendar so dokazi zelo šibki, zato je ni v uradnih priporočilih. Priporočena je samo v primeru, kjer je prisotna cirkadiana motnja centralnega izvora. (10) Uporablja se jo za sezonske razpoloženske motnje, cirkadiane motnje spanja, zgodnja jutranja prebujanja ali težave pri vzdrževanju spanca pri starejših in pri vedenjskih motnjah ali nespečnosti pri demenci. Pri teh motnjah je vzorec spanja in budnosti neusklajen s cirkadianim sistemom ali zunanjim okoljem, kar vodi v nespečnost. Izpostavitve močnemu svetlobnemu viru (10.000 lux) za določen čas lahko uskladi cirkadiani ritem oziroma premakne ritem na željeni čas za spanje. (30) Glavni učinek je fazni zamik (phase shifting) spanca, tako da se zdravi sindrom zakasnjene spalne faze (delayed sleep phase syndrome (DSPS) – osebe ne morejo zaspati ob konvencionalnih urah in imajo težave z jutranjim prebujanjem. Ugotovili so, da že 2 uri izpostavitve močni svetlobi, skupaj z restrikcijo svetlobe zvečer, uspešno zamakne cirkadiani ritem in latenco spanja. (29) Ob težavah z zgodnjim prebujanjem pa že dvakrat 4-urne izpostavitve močni svetlobi lahko

izboljšajo jutranja prebujanja vse do enega meseca za tem. (30) Pri starostnikih z demenco lahko dnevna izpostavitve intenzivni svetlobi konsolidira spanje in večerna izpostavitve svetlobi izboljša kakovost cirkadianega ritma. V študijah so ugotavljali, da bi bilo smiselno razmisliti o uvedbi močne svetlobe v dnevnih prostorih, kjer se starostniki čez dan največ zadržujejo. (31, 32) Neželeni učinek svetlobne terapije pri pacientih z depresijo je bila manija, vendar so o tem poročali samo v posameznih primerih. (33, 34)

NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU KRONIČNE NESPEČNOSTI Z NEINVAZIVNO MOŽGANSKO STIMULACIJO

Novejša ideja je, da spanje pri živalih izvira iz usklajene aktivnosti v ascendentnem retikularnem vznburjenem sistemu (ascending reticular arousal system (ARAS)), ki deluje po principu 'bottom-up', kjer se budnost regulira iz možganskega debla v smeri talamusa in korteksa. Predlagano je bilo, da obstaja tudi obratna pot 'top-down', kjer se iz korteksa v smeri talamusa regulira spanje. To je odprlo pot za klinične intervencije, kjer se uporablja tehnike neinvazivne možganske stimulacije, s katero se lahko modulira aktivnost tega sistema, prek povečanja ali zmanjša-

nja kortikalne vzdražnosti. (35) V večih študijah so poskusili s **transkranialno stimulacijo z direktnim tokom (transcranial direct current stimulation (tDCS))**, ki modulira aktivnost v možganih. Cilja ravno na 'top-down' kortikotalamično pot, ki regulira spanje in budnost. V eni izmed študij so dokazali, da tDCS prek 2 tarčnih frontalnih anod in biparietalnih katodnih elektrod pred spanjem stimulira kortikotalamično pot. Po stimulaciji anod se je pojavila povečana kortikalna aktivnost, medtem ko se je zmanjšala kortikalna vzburjenost po stimulaciji katod. Čas spanja so s tem zmanjšali in dokazali, da 'top-down' pot vpliva na regulacijo spanja. (36) V drugi študiji pa tDCS ni imel vpliva na kontinuiteto spanja pri osebah z nespečnostjo, medtem ko je pri zdravih zmanjšal skupni čas spanja. (37) Posledično so poskusili z uporabo terapije za zdravljenje organske hipersomnije po reanimaciji. Ugotavljali so, da terapija poveča budnost in zmanjša zaspanost čez dan. (38) Električno aktivnost v možganih merimo s pomočjo elektroencefalograma (EEG), kjer med spanjem vidimo velike spontane valove, ki nastanejo zaradi skorajšnje sinhronizacije kortikalnih nevronov v počasne oscilografske cikle v membranskemu potencialu. Ene izmed bolj tipičnih oblik, ki jih vidimo na EEG, so počasni valovi (slow waves) in vretena (spindles). Raziskovali so, da lahko takšne oblike tudi neinvazivno ustvarimo s pomočjo **transkranialne magnetne stimulacije (TMS)**. S pulzom TMS, ki je nižji od 1 Hz, se sproži pod tuljavo en visoko amplitudni počasni val, ki se širi čez možgane. Ta počasni val povzroči poglobitev spanja in povečanje počasno valovne aktivnosti na EEG (0.5-4.5 Hz). Dejstvo, da TMS lahko sproži počasne valove, kaže tudi na talamo-kortikalne povezave med spanjem ne-REM. (39) Prek odziva EEG frekvence v spanju lahko gledajo up-regulacijo kortikalne aktivnosti, ki jo inducira visoko frekvenčni rTMS, kar se je poskusilo doseči na podlagi teorije, da je pri depresiji na levi strani frontalnega režnja (dorsolateral prefrontal cortex - DLPFC) prisotna hipoaktivacija. V študiji so ugotavljali lokalno znižanje frekvence alfa po zdravljenju s rTMS med spanjem REM, kar bi se lahko tudi uporabilo kot napovedni dejavnik za uspešnost zdravljenja depresije. V tem primeru bi frekvenca na EEG predstavljala korelacijo s klinično sliko, kar tudi nudi nove informacije glede nevronske povezave, odgovornih za antidepresivni odziv. (40) Poleg električne aktivnosti so spremljali učinke repetitivne terapije TMS (rTMS) z bilateralno stimulacijo z 1 Hz, prek spreminjanja koncentracije različnih snovi v krvi. V manjši študiji je pri osebah z nespečnostjo bila opravljena ocena pred

terapijo in po njej s Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in izmerjena serumska koncentracija nevrotropnega faktorja (brain-derived neurotrophic factor - BDNF) in gaba-aminobutiratne kisline (gamma-aminobutyric acid - GABA). Hkrati so merili amplitudo motorično izzovnega potenciala (motor-evoked potential - MEP), ki odraža kortikalno vzburjenost. Ugotovili so, da rTMS izboljša simptome nespečnosti in poveča raven BDNF in GABA ter zmanjša kortikalno vzburjenost. (41) Metode možganske stimulacije so tudi poskusili kombinirati s psihoterapevtskimi intervencijami, zlasti ob pridruženi depresiji, kjer je bilo opravljenih več preiskav. V sistematični študiji so primerjali 3 različne raziskave, kjer so za zdravljenje nespečnosti s pridruženo depresijo poskušali s TMS ojačati učinke terapije z deprivacijo spanja (SD). Dve študiji sta pokazali pozitivne učinke rTMS na SD pri pacientih z depresijo, medtem ko ena ni pokazala signifikantne razlike. (42) Posamezni primeri pričajo v prid močnega sinergističnega učinka počasno valovnega rTMS in terapije z delno SD na simptome depresije. (43)

Zaključek

Nefarmakološki pristopi k zdravljenju nespečnosti so primerni tako za primarno nespečnost kot za nespečnost s komorbidnimi stanji. Po učinkovitosti so primerljivi s farmakološko izbiro, s tem da je vedenjsko-kognitivna terapija lahko glede na vrsto terapije in pristopa zelo prilagojena pacientu. Novejše metode neinvazivne možganske stimulacije kažejo učinkovit pristop, ki se ga da kombinirati z že znanimi psihoterapevtskimi ukrepi, vendar so potrebne nadaljnje študije, ki bodo natančneje opredelile povezavo s klinično sliko in nevrofiziološkimi mehanizmi nespečnosti.

Literatura (citirano v AMA):

1. *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. Darien, Ill.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
3. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1278-1285. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.07.001
4. Taylor K, Bilan N, Tsytsyna N, Mandel ED. A nonpharmacologic approach to managing insomnia in primary care. *JAAPA*. 2017;30(11):10-15. doi:10.1097/01.JAA.0000525905.52107.20
5. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. doi:10.1111/jsr.12594
6. Hilty D, Young JS, Bourgeois JA, Klein S, Hardin KA. Algorithms for the assessment and management of insomnia in primary care. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:9-20. Published 2009 Nov 3. doi:10.2147/ppa.s2670
7. Maness DL, Khan M. Nonpharmacologic Management of Chronic Insomnia. *Am Fam Physician*. 2015;92(12):1058-1064.
8. Manber R, Buysse DJ, Edinger J, et al. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia Combined With Antidepressant Pharmacotherapy in Patients With Comorbid Depression and Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10):e1316–e1323. [PubMed: 27788313]
9. Clarke G, McGlinchey EL, Hein K, et al. Cognitive-behavioral treatment of insomnia and depression in adolescents: A pilot randomized trial. *Behaviour Research and Therapy*. 2015.
10. Baglioni et al., 2014 - Baglioni, C., Regen, W., Teghen, A. et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med. Rev.*, 2014, 18: 195–213.
11. Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005-2015. doi:10.1001/jama.2009.682
12. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 1999;22(8):1134-1156. doi:10.1093/sleep/22.8.1134
13. Passos GS, Poyares DL, Santana MG, Tufik S, Mello MT. Is exercise an alternative treatment for chronic insomnia?. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):653-660. doi:10.6061/clinics/2012(06)17
14. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(4 Suppl):S76-S84. doi:10.37765/ajmc.2020.42769
15. Dautovich ND, McNamara J, Williams JM, Cross NJ, McCrae CS. Tackling sleeplessness: Psychological treatment options for insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:23-37. Published 2010 Mar 30.
16. Unbehauen T, Spiegelhalder K, Hirscher V, Riemann D. Management of insomnia: update and new approaches. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:127-138. Published 2010 Jul 28. doi:10.2147/nss.s6642
17. Sharma MP, Andrade C. Behavioral interventions for insomnia: Theory and practice. *Indian J Psychiatry*. 2012;54(4):359-366. doi:10.4103/0019-5545.104825
18. Pigeon W.R., Bishop T.M. and Marcus J.A. Current Pharmacological and Nonpharmacological Options for the Management of Insomnia. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2013;5 151–162. doi: 10.4137/CMT.S10239
19. Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ. Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(3):247-253. doi:10.1001/archpsyc.1980.01780160017001
20. Belanger L, Savard J, Morin CM. Clinical management of insomnia using cognitive therapy. *Behav Sleep Med*. 2006;4(3):179-198. doi:10.1207/s15402010bsm0403_4
21. Asarnow LD, Manber R. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Depression. *Sleep Med Clin*. 2019;14(2):177-184. doi:10.1016/j.jsmc.2019.01.009
22. Broomfield NM, Espie CA. Initial Insomnia And Paradoxical Intention: An Experimental Investigation Of Putative Mechanisms Using Subjective And Actigraphic Measurement Of Sleep. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2003;31(3):313-324. doi:10.1017/S1352465803003060
23. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep*. 2006;29(11):1415-1419.

24. Edinger JD, Sampson WS. A primary care „friendly“ cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep*. 2003;26(2):177-182. doi:10.1093/sleep/26.2.177
25. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, et al. Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1651-1658. doi:10.4088/JCP.10m06130gry
26. Ashworth DK, Sletten TL, Junge M, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for insomnia: an effective treatment for comorbid insomnia and depression. *J Couns Psychol*. 2015;62(2):115-123. doi:10.1037/cou0000059
27. Tagaya H. *Nihon Rinsho*. 2009;67(8):1501-1506.
28. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M, et al. Internet treatment addressing either insomnia or depression, for patients with both diagnoses: a randomized trial. *Sleep*. 2015;38(2):267-277. Published 2015 Feb 1. doi:10.5665/sleep.4412
29. Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levensky AA, et al. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 1990;13(4):354-361.
30. Lack L, Wright H, Kemp K, Gibbon S. The treatment of early-morning awakening insomnia with 2 evenings of bright light. *Sleep*. 2005;28(5):616-623. doi:10.1093/sleep/28.5.616
31. Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, et al. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med*. 2003;1(1):22-36. doi:10.1207/S15402010BSM0101_4
32. Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, Marler M, Klauber MR. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(2):282-289. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50060.x
33. Kantor DA, Browne M, Ravindran A, Horn E. Manic-like response to phototherapy. *Can J Psychiatry*. 1991;36(9):697-698. doi:10.1177/070674379103600920
34. Schwitzer J, Neudorfer C, Blecha HG, Fleischhacker WW. Mania as a side effect of phototherapy. *Biol Psychiatry*. 1990;28(6):532-534. doi:10.1016/0006-3223(90)90489-o
35. Krone L, Frase L, Piosczyk H, et al. Top-down control of arousal and sleep: Fundamentals and clinical implications. *Sleep Med Rev*. 2017;31:17-24. doi:10.1016/j.smrv.2015.12.005
36. Frase L, Piosczyk H, Zittel S, et al. Modulation of Total Sleep Time by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(10):2577-2586. doi:10.1038/npp.2016.65
37. Frase L, Selhausen P, Krone L, et al. Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. *Brain Stimul*. 2019;12(3):674-683. doi:10.1016/j.brs.2019.01.001
38. Frase L, Maier JG, Zittel S, et al. Bifrontal Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Improves Daytime Vigilance and Sleepiness in a Patient With Organic Hypersomnia Following Reanimation. *Brain Stimul*. 2015;8(4):844-846. doi:10.1016/j.brs.2015.05.009
39. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(20):8496-8501. doi:10.1073/pnas.0702495104
40. Pellicciari MC, Cordone S, Marzano C, et al. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:433. Published 2013 Aug 2. doi:10.3389/fnhum.2013.00433
41. Feng J, Zhang Q, Zhang C, Wen Z, Zhou X. The Effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia. *Brain Behav*. 2019;9(2):e01206. doi:10.1002/brb3.1206
42. Tang, Q., Li, G., Wang, A. et al. A systematic review for the antidepressant effects of sleep deprivation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Psychiatry* 15, 282 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0674-8>
43. Krstić J, Ilić TV. Switch to hypomania induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and partial sleep deprivation added to antidepressant: A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71:207-10.

Dve pandemiji: covid-19 in demenca

Katja Horvat¹

Brigita Novak Šarotar^{1,2}

¹ Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

² Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Avtor za korespondenco:

Katja Horvat, dr.med.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

e-naslov: katja.horvat@psih-klinika.si

Izvleček

V letu 2020 je, ob že obstoječi pandemiji nevropsihiatričnih bolezni, svet doletela še ena pandemija. COVID-19 in ukrepi pred širjenjem virusa so postali izziv za vsakogar, še posebej za številne, ki trpijo za demenco, njihove svojce, zdravstveno osebje in ustanove, ki jim nudijo dolgotrajno oskrbo. Te osebe so običajno starejše in imajo več pridruženih bolezni, zaradi česar so ob okužbi nagnjene k zapletom in hujšim izidom. Domovi za starejše so okolje, kjer se virusi lažje širijo zaradi več neposrednih in posrednih stikov s potencialnimi prenašalci. Med pandemijo so bili stanovanjci domov za starejše zelo prizadeti. Ukrepi so pri tej skupini težje izvedljivi in močno vplivajo na življenjsko rutino ter predstavljajo spremembe, ki so same po sebi za te bolnike neugodne.

Pregledali smo literaturo z namenom, da bi preučili, kako so se različne države spoprijemale s pandemijo v tej populaciji, in da bi predstavili različne ukrepe za obvladovanje širjenja SARS-CoV-2 in nasvete za zmanjšanje negativnih učinkov teh ukrepov na počutje bolnikov z demenco. Rezultati pregleda literature so lahko v pomoč pri načrtovanju smernic za obvladovanje nalezljivih okužb v zdravstvenih ustanovah in domovih za starejše.

Pregled literature smo izvedli s podatkovno bazo PubMed, kjer smo z izbranim iskalnim nizom prvotno zajeli 45 člankov. Med njimi smo izbrali članke, ki so vsebovali priporočila za paciente s kognitivnim upadom. Študije, osredotočene na učinke izolacijskih ukrepov in uporabo digitalne tehnologije, smo izvzeli. Glavna navedena ukrepa sta bila uporaba zaščitne opreme in omejevanje socialnih stikov. Navedeni so bili tudi nasveti za zmanjševanje negativnega vpliva zaradi okrnjenih socialnih stikov. Upamo, da bo izkušnja s pandemijo COVID-19 vodila k večjemu dialogu glede nacionalnih programov, ki bodo upoštevali staranje prebivalstva, razsežnost in specifične nevropsihiatričnih obolenj ter tako vodili k zavzemanju za dolgoročne rešitve za varnost in dobro počutje teh oseb.

Ključne besede: COVID-19, demenca, socialna izolacija, priporočila za obvladovanje okužb, pregled literature.

Uvod

Ranljivi pacienti, kot so starejši bolniki z demenco ali s kognitivnim upadom, imajo zaradi višje starosti in pogoste komorbidnosti večje tveganje za hujšo obliko obolenja, sprejem v intenzivno enoto ali smrt v primeru okužbe s COVID-19. (1) V Bergamu, najbolj prizadetem predelu Italije v prvem valu pandemije, je umrlo 1,89 %, 4,84 % in 11,06 % celotne populacije v sedemdesetih, osemdesetih in devetdesetih letih življenja. (2) Samo v marcu 2020 je v Bergamu umrlo več kot 600 od 6000 stanujočih v domovih za ostarele. (3) Študije kažejo, da so ostareli z demenco bolj ranljivi zaradi same bolezni in zaradi težav z doslednim upoštevanjem preventivnih ukrepov, namenjenih splošni populaciji. (4)

Nekateri bolniki z demenco zaradi kognitivnega upada, dezorganiziranega vedenja in pridruženih psihotičnih simptomov težko vzdržujejo distanco do drugih oseb in so tako bolj dovzetni za okužbo. Njihove sposobnosti za razumevanje, pomnjenje in upoštevanje navodil za izolacijo ter umivanje rok so zmanjšane. Zaradi bolezenskega stanja niso sposobni prilagoditi svojega vedenja in ne poiščejo pomoči. Ti posamezniki so pogosto odvisni od pomoči drugih, zaradi česar sta pogost, tesen fizični stik in tako potencialna izpostavljenost virusom neizbežna. Zdravstveni in negovalni delavci so pogosto v stiku z več pacienti, kar spet poviša tveganje za okužbo. V primeru hospitalizacije ali bivanja v domovih za starejše je izolacija zaradi pomanjkanja kadra in prostorskih kapacitet težja. Demenca je večkrat povezana s krhkostjo, funkcionalnim upadom in disregulacijo imunskega ter vnetnega mehanizma, kar pripomore k večjemu tveganju za okužbo in smrtnost. (5)

Bolniki z demenco si ne umivajo rok in se pogosto dotikajo obraza, ker pozabijo ali ne razumejo, da se borimo s pandemijo. Hospitalizirani in tisti, ki bivajo v negovalnih ustanovah, si odmikajo zaščitne maske, zahajajo v neposredno okolico drugih bolnikov in se dotikajo kužnih predmetov, površin ter osebja. Osebna varovalna oprema je lahko za njih zastrašujoča. Jemanje nazofaringealnih brisov ali vzorcev krvi je lahko oteženo ali celo nemogoče. (6) V primeru okužbe z večjo verjetnostjo postanejo zmedeni. Mnogi razvijejo nemir, anksioznost in razdražljivost, zaradi česar je potrebna uporaba fizičnega oviranja ali farmakološke terapije za sedacijo. (7)

Ko osnovna bolezen napreduje, postanejo čedalje bolj odvisni od drugih. (6) Ker starostniki sodijo med ogrožene skupine zaradi SARS-CoV-2, je v času pandemije še bolj pomembno, da se izogibajo druženju

in da njihove opravke postori nekdo drug. Svojci tako postanejo bolj obremenjeni. (1)

Nekatere značilnosti okužbe s COVID-19, kot so trajanje inkubacijske dobe, asimptomatsko prenašanje okužbe in atipični simptomi ter znaki pri starejših, predstavljajo izziv za obvladovanje okužb v negovalnih ustanovah.

Namen tega prispevka je predstaviti že objavljene članke ter iz njih izdelati morebitna priporočila, ki bi lahko olajšala nadaljnje postopanje v času pandemije v zdravstvenih ustanovah in domovih za starejše.

Metodologija

Pregled literature je bil izveden v zbirki podatkov PubMed z naslednjimi ključnimi besedami: *"dementia, dementia care, dementia patients, people with dementia, long-term care, facilities, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemics, quarantine, lockdown, isolation, recommendations"*. Uporabljen je bil iskalni niz (*covid19[Title/Abstract] AND (people with*

dementia[Title/Abstract]) in filter *"free full text"*. Iskanje je bilo izvedeno 4. avgusta 2021. Vsi članki so bili objavljeni v letu 2020 in 2021. Članki, ki niso bili v angleščini in ki niso ustrezali cilju, kot so članki o učinkih ukrepov na zdravje oseb z demenco ali njihovih oskrbovalcev, so bili izločeni. Ker je bila literatura na temo digitalne tehnologije preobširna, je bila izpuščena, prav tako so bili izvzeti članki, v katerih navedeni ukrepi niso bili dovolj specifični. V pregled je ostalo šest člankov.

Rezultati

Šest izbranih člankov je bilo tako zapisanih v angleščini in objavljenih v letu 2020 ter 2021. Ti članki so osredotočeni na omejitve v pandemiji COVID-19 in ukrepe za obvladovanje nalezljivih bolezni ter priporočila za zmanjšanje nevšečnosti, namenjenih osebam z demenco, njihovim svojcem in vsem ostalim, ki so udeleženi v skrbi zanje.

Vir	Naslov	Avtorji	Leto	Priporočila
9	Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future.	Mok VCT, Pendlebury S, Wong A, Alladi S, Au L, Bath PM, et al.	2020	Priporočila za obvladovanje okužb, oskrbo osnovnih potreb, spremljeno vedenje, klinično vodenje kognitivnih motenj, skrbi svojcev in telemedicino.
10	Achieving safe, effective, and compassionate quarantine or isolation of older adults with dementia in nursing homes.	Iaboni A, Cockburn A, Marcil M, Rodrigues K, Marshall C, Garcia MA, et al.	2020	Primer oskrbe pacientke z demenco v COVID-19 okolju.
11	Practical nursing recommendation for palliative care for people with dementia living in long-term care facilities during the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review.	Bolt SR, van der Steen JT, Mujcizović I, Janssen DJA, Schols JMGA, Zwakhalen SMG et al.	2021	Priporočila za negovalno osebje pri načrtovanju dolgotrajne oskrbe, telesno, psihično, družbeno in duhovno nego, nego umirajočih, žalovanje in etične vidike.
12	The challenges of COVID-19 for people with dementia with Lewy bodies and family caregivers.	Killen A, Olsen K, McKeith IG, Thomas AJ, O'Brien JT, Donaghy P, et al.	2020	Priporočila za svojce glede telesne in psihične nege.
13	Care for older people with dementia during COVID-19 pandemic.	Emmerton D, Abdelhafiz AH.	2021	Akutna, prehodna, dolgotrajna in paliativna nega za osebe z demenco.
14	Interim guidance for health care professionals and administrators providing hospital care to adult patients with cognitive impairment, in the context of COVID-19 pandemic.	Martin-Khan M, Bail K, Yates MW, Thompson J, Graham F; Cognitive Impairment and COVID-19, Hospital Care Guidance Committee.	2020	Klinične in vladne strategije za nego ob okužbi s COVID-19.

Splošni ukrepi

Pri splošnih ukrepih je največji poudarek na omejevanju prenosa virusa, in sicer z ostajanjem doma, izogibanjem druženju z osebami z visokim tveganjem in z dosledno higieno (umivanje rok, menjavanje oblačil) ter razkuževanjem osebnih predmetov (prenosni telefon, torba ...). Priporočena je tudi uporaba dostavnih storitev za nakup živil ali dostavo obrokov. (9)

Osebe z demenco

Namesto zunanjih aktivnostih se za osebe z demenco priporočajo pristočasne aktivnosti, ki se lahko izvajajo doma, tj. likovno ustvarjanje, branje. Aktivnosti na svežem zraku so priporočljive, če se lahko izvajajo na varni razdalji (npr. sedenje na vrtu), krajev z gnečo se je bolje izogniti. Preproste telovadne vaje, ki se jih lahko izvaja doma, so koristne za ohranjanje vitalnosti in za popestritev prostega časa. (9, 12) Aktivnosti, kot so konjički in telovadba, se lahko izvajajo tudi s spremljanjem videov na spletu, ki prav tako omogočajo povezovanje z drugimi ljudmi. Na spletu se lahko udeležujejo kognitivnih in fizičnih rehabilitacijskih programov. V primeru zapuščanja doma je potrebno načrtovanje varnega prevoza. (9)

Svojci oseb z demenco

Svojci naj bodo poučeni o obvladovanju okužb, nosijo naj zaščitno opremo in naj so redno testirani na SARS-CoV-2. (9, 13) Za povezovanje se lahko uporabi telekomunikacijske tehnologije. Tehnologija lahko pomaga tudi na druge načine (osebam z demenco lahko nastavijo alarme za jemanje zdravil ali primerno hidracijo, jih na to opomni s telefonskim klicem ...). Bolnika lahko doma posnamejo in video posredujejo zdravstvenemu osebju za posvet. Svojci naj bodo pozorni na preventivo pri osnovnih boleznih, npr. preprečevanje padcev, da zmanjšajo možnost hospitalizacije in s tem tveganje za okužbo. (12) Seznajeni morajo biti z možnostjo razvoja delirija, ki se lahko razvije ob okužbi s COVID-19. Pacienti in svojci naj se skupaj pogovarjajo o dolgoročnih načrtih. (9)

Svojci naj z osebami z demenco delijo le kratka sporočila o trenutni pandemiji, poudarjajo naj njihovo začasno naravo. (12) V primeru hospitalizacije ali bivanja v domovih za starejše jim lahko pošljejo fotografije, glasbo ali predmete s poznanim vonjem. (12)

Svojci naj se osredotočajo na stvari, ki jih lahko kontrolirajo. (12) Spodbuja se aktivno ohranjanje in krepitev duševnega zdravja s telovadbo, konjički in s

pozornostjo na lastne potrebe. Priporočila se pogosto presegajo za duševne motnje. (9)

Zdravstveno osebje

Zdravstveno osebje lahko nudi podporo na več ravneh. Delo na primarni ravni, vključno s patronažno službo, naj se nadaljuje v največji možni meri. Če pacient ne more skrbeti sam zase, lahko za osebne potrebe in opravke poskrbijo zdravstveni delavci oz. negovalno osebje. Zdravstveno osebje izobrazuje svojce oz. negovalce v oskrbi pacientov. Po telefonskem pogovoru ali pri komuniciranju prek videa lahko pripravijo preprosta navodila ali nudijo konzultacije, npr. pri obvladovanju težavnih vedenj. Svojci naj bodo osveščeni o spremljanju vitalnih znakov (krvni tlak, temperatura telesa, koncentracija glukoze v krvi, zasičenost hemoglobina s kisikom). Po potrebi naj se dalje izvajajo obiski zdravnika na domu. Paciente oz. svojce se lahko opomni na dvig recepta in zdravil v lekarni. Želje glede dolgotrajne oskrbe oz. dokumentacija za opustitev zdravljenja se mora urediti pravočasno. (9) Če se le da, naj se zdravniki izogibajo nenujnim hospitalizacijam, saj novo okolje predstavlja dodatni sprožilec za zmedenost in poslabšanje simptomov. (12)

Zdravstveno osebje naj preverja navodila glede opustitve zdravljenja oz. načrte pacientov v primeru okužbe s COVID-19. Pacientom in družini so lahko v pomoč pri pripravi načrta, deljenju informacij o potrebnih postopkih in prilagoditvi oskrbe glede na pacientove želje. Pogovori o COVID-19 so za paciente lahko še posebej čustveno obarvani. Načrti morajo biti zabeleženi digitalno, tako da so na voljo v akutnih situacijah. Kompleksne situacije in cilji oskrbe naj so obravnavani v interdisciplinarnih timih. Osebe naj bo posebej pozorno in razumevajoče do svojcev, ki se morajo hitro odločati v novih situacijah. (11, 13, 14) Ob odločitvah o zdravljenju mora osebje spoštovati osebne vrednote pacienta in svojcev. Potrebno je prepoznati, ko je smrt neizbežna in takrat zagovarjati, da se svojci od pacienta poslovijo v živo, ali če to ni mogoče, vsaj prek video klica. Svojce naj se informira o smrti ter organizaciji pogreba. (11) Družinam se lahko podeli seznime s kontakti za podporo. Smrt zaradi COVID-19 lahko vodi v kompleksno žalovanje. (11)

Usposobljeno zdravstveno osebje lahko podpira svojce tudi tako, da spodbuja k učenju sprostitvenih tehnik in k udeleževanju v podpornih skupinah. (9, 13) Do svojcev naj je osebje sočutno in jim prizna trud ter težko situacijo. (9) Tudi zdravstveno osebje

samo se lahko ob psihičnih stiskah pridruži podpor-
nim skupinam. (11)

Bolnišnice in negovalne ustanove

Ustanove morajo zagotoviti dovolj osebne zašči-
tne opreme in redno testiranje, tako za paciente kot
za zdravstveno osebje. (9) Vse aktivnosti morajo biti
prilagojene na večjo razdaljo (izmenjujoč urnik za
kosilo, manjše skupine ...). Priporočljivo je, da se kon-
sultacije in nefarmakološke terapije izvedejo »online«,
kjer je to mogoče. Osebje lahko pacientom omogoča
kontakt s svojci prek video komunikacije. Vredno je
poskusiti tudi z novostmi, kot so virtualna resničnost
in socialni roboti. (9) V Sloveniji v kratkem pričaku-
jemo uvedbo humanoidnega robota, ki bo nadome-
ščal nekatera opravila zdravstvenega osebja. (15)

Osebje se mora zavedati, da lahko izolacija pov-
zroči močne čustvene odzive in duševne težave. Mini-
malizira naj se dostop do negativnih medijskih infor-
macij, se jih razloži in paciente pomiri. Paciente naj
se redno povpraša o počutju. Spodbuja se lahko
aktivnosti, kot so gledanje starih slik, ohranjanje ali
vzpostavitev rutin, telekomunikacija s svojci, pošiljke
od domačih itd. Ustanove naj razobesijo napise ali
znake za prostorsko, časovno in situacijsko orienta-
cijo. (10) Časovno orientacijo se lahko zagotavlja s
primerno svetlobo in z urami. Za paciente naj skrb
osebje, ki jih pozna. (11)

Spodbuja naj se gibanje. Nudi naj se razlaga glede
pravilne higiene (skupaj z navodili, ki se lahko izobe-
sijo ob umivalnikih, prikaz pravilnega umivanja rok,
izobraževanje glede kašljanja in kihanja), potrebno
je opominjanje na vzdrževanje razdalje. Pacientov
ne seznanjajmo z nasprotujočimi si mnenji glede izva-
janja različnih ukrepov glede COVID-19. Potrebno je
prepoznati simptome in znake okužbe s COVID-19
ter vestno beležiti spremembe zdravstvenega sta-
nja. Na vedenje, ki lahko vodi v širjenje okužbe, se
mora hitro odreagirati, še posebej pri pacientih, ki
imajo potrjeno okužbo s COVID-19. (11, 12, 14)

Osebe z demenco naj se izolira. Uvedejo se lahko
skupine, ki omogočajo vsaj nekaj svobode gibanja.
Fizične in farmakološke načine omejitve gibanja naj
se uporabi le, če drugi ukrepi ne zadostujejo. (11, 9)
Strokovno vodstvo mora ustrezno izobraziti zdra-
vstvene delavce za prepoznavo in oskrbo delirija.
Pogosti reverzibilni vzroki delirija morajo biti prepo-
znani in korigirani. (9, 12, 14)

Zdravstveno osebje lahko ob spremenjeni obrav-
navi bolnikov zaradi ukrepov ob COVID-19 doživlja
stisko. Duševne stiske se lahko pojavijo, ko se npr.

odločajo za izolacijski ukrep, da bi bolnike zaščitili
pred okužbo, hkrati pa vedo, da bo izolacija za paci-
enta stresna. (10) Stiske zaposlenih lahko vodijo v
sindrom izgorelosti. Osebju naj se zagotovi dovolj
počitka in podpore. (11)

Pomanjkanje sredstev pri intenzivni oskrbi

V kolikor je pacientov s COVID-19, ki potrebujejo
intenzivno nego, več, kot pa je opreme in osebja, je
potrebno triažiranje. Diagnoza demence sama po
sebi ne sme biti kriterij izločanja, saj so pacienti raz-
lično prizadeti. (9, 13)

Vlada

Vlade naj pregledajo programe, postopke, pripo-
ročila, sisteme obvladovanja tveganja in programe
izobraževanja zdravstvenih delavcev. Nujna je orga-
nizacija posebnih oddelkov z zdravstvenim osebjem,
usposobljenim za delo z osebami s kognitivnim upa-
dom. (14)

Razprava

Države so se na pandemijo odzvale z omejitvami
ali celo z »lock-downom« ter z uporabo digitalne teh-
nologije, ki je premostila fizično razdaljo. Trenutna
situacija predstavlja etično dilemo, tj. zaščititi še pose-
bej ranljive ljudi pred okužbo, kljub morebitni škodi
za telesno in duševno zdravje.

Za osebe z demenco in za ljudi, ki zanje skrbijo,
predstavljata ti dve nevarnosti (možnost okužbe in
škoda zaradi izolacije) še večji izziv. Fizična aktivnost
na prostem, socializacija in ohranjanje avtonomije
so nujne za stabilno funkcioniranje bolnika z
demenco in preprečujejo hitro poslabšanje. S COVID-
19 se je samostojnost oseb z demenco zmanjšala, saj
naj bi ostajale doma, zmanjšale stike s soljudmi, se
odpovedale družinskim srečanjem, klicale pred obi-
skom zdravnika, se izogibale nakupovanjem itd. Tako
obstajata strah pred okužbo in strah pred žalostjo
ter osamljenostjo. Ta strah prizadene paciente same,
svojce in vse, ki jim nudijo oskrbo. Po vsem svetu so
poročali o zelo podobnih priporočilih za obvladova-
nje okužb. Temelja sta bila vzdrževanje razdalje in
omejevanje stikov. Pomemben ukrep je tudi redno
testiranje na SARS-CoV-2, ki se uporablja predvsem,
ko izolacija ni možna. Nujen del ukrepov je prepo-
znavanje simptomov COVID-19, potrjevanje diagnoze
in nato izolacija obolelih.

Vse to pomeni, da so se aktivnosti pacientov in
breme svojcev, zdravstvenega osebja ter zdravstve-
nih ustanov spremenile. Pacienti potrebujejo dru-

gačno strukturo dneva in načrtovanje aktivnosti, ki se lahko izvajajo doma. Svojci se morajo izobraziti pri prepoznavanju znakov COVID-19, kot tudi o osnovni bolezni in v spremljanju vitalnih znakov. Komunikacija z zdravstvenim osebjem temelji na telekomunikacijski tehnologiji. Svojci se morajo izolirati tudi sami, da ne okužijo osebe, ki ji pomagajo. Težka vprašanja, ki se navezujejo na oskrbo v primeru COVID-19 in dokumentacije opustitve zdravljenja, morajo biti naslovljena. Osebna zaščitna oprema mora biti nošena dosledno.

Z izolacijo, testiranjem, zamenjavo okolja, uporabo osebne varovalne zaščite, spremembo rutin, zmanjšanjem razpoložljivega osebja in prepovedjo obiskov so zdravstvene ustanove postale nedobrodošla okolja za te paciente. Zato naj osebje potrpežljivo odgovarja na vprašanja in opominja paciente na nove protokole ter higienske ukrepe. Ker se veliko aktivnosti zaradi potrebne razdalje ne sme izvajati, se jih lahko nekaj nadomesti z »online« izvedbo telovadbe, skupinskih dejavnosti in svetovanj. Če ne gre v živo, telekomunikacijske tehnologije omogočajo stik pacienta z bližnjimi, ki je še posebej pomemben ob psihičnih stiskah in umiranju bolnikov. Demenca ne sme biti uporabljena kot izključitveni kriterij v primeru pomanjkanja sredstev za intenzivno nego. Zdravstveno osebje naj ne pozabi na svoje lastno zdravje in potrebe.

V literaturi najdemo veliko podobnih priporočil za varno in udobno okolje ljudi z demenco. Pomankljivost preglednega članka je majhno število zajetih člankov in vključitev le prosto dostopnih virov. Zbrani članki tako ne omenjajo ukrepa, ki bi v celoti optimalno zaščitil paciente brez povzročanja osamljenosti in psihične škode. Tak ukrep bi lahko bilo cepljenje proti SARS-CoV-2. Odstotek precepljenosti še ni dovolj visok, da groženj s ponovnim "lock-downom" in novimi različicami virusa ne bi bilo. Zaenkrat se zdi, da je precepljenost prebivalstva edino upanje, da SARS-CoV-2 ne bo več pretresal ustanove za starejše, nas silil v izolacijo in povzročal duševne stiske. Seveda pa lahko uvedbo enakih ukrepov povzroči kak drug virus.

Pandemija COVID-19 je priložnost, da ugotovimo pomanjkljivosti v trenutni zdravstveni oskrbi in načrtih za paciente z demenco. Nujni so novi programi, priporočila, sistemi obvladovanja tveganja in izobraževanja. Upanje za prihodnost predstavljajo nacionalni programi, ki obravnavajo staranje prebivalstva oz. predlagani zakon o dolgotrajni oskrbi, ki bodo temo naslovili v celoti in predvideli več finančnih, materialnih ter človeških virov.

Zaključek

Pregledni članek ponuja pregled ukrepov v različnih državah, ki ščitijo osebe z demenco pred boleznijo COVID-19 in pred negativnimi učinki samih ukrepov. Priporočila so namenjena osebam z demenco, njihovim skrbnikom, zdravstvenemu osebju, bolnišnicam, domovom za starejše in vladi. Med drugim se priporoča uporaba zaščitne opreme, zmanjšanje socialnih stikov, potrjevanje primerov COVID-19, izolacija, pomoč pri negi in opravkih, uporaba telekomunikacijskih tehnologij, načrtovanje dolgotrajne oskrbe, opominjanje na higieno, prilagajanje aktivnosti na večjo razdaljo in psihična podpora. Cilj članka ni bil vrednotenje teh ukrepov ali ugotavljanje njihovih učinkov na ljudi z demenco in na njihove svojce. Najpomembnejši javnozdravstveni ukrep, cepljenje, v virih ni omenjen. V prihodnosti bi bilo nujno pregledati učinke ukrepov in učinke cepljenja.

VIRI

1. Cuffaro L, Di Lorenzo F, Bonavita S, Tedeschi G, Leocani L, Lavorgna L. Dementia care and COVID-19 pandemic: a necessary digital revolution. In *Neurological Sciences*. 2020 Aug;41(8):1977-1979.
2. Modi, C., Böhm, V., Ferraro, S. et al. Estimating COVID-19 mortality in Italy early in the COVID-19 pandemic. In *Nature Communications*. 2021. 12, 2729.
3. Trabucchi M, De Leo D. Nursing homes or besieged castles: COVID-19 in northern Italy. In *Lancet Psychiatry*. 2020 May;7(5):387-388.
4. Suzuki M, Hotta M, Nagase A, Yamamoto Y, Hirakawa N, Satake Y, Nagata Y, Suehiro T, Kanemoto H, Yoshiyama K, Mori E, Hashimoto M, Ikeda M. The behavioral pattern of patients with frontotemporal dementia during the COVID-19 pandemic. In *International Psychogeriatrics*. Cambridge University Press; 2020;32(10):1231-4.
5. Keng A, Brown EE, Rostas A, Rajji TK, Pollock BG, Mulsant BH, Kumar S. Effectively Caring for Individuals With Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia During the COVID-19 Pandemic. In *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Oct 6;11:573367.
6. Mok VCT, Pendlebury S, Wong A, Alladi S, Au L, Bath PM, Biessels GJ, Chen C, Cordonnier C, Dichgans M, Dominguez J, Gorelick PB, Kim S, Kwok T, Greenberg SM, Jia J, Kalaria R, Kivipelto M, Naegandran K, Lam LCW, Lam BYK, Lee ATC, Markus HS, O'Brien J, Pai MC, Pantoni L, Sachdev P, Skoog I, Smith EE, Srikanth V, Suh GH, Wardlaw J, Ko H, Black SE, Scheltens P. Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future. In *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Nov;16(11):1571-1581.
7. Ryoo N, Pyun JM, Baek MJ, Suh J, Kang MJ, Wang MJ, Youn YC, Yang DW, Kim SY, Park YH, Kim S. Coping with Dementia in the Middle of the COVID-19 Pandemic. In *Journal of Korean Medical Science*. 2020 Nov 2;35(42):e383.
8. Iacono A, Cockburn A, Marcil M, Rodrigues K, Marshall C, Garcia MA, Quirt H, Reynolds KB, Keren R, Flint AJ. Achieving Safe, Effective, and Compassionate Quarantine or Isolation of Older Adults With Dementia in Nursing Homes. In *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020 Aug;28(8):835-838.
9. Mok VCT, Pendlebury S, Wong A, Alladi S, Au L, Bath PM, Biessels GJ, Chen C, Cordonnier C, Dichgans M, Dominguez J, Gorelick PB, Kim S, Kwok T, Greenberg SM, Jia J, Kalaria R, Kivipelto M, Naegandran K, Lam LCW, Lam BYK, Lee ATC, Markus HS, O'Brien J, Pai MC, Pantoni L, Sachdev P, Skoog I, Smith EE, Srikanth V, Suh GH, Wardlaw J, Ko H, Black SE, Scheltens P. Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future. In *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Nov;16(11):1571-1581.
10. Iacono A, Cockburn A, Marcil M, Rodrigues K, Marshall C, Garcia MA, Quirt H, Reynolds KB, Keren R, Flint AJ. Achieving Safe, Effective, and Compassionate Quarantine or Isolation of Older Adults With Dementia in Nursing Homes. In *the American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020 Aug;28(8):835-838.
11. Bolt SR, van der Steen JT, Mujezinović I, Janssen DJA, Schols JMGA, Zwakhalen SMG, Khemai C, Knapen EPAGM, Dijkstra L, Meijers JMM. Practical nursing recommendations for palliative care for people with dementia living in long-term care facilities during the COVID-19 pandemic: A rapid scoping review. In *International Journal of Nursing Studies*. 2021 Jan;113:103781.
12. Killen A, Olsen K, McKeith IG, Thomas AJ, O'Brien JT, Donaghy P, Taylor JP. The challenges of COVID-19 for people with dementia with Lewy bodies and family caregivers. In *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020 Dec;35(12):1431-1436.
13. Emmerton D, Abdelhafiz AH. Care for Older People with Dementia During COVID-19 Pandemic. In *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021 Jan 27:1-7.
14. Martin-Khan M, Bail K, Yates MW, Thompson J, Graham F; Cognitive Impairment and COVID-19, Hospital Care Guidance Committee. Interim guidance for health-care professionals and administrators providing hospital care to adult patients with cognitive impairment, in the context of COVID-19 pandemic. In *Australasian Journal of Ageing*. 2020 Sep;39(3):283-286.
15. Zupanič M. Frida za razbremenitev medicinskega osebja. Delo [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 23]. Available from: <https://www.delo.si/novice/slovenija/frida-za-razbremenitev-medicinskega-osebja/>

Ljubezen, seks, spolni užitek in spolno zdravje v času covid-19

Rahne Otorepec Irena

Korespondenca:

Rahne Otorepec Irena, dr. med., spec. psihiatrije, spec. spolne medicine, FECSM, medicinska seksologinja
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Center za mentalno zdravje, Ambulanta za spolno zdravje
e-naslov: irena.rahne@psih-klinika.si

Sredi septembra 2020 sem nastopila 10-dnevno obvezno karanteno zaradi kratkega stika z obolelim družinskim članom. Vzela sem si več časa za branje, in v luči aktualnih dogodkov, me je »nagovoril« spodaj omenjeni roman, ki mi je dal idejo za naslov mojega prispevka.

»Dobro, poročim se z vami, če obljubite, da mi ne bo treba jesti melancan.«

»Nič v življenju ni težjega od ljubezni,« saj za **»življenje, ne za smrt, ni meja,«** pravi Gabriel Garcia Márquez v romanu Ljubezen v času kolere, ko sledi nekoliko nenavadnemu ljubezenskemu odnosu med Florentinom Arizo in Fermino Dazo. Pisatelj je knjigo označil kot **»pripoved o moškem in ženski, ki se neizmerno ljubita, a se ne moreta poročiti pri dvajsetih, ker sta premlada, vendar tudi ne pri osemdesetih, ker sta prestara«**. Ko se je knjiga leta 1985 pojavila v perujskih knjigarnah v rumeni barvi, je imelo to dvojni pomen: take so bile nekdanje zastave kolere, hkrati je rumena na tem koncu sveta tudi simbol ljubezni. Zato rumeni listi v knjigi niso bili naključje, saj so **»simptomi ljubezni enaki simptomom kolere,«** kot beremo nekje v romanu.

Roman je sentimentalna epopeja zavrženega ljubimca, ki je vse življenje od divjega žara v mladosti do pojemajočega ognja v starosti gojil neomajno zvestobo do svoje nekdanje zaročenke. Vse to in tako se dogaja ob Karibskem morju, kjer pustoši kolera. Florentino Ariza se zaljubi v Fermino Daza in imata nedolžno romanco, polno vročih pisem neuslišane ljubezni. Žal do formalizacije poroke ne pride. Kasneje si vsak po svoje kroji življenje in za Florentina pisatelj piše, da **»uspešno skrbi za reševanje problemov pod trebuhom«**. Ko se Fermina čez vrsto desetletij popolnoma opomore od žalovanja po pokojnem možu, spoštovanem zdravniku Juvenalu Urbino de la Calle (ki je hotel končati s kolero v vasi), se s Florentinom poda na potovanje po reki Magdalena. Prav na tej barki, ki se imenuje Nova zvestoba, se končno spolno preda Florentinu. **»Florentino Ariza ni imel več priložnosti, da bi na samem videl Fermino Dazo, niti da bi na samem govoril z njo v številnih srečanjih njunih dolgih življenj – in šele enainpetdeset let, devet mesecev in štiri dni kasneje ji je v njeni prvi vdovski noči ponovil zaobljubo svoje večne zvestobe in ljubezni do groba.«** (stran 111) Tako dokažeta, da je ljubezen vztrajna in da je življenje tisto, ki nima meja. Skozi ta široki pripovedni tok pa se pletejo še številne druge ljubezenske zgodbe zunaj zakonskih

rešetak ali onkraj vrat nagona, golo mesene ali nežno čustvene – zakaj, kakor ugotavlja Márquez, **»srce ima več izbic kot bordel«** in ljubezen je fluid, ki se širi kakor krogi okoli kamna, zalučanega v ribnik (kot predstavi knjigo prevajalka Nina Kovič).

Ljudje večinoma najprej pomislimo na spolni odnos, ko nanese beseda na seks. Zelo hitro se lahko ujamemo v past, da seks pomeni zgolj specifično akcijo, a priznajmo, da je še veliko drugih in drugačnih načinov, kot npr. spolna predigra, orgazmična izkušnja, za doseganje spolnega užitka, ki presegajo tradicionalne ideje o spolnem odnosu. Včasih se pari zapletejo v rigidne spolne repertoarje in gradijo raznovrstne prepreke do intimne. Če pa razmislimo, je v resnici veliko okoliščin, v katerih klasični tj. »penetrativni« seks ni mogoč.

Čas svetovne pandemije COVID-19 nam lahko omogoča premik od ideje **»sexual inter-course«** k **»sexual outer-course«** – zunanemu seksu. To je pojem, ki obsega vse, kar ni penetrativni seks, in kar naredi življenje v resnici mnogo bolj kreativno. Pojem je skovanka, ki se osredotoča na »zunaj« in vključuje raznovrstne tehnike z namenom spodbuditi prijetne, lahko tudi zabavne spolne izkušnje, celo sinhronnega orgazma. Zunanji seks v paru vključuje flirtanje, zapeljevanje, strastno poljubljanje, erotično klepetanje, skupno erotično kopel, raziskovanje z dotiki vsepovsod – lastnega in drugega telesa, spolno masažo, vzajemno masturbacijo, čutno igro, osredotočanje na erogena področja. Človekova ustvarjalnost in igrivost tukaj nima mej, če si to zmoremo in upamo dopuščati in omogočiti. Naštete prakse in še mnogo drugih omogočajo paru zavedanje posameznega trenutka, izboljšujejo se komunikacijske veščine o spolnih željah, nagibih, pričakovanjih. In potem je seks res najbolj izpolnjujoč ter ni več samo »performans«, ampak preprosto neponovljiv užitek. Intimno življenje se poglobi in razširi v nove dimenzije, začini se vsakodnevna partnerska in seksualna rutina. Najpomembnejše počutiti se udobno, svobodno, željno in se veseliti biti in početi skupaj.

Ali se sprašujemo, čemu je »zunanj« spolni akt potreben? Kdaj naj ljudje ne bi imeli spolnih odnosov? Situacij, kjer je to odsvetovano, je veliko. Trenutno najbolj aktualna in pereča je pandemija COVID-19. Vsak pa lahko prakticira zgoraj omenjene »tehnike« in v njih uživa – ne glede na spol, spolno identiteto, spolno usmerjenost, starost, partnerstvo ali samskost. Vsak je lahko radoveden v raziskovanju, lahko bolj temeljito spoznava svoje telo, svoje občutke, lažje izrazi svoje želje svojemu partnerju/

partnerki. Lahko se posvetimo predigri, ki je tako imenovana »po krivici«. Seksologi namreč poudarjamo naslednje stopnjevanje: predigra – več-igre – srčika igre. Predigra seveda ne vodi nujno v spolni akt. Pri spolnih motnjah je značilno izogibanje penetraciji; pri moških zaradi težav z doseganjem in vzdrževanjem erekcije, pri ženskah zaradi strahu pred doživljanjem bolečine. Drugi vzroki so različne bolezni, zdravila, onkološka obolenja, operativni posegi, travme, lahko tudi telesna disforija. Ljudje lahko ovrednotijo zunanji spolni akt kot varen seks in se izognejo temu, da bi npr. prišlo do zanositve ali spolno prenosljive okužbe. Ne smemo pozabiti, da obstaja veliko telesnih bolezni in stanj ter zdravil, ki povzročajo spolne motnje. Zunanji spolni akt naj bi bil sproščen, zabaven, nova priložnost užitkov. Pa še vsak si lahko odgovori, kaj mu seks resnično pomeni.

Zakaj pa resnično imamo seks? Za sprostitve? Za reprodukcijo? Zaradi moralne obveze? Kot dovoljenje, dolžnost, žrtvovanje? Za dvig samozavesti? Zaradi dobrih občutkov o lastni vrednosti? Za utrjevanje pozitivne samopodobe in telesnega selfa? Za večanje notranje moči? Za izkustvo nadvlade v partnerstvu? V imenu ljubezni ali neljubezni? Zaradi drugih, raznovrstnih čustev (pozitivnih in negativnih)? Za blažitev ljubosumja? Za finančno kompenzacijo? Kolikokrat pa pomislimo na preprosto dejstvo biti skupaj, se prepustiti in uživati ter imeti seks za zabavo ali kot prijetno igro? Mogoče bi bilo dobro, če bi si vsak od nas vzel čas za samo-spraševanje o lastnih motivih.

Vrnimo se spet k pereči aktualni temi: COVID-19. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je **11. marca 2020 razglasila pandemijo korona virusne bolezni COVID-19**. Od takrat dalje so vse države in lokalne avtoritete kot tudi regulativne službe pripravile robustna priporočila z namenom zmanjšati širjenje bolezni ter zmanjšati poslabšanje klinične pojavnosti in smrti, povezano z okužbo z resnim respiratornim sindromom korona virusa 2 (SARS-CoV-2), ki je odgovoren za COVID-19. Vemo, da se SARS-Cov-2 prenaša od človeka do človeka prek respiratornih kapljic v razdalji 2 metrov. Okužba se lahko zgodi tudi prek okužene površine z dotikom oči, nosu ali ust. Priporočila preprečevanja razvoja bolezni so jasna: upoštevati je treba splošna navodila in izvajati osebne preventivne ukrepe (higiena rok z rednim razkuževanjem in umivanjem, respiratorna higiena, etiketa kašljanja, nošenje zaščitnih obraznih mask, čiščenje in razkuževanje okolja) ter družbene preventivne ukrepe (predvsem varnostna razdalja med

ljudmi ter v določenih primerih samoizolacija (stay-at-home-request). Kaj pa meni stroka na področju spolne medicine o možnem, verjetno pa zelo redkem, prenosu okužbe prek stikov s krvjo, blatom in semenom okužene osebe. Zaenkrat poznamo **naslednja dejstva: COVID-19 ne sodi med spolno prenosljive okužbe (SPO)**, vendar se lahko prenaša s poljubljanjem in tesnimi stiki, kot je seks (genitalni, oralni, analni). Če ima eden od partnerjev oz. partnerk COVID-19, sta poljubljanje in seks odsvetovana, namesto konkretnega seksa je priporočena spolna abstinenca. Veliko drugih načinov seksa imamo na razpolago, lahko uporabljamo spolne igračke, katerih prodaja se je med pandemijo izredno povečala, kar dokazuje, da smo se ljudje samoiniciativno »znali«. Seveda moramo ob tem upoštevati vse higienske ukrepe. Glede spolnih odnosov pa se priporoča spolna abstinenca. Če sta oba partnerja ali partnerki zdravi in imata stalno partnerstvo, ni posebnih omejitev pri prakticiranju spolnosti. Tukaj priporočam v branje spodaj navedeni odlomek iz že prej omenjenega romana. Besedišče in potek ter razvoj specifičnega dogajanja je po mojem skromnem mnenju napeto, počasi razvijajoče se, izvrstno in sočno – Fermina in dr. Juvenal na 16-mesečnem poročnem potovanju po Evropi resnično uživata, kar avtor opiše **od strani 160 do 172**.

Med najbolj »varnimi« in priporočenimi spolnimi praksami vzdrževanja in ohranjanja spolnega zdravja je torej prakticiranje spolne abstinence (torej ne imeti spolnih odnosov), kar pa je velikokrat težko. Spodbuja se, da si ljudje vzamemo čas za raziskovanje in na novo prepoznavanje telesnih občutkov, kar je dolgoročno zelo pomembno. Par, ki zaradi pandemije ne more biti skupaj, lahko uživa v igranju spolnih igric, si deli spolne fantazije. Spolna abstinenca je povezana s strahom pred intimo, skrbmi glede partnerjeve telesne distance, obenem pa zaradi dolžine trajanja prinaša frustracije; lahko vodi v nova zunajpartnerska spolna razmerja in s tem večje tveganje za okužbo. Priporočene so tudi relativno varne alternativne spolne tehnike, kot je samozadovoljevanje oz. masturbacija. Imeti seks »s samim seboj« nima nobenega tveganja za COVID-19, pa še vedno je na razpolago, seveda se mora uporabljati vsa priporočila, kot pri SPO. Moderna tehnologija za pomoč spolni abstinenci nam omogoča marsikaj, seveda z zavedanjem vseh »pasti« virtualnega oz. digitalnega seksa. Vse mora biti vzajemno in s privolitvijo, če samo nekaj praks naštejemo: sexting, cybersex, webcam sex, spletne »seks« klepetalnice, »vroče« tele-

fonske linije, zmenki po telefonu ipd. Na tem mestu ni odveč poudariti, da zlasti mladi potrebujejo pravilno spolno svetovanje glede (ne)varnosti rabe tehnologije. Posamezne spolne prakse pa seveda lahko vodijo v spolne težave in motnje. Siljenje v spolne prakse je pogosto povezano s spolno zlorabo, spolnim nasiljem, partnerskimi konflikti. Lahko se poveča izraženost in udeležanje raznolikih spolnih preferenc oz. parafilij, zlasti pri osebah, ki imajo v anamnezi spolno deviantnost in/ali strahove pred konvencionalnimi spolnimi praksami, vse to pa vodi v razkorak, kaj je v spolnosti zdravo. Upad zanimanja za spolnost je povezan s kroničnim stresom, povečano tesnobo, negotovostjo glede pandemije, depresijo in tudi s posttravmatsko stresno motnjo. Nezdrava raba tehnologije (odvisnost od pornografije, »dark web«) pogosto vodi v kompulzivno rabo tehnologije, samoizolacijo ter v partnerskem odnosu pomanjkanje razumevanja za tovrstne prakse. Partnerski konflikti so povezani s pomanjkanjem intime, prolongirano spolno abstinenco, telesno distanco, povečanim spolnim apetitom pri enem v paru. Že obstoječe spolne motnje (kot na primer erektilna disfunkcija in zgodnji izliv pri moških ter motnje vzburjenja in boleči spolni odnosi pri ženskah) so pogostejše zaradi že prej prisotnih spolnih težav, a tudi tesnobe zaradi negotove spolne izvedbe in še dodatno zaradi strahu pred morebitno okužbo s COVID-19.

Svetovno združenje za spolno zdravje WAS (*World Association for Sexual Health*) je že pred več kot 10 leti na svoji skupščini sprejelo **Deklaracijo o spolnih pravicah** in določilo **4. september za dan spolnega zdravja**. Po svetu nekatere države praznujejo teden in celo mesec dni spolnega zdravja z različnimi aktivnostmi. Po definiciji je spolno zdravje osnovna človekova pravica, kar je sprejela Svetovna zdravstvena organizacija (WHO 2002; 2017) v več temeljnih dokumentih. Spolno zadovoljstvo se nanaša na čustveni odziv osebe, ki je povezan z osebnimi pričakovanji, in/ali subjektivne ocene ravnesja med negativnimi in pozitivnimi dimenzijami lastne spolnosti in je torej veliko več kot spolna funkcionalnost. S spolnim zdravjem je povezano dobro počutje v spolnosti in oboje prinaša ljudem zadovoljstvo skozi vsa življenjska obdobja. Poslanstvo WAS je, da osvešča, spodbuja in zagovarja spolno zdravje in spolno raznolikost, žal pa se spolno zdravje pre pogosto izenačuje s konkretnim spolnim odnosom oz. ozko rečeno s spolnim aktom. WAS je 2019 sprejela novo deklaracijo, tj. **Deklaracijo o spolnem užitku**,

ki definira spolni užitek kot pomemben del človekovega izkustva, in ga integrativno vključuje v spolno funkcioniranje in spolne pravice. Zaradi pandemije COVID-19 je organizirala spletno izobraževanje oz. webinar, ki sem se ga udeležila, in bi rada podelila znanja, dejstva, spoznanja in izkustva, povezana s spolnim zdravjem. Pomembno je, kako vsak človek v koronskem obdobju krmari spolno željo skozi nevarnost, bolezen in smrt Danger, Disease, Death.

Slovenija se zelo pogosto deklarira kot sodobna, ljudem prijazna in ozaveščena država, a se žal v praksi kaže nevedna in brezbrizna do tega zelo pomembnega vidika vsakega posameznika od rojstva do smrti. Lahko se ozrem na politični sistem, zdravstvo v najširšem pomenu, medije ter širšo javnost, in se vprašam, kdo in koliko jih pozna to deklaracijo, v kateri so utemeljene naslednje spolne pravice: pravica do spolne svobode; spolne avtonomije, integritete in telesne varnosti; zasebnosti v spolnosti; spolne enakosti; spolnega užitka; pravica čustvene spolne izraznosti; pravica do prostega spolnega druženja; do prostih in odgovornih izbir reprodukcije; spolna pravica do dostopa informacij o vseh vidikih spolnosti, ki morajo biti zasnovane tako na etični osnovi kot na znanstvenih dokazih ter morajo biti na primeren način dostopne vsem ljudem. Ljudje imamo tudi spolno pravico, da dobimo izčrpno in verodostojno spolno edukacijo. Zadnja pravica v deklaraciji pa je pravica do zdravstvene oskrbe na področju spolnega zdravja, ki naj bo pri spolnih skrbih, težavah ali motnjah dosegljiva tako preventivno kot kurativno. Deklaracija je prevedena v slovenščino (prevod asist. dr. Gabrijela Simetinger in Irena Rahne Otorepec, ki sva ustanovni članici Slovenskega seksološkega društva) in je dostopna na spletni strani društva.

Sedaj pa naj Vam opišem vsebino izobraževanja:

Sodelovali so svetovno priznane strokovnjakinje in strokovnjaki s področja spolne medicine, klinične seksologije ter aktivizma. **Anne Philipott** (ustanoviteljica *The Pleasure Project*, strokovnjakinja javnega zdravja in HIV-aktivistka) je imela predavanje z naslovom: Učinkovitost užitka in spolna edukacija o pozitivnem seksu v času COVID-19. Dr. **T. Mofokeng** (zdravnica, ekspertna sodelavka Združenih narodov na področju zdravja ter strokovnjakinja na področju spolnosti) je predstavila temo: Spolni užitek v afriškem kontekstu. **Vithika Yadav** (vodja projekta *Love matters* in svetovalka s področja spolnega zdravja iz Indije) je imela predavanje z naslovom Spolni užitek: Manjkajoči vezni člen med spolnim zdravjem in spol-

nimi pravicami. Moderatoriki sta bili: **Patricia Pascoal** (predsednica portugalskega združenja za klinično seksologijo in sovoditeljica komiteja WAS za dan spolnega zdravja) ter **Ezster Kismödi** (pravnica s področja spolnih in reproduktivnih pravic ter raziskovalka). Posebna gosta pa sta bila dr. **Elna Rudolph** (zdravnica in seksologinja, svetovalka WAS ter predsednica 25. kongresa WAS) ter **Luis Perelman-Javnoz** (proučevalec področja spolnega zdravja, aktivist ter generalni sekretar WAS). Dr. Mofokeng je zelo pomembna v spolni edukaciji mladih in je izdala tudi knjigo. Dr. T. Poudarila je, da so najbolj ranljiva skupina mladi, ki jim socialna distanca onemogoča stike, že poljubljanje. Poročala je o nevarnosti naključnih spolnih odnosov brez uporabe kondomov, porastu neželenih nosečnosti ter družinskega, tudi spolnega nasilja. Predavateljice so se strinjale, da je spolnost, njena izraznost in aktivnost v času pandemije COVID-19 povsem prezrta in zanemarjena tema. Poudarili so, da smo izpostavljeni predvsem »zapovedim«, česa pri seksu NE smemo, kaj NI dovoljeno oziroma je odsvetovano; zapovedana nam je tudi čim večja socialna oddaljenost in celo priporočena socialna osamitev. Premalokrat ali sploh nikoli pa nam ne povedo, kdaj in kako se lahko srečujemo, spoznavamo, si izkazujemo nežnost, se ljubimo, dotikamo, poljublamo, crkljamo, igramo (le zakaj imamo čuden izraz »predigra«?), seksamo. Stroka si je bila enotna v sporočilu, da je potrebno še naprej zagotavljati ohranitev spolnega zdravja, a priporoča, naj se poleg opozoril relevantne medicinske stroke (nikakor pa ne politike), kaj NI dovoljeno na področju spolnosti in spolnih odnosov, začne usmerjati in spodbujati, kaj se vendarle SME!

Poročam o novostih na področju spolnega funkcioniranja, ki je bilo objavljeno julija 2021: mednarodni strokovnjaki s področja spolne medicine so nedavno (julij 2021) objavili dejstvo, da lahko okužba s COVID-19 negativno vpliva na spolnost. Veliko ljudi, ki so okrevali po okužbi, so še mesece kasneje občutili posledice, kar so poimenovali postcovidni sindrom ali dolgotrajni covid. Najpogostejše navajajo utrujenost in zadihanost. Nekateri se počutijo preveč izčrpane za spolno aktivnost ali pa imajo med spolno aktivnostjo dihalne težave. Pogoste so tudi bolečine v prsih, mišicah in sklepih. Strokovnjaki so prepričani, da imata lahko stres in tesnoba veliko vlogo pri spolnih težavah. Pandemija je povzročila veliko negativnih izzivov, npr. težave pri spopadanju z boleznijo pri sebi in/ali najbližjih, pogosto pa tudi s procesom žalovanja ob izgubi ljubljene osebe. Stalno prilaga-

janje na delovnem področju, skrb za otroke, urejanje vsakodnevnega življenja in podobno, je (p)ostalo zelo obremenjujoče. Kadar je stres zelo izražen, lahko povzroči tudi težave na področju spolne želje, zaupanja in zadovoljstva. Telesna podoba je drug pomemben vidik stresa. Nekateri, ki dolgotrajno okrevajo, obremenijo izguba las, ki na srečo ni stalna.

Strokovnjaki spolne medicine svetujemo naslednje ukrepe:

- če se pri enem od njiju ali obeh v paru pojavi zadihanost in/ali izčrpanost, naj prekineta s spolno aktivnostjo, se spočijeta ter nadaljujeta z drugimi, enako pomembnimi izrazi intimnosti, kot so na primer crkljanje, poljubljanje, oralni seks;
- izberejo naj takšne spolne položaje, kjer je manjši pritisk na prsni koš;
- skrbijo naj za zdrav življenjski slog, torej za zdravo, uravnoteženo prehranjevanje in redno telesno aktivnost;
- poskusijo naj z meditacijo, si »privoščijo« sproščen klepet s prijatelji prek video povezave, naj se čim več smeji pri ogledu zabavnega filma;
- če tesnoba, depresivno počutje in podobne psihične stiske vztrajajo in poslabšujejo spolno življenje, je zelo pomemben pogovor pri strokovnjaku, ki nudi psihoseksualno pomoč v obliki svetovanja in/ali spolne terapije.

Pa smo spet pri osnovnem spolnem izraževanju, ki je marsikje po svetu »trd oreh« in Slovenija ni nobena izjema. Neetično in nedopustno pa je, če je zdravnik poleg neznanja še neodgovoren ter nekontrolirano in brez vnapijšnje presoje »izpostavlja« svoje predsodke, se »zgraža, obsoja, moralizira, določa, kaj je v spolnosti normalno in kaj patološko. Dolžnost nas, zdravnic in zdravnikov, ter drugega zdravstvenega osebja je nuditi vsem ljudem zadoštno in predvsem z dokazi podprte znanstvene izsledke s področja spolne medicine oziroma naj bi bili vedno podučeni, strokovni in benevolentni, imeli naj bi pozitiven pogled na spolno različnost. Takšno znanje so mi posredovali mednarodni strokovnjaki spolne medicine in seksologije v šoli spolne medicine v Oxfordu in Malagi, to je moja zavezanost in predanost pri delu v Ambulanti za spolno zdravje na Univerzitetni psihiatrični kliniki Ljubljana, kjer delam že več desetletij. To je nadaljevanje dela prezgodaj umrlega prof. dr. Jožeta Lokarja pred 25 leti, predvsem pa mojega ljubega prijatelja, kolega, ki je imel vedno čas za pomoč pri razreševanju mojih kliničnih

zagat, ter izvrstnega učitelja prof. dr. Slavka Ziherla, od katerega smo se poslovili 21. 1. 2012, to pred skoraj 10 leti. Nenazadnje pa je moje poslanstvo k oza-veščanju tudi zato, ker pripadam veliki družini evrop-skih ter mednarodnih stanovskih organizacij na področju spolne medicine, klinične seksologije ter transspolne medicine, kot so ESSM, ISSM, EFS, WAS, EPATH, ter WPATH. V Sloveniji imamo stanovsko Slo-vensko združenje za spolno medicino in Slovensko seksološko društvo, ki povezuje različne stroke – gine-kologijo, babištvo, fizioterapijo, spolno medicino, psi-hiatrijo, psihologijo, družboslovne vede, nevladne organizacije, aktivizem ...

Seveda je še preuranjeno predvideti dolgoročne posledice pandemije na področju spolnega funkci-oniranja. Telesna bližina in dotik še nikoli doslej nista vzbujala toliko nelagodja in telesni dotik še nikoli ni bil tako odsvetovan in prepovedan. Človekov spolni odgovor na različne dražljaje, ki sproži spolno željo, je motivacijski cikel, zasnovan na intimnosti, ki vse-buje tudi subjektivne izkušnje. Nasveti glede novih oblik intimnosti med temi tako negotovimi časi so izredno zelo pomembni za spolno zdravje kot tudi za splošno dobro počutje.

Natrosila sem veliko besed, a verjamem, da ravno prav za navdušene bralke in bralce.

In čisto na koncu pripišem humoren citat iz romana Ljubezen v času kolere Gabriela Garcie Márqueza, na strani 167:

*»Dovolj je ure medicine, » je rekla.
»Da,« je rekel on. »Ta bo iz ljubezni.«*

Literatura:

1. Márquez Gabriel Garcia: Ljubezen v času kolere (prevod Nina Kovič): Ljubljana. Državna založba Slovenije, 1987.
2. Ljubezen v času kolere. Dostopno na https://s.wikipedia.org/wiki/Lkjubezen_v_%8DAsu_kolere
3. Risen CB. Listening sexual stories. In: Levine SB, Risen CB, Althof SE, eds. Handbook of clinical sexuality for mental health professionals. Brunner-Routledge Taylor&Francis Books, Inc., New York, Hove; 2003: p.3-19.
4. Levine SB. What patients mean by love, intimacy, and sexual desire. In: Levine SB, Risen CB, Althof SE, eds. Handbook of clinical sexuality for mental health professionals. Brunner-Routledge Taylor&Francis Books, Inc., New York, Hove; 2003:p.21-36.
5. Scharff DE. Life processes that restructure relationships. In: Levine SB, Risen CB, Althof SE, eds. Handbook of clinical sexuality for mental health professionals. Brunner-Routledge Taylor&Francis Books, Inc., New York, Hove; 2003:p.37-55.
6. Leiblum SR. Sex therapy today: Current issues and future perspectives. In: Principles and practice of sex therapy. 4th ed. The Guilford Press, New York, London; 2007:p.3-22.
7. Stevenson RWD. Sexuality and illness. In: Principles and practice of sex therapy. 4th ed. The Guilford Press, New York, London; 2007:p.313-49.
8. McGoldrick M, Loonan R, Wohlsifer D. Sexuality and culture. In: Principles and practice of sex therapy. 4th ed. The Guilford Press, New York, London; 2007:p.416-41.
9. Mezzich JE, Hernandez-Serrano R, eds. Psychiatry and sexual health. An integrative approach. World Psychiatric Association APA, Jason Aronson; Lanham, Boulder, New York, Toronto, Oxford; 2006.
10. WAS Webinar: Sexual pleasure in times of COVID-19. Session 3. Sexual and reproductive health: Matters and the pleasure project .Sept. 4th: 2020.
11. <https://worldsexualhealth.net/resources/declaratipon-on-sexual-pleasure>
12. <https://www.srhm.org>
13. Lopes GP, et al. COVID-19 and sexuality: Reinventing intimacy. Arch Sex Behav 2020; July 21:1-4.
14. Banerjee D, Rao TS. Sexuality, sexual well-being, and intimacy during COVID-19 pandemic: An advocacy perspective. Indian Psychiatry 2020;62:418-26.
15. NYC Health: Safe sex and COVID-19.2020; August 6.
16. Sex and Corona virus (COVID-19): Dostopno na:
17. <https://www.alert.org/coronavirus/covid-19-sex>
18. Dexter K. Planned Parenthood. Federation of America, Inc. White Paper: The health benefit of sexual expression. McCormick Library, New York, July 20087. Dostopno na: www.plannedparenthood.org/www.twhwire.com
19. Larrom G. The importance of sexual pleasure declaration. Dostopno na:
20. <https://medium.com/the-case-for-her-sexual-pleasure/the-importance-of-sexual-pleasure-a-new-declaration-6Qdb5cb0f0f6>
21. Gruskin S, Yadav V, Castellanos-Usigli A, Khizanishvili G, Kismödi E. Sexual health, sexual rights, and sexual pleasure: Meaningfully engaging the perfect triangle. Sexual and Reproductive Health Matters. 2019; 27(1):29-40. Dostopno na:
22. <https://www.tandfonline.com/dou/full/10.1080/26410397.2019.1593787>
23. Kismödi E, Corona E, Maticka-Tyndale E, Rubio-Aurioles R, Coleman E. Sexual rights as human rights: a guide for the WAS Declaration of sexual rights. International Journal of Sexual Rights. 2017; 29 (suppl 1):1-92. Dostopno na:
24. <https://doi.org/10.1080/19317611.2017.1353865>
25. www.slo.seksološko.drustvo
26. Basson R. Human sexual response. Handbook of clinical neurology. 2015;130:11-8.000.
27. <https://www.issm.info/sexual-health-qa/how-does-having-recovering-from-covid-19-affect-female-sexual-health/>
28. Sex and breathlessness. British Lung Foundation (last reviewed March 2020). Dostopno na: <https://www.blf.org.uk/support-for-you/sex-and-breathlessness/suggestions>

29. Spirito L, Celentano G. COVID-19 patients: Sexual Function before and after COVID-19 infection. A witness by those who survived. European Society for Sexual Medicine (last reviewed August 2020). Dostopno na: <https://www.essm.org/sexual-function-before-and-after-covid19-infection/>
 30. Fuchs A, et al. The impact of COVID-19 on Female Sexual Health. International Journal of Environmental Research and Public Health. (Published September 2020). Dostopno na: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/19/7152>
-

Zdravljenje shizofrenije z brekspiprazolom

Miha Derganc

Korespondenca:

Miha Derganc, dr.med., spec.psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

e-naslov: miha.derganc@psih-klinika.si

Povzetek

Breksipirazol je nov atipični antipsihotik, ki je bil s strani FDA v ZDA odobren leta 2015 za zdravljenje shizofrenije in kot dodatek antidepresivom pri zdravljenju hude depresije. V Sloveniji je registriran od leta 2020 za zdravljenje shizofrenije pri odraslih. Je modulator delovanja serotoninskega in dopaminskega sistema. Agonistično deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{1A} in na dopaminergične receptorje D₂, antagonistično pa deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{2A}. V primerjavi s placebom je v odmerkih med 2 in 4 mg izkazal statistično in klinično izboljšanje simptomov ter izboljšanje psihosocialnega funkcioniranja pri bolnikih z akutnim poslabšanjem shizofrenije. Kot vzdrževalna terapija pa je v primerjavi s placebom v odmerkih med 1 in 4 mg pomembno podaljšal čas do relapsa pri bolnikih, ki so že dosegli remisijo. Breksipirazol je na splošno dobro prenosljiv, med neželenimi učinki so opazni sorazmerno majhna incidenca aktivirajočih in sedirajočih učinkov, majhne spremembe v intervalu QT in presnovnih parametrih, ki niso bile klinično pomembne, ter zmerno povečanje telesne teže. Kot novo zdravilo, ki ga imamo na voljo pri nas, koristno razširja paleto terapevtskih možnosti v zdravljenju shizofrenije.

Uvod

Kljub zmagoslavtnemu pohodu antipsihotičnih zdravil od odkritja klorpromazina v 50. letih prejšnjega stoletja in kasnejšemu odkritju številnih novih antipsihotikov je shizofrenija še vedno eden največjih psihiatričnih in zdravstvenih problemov v naši družbi. Kljub najmodernejšim terapevtskim pristopom smo pri zdravljenju shizofrenije še vedno pogosto neuspešni. Shizofrenija prinaša trpljenje bolnikom in njihovim svojcem, se velikokrat konča z invalidnostjo in povzroča družbi velikanske zdravstvene stroške. Simptome shizofrenije lahko v grobem delimo na pozitivne, negativne in kognitivne. Pozitivni simptomi pomenijo, da je pri bolniku prisotno nekaj več, gre torej za simptome, ki jih pri zdravem posamezniku ni. Pozitivni simptomi se kažejo predvsem v obliki blodenj in halucinacij. Negativni simptomi pa označujejo, da je pri bolniku prisotno nekaj manj kot pri zdravem posamezniku. Kažejo se v pomanjkanju volje in energije, z zastrtim afektom, alogijo in motoričnimi motnjami. Kognitivni simptomi se kažejo z motenim delovnim spominom ter motnjami učenja, pozornosti, zbranosti, načrtovanja in izvršilnih funkcij [1]. Negativni simptomi so pomembnejši pri funk-

cionalni prognozi shizofrenije kot pozitivni in so tudi bistveno slabše dostopni farmakološkemu zdravljenju, saj antipsihotiki kot razred zdravil delujejo predvsem na pozitivne simptome, na negativne simptome pa imajo bistveno manjši vpliv [2]. Zato so antipsihotična zdravila, ki delujejo na celoten spekter simptomov shizofrenije, tako pomembna in tudi v prihodnosti od njih pričakujemo največ. Zelo velik problem pri vzdrževalnem zdravljenju shizofrenije je tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju, saj večina bolnikov slej ko prej opusti jemanje zdravil, kar kmalu pripelje do poslabšanja bolezni. Med drugim so eden izmed pomembnejših razlogov za opustitev antipsihotične terapije tudi neželeni učinki antipsihotičnih zdravil, ki lahko zmanjšujejo kakovost življenja bolnikov in jih lahko tudi telesno ogrožajo. Breksipirazol bi lahko s svojim delovanjem na pozitivne in negativne simptome shizofrenije ter s svojim ugodnim profilom neželenih učinkov postal pomemben kamen v mozaiku terapevtskih možnosti pri zdravljenju shizofrenije.

Farmakodinamika

Breksipirazol spada med novejšje delne agoniste dopaminskih D₂-receptorjev skupaj z aripiprazolom in kariprazinom [3]. Agonistično deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{1A} in na dopaminergične receptorje D₂, antagonistično pa deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{2A} in noradrenergične receptorje α 1B in α 2C. Ima podobno visoko afiniteto do vseh teh receptorjev [4]. Razlike v profilih vezave na receptorje med breksipirazolom in aripiprazolom napovedujejo, da je lahko breksipirazol ob primerljivi učinkovitosti z aripiprazolom še bolj prenosljiv zaradi potencialno manjše nagnjenosti k sprožitvi aktivacijskih neželenih učinkov in EPS [5, 6]. Intrinzična aktivnost breksipirazola na receptorje D₂ je nižja kot pri aripiprazolu. Takšno delovanje breksipirazola na receptorje D₂ lahko pomeni zmanjšan potencial za povzročanje neželenih učinkov, posredovanih z agonizmom na receptorjih D₂ (npr. akatizija, nespečnost, nemirnost in slabost), ter zmanjšan potencial za povzročanje neželenih učinkov antagonistov na receptorjih D₂ (npr. ekstrapiramidni simptomi, hiperprolaktinemija in tardivna diskinezija) v primerjavi z aripiprazolom oziroma polnimi antagonisti D₂ [4, 7]. Zmerna do nizka afiniteta za vezavo na histaminske H₁-receptorje in muskarinske M₁-receptorje naj bi bila v korelaciji z nizko nagnjenostjo k sedaciji, povečanju telesne mase in antiho-

linergičnih stranskih učinkov, kot sta zaprtje ter občutek suhih ust [4, 8].

Farmakokinetika

Breksipirazol se po zaužitju tablete absorbira v gastrointestinalnem traktu, pri čemer se najvišje koncentracije v plazmi pojavijo v štirih urah po zaužitju. Biološka uporabnost po peroralni uporabi tablete je 95-%. Koncentracije breksipirazola v dinamičnem ravnoesju so dosežene v 10 do 12 dneh odmerjanja. Na absorpcijo breksipirazola ne vpliva hrana ali omeprazol, zato se lahko jemlje na tešče ali po obroku. Breksipirazol se v več kot 99 % veže na beljakovine v plazmi, na vezavo zdravila na beljakovine pa ne vplivata ledvična ali jetrna okvara. Tudi varfarin, diazepam in digitoksin ne vplivajo na vezavo breksipirazola na beljakovine. Breksipirazol se v glavnem presnavlja s citokromom P450: CYP2D6 in CYP3A4. Nima učinka na indukcijo ali zaviranje katerega koli od drugih izoencimov CYP450. Ti encimi presnavljajo breksipirazol v glavni presnovek DM-3411, ki pa je brez terapevtskih učinkov. Razpolovna doba breksipirazola je 91 ur. Breksipirazol se izloča z urinom (25 %) in v blatu (46 %), zanemarljiva količina se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Kajenje ne vpliva na farmakokinetiko breksipirazola. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro se največji priporočeni odmerek zmanjša na 3 mg enkrat na dan. Prav tako se pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro največji priporočeni odmerek zmanjša na 3 mg enkrat na dan [3].

Učinkovitost

Učinkovitost breksipirazola pri zdravljenju akutnega poslabšanja shizofrenije je bila potrjena s štirimi velikimi, šest tednov trajajočimi, randomiziranimi, dvojno slepimi, mednarodnimi, multicentričnimi in s placebom primerjanimi kliničnimi študijami III. faze (BEACON, n = 674, VECTOR, n = 636, LIGHTHOUSE, n = 468, in NCT01451164, n = 459) [9–12]. V raziskave vključeni so bili odrasli (stari od 18 do 65 let) s shizofrenijo (diagnosticirano v skladu z DSM-IV-TR), ki so imeli v anamnezi poslabšanje simptomov oziroma relaps, ko niso prejeli antipsihotikov. Ob vključitvi je bilo pri preiskovancih prisotno poslabšanje psihotičnih simptomov z opaznim upadom v funkcioniranje. Bolniki v študijah BEACON, VECTOR in NCT01451164 so prejeli placebo ali fiksne odmerke breksipirazola

v razponu od 0,25 do 4 mg na dan, tisti v študiji LIGHTHOUSE pa so prejeli placebo ali prilagodljive odmerke breksipirazola v razponu od 2 do 4 mg na dan ali kvetiapin s podaljšanim sproščanjem od 400 do 800 mg na dan. V teh kratkotrajnih študijah so bili fiksni ali prilagodljivi odmerki breksipirazola v razponu od 2 do 4 mg na dan učinkoviti pri zdravljenju odraslih bolnikov z akutnim poslabšanjem shizofrenije. Na podlagi združenih podatkov kratkotrajnih dvojno slepih kliničnih preizkušanj je breksipirazol bistveno izboljšal celokupne simptome shizofrenije (vključno s pozitivnimi in negativnimi simptomi) in psihosocialno funkcioniranje v primerjavi s placebom. Pri bolnikih, ki so prejeli breksipirazol, je prišlo do klinično pomembne izboljšave bolezenskih simptomov (zmanjšanje za 15–18 točk od izhodišča v skupni oceni PANSS) in psihosocialnem funkcioniranju (povečanje za 7 točk glede na izhodišče na lestvici PSP) [13, 14].

Ocena učinkovitosti breksipirazola kot vzdrževalne terapije je bila primarni cilj v 52-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, mednarodni, s placebom kontrolirani klinični študiji III. faze (EQUATOR) [15]. V študijo EQUATOR je bilo skupaj vključenih 524 bolnikov. V raziskavo vključeni so bili odrasli (stari od 18 do 65 let) s shizofrenijo (diagnosticirano v skladu z DSM-IV-TR), ki je trajala najmanj tri leta. Bolniki so imeli v anamnezi poslabšanje simptomov oziroma relaps, ko niso prejeli antipsihotikov. Prav tako so morali pokazati odziv na zdravljenje z antipsihotiki (razen klopapina) v prejšnjem letu in se ob vstopu v študijo zdraviti s peroralnimi ali dolgodelujočimi antipsihotiki (razen klopapina). Ob vstopu v študijo so bili akutno poslabšani (skupni rezultat PANSS > 80). Od vključenih bolnikov sta bila 202 stabilizirana na breksipirazolu. Te bolnike so nato randomizirali na breksipirazol (n = 97) ali placebo (n = 105). Breksipirazol so prejeli v prilagodljivih odmerkih med 1 in 4 mg na dan. V tej dolgotrajni klinični študiji je breksipirazol v primerjavi s placebom znatno podaljšal čas do poslabšanja. Kot sekundarni cilj pa je bila učinkovitost breksipirazola kot vzdrževalne terapije preučevana v odprtih kliničnih študijah, ki so bile nadaljevanje kratkotrajnih. V teh študijah je breksipirazol še naprej ohranjal remisijo in izboljševal simptome ter funkcioniranje pri vključenih bolnikih [16, 17].

Prenosljivost in varnost

Brekspiprazol v odmerkih od 1 do 4 mg na dan bolniki s shizofrenijo na splošno dobro prenašajo. Profil neželenih učinkov brekspiprazola, za katerega je značilna nizka incidenca aktivirajočih in sedirajočih neželenih učinkov, je bil podoben v kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah [13, 15]. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot 2 % bolnikov, so bili nespečnost, povečanje telesne teže, glavobol, agitacija, akatizija in zaspanost [17, 18]. Pojav akatizije je bil na splošno nizek in je bil podoben kot pri placebo. Nakazuje se povezava med višino odmerka in pojavom akatizije. Večinoma se akatizija pojavi v prvih treh tednih zdravljenja in je povezana z dvigom odmerka [19, 20]. Spremembe na lestvicah EPS so bile minimalne in niso bile klinično pomembne [9, 10, 17, 19]. Spremembe ravni prolaktina in presnovnih parametrov (serumski lipidi, plazemska raven glukoze) so bile majhne in niso bile klinično pomembne pri bolnikih, ki so prejeli brekspiprazol v odmerkih od 1 do 4 mg na dan v kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah [13, 16]. Brekspiprazol je bil povezan z zmernim povečanjem telesne teže med kratkotrajnim in dolgotrajnim zdravljenjem [21]. Konec šesttedenskega obdobja je bilo povprečno povečanje telesne teže za 1,2 kg pri prejemnikih brekspiprazola v primerjavi s povečanjem za 0,2 kg pri prejemnikih placebo. Po 52 tednih pa je povprečno zvišanje telesne teže znašalo od 1,6 do 2,6 kg [12, 15–17]. Primerjava z aripiprazolom pa je pokazala, da je vpliv na povečanje telesne teže podoben pri obeh zdravilih [22]. Pri zdravljenju z brekspiprazolom niso opazili klinično pomembnih sprememb na EKG (na primer podaljšanje QT-intervala) [15].

Zaključek

Nedvomno potrebujemo še precej več kliničnih izkušenj z zdravljenjem shizofrenije z brekspiprazolom, na podlagi katerih bomo lahko zanesljiveje določili skupine bolnikov, ki bodo imele največ od zdravljenja s tem novim zdravilom. Že na podlagi obstoječih podatkov in izkušenj pa lahko upravičeno upamo, da bomo, zahvaljujoč njegovim posebnim receptor-skim lastnostim, zaradi katerih vpliva na negativne simptome in ima ugoden profil neželenih učinkov, z zdravljenjem z brekspiprazolom delu bolnikov s shizofrenijo olajšali trpljenje in jim izboljšali kakovost življenja.

Literatura:

1. Kores-Plesničar, B. »Shizofrenija - patofiziologija, etiologija, epidemiologija.« Farmacevtski vestnik, letnik 66, številka 2 (2015), str. 145–51.
2. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 519–34.
3. Ward K, Citrome L. Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Jan 15; 15: 247–57.
4. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 350 (3): 589–604.
5. Das S, Barnwal P, Winston A, et al. Brexpiprazole: so far so good. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016; 6 (1): 39–54.
6. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* 2016; 21: 1–6.
7. Fleischhacker, W.W., 2005. Aripiprazole. *Expert. Opin. Pharmacother.* 6 (12), 2091–2101.
8. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2017; 7 (1): 29–41.
9. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015; 164 (1–3): 127–35.
10. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2015; 172 (9): 870–80.
11. Marder SR, Hakala MJ, Gislum M, et al. An interventional, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, active reference, flexible dose study of brexpiprazole in adults with acute schizophrenia [abstract no. FC71]. In: 24th European Congress of Psychiatry; 2016.
12. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72 (9): 692–700.
13. Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, et al. Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr.* 2017; 29 (5): 278–90.
14. Correll CU, Skuban A, Hobart M, et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res.* 2016; 174 (1–3): 82–92.
15. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017; 20 (1): 11–21.
16. Hakala M, Gislum M, Skuban A, et al. Long-term safety and tolerability of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018; 44 (Suppl 1): S94–5.
17. Forbes A, Hobart M, Ouyang J, et al. A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018; 21 (5): 433–41.
18. Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs.* 2019 Feb; 79 (2): 189–200.
19. Kane JM, Skuban A, Hobart M, et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016; 174: 93–8.
20. Eramo A, Skuban A, Ouyang J, et al. Incidence, onset, duration and severity of akathisia with brexpiprazole (OPC-34712) in acute schizophrenia: a pooled analysis of two pivotal studies [poster no. 78]. In: American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting; 2015
21. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, et al. Changes in metabolic parameters and body weight in brexpiprazole-treated patients with acute schizophrenia: pooled analyses of phase 3 clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34 (12): 2197–205.

22. Weiss C, Weiller E, Baker RA, et al. The effects of brexpiprazole and aripiprazole on body weight as monotherapy in patients with schizophrenia and as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: an analysis of short-term and long-term studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018; 33 (5): 255–60.

Pripravo članka je sponzoriralo podjetje Lundbeck Pharma d.o.o.

Datum priprave: november 2021 / SI -RX -2021-11-32

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Učinkovitost in varnost tablet paliperidona (Parnido®) v klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo

***Efficacy and Safety of Paliperidone Tablets (Parnido®) in
Clinical Practice in Patients with Schizophrenia or
Schizoaffective Disorder***

Anica Gorjanc Vitez, dr. med.¹

Breda Barbič-Žagar, dr. med.²

Marina Vrzel, mag. farm.²

Tjaša Cepič, mag. farm.²

¹ Psihiatrična bolnišnica Idrija, Slovenija

² Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

IZVLEČEK

Ključne besede: shizofrenija, shizoafektivna motnja, paliperidon, učinkovitost, funkcioniranje, varnost

Izhodišča Shizofrenija in shizoafektivna motnja sta psihotični motnji, ki v klasifikacijah nastopata kot ločeni diagnozi. Zaradi podobnosti ju je težko razlikovati, zlasti v zgodnji fazi, kar otežuje postavitve pravilne diagnoze in vpliva tudi na izbiro zdravljenja. Paliperidon v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je edini atipični antipsihotik na trgu, ki je indiciran za zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne motnje. Namen neintervencijske študije je bil spremljati klinično učinkovitost in varnost tablet paliperidona v redni klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo.

Metode V neintervencijsko študijo je bilo vključenih 153 bolnikov. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo dva meseca. Bolnik je imel tri obiske, kar je v skladu s klinično prakso. Pred spremljanjem je bila večina bolnikov (83,0 %) že zdravljena z drugim antipsihotikom. Tablete paliperidona (Parnido®) so bile pri skoraj polovici spremljanih bolnikov (49,3 %) uvedene v odmerku po 3 mg. Na drugem obisku se je že 72,5 % bolnikov zdravilo s terapevtskim odmerkom po 6 mg ali več. Raziskovalci so učinkovitost zdravljenja ocenjevali na podlagi globalnega kliničnega kazalnika resnosti bolezni (CGI-S) na vseh obiskih, globalnega kliničnega kazalnika izboljšanja kliničnega stanja (CGI-I) na drugem in tretjem obisku ter na podlagi 7-stopenjskih lestvic, ki sta vrednotili socialno in poklicno funkcioniranje na vseh obiskih ter izboljšanje socialnega in poklicnega funkcioniranja na drugem in tretjem obisku. Neželeni dogodki so se spremljali od začetka vključitve bolnika v študijo.

Rezultati Na podlagi rezultatov neintervencijske študije je bila potrjena učinkovitost tablet paliperidona, saj so se vsi štirje parametri, s katerimi so raziskovalci ocenjevali učinkovitost zdravljenja (ocena CGI-S, ocena CGI-I, ocena socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov, ocena izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov), statistično pomembno izboljšali. Po dveh mesecih spremljanja se je resnost bolezni statistično značilno zmanjšala za 32 %. Delež bolnikov, ki niso bili več bolni oziroma so bili mejno do blago bolni, se je povečal na 57,6 % bolnikov. Klinično stanje se je izboljšalo pri 87,8 % bolnikov. Statistično pomembno, za 29 %, se je izboljšala ocena poklicnega in socialnega funkcioniranja. Ob koncu spremljanja je izboljšanje funkcioniranja doseglo 87,6 % bolnikov. Učinkovitost tablet s paliperidonom je bila dodatno potrjena tudi pri skupini bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom. Po dveh mesecih se je pri njih resnost bolezni relativno zmanjšala za 33 %, klinično stanje se je izboljšalo pri 93,1 % bolnikov, izboljšanje socialnega in poklicnega funkcioniranja pa je doseglo 92,9 % bolnikov. Bolniki so tablete paliperidona dobro prenašali, saj pri 84,3 % bolnikov med dvomesečnim spremljanjem ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Vzročno povezani neželeni dogodki so se pojavili pri 14,4 % bolnikov, najpogosteje v prvem mesecu zdravljenja. Zaradi vzročno povezanih neželenih dogodkov je bilo zdravlilo ukinjeno pri 3,3 % bolnikov.

Zaključki Neintervencijska študija je potrdila varnost in učinkovitost tablet paliperidona pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo v redni klinični praksi, ne glede na to, da je bila večina bolnikov z antipsihotikom že zdravljena. Uvedba tablet s paliperidonom lahko vodi do izboljšanja kliničnih izidov zdravljenja tudi pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom.

ABSTRACT

Key words: *schizophrenia, schizoaffective disorder, paliperidone, efficacy, functioning, safety*

Background Schizophrenia and schizoaffective disorder are psychotic disorders that are classified as two separate diagnoses. Owing to their similarities, it is difficult to distinguish between them, particularly at an early stage. This makes it difficult to give a correct diagnosis and also affects the choice of treatment. Paliperidone prolonged-release tablets are the only atypical antipsychotic indicated for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder that is available in the market. The purpose of the non-interventional study was to monitor the clinical efficacy and safety of paliperidone tablets in regular clinical practice in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.

Methods The non-interventional study included 153 patients. Each patient was monitored for two months and was scheduled for three visits, which is in line with clinical practice. Most of the patients (83.0%) were treated with some other antipsychotic before inclusion in the study. Paliperidone (Parnido®) tablets were initiated at a dose of 3 mg in almost a half (49.3%) of the monitored patients. At visit 2, as many as 72.5% of the patients were treated with a therapeutic dose of 6 mg or higher. Investigators assessed the efficacy of treatment based on the Clinical Global Impression Rating Scale for Severity (CGI-S) at all visits and the Clinical Global Impression Scale for Improvement (CGI-I) at visits 2 and 3; based on the 7-point scales, they also evaluated the social and occupational functioning at all visits and the improvement of social and occupational functioning at visits 2 and 3. Adverse events were monitored from the start of the patient inclusion in the study.

Results The results of the non-interventional study confirmed the efficacy of paliperidone tablets as all four parameters used by the investigators for assessing the efficacy of treatment (CGI-S score, CGI-I score, scores for patients' social and occupational functioning and scores for improvement in patients' social and occupational functioning) were statistically significantly improved. After two months of monitoring, a statistically significant reduction, by 32%, was observed in the severity of the disease. The percentage of the patients who were not at all ill or were borderline or mildly ill increased to 57.6%. The clinical condition improved in 87.8% of patients. Statistically significant improvement, by 29%, was observed in social and occupational functioning. At the end of the observation period, functioning was improved in 87.6% of the patients. The efficacy of paliperidone tablets was further confirmed in the group of patients who were previously treated with risperidone. After two months, the severity of the disease in these patients was relatively reduced by 33%. In addition, the clinical condition improved in 93.1% of the patients and the social and occupational functioning in 92.9%. The treatment with paliperidone tablets was well tolerated as in 84.3% of the patients no adverse events were recorded. Causally related adverse events occurred in 14.4% of the patients, most frequently in the first month of the treatment. Owing to the causally related adverse events, the medicine was discontinued in 3.3% of the patients.

Conclusions The non-interventional study confirmed the safety and efficacy of paliperidone tablets used in regular clinical practice in the patients with schizophrenia and schizoaffective disorder regardless of the fact that most of them had been previously treated with an antipsychotic. The initiation of tablets containing paliperidone may improve the clinical outcome of the treatment also in patients who had been previously treated with risperidone.

UVOD

Shizofrenija in shizoafektivna motnja sta podobni psihotični motnji. Pri obeh se pojavljajo psihotični in afektivni simptomi (simptomi depresije in/ali manije), vendar so slednji pri shizoafektivni motnji izrazitejši in pogostejši. (1) Zato dolgo časa ni bilo znano, ali gre za eno ali dve motnji. (2) Danes sta v klasifikacijah navedeni kot ločeni diagnozi. Diagnostična merila zanj so natančno specificirana. (3, 4, 5)

Shizofrenija je prisotna pri približno 1 % populacije in je dobro prepoznana duševna motnja. (6) Bolniki so večinoma prepoznani in tudi zdravljeni, vendar doseganje funkcionalne remisije (definirano kot simptomatska remisija brez težav funkcioniranja) ostaja majhno (12 % bolnikov). (7, 8)

V primerjavi s shizofrenijo se shizoafektivna motnja pojavlja redkeje (pri 0,2–1,1 % populacije). Zaradi širokega spektra simptomov in podobnosti z drugimi psihotičnimi motnjami je bolnike s shizoafektivno motnjo težje prepoznati. V začetnih fazah so pogosto napačno diagnosticirani s shizofrenijo ali katero drugo duševno motnjo. Običajno do pravilne diagnoze preteče kar nekaj let. Poleg tega je shizoafektivna motnja zelo nestabilna diagnoza. V praksi je pogosto vmesna diagnoza, ki se v kasnejših fazah spremeni v diagnozo shizofrenije ali bipolarni motnje. (1, 9, 10)

Zdravljenje obeh motenj je dolgotrajno. Temelj zdravljenja shizofrenije so antipsihotiki, in sicer tako v akutni fazi za nadzor simptomov kot pri vzdrževalnem zdravljenju za preprečevanja relapsa. (11, 12) Za shizoafektivno motnjo ni smernic s priporočili za zdravljenje; v klinični praksi so ti bolniki običajno zdravljeni z antipsihotikom v monoterapiji ali v kombinaciji z antidepresivom ali stabilizatorjem razpoloženja. (9, 10, 13)

Eden od dolgoročnih ciljev zdravljenja teh bolnikov je povrnitev njihovega funkcioniranja na raven, na kateri je bilo pred boleznijo. Izboljšanje simptomov pa ne vodi nujno do izboljšanja vsakodnevnega funkcioniranja bolnikov. Ker kljub zdravljenju kognitivni in negativni simptomi pogosto ostanejo, bolniki v vsakdanjem življenju slabše funkcionirajo. (11, 14)

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. Kljub podobnosti v strukturi pa se antipsihotika razlikujeta v farmakoloških lastnostih, kar lahko vodi do različnih izidov zdravljenja. (15)

Paliperidon v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je edini atipični antipsihotik, ki je v Evropi odobren za zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne

motnje. (16) Indiciran je za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več, ter za zdravljenje shizoafektivne motnje pri odraslih. (17)

Namen neintervencijske študije varnosti in učinkovitosti tablet paliperidona je bil potrditi klinično učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo v redni klinični praksi. (18)

METODE

Od oktobra 2019 do septembra 2020 je v Sloveniji potekala neintervencijska študija, v kateri je potekalo spremljanje varnosti in učinkovitosti zdravljenja s paliperidonom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem (Parnido®) v redni klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo. Študija je potekala v skladu z načeli helsinške deklaracije, lokalne zakonodaje, protokola in slovenskega Kodeksa zdravniške etike. Študijo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, priglášena pa je bila tudi na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.

V neintervencijsko študijo so bili vključeni bolniki obeh spolov, starejši od 18 let, z indikacijo shizofrenije ali shizoafektivna motnja, ki so potrebovali zdravljenje s tabletami paliperidona v skladu z indikacijami iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila Parnido®. Vključeni so bili tako na novo diagnosticirani bolniki kot tisti, ki so se že zdravili z antipsihotiki, vendar je bilo zdravljenje neučinkovito ali pa ga niso prenašali. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo dva meseca. V tem obdobju so bili predvideni trije obiski, kar je v skladu z redno klinično prakso: prvi obisk ob vključitvi v študijo, drugi obisk po enem mesecu in tretji obisk po dveh mesecih od vključitvenega obiska.

Spremljanje učinkovitosti

Zdravniki so spremljali učinkovitost zdravljenja na podlagi različnih kliničnih kazalnikov.

Na podlagi globalnega kliničnega kazalnika resnosti bolezni (angl. Clinical Global Impression Rating Scale – Severity, CGI-S) so ocenjevali resnost bolezni na vseh treh obiskih. CGI-S je 7-stopenjska ocenjevalna lestvica (1 – ni bolan, 7 – zelo hudo bolan).

Na podlagi globalnega kliničnega kazalnika izboljšanja bolezni (angl. Clinical Global Impression Rating Scale – Improvement, CGI-I) so na drugem in tretjem obisku ocenjevali izboljšanje kliničnega stanja bolnikov. CGI-I je prav tako 7-stopenjska lestvica (1 –

izrazito izboljšanje, 7 – izrazito poslabšanje).

Na vseh treh obiskih so s 7-stopenjsko lestvico ocenjevali tudi bolnikovo socialno in poklicno funkcioniranje (1 – zelo dobro funkcioniranje pri različnih dejavnostih, 7 – nezmožnost ohranjanja minimalne osebne higiene in minimalnega socialnega funkcioniranja). Ocenjevali so še izboljšanje funkcioniranja na drugem in tretjem obisku (1 – izrazito izboljšanje, 7 – izrazito poslabšanje).

Podanaliza je bila pripravljena za skupino bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z antipsihotikom risperidonom.

Parametri učinkovitosti so bili šteti kot ordinalne naključne spremenljivke. Zaradi razumno velikega vzorca je bil za ugotovitev statistične značilnosti raz-

like med povprečjema pri dveh meritvah v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalske ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja. Zaradi zaokroževanja je mogoče, da vsota deležev v grafih ni nujno enaka 100 %.

Spremljanje varnosti

Varnost zdravljenja je bila ovrednotena na podlagi spremljanja vseh neželenih dogodkov v celotnem obdobju neintervencijske študije. Za vsak neželeni dogodek so bili opredeljeni vrsta, pojavnost, resnost, jakost, ukrep, pogostost in izid.

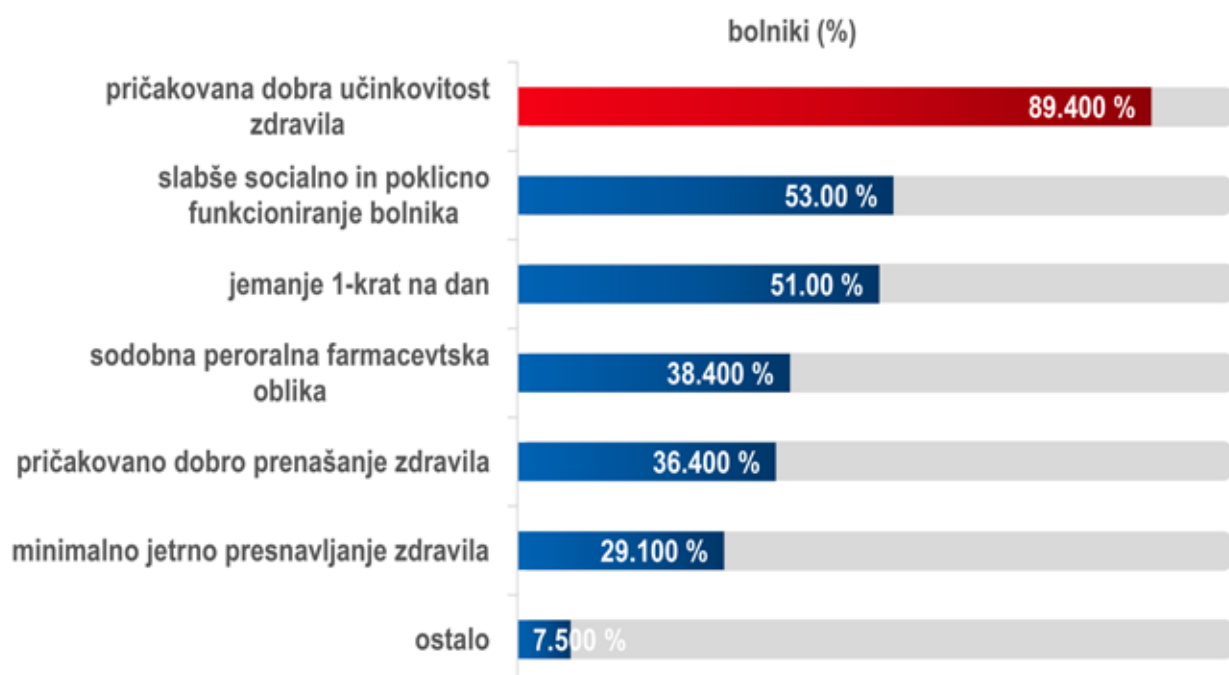
REZULTATI

Bolniki

V neintervencijsko študijo je bilo vključenih 153 bolnikov, več kot polovica (55,6 %) moških. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila $43,1 \pm 13,5$ leta. Paliperidon je bil najpogosteje uveden za shizofrenijo (47,7 %), shizoafektivno motnjo (20,3 %) ali drugo psihično motnjo (19,0 %). Večina vključenih bolnikov (83,0 %) se je predhodno že zdravila z antipsihotiki. Med njimi se jih je največ zdravilo z olanzapinom (43,3 %), risperidonom (27,6 %), aripiprazolom (21,3 %), kvetiapiinom (18,1 %) in paliperidonom (14,2 %). Bolniki so lahko sočasno jemali enega ali več antipsihotikov. (18)

Razlogi za uvedbo tablet paliperidona

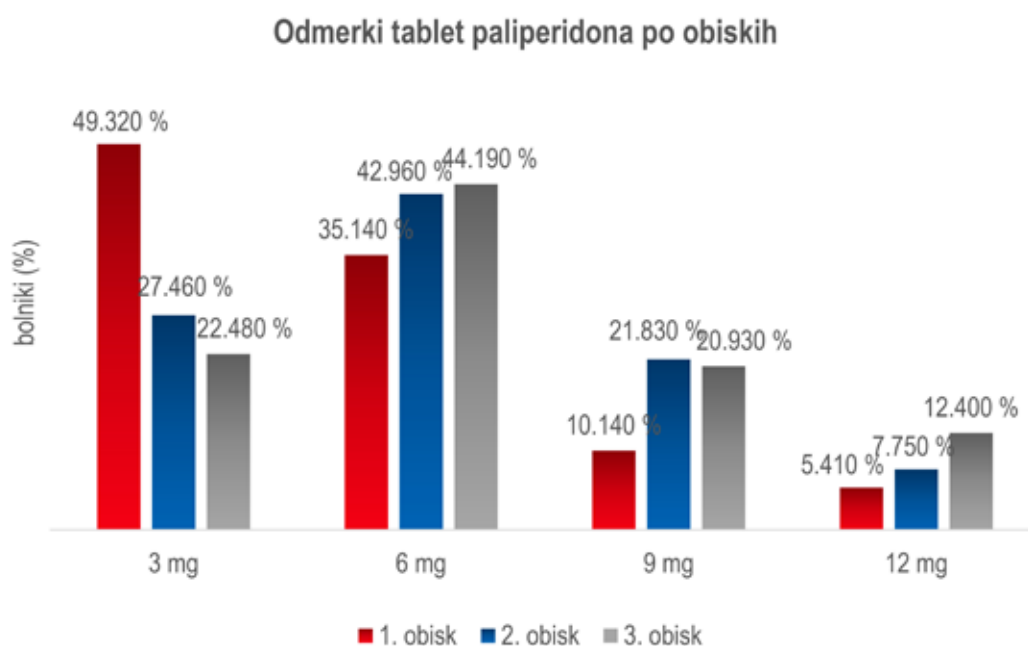
V študiji so zdravniki navedli enega ali več razlogov za uvedbo tablet paliperidona. Najpogostejši razlogi so bili pričakovana dobra učinkovitost zdravila (89,4 %), slabše socialno in poklicno funkcioniranje bolnika (53,0 %) ter jemanje zdravila enkrat na dan (51,0 %) (slika 1). (18)



Slika 1: Razlogi za uvedbo paliperidona

Odmerki

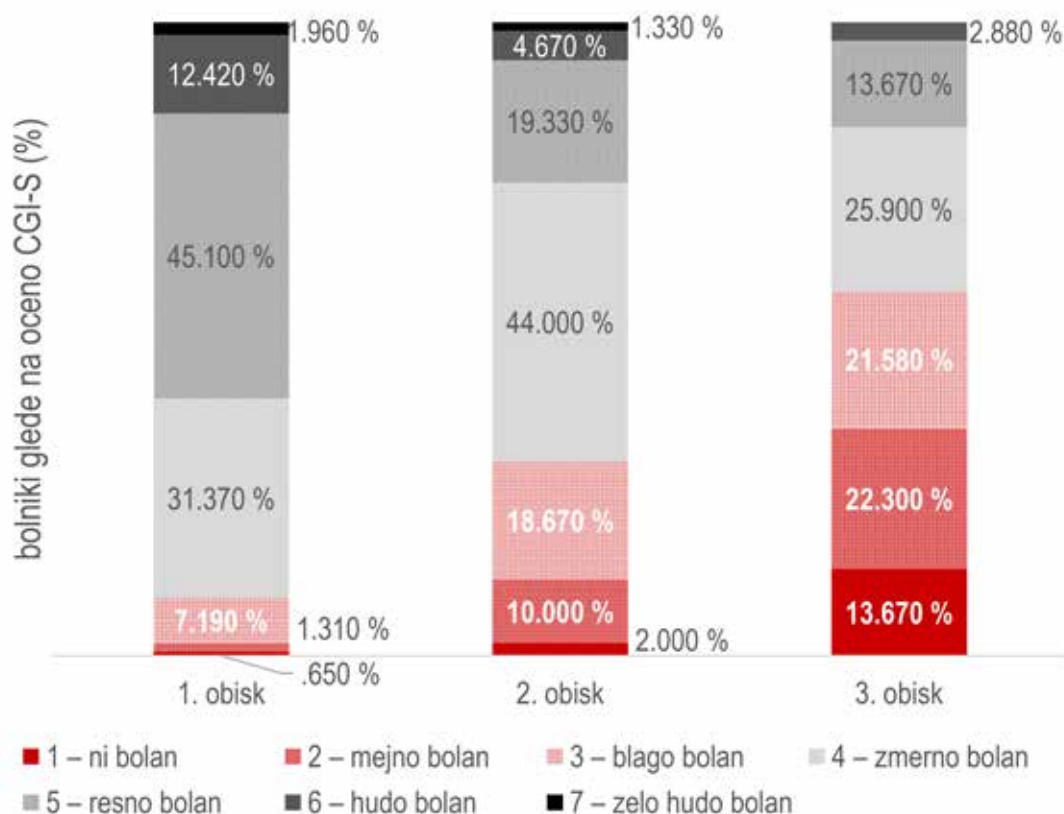
Tablete paliperidona so bile pri skoraj polovici bolnikov (49,3 %) uvedene v odmerku po 3 mg. Na drugem in tretjem obisku se je največ bolnikov (43,0 % bolnikov na drugem obisku in 44,2 % na tretjem) zdravilo z odmerkom po 6 mg (slika 2). Za pet bolnikov na prvem obisku, enega bolnika na drugem obisku in 15 bolnikov na tretjem obisku ni bilo zabeleženega podatka o odmerkih. Povprečni dnevni odmerek na prvem obisku je bil 5,1 mg in se je med zdravljenjem povečeval; na drugem obisku je bil 6,3 mg in na tretjem obisku 6,7 mg. (19)



Slika 2: Delež bolnikov, zdravljenih s posameznim odmerkom tablet paliperidona, po obiskih

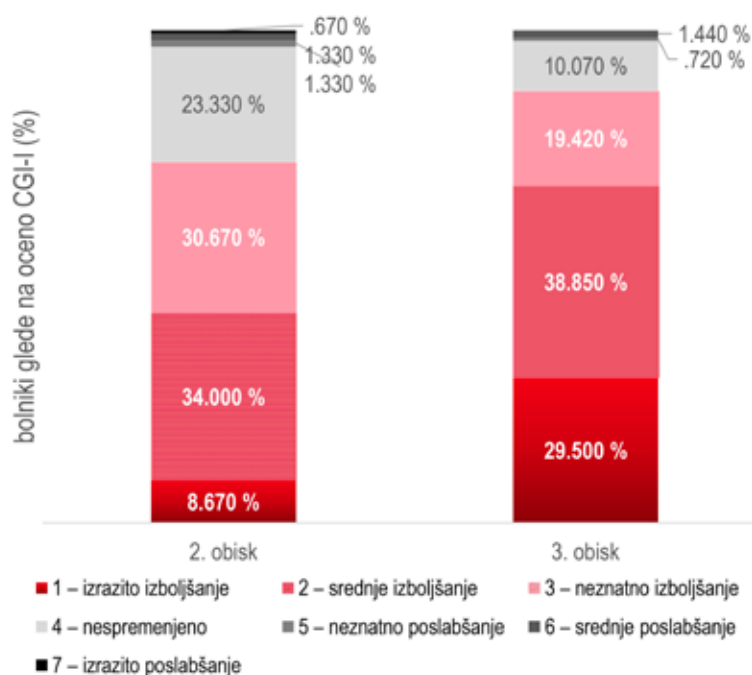
Učinkovitost

Med dvomesečnim zdravljenjem s tabletami paliperidona se je resnost bolezni (ocenjena po CGI-S) statistično pomembno zmanjšala ($p < 0,0001$), in sicer s $4,64 \pm 0,95$ na prvem obisku na $3,88 \pm 1,12$ na drugem obisku in $3,12 \pm 1,35$ na tretjem obisku. Po dveh mesecih se je relativno zmanjšala za 32 %. Ocena CGI-S ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in 14 bolnikih na tretjem obisku. Na prvem obisku je bila več kot polovica bolnikov (59,5 %) resno, hudo ali zelo hudo bolna (slika 3). Po dvomesečnem zdravljenju se je delež teh bolnikov zmanjšal na 16,6 %, z 9,2 % na 57,6 % pa se je povečal delež bolnikov, ki niso bili več bolni oziroma so bili mejno do blago bolni. (18)



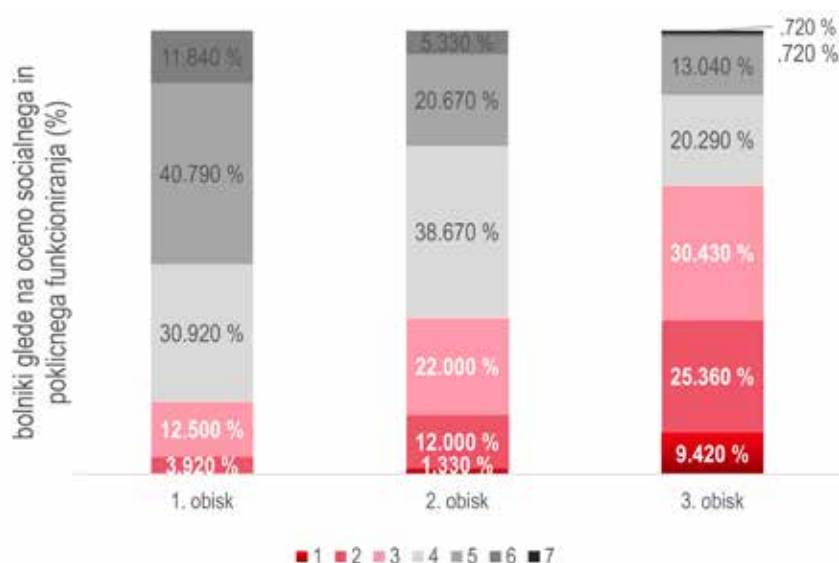
Slika 3: Porazdelitev bolnikov glede na oceno resnosti bolezni (CGI-S), po obiskih

Med dvomesečnim zdravljenjem se je klinično stanje bolnikov (ocenjeno po CGI-I) statistično pomembno ($p < 0,0001$) izboljšalo. Povprečna ocena na drugem obisku je bila $2,81 \pm 1,08$, na tretjem pa $2,18 \pm 1,08$. Ocena CGI-I ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in 14 bolnikih na tretjem obisku. Po enem mesecu zdravljenja je izboljšanje kliničnega stanja doseglo 73,3 % bolnikov, po dveh pa 87,8 % bolnikov (slika 4). (18)



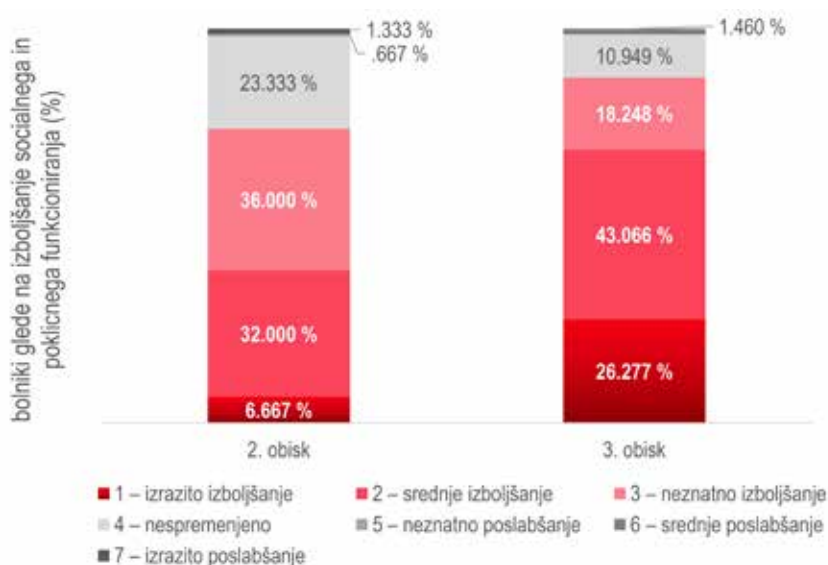
Slika 4: Porazdelitev bolnikov glede na oceno izboljšanja kliničnega stanja (CGI-I) na drugem in tretjem obisku

Bolnikovo socialno in poklicno funkcioniranje (ocenjeno po 7-stopenjski lestvici) se je med zdravljenjem s tabletami paliperidona statistično pomembno izboljšalo ($p < 0,0001$). Povprečna ocena socialnega in poklicnega funkcioniranja je bila na prvem obisku $4,44 \pm 0,99$, na drugem $3,81 \pm 1,10$ in na tretjem $3,07 \pm 1,24$. Ocena funkcioniranja ni bila zabeležena za enega bolnika na prvem obisku, tri bolnike na drugem obisku in 15 bolnikov na tretjem obisku. Po enem mesecu zdravljenja se je ocena relativno zmanjšala za 12 %, po dveh pa za 29 %. Delež bolnikov, pri katerih je bilo funkcioniranje resno zmanjšano na več področjih oziroma na skoraj nobenem področju niso bili zmožni funkcionirati (oceni 5 in 6), se je po dveh mesecih zdravljenja zmanjšal z 52,6 % na 13,8 %. Delež bolnikov z dobrim do zelo dobrim funkcioniranjem (oceni 1 in 2) pa se je povečal s 3,9 % na 34,8 % (slika 5). Po enem mesecu zdravljenja je izboljšanje funkcioniranja doseglo 74,7 % bolnikov, po dveh pa 87,6 % (slika 6). Ocena izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in 16 bolnikih na tretjem obisku. (18)



Slika 5: Porazdelitev bolnikov v skupine glede na oceno socialnega in poklicnega funkcioniranja, po obiskih

Legenda: 1 – zelo dobro funkcioniranje pri različnih dejavnostih, 2 – dobro funkcioniranje, le občasne manjše težave, 3 – rahlo zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih, vzdrževanje nekaj pomembnih odnosov, 4 – zmerno zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih z možnostjo konfliktov, nekaj prijateljev, 5 – resno zmanjšano funkcioniranje na več področjih, brez prijateljev, resne težave pri odgovornem ravnanju, 6 – nezmožnost funkcioniranja na skoraj vseh področjih, socialna izolacija, 7 – nezmožnost ohranjanja socialnega funkcioniranja in minimalne osebne higiene

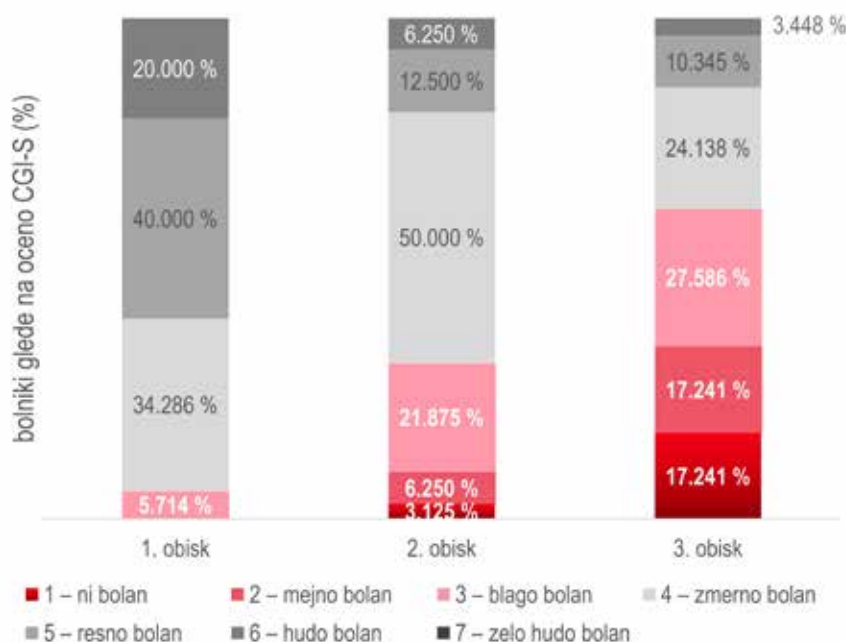


Slika 6: Porazdelitev bolnikov glede na oceno izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja, po obiskih

Podanaliza skupine bolnikov, predhodno zdravljenih z risperidonom

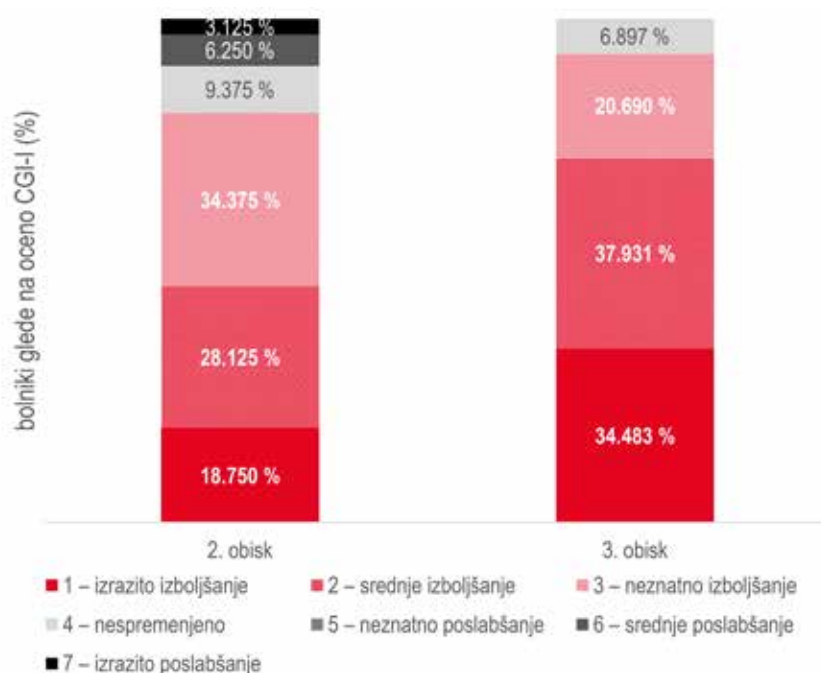
V podanalizo je bilo zajetih 35 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z risperidonom v povprečnem dnevnem odmerku po 4,4 mg. Ob vključitvi v študijo so jim bile uvedene tablete paliperidona v povprečnem dnevnem odmerku po 5,6 mg. Po enem mesecu je bilo z odmerkom paliperidona po 6 mg ali več zdravljenih 82,8 % bolnikov iz te skupine. Za dva bolnika na prvem obisku in osem bolnikov na tretjem obisku ni bilo podatka o odmerku. (18, 19)

Potem ko so prenehali jemati risperidon in se začeli zdraviti s tabletami paliperidona, se je resnost bolezni (ocenjena po CGI-S) statistično pomembno ($p < 0,0001$) zmanjšala, in sicer s $4,74 \pm 0,85$ na prvem obisku na $3,81 \pm 1,06$ na drugem obisku in $3,03 \pm 1,38$ na tretjem obisku. Po dveh mesecih se je resnost bolezni relativno zmanjšala za 33 %. Ocena CGI-S ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in šestih bolnikih na tretjem obisku. Na prvem obisku je bilo resno oziroma hudo bolnih 60,0 % bolnikov, po dvomesečnem zdravljenju pa le še 13,8 %. Delež bolnikov, ki niso bili več bolni oziroma so bili mejno do blago bolni, se je povečal s 5,7 % na 62,1 % (slika 7). (18)



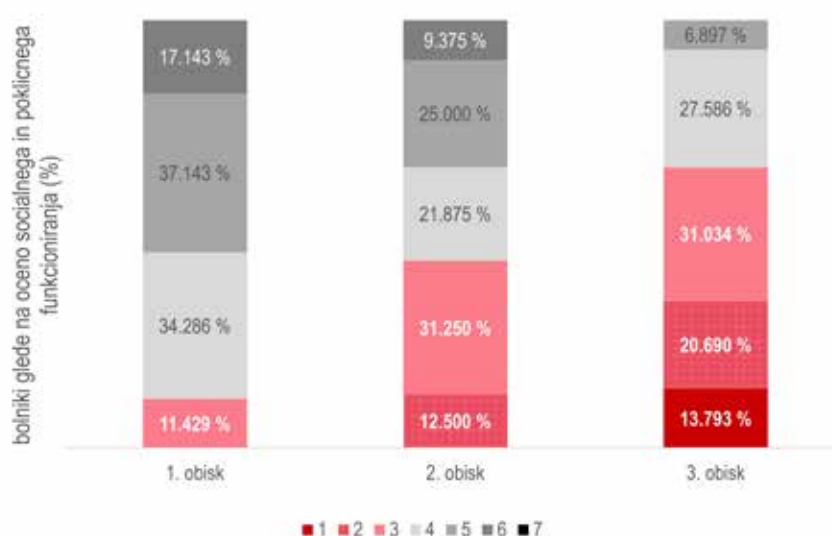
Slika 7: Porazdelitev bolnikov, predhodno zdravljenih z risperidonom, glede na oceno resnosti bolezni (CGI-S), po obiskih

Med dvomesečnim zdravljenjem se je klinično stanje bolnikov v tej skupini, vrednoteno s CGI-I, statistično pomembno ($p < 0,0001$) izboljšalo. Povprečna ocena CGI-I je bila na drugem obisku $2,75 \pm 1,48$, na tretjem pa $2,00 \pm 0,93$. Ocena CGI-I ni bila zabeležena pri treh bolnikih na drugem obisku in šestih bolnikih na tretjem obisku. Po dveh mesecih zdravljenja se je klinično stanje izboljšalo pri 93,1 % bolnikov, izmed katerih jih je kar 72,4 % poročalo o srednjem do izrazitem izboljšanju kliničnega stanja (slika 8). (18)



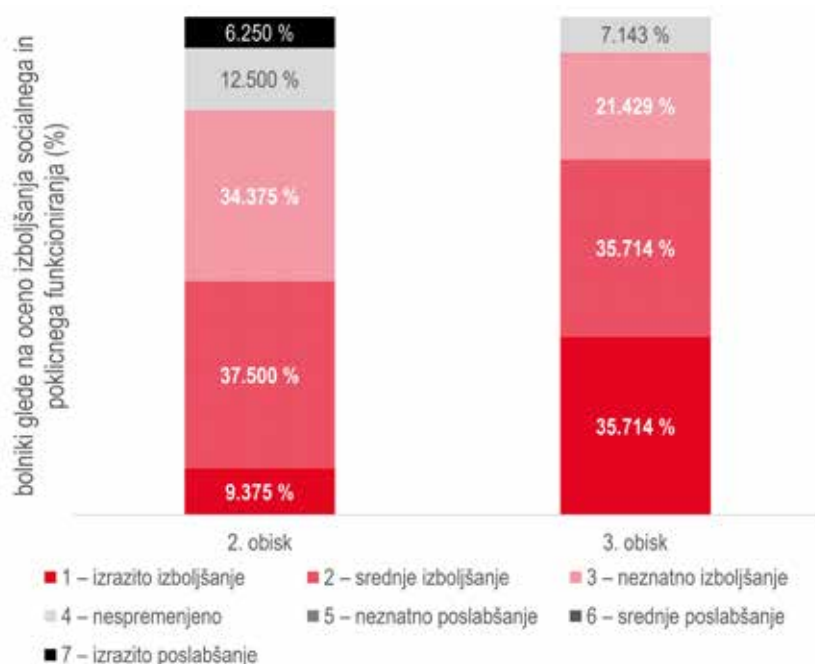
Slika 8: Porazdelitev bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, glede na oceno izboljšanja kliničnega stanja (CGI-I) na drugem in tretjem obisku

Pri tej skupini bolnikov se je statistično pomembno ($p < 0,0001$) izboljšalo tudi socialno in poklicno funkcioniranje (ocenjeno po 7-stopenjski lestvici). Povprečna ocena na prvem obisku je bila $4,60 \pm 0,91$, na drugem obisku $3,88 \pm 1,21$ in na tretjem obisku $2,93 \pm 1,16$. Pri treh bolnikih na drugem obisku in šestih bolnikih na tretjem obisku ocena ni bila zabeležena. Po dveh mesecih zdravljenja se je ocena bolnikovega funkcioniranja relativno zmanjšala za 33 %. Delež bolnikov z resno zmanjšanim funkcioniranjem na več področjih oziroma nezmožnostjo funkcioniranja na skoraj vseh področjih (oceni 5 in 6) se je po dveh mesecih zdravljenja zmanjšal s 54,3 % na 6,9 % (slika 9). Po enem mesecu zdravljenja je izboljšanje funkcioniranja doseglo 81,3 % bolnikov, po dveh pa 92,9 % (slika 10). Pri treh bolnikih na drugem obisku in sedmih bolnikih na tretjem obisku ocena ni bila zabeležena. (18)



Slika 9: Porazdelitev bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, v skupine glede na oceno socialnega in poklicnega funkcioniranja po obiskih

Legenda: 1 – zelo dobro funkcioniranje pri različnih dejavnostih, 2 – dobro funkcioniranje, možne le občasne manjše težave, 3 – rahlo zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih, vzdrževanje nekaj pomembnih odnosov, 4 – zmerno zmanjšano funkcioniranje na določenih področjih z možnostjo konfliktov, nekaj prijateljev, 5 – resno zmanjšano funkcioniranje na več področjih, brez prijateljev, resne težave pri odgovornem ravnanju, 6 – nezmožnost funkcioniranja na skoraj vseh področjih, socialna izolacija, 7 – nezmožnost ohranjanja socialnega funkcioniranja in minimalne osebne higiene



Slika 10: Porazdelitev bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, glede na oceno izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja na drugem in tretjem obisku

VARNOST

Pri 84,3 % bolnikov med dvomesečnim spremljanjem ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Neželeni dogodki, ki so bili vzročno povezani z zdravljenjem s tabletami paliperidona, so se pojavili pri 14,4 % bolnikov, neželeni dogodki brez vzročne povezave pa pri 1,3 % bolnikov. Največ vzročno povezanih neželenih dogodkov se je pojavilo med prvim in drugim obiskom (12,4 % bolnikov), na tretjem obisku je o njih poročalo 4,6 % bolnikov. Najpogostejši vzročno povezani neželeni dogodki so bili sedacija (7,2 % bolnikov), somnolenca (7,2 % bolnikov), glavobol (3,3 % bolnikov) in omotica (3,3 % bolnikov). Ostali vzročno povezani neželeni dogodki, kot so nespečnost, anksioznost, parkinsonizem, agitacija, hiperprolaktinemija, amenoreja in pridobivanje telesne mase, so se pojavili pri dveh ali enem bolniku. Najpogostejši neželeni dogodki so bili enaki, kot so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Parnido®. (18)

Zabeleženi vzročno povezani neželeni dogodki so bili pri večini bolnikov blagi do zmerni. V študiji ni bilo zabeleženih hudih vzročno povezanih neželenih dogodkov. Pri enem bolniku se je pojavil resen vzročno povezan neželeni dogodek (hiperprolaktinemija in amenoreja). Bolnikom, pri katerih so se pojavili vzročno povezani neželeni dogodki, so najpogostejše zmanjšali odmerke (4,6 %) ali pa ukrep ni bil potreben (3,9 %), pri 3,3 % bolnikov je bilo zdravilo ukinjeno. (18)

RAZPRAVA

V neintervencijski študiji je bila potrjena učinkovitost tablet s paliperidonom (Parnido®) v redni klinični praksi zdravljenja bolnikov s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, saj so se vsi štiri parametri, s katerimi so raziskovalci ocenjevali učinkovitost zdravljenja (ocena CGI-S, ocena CGI-I, ocena socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov, ocena izboljšanja socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov), statistično pomembno izboljšali. Pokazalo se je, da so parametri učinkovitosti med seboj sorazmerno odvisni. Že po prvem mesecu je bilo največ bolnikov zdravljenih s priporočenim dnevnim odmerkom po 6 mg. (17, 18, 19)

Globalni klinični kazalniki bolezni (CGI-S, CGI-I) so najprimernejša metoda za klinično vrednotenje pomembnih sprememb pri bolnikih. (20, 21) Po dveh mesecih spremljanja se je resnost bolezni (ocenjena po CGI-S) relativno zmanjšala za 32 %. Delež bolnikov, ki so bili resno do zelo hudo bolni, se je z 59,5 % na prvem obisku zmanjšal na 16,6 % na tretjem obisku. Ob koncu študije 57,6 % bolnikov ni bilo več bolnih oziroma so bili mejno do blago bolni. Klinično stanje (ocenjeno po CGI-I) se je izboljšalo pri 87,8 % bolnikov. Rezultati so primerljivi s podobnimi študijami, ki so vrednotile učinkovitost tablet paliperidona v zdravljenju shizofrenije ali shizoafektivne motnje. (18, 22–24) V študiji, v kateri so bili bolniki z akutno shizofrenijo zdravljeni s tabletami paliperidona s flek-

sibilnim režimom odmerjanja v odmerkih po 3 do 12 mg, se je po 6 tednih zdravljenja odstotek bolnikov, ki so bili resno do zelo hudo bolni, s 74,1 % ob začetku študije zmanjšal na 20,0 % ob koncu študije. Ob koncu študije 48,3 % bolnikov ni bilo več bolnih ali pa so bili blago do mejno bolni. (22) V raziskavah, ki so potekale na bolnikih s shizoafektivno motnjo, se je po šestih tednih zdravljenja s tabletami paliperidona resnost bolezni zmanjšala za 21,7 % do 32,6 %. (24)

Neintervencijska študija je potrdila statistično pomembno izboljšanje socialnega in poklicnega funkcioniranja bolnikov. V povprečju se je po dveh mesecih zdravljenja s paliperidonom izboljšalo za tretjino (29 %), o tem je poročalo kar 87,6 % bolnikov. Podobno kot rezultati splošne učinkovitosti so tudi ti rezultati primerljivi z drugimi študijami (22, 23). V študiji, ki je bila izvedena v naturalističnih pogojih, se je funkcioniranje bolnikov s shizofrenijo, ocenjeno po lestvici PSP (angl. Personal and Social Performance Scale), po šestih tednih zdravljenja s tabletami paliperidona izboljšalo za 27,2 %. (22) Po podatkih iz druge študije, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z drugim antipsihotikom, se je po 24 tednih zdravljenja s tabletami paliperidona funkcioniranje izboljšalo za 35,2 %. (23) Po podatkih iz literature so tablete paliperidona v odmerku po 3 do 15 mg (fleksibilni režim odmerjanja) izboljšano funkcioniranje ohranjale 52 tednov, kolikor je trajala študija. (25)

Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, pri 84,3 % med dvomesečnim spremljanjem ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Vzročno povezani neželeni dogodki so se pojavili pri 14,4 % bolnikov, najpogostejše v prvem mesecu zdravljenja. Najpogostejši so bili somnolenca, sedacija, glavobol in omotica, kar je v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila Parnido®. Rezultati spremljanja varnosti so bili boljši kot v podobnih kliničnih študijah. V študiji, v kateri so pri bolnikih z akutno shizofrenijo varnost zdravljenja s tabletami paliperidona spremljali šest tednov, so se neželeni dogodki, vzročno povezani z zdravljenjem, pojavili pri 66 do 77 % bolnikov. Najpogostejši neželeni dogodki, ki so se pojavili pri ≥ 5 % bolnikov, so bili glavobol, anksioznost in nespečnost. V to študijo so bili vključeni bolniki, ki so potrebovali zdravljenje s tabletami paliperidona ne glede na fazo bolezni, kar bi lahko bil vzrok razlik med rezultati. (17, 18, 26)

Paliperidon je aktivni presnovek risperidona. V neintervencijski študiji je bila njegova učinkovitost potrjena tudi pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni

z risperidonom. Sprememba zdravljenja je enostavna, v študiji je bila izvedena na podlagi ekvivalentnih odmerkov risperidona in paliperidona. Pri teh bolnikih sta se resnost bolezni in ocena njihovega socialnega in poklicnega funkcioniranja po dveh mesecih izboljšali za 33 %, kar je primerljivo z rezultati zdravljenja vseh vključenih bolnikov. (18, 27) Druge klinične študije, ki so proučevale učinkovitost zdravljenja s tabletami paliperidona po zdravljenju z risperidonom, so poročale o nekoliko manjšem izboljšanju kliničnega stanja in funkcioniranja bolnikov. (18, 26, 28, 29) V eni od študij je po šestih tednih zdravljenja s tabletami paliperidona v odmerku po 3 do 12 mg (fleksibilni režim odmerjanja) prišlo do pomembnega zmanjšanja resnosti bolezni (CGI-S) za 15,2 % ter do izboljšanja osebnega in socialnega funkcioniranja, ocenjenega po PSP, za 14,5 %. (28)

Proizvodnja tablet paliperidona (Parnido®) temelji na tehnologiji osmotsko kontroliranega sistema, znane kot OROS (angl. osmotic-controlled release oral delivery system), ki zagotavlja 24-urno enakomerno sproščanje zdravilne učinkovine, kar omogoča začetek zdravljenja s terapevtskim odmerkom, hiter začetek delovanja ter za bolnika enostaven režim jemanja. (17, 26, 30)

Zaradi zmanjšane fluktuacije plazemske koncentracije paliperidona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem se v primerjavi z risperidonom lahko zmanjša tudi tveganje za pojav nekaterih neželenih dogodkov. (17, 31, 32) V post hoc analizi so na osnovi rezultatov iz dveh šesttedenskih študij z risperidonom (2–6 mg/dan) oziroma tabletami paliperidona (3–12 mg/dan) pri bolnikih z akutno shizofrenijo primerjali prenašanje obeh zdravil. Ugotovili so, da pri zdravljenju s tabletami paliperidona prihaja do nižje stopnje akatizije, nemira, anksioznosti, nespečnosti, somnolence, omotice in gastrointestinalnih težav. Tudi pridobivanje telesne mase je bilo rahlo večje pri bolnikih, zdravljenih z risperidonom ($1,3 \pm 3,7$ kg), kot pri bolnikih, zdravljenih s paliperidonom ($0,7 \pm 2,7$ kg). (26) V šestmesečni klinični študiji, v kateri so spremljali bolnike z neakutno shizofrenijo, je po zamenjavi risperidona s tabletami paliperidona prišlo do klinično pomembnega izboljšanja ekstrapiramidnih simptomov, kakovosti spanja in dnevne zaspanosti. (33)

Zdravljenje s tabletami paliperidona je ob ugodnem varnostnem profilu privedlo do pomembnega izboljšanja vseh spremljanih parametrov učinkovitosti. Čeprav je bila večina vključenih bolnikov (83,0 %) predhodno že zdravljena z drugim antipsihoti-

kom, najpogosteje z olanzapinom (43,3 %) ali risperidonom (27,6 %), ki se v klinični praksi uvrščata med najučinkovitejše antipsihotike, je študija potrdila, da tablete paliperidona predstavljajo učinkovito in varno možnost zdravljenja tudi za bolnike, ki so neuspešno zdravljeni z drugim antipsihotikom. (18, 34)

ZAKLJUČEK

Z neintervencijsko študijo sta bili potrjeni klinična učinkovitost in varnost zdravljenja s tabletami paliperidona (Parnido®) pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo. Zdravljenje je statistično pomembno zmanjšalo resnost bolezni in izboljšalo klinično stanje bolnikov ter njihovo socialno in poklicno funkcioniranje. Paliperidon kot aktivni pre-

snovek risperidona zaradi drugačnih farmakoloških lastnosti omogoča za bolnika enostaven režim jemanja enkrat na dan, kar v primerjavi z risperidonom lahko izboljša sodelovanje bolnikov. Dodatna podanaliza je potrdila, da so tablete paliperidona učinkovite tudi pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z risperidonom, saj so se tudi v tej skupini vsi parametri učinkovitosti statistično pomembno izboljšali.

Bolniki, ki so bili vključeni v študijo, so tablete paliperidona dobro prenašali. Pri 84,3 % bolnikov ni bilo zabeleženih neželenih dogodkov. Rezultati torej potrjujejo, da je zdravilo Parnido® učinkovit in varen antipsihotik, ki lahko izboljša klinični izid zdravljenja.

Literatura

1. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4 (6): 1089–109.
2. The continuing story of schizophrenia and schizoaffective disorder: One condition or two? *Schizophrenia Research: Cognition* 2019; 16: 36–42.
3. Valle R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)* 2020. 13 (2): 95–104.
4. ICD 11 - Mortality and Morbidity Statistics. [internet]. [citirano 21.6.2021]. Dostopno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentify%2f106339515>.
5. Malaspina D, Owen MJ, Heckers S et al. Schizoaffective Disorder in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013; 150 (1): 21–5.
6. Schizophrenia: Prevalence [Internet]. [citirano 21.6.2021]. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis>.
7. Stephanie Yip. DataMonitor Treatment : Schizophrenia. *Datamonitor healthcare* 2017.
8. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. Italian Network For Research on Psychoses. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*. 2014; 13 (3): 275–87.
9. Lindenmayer JP, Kaur A. Antipsychotic Management of Schizoaffective Disorder: A Review. *Drugs* 2016; 76: 589–604.
10. Murru A, Pacchiarotti I, Nivoli AMA et al. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21: 680–90.
11. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia [internet]. 3rd ed. The American Psychiatric Association; 2020 [citirano 20.6.2021]. Dostopno na: <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841>.
12. Alphs L, Fu DJ, Turkoz I. Paliperidone for the Treatment of Schizoaffective Disorder, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016; DOI: 10.1517/14656566.2016.1161029.
13. National Institute for Health and Care Excellence: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178] [internet]. 2014. [citirano 6 June 2021]. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
14. Harvey PD, Strassnig MT, Silberstein J. Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *Journal of Experimental Psychopathology*. July 2019. doi:10.1177/2043808719865693.

15. Alamo C, López-Muñoz F. The Pharmacological Role and Clinical Applications of Antipsychotics' Active Metabolites: Paliperidone versus Risperidone. *Clin Exp Pharmacol* 2013; 3 (1). <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1459.1000117>.
16. Which Pharmacotherapies Are Most Effective for Schizoaffective Disorder? [internet] *Psychiatric Times* [citirano 7.6.2021]. Dostopno na: <https://www.psychiatrictimes.com/view/which-pharmacotherapies-most-effective-schizoaffective-disorder>.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila za Parnido.
18. Gorjanc Vitez A. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti tablet s paliperidonom (Parnido®) v klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo. KPASES 04/2018 – PARNIDO/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2021.
19. Smrekar J. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti tablet s paliperidonom (Parnido®) v klinični praksi pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo. Statistično poročilo. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, 2020.
20. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56 (5): 395–407.
21. Si T, Shi C, Sun L et al. Assessment of the Minimum Clinically Important Difference in Symptoms and Functions of Patients With Acute Schizophrenia: A Post hoc Analysis of an Open-Label, Single-Arm Multicenter Study. *Front Psychiatry* 2021; 12: 653916.
22. Schmauss M, Jukić V, Siracusano A et al. Flexible dosing with paliperidone ER in the treatment of patients with acutely exacerbated schizophrenia: results from a single-arm, open-label study. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (8): 1395–404.
23. Shi C, Yao SQ, Xu YF et al. Improvement in social and cognitive functioning associated with paliperidone extended-release treatment in patients with schizophrenia: a 24-week, single arm, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 2095–104.
24. Yang L. Oral Paliperidone A Review of its Use in the Management of Schizoaffective Disorder. *CNS Drugs* 2011; 25 (6): 523–38.
25. Emsley R, Berwaerts J, Eerdeken M et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 343–56.
26. Yanick PG, Winans EA. Paliperidone ER: a review of the clinical trial data. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3 (6): 869–83.
27. Definirani dnevni odmerki po ATC [internet]. Svetovna zdravstvena organizacija [citirano 16.6.2021]. Dosegljivo na: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
28. Canuso CM, Youssef EA, Bossie CA. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23 (4): 209–15.
29. Mauri M, Mauri MC, Adami M et al. Efficacy and tolerability of paliperidone ER in patients with unsatisfactorily controlled schizophrenia by other antipsychotics: a flexible-dose approach. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; 30 (6): 329–37.
30. Kane J, Canas F, Kramer M et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2007; 90 (1–3): 147–61.
31. Spina E, Crupi R. Safety and Efficacy of Paliperidone Extended-Release in Acute and Maintenance Treatment of Schizophrenia. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011; 3: 27–41.
32. Jones MP, Nicholl D, Trakas K. Efficacy and tolerability of paliperidone ER and other oral atypical antipsychotics in schizophrenia. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 48 (6): 383–99.
33. Naber D, Peuskens J, Millet B et al. Flexible-dose oral paliperidone ER in non-acute schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral risperidone. *Clin Pract* 2014; 11 (6): 573–83.
34. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939–51.

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



1x
na dan

Obvladajmo shizofrenijo. POVEŽIMO ŽIVLJENJE.

Sestava Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg, 6 mg oz. 9 mg paliperidona. **Terapevtske indikacije** Zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več. Zdravljenje shizoafektivne motnje pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe** **Odmerjanje** Odrasli *Shizofrenija in shizoafektivna motnja* Priporočeni odmerek je 6 mg enkrat na dan, zjutraj. Titracija začetnega odmerka ni potrebna. Nekaterim bolnikom pomagajo tudi manjši ali večji odmerki, od 3 mg do 12 mg enkrat na dan (shizofrenija) oz. od 6 mg do 12 mg enkrat na dan (shizoafektivna motnja). Pred morebitnim prilagajanjem odmerka je potrebna ponovna klinična ocena bolnikovega stanja. Če je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan v intervalih, daljših od 5 dni (shizofrenija) oz. daljših od 4 dni (shizoafektivna motnja). *Starejši* Odmerek je morda treba prilagoditi glede na ledvično delovanje. Zdravilo je treba uporabljati previdno pri starejših bolnikih z demenco in z dejavniki tveganja za možgansko kap. Pri bolnikih s shizoafektivno motnjo, starih več kot 65 let, niso proučevali varnosti in učinkovitosti zdravljenja. *Okvara jeter* Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka. Ker paliperidona niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, pri njih priporočamo previdnost. *Okvara ledvic* Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek od 50 do 80 ml/min) je priporočeni začetni odmerek 3 mg enkrat na dan. Odmerek lahko glede na klinični odziv in prenašanje zdravila povečamo na 6 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek od 10 do 50 ml/min) je priporočeni začetni odmerek 3 mg vsak drugi dan. Po ponovni klinični oceni bolnikovega stanja lahko odmerek povečamo na 3 mg enkrat na dan. Ker paliperidona pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 10 ml/min niso proučevali, ga pri njih ne priporočamo. *Pediatrična populacija* *Shizofrenija* Pri mladostnikih, starih 15 let in več, je priporočeni začetni odmerek 3 mg enkrat na dan, zjutraj. Pri mladostnikih s telesno maso, manjšo od 51 kg, je največji priporočeni dnevni odmerek 6 mg, pri mladostnikih s telesno maso, večjo od 51 kg, pa 12 mg. Če je indicirano povečanje odmerka, je priporočeno povečevanje po 3 mg na dan, v intervalih po 5 dni ali več. Pri bolnikih, starih od 12 do 14 let, varnosti in učinkovitosti paliperidona niso proučevali. Zdravilo ni namenjeno za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let. **Način uporabe** Bolnik naj celo tableto pogoltne s tekočino, ne sme je žvečiti, razdeliti ali zdrobiti. Učinkovina je v ovojnicah, ki se ne absorbira in omogoča sproščanje učinkovine z nadzorovano hitrostjo. Ovojnica tablete in netopne sestavine iz jedra tablete se izločijo iz telesa. Jemanje zdravila Parnido mora biti standardizirano glede na obroke hrane. Bolnik naj tablete vedno jemlje na tešče ali pa vedno z zajtrkom in naj ne spreminja načina jemanja. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za učinkovino, risperidon ali katerokoli pomožno snov v zdravilu. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Bolnike s shizoafektivno motnjo, ki jemljejo paliperidon, je treba skrbno spremljati, ker pri njih lahko pride do prehoda maničnih simptomov v depresivne. Previdnost je potrebna pri predpisovanju paliperidona bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo ali s podaljšanim intervala QT v družinski anamnezi ter pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki podaljšajo interval QT. Poročali so, da se pri zdravljenju s paliperidonom lahko pojavi nevroleptični maligni sindrom (NMS). Zdravila z antagonističnim delovanjem na dopaminske receptorje so lahko povezana z nastankom tardivne diskinezije. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo psihostimulanse in paliperidon, je potrebna previdnost, ker se ob prilagajanju enega ali obeh zdravil lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi. Pri jemanju antipsihotikov, vključno s paliperidonom, so poročali o primerih levkopenije, neutropenije in agranulocitoze. Med zdravljenjem s paliperidonom so poročali o hiperglikemiji, sladkorni bolezni in poslabšanju sladkorne bolezni. Pri diabetikih in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni je priporočljivo ustrezno klinično nadziranje. Pri bolnikih, ki se zdravijo s paliperidonom, so poročali o pomembnem povečanju telesne mase. Paliperidon lahko pri nekaterih bolnikih povzroči ortostatsko hipotenzijo, ker zavira adrenergične receptorje alfa. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možganskožilnimi boleznimi ali stanji, ki povečajo bolnikovo nagnjenost k hipotenziji. Prav tako je previdnost potrebna pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi ali z drugimi stanji, ki lahko znižajo prag za epileptični napad. Ker se tablete zdravila Parnido ne morejo deformirati in v prebavih bistveno ne spremenijo svoje oblike, jih načeloma ne bi smeli jemati bolniki s hudo zožitvijo prebavne cevi, bolniki z disfagijo ali večjimi težavami pri požiranju tablet. Stanja s skrajšanim časom prehoda skozi prebavila, npr. bolezni, povezane s hudo kronično drisko, lahko povzročijo zmanjšano absorpcijo paliperidona. V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih so pri skupini bolnikov z demenco ugotovili približno za 3-krat povečano tveganje za možganskožilne neželene učinke pri nekaterih atipičnih antipsihotikih, vključno z risperidonom, aripiprazolom in olanzapinom. Mehanizem nastanka tega povečanja ni znan. Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja paliperidona bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevim telesci, ker sta pri njih lahko povečana tveganje za pojav NMS in občutljivost za antipsihotike. Bolniki, ki jemljejo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za pojav venskega tromboembolizma, zato je pred zdravljenjem s paliperidonom in med njim treba preveriti vse dejavnike tveganja in uvesti preventivne ukrepe. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa 1a, kot je paliperidon, so med operacijami sive mreže opazili medoperativni sindrom ohlapne mreže. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pri sočasnem predpisovanju paliperidona in zdravil, ki podaljšajo interval QT, npr. antiaritmikov razredov IA in III, ter nekaterih antihistaminikov, antipsihotikov in zdravil proti malariji svetujemo previdnost. Zaradi primarnih učinkov na osrednje živčevje je treba paliperidon uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje, ali z alkoholom. Paliperidon lahko antagonistično deluje na levodopo in druge agoniste dopamina. Če je kombiniranje teh zdravil kljub temu potrebno, se posebej v končnem stadiju Parkinsonove bolezni, se bolniku lahko predpiše najmanjši še učinkovit odmerek vsakega od zdravil. Ker paliperidon lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, se lahko pri sočasnem jemanju z drugimi zdravili z enakim delovanjem pojavi aditivni učinek. Pri sočasnem jemanju z zdravili, ki znižajo prag za krče oz. epileptične napade, je potrebna previdnost. Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na paliperidon Pri večjih odmerkih karbamazepina se lahko pojavi večje zmanjšanje plazemskih koncentracij paliperidona. Zdravila, ki vplivajo na čas prehoda skozi prebavila, lahko vplivajo na absorpcijo paliperidona. Kadar se paliperidon jemlje sočasno z valproatom, je treba po klinični oceni pretehtati možnost za zmanjšanje odmerka paliperidona. Sočasno jemanje paliperidona in peroralnega risperidona ni priporočljivo, ker je paliperidon aktivni presnovek risperidona, zato lahko pride do aditivne izpostavljenosti paliperidonu. Kombinirana uporaba psihostimulansov (metilfenidata) in paliperidona lahko, ob spremembi enega ali obeh zdravil, povzroči ekstrapiramidne simptome. **Plodnost, nosečnost in dojenje** O jemanju paliperidona med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesežju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s paliperidonom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnjenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja sta lahko različna. Paliperidon se ne sme jemati med nosečnostjo, če ni nujno. Če je potrebna ukinitvev zdravljenja med nosečnostjo, ne sme biti nagla. Mater, ki doji, ne smejo jemati paliperidona. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Paliperidon blago ali zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Zaradi možnosti pojavnosti učinkov na živčevje ali oči je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne poznajo svoje občutljivosti za zdravilo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih pri odraslih, so bili glavobol, nespečnost, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, tremor, distonija, okužba zgornjih dihal, anksioznost, omotica, povečana telesna masa, navzeja, agitacija, zaprtje, bruhanje, utrujenost, depresija, dispepsija, driska, suha usta, zobobol, mišično-skeletna bolečina, hipertenzija, astenija, bolečina v hrbtu, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu in kašelj. Neželeni učinki, ki so bili odvisni od odmerka, so bili glavobol, sedacija/somnolenca, parkinsonizem, akatizija, tahikardija, distonija, omotica, tremor, okužba zgornjih dihal, dispepsija in mišično-skeletna bolečina. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 tablet s podaljšanim sproščanjem po 3 mg, 6 mg in 9 mg paliperidona. **Datum zadnje revizije besedila** 3. 9. 2020.

Valdoxan®

agomelatin



1 TABLETA
1X NA DAN
PRED SPANJEM

Za boljše okrevanje in več veselja v življenju ljudi z depresijo*

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA VALDOXAN

SESTAVA: VALDOXAN 25 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg agomelatina. Vsebuje laktozo monohidrat kot pomožno snov. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** priporočeni odmerek je 25 mg enkrat na dan peroralno pred spanjem. Če se simptomi ne izboljšajo, lahko po 2 tednih zdravljenja odmerek zvečate na 50 mg enkrat na dan. Delovanje jeter morate pregledovati pri vseh bolnikih pred uvedbo zdravljenja. Zdravljenja ne smete ustaviti, če vrednosti aminotransferaz presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje »Kontraindikacije« in »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«). Med zdravljenjem je treba redno spremljati vrednosti aminotransferaz, po približno 3 tednih, 6 tednih (na koncu akutne faze), 12 tednih in 24 tednih (na koncu vzdrževalne faze) ter pozneje, ko je to klinično indicirano (glejte poglavje »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«). Zdravljenje morate prekiniti, če vrednosti aminotransferaz presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje »Kontraindikacije« in »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«). Ob povečanju odmerka je treba jeterne teste spet izvajati v enakih razmakih kot ob uvedbi zdravljenja. Odločitev o povečanju odmerka je potrebno pretehtati glede na povečano tveganje za zvišanje vrednosti jernih aminotransferaz. Vsako povečanje odmerka na 50 mg mora temeljiti na individualni osnovi koristi/tveganja in ob strogem upoštevanju pregledovanja delovanja jeter. Bolnike z depresijo morate zdraviti najmanj 6 mesecev. **KONTRAINDIKACIJE:** preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožni snov, jetrna okvara (na primer ciroza ali aktivna bolezen jeter) ali zvišanje aminotransferaz nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje »Odmerjanje in način uporabe« in »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«), sočasno jemanje močnih zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamin in ciprofloksacin) (glejte poglavje »Interakcije«). **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** poročali so o primerih poškodb jeter, vključno z odpovedjo jeter (pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter so izjemoma poročali o nekaj primerih s smrtnim izidom ali transplantacijo jeter), zvišani jerni encimi nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, hepatitis in zlatenici. **Spremljanje delovanja jeter:** pred uvedbo zdravljenja: zdravljenje z zdravilom Valdoxan lahko predpiseate le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter, npr. debelost/prekomerna telesna masa/zamačenost jeter nealkoholnega izvora, sladkorna bolezen, motnja uporabe alkohola in/ali uživanje znatnih količin alkohola, ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki jih spremlja tveganje za poškodbo jeter. Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih pregledati delovanje jeter, zdravljenja pa ne smete ustaviti bolnikom z izhodnimi vrednostmi ALT in/ali AST > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi aminotransferaz pred zdravljenjem (> zgornjo mejo normalnih vrednosti in ≤ 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti) je pri predpisovanju zdravila Valdoxan potrebna previdnost. **Pogostost pregledovanja delovanja jeter:** jeterne teste je potrebno izvajati pri vseh bolnikih (glejte poglavje »Odmerjanje in način uporabe«). Če pri katerikoli bolniku opazite zvišanje aminotransferaz v serumu, je treba pregled delovanja jeter ponoviti v 48 urah. **Med zdravljenjem:** zdravljenje z zdravilom Valdoxan je treba takoj prekiniti, če se pri bolniku pojavijo simptomi ali znaki možne poškodbe jeter; če zvišanje aminotransferaz v serumu presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Valdoxan morate delovanje jeter pregledovati dokler se aminotransferaze v serumu ne vrnejo na normalne vrednosti. **Uporaba pri bolnikih, mlajših od 18 let:** ni priporočljiva. **Starost:** (> 75 let): se ne sme uporabljati. **Starost z demenco:** se ne sme uporabljati. **Bipolarna manja/manja hipomanija:** uporabljati previdno in zdravljenje prekiniti, če se razvijejo simptomi manje. **Somnolent/somnolentne misli:** bolnike je treba skrbno nadzorovati. **Kombinacija z zaviralci CYP1A2:** kontraindicirana. **Intoleranca za laktozo:** vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, občutljivostjo na eno od komponent galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **INTERAKCIJE:** **Kontraindikacije:** močni zaviralci CYP1A2. **Odbetovane:** alkohol, zmesi zaviralci CYP1A2. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJEVANJE:** plodnost, nosečnost: ni priporočljiva, dojenje: previdnost. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** upoštevajte možnost omotice in somnolence. **NEŽELjeni učinki:** zelo pogosti: glavobol. **Pogosti:** anksioznost, nenormalne sanje, omotica, somnolence, nespečnost, navzea, diareja, zaprtje, bolečine v trebuhu, bruhanje, zvišani AST in/ali ALT, bolečine v vratu, utrujenost, povečanje telesne mase. **Okasni:** razmišljanje o samomoru ali samouničenju, agitacija, razdražljivost, vznemirljivost, napačnost, nočne more, manja hipomanija, zmedenost, migrena, parestezije, sindrom nemirnih nog, zamajen vid, tinitus, zvišana gama-glutamyltransferaza, prekomerno znojenje, ekcem, pruritus, urtikarija, mialgija, zmanjšanje telesne mase. **Redki:** halucinacije, akatizija, hepatitis, zvišana alkalna fosfataza, odpoved jeter, zlatenica, eritematozni izpuščaj, edem obraza in angioedem, zadrževanje urina. **PREKOMERNO ODMERJANJE:** Obstaja malo izkušenj. Obravnavanje prevelikega odmerjanja naj vključuje zmanjševanje kliničnih simptomov in rutinsko spremljanje. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** agomelatini je melatonergični agonist (receptorji MT₁ ter MT₂) in antagonist receptorjev 5-HT_{2A}. Agomelatini resinhronizira cirkadiane ritme pri živalskih modelih desinhronizacije cirkadianega ritma. Zvečuje sproščanje noradrenalina in dopamina specifično v prefrontalni skorji ter nima vpliva na zunajcelično vrednost serotonina. **PAKIRANJE:** Skatla z 28 filmsko obloženimi tabletami. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** maj 2020. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmliška ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01/563 48 11, www.servier.si.

* Zdravilo Valdoxan je indicirano za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih. To zdravilo ni za otroke.



Nordobux
150 mg
tablete s priprejenim sproščanjem

30 tableti s priprejenim sproščanjem

SANDOZ pharmaceuticals

*Prejeto zdravilo jemajte v skladu s
navodili.
Če tablete jemate po zdravniški
odločitvi, sledite vsaki priporočeni
dobi.
Ne jemajte zdravila
hkrati s hrano, saj lahko to
vpliva na to, kako dobro deluje.
Zdravilo jemajte na prazen želodec.
Če jemate zdravilo, ne pijte alkohola.
Če jemate zdravilo, ne vozite
avtomobila ali ne delajte, ki zahteva
hitrost in pozornost.*

Brez povečanja telesne **mase** in z ohranjeno **željo po spolnosti.**



Nordobux
bupropion

[illegible]

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | Informacija pripravljena: oktober 2021 | SI2110074693

Preboj med antidepresivi za bolnike, ki še vedno trpijo zaradi velike depresivne motnje*^{SPC}

* Zdravilo SPRAVATO® je v kombinaciji s selektivnim zaviralcem ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali z zaviralcem privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) indicirano za odrasle, z na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo, ki se pri trenutno prisotni zmerni do hudi depresivni epizodi niso odzvali na najmanj dva različna režima zdravljenja z antidepresivi.^{SPC}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Ime zdravila:** Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina. **Kakovostna in količinska sestava:** esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 28 mg esketamina; pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), voda za injekcije. **Indikacije:** Zdravilo je v kombinaciji s selektivnim zaviralcem ponovnega privzema serotonina ali z zaviralcem privzema serotonina in noradrenalina indicirano za odrasle, z na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo, ki se pri trenutno prisotni zmerni do hudi depresivni epizodi niso odzvali na najmanj dva različna režima zdravljenja z antidepresivi. Zdravilo je ob sočasnem zdravljenju s peroralnimi antidepresivi indicirano za akutno kratkotrajno zdravljenje, kadar je po klinični presoji nujno hitro zmanjšanje simptomov depresije (nujna psihiatrična pomoč) pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo epizodo velike depresivne motnje.

Odmerjanje in način uporabe: Odločitev o tem, ali je bolniku primerno predpisati zdravilo ali ne, mora sprejeti psihiater. Zdravilo je namenjeno samoapliciranju. Bolnik si zdravilo aplicira sam pod neposrednim nadzorom zdravstvenega delavca. Vsak obisk za prejem zdravila obsega odmerjanje zdravila v nos in obdobje opazovanja po odmerjanju. Tako odmerjanje zdravila kot opazovanje po odmerjanju je treba izvajati v ustreznem kliničnem okolju. Pred aplikacijo zdravila je treba bolniku izmeriti krvni tlak. Če je izhodiščni krvni tlak pri bolniku zvišen, je treba pretehtati tveganje za kratkotrajno zvišanje krvnega tlaka in koristi zdravljenja z zdravilom. Če zvišanje krvnega ali intrakranialnega tlaka za bolnika pomeni resno tveganje, bolnik ne sme prejeti zdravila. Po aplikaciji zdravila je treba bolniku ponovno izmeriti krvni tlak po približno 40 minutah in nato še kasneje, če je to klinično potrebno. **Odmerjanje:** *Na zdravljenje neodzivna velika depresivna motnja (odrasli, stari < 65 let):* Uvajalna faza: 1. do 4. teden: začetni odmerek na 1. dan je 56 mg, nadaljni odmerki: 56 mg ali 84 mg dvakrat na teden. Na koncu uvajalne faze je treba ovrednotiti terapevtske koristi in na njihovi osnovi določiti potrebo po nadaljnjem zdravljenju. Vzdrževalna faza: 5. do 8. teden: 28 mg, 56 mg ali 84 mg enkrat na teden, vsako spreminjanje odmerka naj bo v korakih po 28 mg; od 9. tedna dalje: 28 mg, 56 mg ali 84 mg enkrat na 2 tedna ali enkrat na teden, vsako spreminjanje odmerka naj bo v korakih po 28 mg. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo po nadaljnjem zdravljenju. *Vzdrževalna faza:* 1. do 4. teden: začetni odmerek na 1. dan je 56 mg, nadaljni odmerki: 56 mg ali 84 mg dvakrat na teden. Na koncu uvajalne faze je treba ovrednotiti terapevtske koristi in na njihovi osnovi določiti potrebo po nadaljnjem zdravljenju. *Vzdrževalna faza:* 5. do 8. teden: 28 mg, 56 mg ali 84 mg enkrat na teden, vsako spreminjanje odmerka naj bo v korakih po 28 mg; od 9. tedna dalje: 28 mg, 56 mg ali 84 mg enkrat na 2 tedna ali enkrat na teden, vsako spreminjanje odmerka naj bo v korakih po 28 mg. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo po nadaljnjem zdravljenju. Po izboljšanju simptomov depresije je priporočljivo bolnika zdraviti še najmanj 6 mesecev. **Akutno, kratkotrajno zdravljenje v primeru nujne psihiatrične pomoči zaradi velike depresivne motnje:** Priporočeno odmerjanje zdravila za odrasle bolnike (< 65 let) je 84 mg dvakrat na teden 4 tedne. Zmanjševanje odmerka na 56 mg naj temelji na prenosanju zdravila. Po 4 tednih zdravljenja je treba nadaljevati zdravljenje s peroralnimi antidepresivi po klinični presoji. Pri teh bolnikih je zdravljenje s tem zdravilom potrebno vključiti v načrt celostne klinične obravnave. Pri nekaterih bolnikih po aplikaciji zdravila lahko pride do navzee in bruhanja, zato je treba bolnike opozoriti, naj najmanj 2 uri pred aplikacijo ne uživajo hrane in najmanj 30 minut pred aplikacijo ne pijejo nobene pijače. Bolnikom, ki potrebujejo odmerek intranazalnega kortikosteroida ali nosnega dekonjestiva na dan prejema zdravila Spravato, je treba naročiti, naj si teh zdravil ne aplicirajo v roku ene ure pred aplikacijo tega zdravila. Bolniki, ki so v prvih 4 tednih zdravljenja izpustili enega ali več pregledov pri zdravniku, naj zdravljenje nadaljuje po trenutnem razporedu odmerjanja. Pri bolnikih, ki imajo na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo in izpustijo enega ali več pregledov pri zdravniku v vzdrževalni fazi zdravljenja in se jim simptomi depresije poslabšajo, po klinični presoji razmislite o ponovni uvedbi prejšnjega razporeda odmerjanja. Za odmerjanje pri bolnikih japonskega porekla glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih 17 let ali manj, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od 7 let, ni smiselna. Način uporabe: Nosni pršilnik je medicinski pripomoček za enkratno uporabo, s katerim je mogoče aplicirati skupno 28 mg esketamina z dvema vpihoma (en vpih v vsako nosnico). Da ne bi sprostili zdravila v prazno, pršilnika ne poskušajte sprožiti pred dejansko uporabo. Zdravilo je namenjeno apliciranju, kiga izvede bolnik sam pod nadzorom zdravstvenega delavca in pri tem uporabi 1 pršilnik (za odmerek 28 mg), 2 pršilnika (za odmerek 56 mg) ali 3 pršilnika (za odmerek 84 mg), po uporabi pršilnika pa mora pred uporabo naslednjega 5 minut počivati. Če takoj po odmerjanju zdravila bolnik kiba, naj vpiha na nadomestka z uporabo novega pršilnika. Če pride do odmerjanja dveh vpihov zaporedoma v isto nosnico, naj bolnik vpiha ne nadomestka z uporabo novega pršilnika. Pri prekinitvi zdravljenja postopno zmanjševanje odmerka ni potrebno, saj je po podatkih iz kliničnih študij tveganje za pojavljanje odtegnjenih simptomov majhno. **Kontraindikacije:** Preobutljivost na učinkovino, ketamin ali katerega koli pomožno snov, stanja pri bolnikih, pri katerih zvišanje krvnega ali intrakranialnega tlaka lahko predstavlja resno tveganje: anevrizmatska žilna bolezen (kar vključuje prizadetost intrakranialnih žil, torakalne ali abdominalne aorte ali perifernih arterij), anamneza intracerebralne krvavitve, nedavne (v zadnjih 6 tednih) kardiovaskularni dogodki, kar vključuje miokardni infarkt. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Učinkovitost zdravila pri preprečevanju samomora oziroma zmanjševanju pojavljanja samomorilnih misli ali samomorilnega vedenja ni bila dokazana. Uporaba zdravila ne izključuje potrebe po hospitalizaciji bolnika, če je ta klinično upravičena, tudi če pri bolniku pride do izboljšanja po začetnem odmerku zdravila. Med zdravljenjem je potreben skrben nadzor bolnikov v začetnem obdobju zdravljenja ter pri spremembah odmerka, predvsem pri bolnikih s povečanim tveganjem. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, naj bodo pozorni na kakršna koli klinična poslabšanja, samomorilno vedenje ali samomorilne misli in neobične spremembe vedenja, ter naj se ob pojavu teh simptomov takoj posvetujejo z zdravnikom. Poročali so, da je zdravilo med potekom kliničnih študij povzročalo somnolenco, sedacijo, disociativne simptome, motnje zaznavanja, omotičnost, vrtoglavico in tesnobo. Navedeni učinki lahko zmanjšajo pozornost, sposobnost presojanja in razmišljanja, hitrost odzivanja in motorične sposobnosti. Pri vsakem pregledu mora biti bolnik pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki na osnovi kliničnega stanja oceni, kdaj je bolnik stabilen. Po hitrem intravenskem injiciranju esketamina ali ketamina za indukcijo anestezije lahko pri uporabi velikih odmerkov pride do depresije dihanja. Sočasna uporaba zdravila z zaviralci osrednjega živčevja lahko poveča tveganje za sedacijo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede sedacije in depresije dihanja. Zdravilo lahko povzroči prehodno zvišanje sistoličnega in/ali diastoličnega krvnega tlaka, poročali so tudi o simptomih sečil ali sečnega mehurja. Do znatnega zvišanja krvnega tlaka lahko pride po katerem koli obisku za prejem zdravila. Pri bolnikih s simptomi hipertenzivne krize, je treba takoj poskrbeti za nujno medicinsko pomoč. Pri bolnikih s klinično pomembno ali nestabilno obliko katere od kardiovaskularnih ali respiratornih bolezni se sme zdravljenje začeti samo, če koristi presegajo tveganja. Pri teh bolnikih je treba aplikacijo zdravila izvajati v pogojih, ki zagotavljajo dostopnost ustrezne opreme za oživiljenje in prisotnost zdravstvenih delavcev, ki so usposobljeni za kardiopulmonalno oživiljenje. Pri osebah z anamnezo zlorabe drog ali zdravil ali odvisnosti od zdravil lahko obstaja povečano tveganje za zlorabo ali nepravilno uporabo zdravila, zato je treba pri vsakem bolniku oceniti tveganje za zlorabo ali nepravilno uporabo. Pri dolgotrajni uporabi ketamina so poročali o razvoju odvisnosti in tolerance. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z anamnezo/prisotno psihozo, z anamnezo/prisotno manjso ali bipolarno motnjo, nezadostno zdravljenim hipertiroidizmom, anamnezo možganske poškodbe, hipertenzivne encefalopatije, intratekalnega zdravljenja z vzpostavljenimi ventrikularnimi spoji (ventricular shunts) ali katerokoli drugo stanje, ki je povezano z zvišanim intrakranialnim tlakom. Starejše bolnike, ki prejema zdravilo, je treba pozorno spremljati, saj obstaja večja nevarnost padca, ko se po aplikaciji začne globiti. Zaradi predvidenega povečanja izpostavljenosti zdravilu in pamankanja kliničnih izkušenj uporaba zdravila ni priporočena pri bolnikih z okvaro jeter Child-Pugh razreda C (huda okvara). Pri kronični uporabi ketamina so poročali o hepatotoksičnem delovanju. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila in psihostimulansov (kot so amfetamin, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na primer z derivati kasantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin). **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ženska zanosi v času zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstavit klinične oziroma terapevtske možnosti. Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. **Neželeni učinki:** disociativni simptomi, tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa, psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija, omotičnost, glavoboli, somnolenca, disgezija, hipestezija, parestezije, sedacija, tremor, motnje urinskih sposobnosti. **Interakcije:** Sočasna uporaba zdravila in zaviralcev osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opioidi in alkoholi) lahko okrepi učinek sedacije, zato je treba v primeru sočasne uporabe bolnika posebno spremljati. Krvni tlak je treba skrbno spreml



Bupropion Teva

tablete s prirejenim sproščanjem

150 mg x 30 • 300 mg x 30

Zdravilo Bupropion Teva je indicirano za zdravljenje velikih depresivnih epizod.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: Bupropion Teva 150 mg tablete s prirejenim sproščanjem

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena tableta vsebuje 150 mg bupropionijevega klorida. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Bupropion Teva je indicirano za zdravljenje velikih depresivnih epizod. **POVZETEK ODMERJANJA IN NAČINA UPORABE:** Uporaba pri odraslih: Priporočeni začetni odmerek je 150 mg enkrat na dan. V kliničnih študijah optimalni odmerek ni bil določen. Če po 4 tednih zdravljenja z odmerkom 150 mg ni izboljšanja, se odmerek lahko poveča na 300 mg enkrat na dan. Med zaporednima odmerkoma mora miniti najmanj 24 ur. Začetek delovanja bupropiona so opazili 14 dni po začetku zdravljenja. Tako kot pri vseh antidepresivih se lahko tudi pri zdravilu Bupropion Teva polni antidepresivni učinek pokaže šele po več tednih zdravljenja. Bolnike z depresijo je treba zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da se zagotovi, da so brez simptomov. Način uporabe: Zdravilo Bupropion Teva je treba pogoltniti celo. Tablete se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti, saj to lahko poveča tveganje za neželene učinke, vključno z epileptičnimi napadi. Zdravilo Bupropion Teva se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. **POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na bupropion ali katero koli pomožno snov. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki jemljejo katero koli drugo zdravilo, ki vsebuje bupropion, saj je pojavnost epileptičnih napadov odvisna od odmerka. S tem se prepreči tudi preveliko odmerjanje. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli epileptične napade. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo tumor centralnega živčnega sistema. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, pri katerih obstaja možnost, da bi kadar koli med zdravljenjem nenadoma opustili čezmerno pitje alkohola oziroma nenadoma opustili zdravljenje s katerim koli zdravilom, pri katerem obstaja znano tveganje za pojav epileptičnih napadov ob opustitvi zdravljenja (še posebej benzodiazepini in benzodiazepinom sorodna zdravila). Uporaba zdravila Bupropion Teva je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno cirozo. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih s trenutno ali predhodno diagnozo bulimije ali nervozne anoreksije. Kontraindicirana je sočasna uporaba zdravila Bupropion Teva in zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralci MAO). Med prekinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja z zdravilom Bupropion Teva mora miniti najmanj 14 dni. Za reverzibilne zaviralce MAO zadostuje 24-urno obdobje. **POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREVIDNOSTNIH UKREPOV:** Epileptični napadi: Ker je pri bupropionu tveganje za pojav epileptičnih napadov odvisno od odmerka, se priporočenega odmerka bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem ne sme preseči. V kliničnih preskušanjih je bila pri uporabi odmerkov do 450 mg/dan bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem celotna pojavnost epileptičnih napadov približno 0,1 %. Tveganje za pojav epileptičnih napadov med uporabo zdravila Bupropion Teva je večje, če pri bolniku obstajajo predispozicijski dejavniki, ki znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov. Pri bolnikih z enim ali več predispozicijskimi dejavniki, ki znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov, je zato treba zdravilo Bupropion Teva uporabljati previdno. **POVZETEK MEDSEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Ker tudi zaviralci monoaminooksidaz A in B stopnjujejo kateholaminergični mehanizem, sicer z drugačnim mehanizmom kot bupropion, je sočasna uporaba zdravila Bupropion Teva in zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralci MAO) kontraindicirana. Pri sočasni uporabi je možnost za pojav neželenih učinkov večja. Med prekinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja z zdravilom Bupropion Teva mora miniti najmanj 14 dni. Za reverzibilne zaviralce MAO zadostuje 24-urno obdobje. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Zelo pogosti: nespečnost, glavobol, suha usta, prebavne motnje, vključno z navzeo in bruhanjem. Pogosti: preobčutljivostne reakcije, kot je urtikarija, anoreksija, agitacija, anksioznost, tremor, omotica, motnje čuta za okusanje, motnje vida, tinitus, zvišan krvni tlak (včasih močno), zardevanje, bolečine v trebuhu, obstipacija, izpuščaj, srbenje, znojenje, zvišana telesna temperatura, bolečine v prsih, astenija. **POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem, Nizozemska **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 22. 10. 2020

IME ZDRAVILA: Bupropion Teva 300 mg tablete s prirejenim sproščanjem

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena tableta vsebuje 300 mg bupropionijevega klorida. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Bupropion Teva je indicirano za zdravljenje velikih depresivnih epizod. **POVZETEK ODMERJANJA IN NAČINA UPORABE:** Uporaba pri odraslih: Priporočeni začetni odmerek je 150 mg enkrat na dan. V kliničnih študijah optimalni odmerek ni bil določen. Če po 4 tednih zdravljenja z odmerkom 150 mg ni izboljšanja, se odmerek lahko poveča na 300 mg enkrat na dan. Med zaporednima odmerkoma mora miniti najmanj 24 ur. Začetek delovanja bupropiona so opazili 14 dni po začetku zdravljenja. Tako kot pri vseh antidepresivih se lahko tudi pri zdravilu Bupropion Teva polni antidepresivni učinek pokaže šele po več tednih zdravljenja. Bolnike z depresijo je treba zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da se zagotovi, da so brez simptomov. Način uporabe: Zdravilo Bupropion Teva je treba pogoltniti celo. Tablete se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti, saj to lahko poveča tveganje za neželene učinke, vključno z epileptičnimi napadi. Zdravilo Bupropion Teva se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. **POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na bupropion ali katero koli pomožno snov. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki jemljejo katero koli drugo zdravilo, ki vsebuje bupropion, saj je pojavnost epileptičnih napadov odvisna od odmerka. S tem se prepreči tudi preveliko odmerjanje. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli epileptične napade. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo tumor centralnega živčnega sistema. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih, pri katerih obstaja možnost, da bi kadar koli med zdravljenjem nenadoma opustili čezmerno pitje alkohola oziroma nenadoma opustili zdravljenje s katerim koli zdravilom, pri katerem obstaja znano tveganje za pojav epileptičnih napadov ob opustitvi zdravljenja (še posebej benzodiazepini in benzodiazepinom sorodna zdravila). Uporaba zdravila Bupropion Teva je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno cirozo. Zdravilo Bupropion Teva je kontraindicirano pri bolnikih s trenutno ali predhodno diagnozo bulimije ali nervozne anoreksije. Kontraindicirana je sočasna uporaba zdravila Bupropion Teva in zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralci MAO). Med prekinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja z zdravilom Bupropion Teva mora miniti najmanj 14 dni. Za reverzibilne zaviralce MAO zadostuje 24-urno obdobje. **POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREVIDNOSTNIH UKREPOV:** Epileptični napadi: Ker je pri bupropionu tveganje za pojav epileptičnih napadov odvisno od odmerka, se priporočenega odmerka bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem ne sme preseči. V kliničnih preskušanjih je bila pri uporabi odmerkov do 450 mg/dan bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem celotna pojavnost epileptičnih napadov približno 0,1 %. Tveganje za pojav epileptičnih napadov med uporabo zdravila Bupropion Teva je večje, če pri bolniku obstajajo predispozicijski dejavniki, ki znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov. Pri bolnikih z enim ali več predispozicijskimi dejavniki, ki znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov, je zato treba zdravilo Bupropion Teva uporabljati previdno. **POVZETEK MEDSEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Ker tudi zaviralci monoaminooksidaz A in B stopnjujejo kateholaminergični mehanizem, sicer z drugačnim mehanizmom kot bupropion, je sočasna uporaba zdravila Bupropion Teva in zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralci MAO) kontraindicirana. Pri sočasni uporabi je možnost za pojav neželenih učinkov večja. Med prekinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja z zdravilom Bupropion Teva mora miniti najmanj 14 dni. Za reverzibilne zaviralce MAO zadostuje 24-urno obdobje. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Zelo pogosti: nespečnost, glavobol, suha usta, prebavne motnje, vključno z navzeo in bruhanjem. Pogosti: preobčutljivostne reakcije, kot je urtikarija, anoreksija, agitacija, anksioznost, tremor, omotica, motnje čuta za okusanje, motnje vida, tinitus, zvišan krvni tlak (včasih močno), zardevanje, bolečine v trebuhu, obstipacija, izpuščaj, srbenje, znojenje, zvišana telesna temperatura, bolečine v prsih, astenija. **POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem, Nizozemska **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 24. 10. 2019



Datum priprave informacije: november 2021. Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije o zdravilu in celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila so na voljo pri naših strokovnih sodelavcih na terenu in pri zastopniku dovoljenja za promet: Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k semjišču 35, 1231 Ljubljana-Crnuče, www.tevasi.si
CNS-SI-00011

Abilify Maintena je antipsihotik, ki:

omogoča dolgoročno kontrolo simptomov¹,
zmanjšuje tveganje za relaps in hospitalizacijo^{1,2},
izboljšuje in ščiti funkcionalnost bolnikov^{3†}.

Dodatni režim uvajanja* zdravila

Abilify Maintena®

Z novim, alternativnim režimom začetka uvajanja

bolniki ne potrebujejo več 14 dnevnega zdravljenja s peroralno obliko,
**pričnete zdravljenje z dvema injekcijama zdravila Abilify Maintena 400 mg
in enkratnim odmerkom 20 mg peroralnega aripiprazola,**
čemur sledijo posamezne enkrat mesečne injekcije^{4*}.

Kratka strokovna informacija:

Ime zdravila in farmacevtska oblika: Abilify Maintena 400 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje. **Sestava zdravila:** Ene viala vsebuje 400 mg aripiprazola. **Terapevtska indikacija:** Vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s peroralnim aripiprazolom. **Odmerjanje:** Pri bolnikih, ki še nikoli niso jemali aripiprazola je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abilify Maintena doseči prenašanje peroralnega aripiprazola. Zdravilo Abilify Maintena je namenjeno samo intramuskularni uporabi in ga ni dovoljeno dajati intravensko ali subkutano. Titriranje odmerka zdravila Abilify Maintena ni potrebno. Za režima aplikiranja začnega odmerka glejte SmPC. Po začetku injiciranja je priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki zdravila Abilify Maintena je 400 mg. Zdravilo Abilify Maintena damo enkrat na mesec v obliki enkratne injekcije (26. dan po prejšnji injekciji in nič prej). Suspenzijo je treba injicirati počasi z enkratno injekcijo (odmerkov se ne sme razdeliti) v glutealno ali deltoidno mišico (potrebna je previdnost, da ne pride do nenamernega injiciranja v žilo). Če se odločite za začetek injiciranja z dvema injekcijama, ju injicirajte na dveh ločenih mestih, v različni mišici. Obeh injekcij hkrati NE injicirajte v isto deltoidno ali glutealno mišico. Pri bolnikih, za katere je znano, da slabo presnavljajo s CYP2D6, injekciji aplikirajte v dve ločeni deltoidni mišici oziroma v eno deltoidno in eno glutealno. NE injicirajte jih v isto deltoidno ali glutealno mišico. Zdravila se ne sme dajati intravensko ali subkutano. Če se pojavijo neželene reakcije, je treba razmisлити o zmanjšanju odmerka na 300 mg enkrat mesečno. **Posebne skupine bolnikov:** Jetna okvara: Pri bolnikih z blago ali zmerno jetno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetno okvaro je treba zdravilo odmerjati previdno. Prednost mora imeti peroralna oblika zdravila. Ledvična okvara: Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. Starejši bolniki: Varnost in učinkovitost pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, nista bili dokazani. Za nasvet o uporabi z zaviralci in induktori CYP2D6 ali CYP3A4 in kdaj se izogniti takšnim zaviralcem in/ali induktorjem, glejte SmPC. Glejte SmPC glede pozabljenih odmerkov, rekonstituciji in postopku injiciranja. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja med antipsihotičnim zdravljenjem lahko mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves čas skrbno spremljati. Kmalu po začetku antipsihotičnega zdravljenja so poročali o samomorilnem vedenju. Med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem skrbno nadzirati. Aripiprazol je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo, cerebrovaskularno boleznijo, stanji, ki povzročajo nagajenost k hipertenziji pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi, pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali bolezni, povezanih s konvulzivnimi napadi, pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico, pri bolnikih, ki sočasno jemljejo stimulanse. Pri sočasni uporabi aripiprazola in stimulansev je potrebna velika previdnost. Z uporabo aripiprazola so bile povezane motnje motilitete požiralnika in aspiracija. Pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba aripiprazol uporabljati previdno. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Pred in med zdravljenjem z aripiprazolom je treba identificirati vse mogoče dejavnike tveganja za VTE in ustrezno preventivno ukrepati. Med zdravljenjem z aripiprazolom so občasno poročali o diskineziji. Če se pri bolniku, ki dobiva aripiprazol, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisлити o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja začasno poslabšajo ali se celo pojavijo. Če se pojavijo znaki in simptomi drugih ekstrapiramidnih simptomov, npr. akatizija ali parkinsoni-zem, je treba odmerek zmanjšati in bolnika spremljati. V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z aripiprazolom poročali o redkih primerih malignega nevroloptičnega sindroma (MNS). Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi MNS ali ima nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba ukiniti vsa antipsihotična zdravila, tudi zdravilo aripiprazol. Aripiprazol lahko povzroči somnolenco, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, ki lahko privedejo do padcev. Pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem je potrebna previdnost, zato je treba razmisлити o nižjem začetnem odmerku (npr. pri starejših ali oslabiljenih bolnikih). Aripiprazol ni indiciran za zdravljenje psihoze, povezane z demenco. Pri bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom, so bili poročani pojavi hiperglikemije. Bolnike, ki prejema aripiprazol, je treba opozoriti za znaki hiperglikemije, bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo, pa je treba redno spremljati, da bi odkrili poslabšanje uravnavanja glukoze. V obdobju trženja so poročali o povečanju telesne mase pri bolnikih, ki so jemali peroralni aripiprazol, običajno pri tistih s pomembnimi dejavniki tveganja. Če se telesna masa klinično pomembno poveča, je treba razmisлити o zmanjšanju odmerka. Pri bolnikih se lahko poveča izraženo impulziv in pojavi nezmerno nadzorovanja impulzov, npr. igranja na srečo, spolnega nagona, kompulzivnega nakupovanja, pretiranega pitja ali kompulzivnega prehranjevanja. Bolnike ali skrbnike je treba vprašati ali so se razvili novi impulzi ali okrepili obstoječi. Če se pri bolniku pojavijo takšni impulzi, je treba razmisлити o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila. Previdnost je potrebna pri vožnji in upravljanju strojev, ker se lahko pojavi sedacija, zaspanost, sinkopa, zamegljen vid in diplopija. Zdravila Abilify Maintena ne smemo uporabljati, kadar je potreben takojšen nadzor simptomov pri akutno agitiranih ali zelo psihotičnih bolnikih. **Interakcije:** Aripiprazol lahko stopnjuje učinek nekaterih antihipertenzivnih zdravil. Previdnost je potrebna pri uporabi aripiprazola v kombinaciji z alkoholom ali zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželene učinke, npr. sedacijo. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo neravnovesje elektrolitov. Pri sočasni uporabi s serotonergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI), selektivni zaviralci prevzema noradrenalina (SNRI) ali drugimi zdravili, ki dokazano zvišujejo koncentracijo aripiprazola, je treba bolnike spremljati za simptomi serotoninskega sindroma. Za nasvet o uporabi z zaviralci ali induktori CYP2D6 ali CYP3A4 in kdaj se izogniti takšnim zaviralcem in/ali induktorjem, glejte SmPC. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Tega zdravila se pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist nedvomno prevlada nad možnim tveganjem za plod. Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesežju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi. Zato je treba novorojenčke pozorno spremljati. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z aripiprazolom. **Neželeni učinki:** Za popoln seznam neželenih učinkov glejte SmPC. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): povečanje telesne mase, sladkorna bolezen, zmanjšanje telesne mase, agitacija, anksioznost, nemir, nespčnost, ekstrapiramidne motnje, akatizija, tremor, diskinezija, sedacija, somnolenca, omotica, glavobol, suha usta, mišično-skeletna togost, erektilna disfunkcija, bolečina na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, izčrpanost in povišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi. Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100): nevropatija, anemija, trombocitopenija, zmanjšanje števila nevrofilcev, zmanjšanje števila levkocitov, preobčutljivost, znižana raven prolaktina v krvi, hiperprolaktinemija, hiperglikemija, hiperholesterolemija, hiperinzulinemija, hiperpigmentacija, hipertrigliceridemija, motnje teka, samomorilne misli, psihotične motnje, halucinacije, blodnje, hipersekualnost, panična reakcija, depresija, čustvena labilnost, apatija, disforija, motnje spanja, bruksizem, zmanjšana libido, sprememba razpoloženja, distonija, tardivna diskinezija, parkinsonizem, motnje gibanja, psihomotorična hiperaktivnost, sindrom nemirnih nog, okorelost po tipu zobatega kolesa, hipertenzija, bradiki-nezija, slinejenje, disgevgija, parozmija, okulogirna kriza, zamegljen vid, bolečina v očeh, diplopija, fotofobija, ventrikularne ekstrasistole, bradikardija, tahikardija, zmanjšanje amplitude vala T v elektrokardiogramu, nenormalni elektrokardiogram, inverzija vala T v elektrokardiogramu, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, zvišan krvni tlak, kašelj, kolcanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, bruhanje, driska, navzea, bolečine v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu, zaprtost, pogosto izločanje blata, čezmerno izločanje sline, nenormalni testi jetrnih funkcij, povišanje jetrnih encimov, povišane vrednosti alanin amino-transferaze, povišane vrednosti gama glutamil transferaze, zvišana raven bilirubina v krvi, povišane vrednosti aspartat aminotransferaze, alopecija, akne, rozacea, ekcem, zatrdlina kože, okorelost mišic, mišični krči, trzanje mišic, napetost mišic, mialgija, bolečine v okončinah, artralgijske, bolečine v hrbtu, zmanjšani obseg gibanja sklepov, okorelost vrat, trizmus, ledvični kamni, glikozurija, galaktoreja, ginekostazija, občutljivost dojk, vulvovaginalna izsušenost, piroksija, astenija, motnje hoje, nelagodje v prsnem košu, reakcija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, otoklina na mestu injiciranja, nelagodje na mestu injiciranja, pruritna na mestu injiciranja, žejla, upočasnjevanje glukoze v krvi, zvišana vrednost glikozilirane hemogloblina, povečan obseg pasu, zmanjšana vrednost holesterola v krvi ali zmanjšana vrednost trigliceridov v krvi. Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): levkopanija, alergijske reakcije (npr. anafilaktična reakcija, angio-dem, vključno z otoklim jezikom, edem jezika, edem obraza, pruritna ali urtikarija), diabetična hiperosmolarna koma, diabetična ketoacidoza, anoreksija, hiponatriemija, samomor, poskus samomora, patološko hazardiranje, motnje nadzora impulzov, kompulzivno prenejanje, kompulzivno nakupovanje, porimanja, živčnost, agresija, maligni nevroloptični sindrom (MNS), generalizirana konvulzija, serotoninski sindrom, motnje govora, nenadna nepojasnjena smrt, zastoj srca, torsades de pointes, ventrikularna tahikardija, podaljšanje intervala QT, sinkopa, venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo), orofaringealni spazem, laringospazem, aspiracijska pljučnica, pankreatitis, disfagija, odpoved jeter, zlatenica, hepatitis, povečane vrednosti alkalne fosfataze, izpuščaji, fotosenzibilnostna reakcija, hiperhidroza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), rabdomioliza, zastajanje urina, urinska inkontinenca, odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih, priapizem, motnje uravnavanja telesne temperature (npr. hipotermija, piroksija), bolečine v prsih, periferni edemi, nihanje vrednosti glukoze v krvi. **Preveliko odmerjanje:** Podporno zdravljenje, obvladovanje simptomov s kardiovaskularnim nadzorom, vključno s stalnim elektrokardiografskim spremljanjem s skrbnim zdravniškim nadzorom in spremljanjem. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom - ZZ. **Imetnik dovoljenja za promet:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Henkerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam - Nizozemska. **Predstavitelj:** Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 10/2021. **Datum prijave informacije:** 11/2021.

REFERENCE:

1. Kane JM et al. J Clin Psychiatry 2012; 73(5):617-624.; 2. Kane JM et al. J Med Econ 2015; 18(2):145-54.; 3. Naber D et al. Schizophr Res 2015; 168(1-2); 498-504.; 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Abilify Maintena®.

[†]**QUALIFY:** 28-tedenska, randomizirana, ne-inferiorna, odprta, za ocenjevalca slepa (v zvezi z Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale (QLS) in Investigator-Assessed Questionnaire [IAQ]) raziskava direktne primerjave aripiprazola 400 mg enkrat mesečno in paliperidon palmitata enkrat mesečno pri odraslih pacientih (18-60 let). Primarni končni rezultat je ocenil neinferiornost in superiornost na skupnem rezultatu QLS, analiziran z uporabo mešanega modela za ponavljajoče meritve. Odmerki paliperidon palmitata enkrat mesečno je bil 50-150 mg/mesec v EU in Kanadi ali 78-234 mg/mesec v ZDA.³ Minimalna klinično pomembna razlika v Heinrichs-Carpenter QLS je določena pri 5,3 točke.³

* ne nadomesti trenutnega režima. Prikaz na podlagi novega režima uvajanja glede na Povzetek glavnih značilnosti zdravila Abilify Maintena.

SI-ABIM-2021-11-18 / Datum prijave: november 2021 / SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST



RXULTI® je peroralni antipsihotik, ki omogoča učinkovito obvladovanje simptomov²⁻⁵ ob kar najmanjšem tveganju za neželene učinke (sedirajoči, presnovni in spolni neželeni dogodki), ki vplivajo na učinkovitost.²⁻⁸



Priporočen
ciljni
odmerek
2-4 mg¹

▼ RXULTI (brekspiprazol)

Kratka strokovna informacija **Ime zdravila:** RXULTI 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg filmsko obložene tablete. **Sestava zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg brekspiprazola. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo RXULTI je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih. **Oderjanje:** Peroralna uporaba. Filmsko obložene tablete se lahko vzame s hrano ali brez nje. Priporočeni začetni odmerek brekspiprazola je 1 mg enkrat na dan od 1. do 4. dne. Priporočeni ciljni odmerek je od 2 mg do 4 mg enkrat na dan. Na podlagi bolnikovega kliničnega odziva in prenašanja lahko odmerek brekspiprazola od 5. do 7. dne titriramo na 2 mg enkrat na dan ter nato 8. dan na 4 mg. Največji priporočeni dnevni odmerek je 4 mg. Prehod iz drugih antipsihotikov na brekspiprazol: Pri prehodu z drugih antipsihotikov na brekspiprazol je treba razmisliti o postopni navzkrižni titraciji, s postopnim prenehanjem prejšnjega zdravljenja med uvajanjem zdravljenja z brekspiprazolom. Prehod na druge antipsihotike z brekspiprazola postopno navzkrižno titriranje ni potrebno, zato je treba začeti z dajanjem najmanjšega odmerka novega antipsihotika, medtem ko se zdravljenje z brekspiprazolom prekine. **Posebne populacije:** Starejši bolniki: Varnosti in učinkovitosti brekspiprazola za zdravljenje shizofrenije pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso ugotovili. Pediatrična populacija: Varnosti in učinkovitosti brekspiprazola pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso ugotovili. Okvara ledvic: Največji priporočeni odmerek pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvične funkcije je zmanjšan na 3 mg enkrat na dan. Okvara jeter: Največji priporočeni odmerek pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro (rezultat po lestvici Child-Pugh ≥ 7) je zmanjšan na 3 mg enkrat na dan. Slabi presnavljalci CYP2D6: Pri bolnikih, pri katerih je znano stanje slabe presnove CYP2D6, je treba odmerek prilagoditi na polovico priporočenih. Pri znanih slabih presnavljalcih CYP2D6, ki jemljejo močne ali zmerno zaviralce CYP3A4, so potrebne nadaljnje spremembe odmerka na četrtino priporočenega odmerka. Prilagoditve odmerka zaradi interakcij: Prilagoditve odmerkov so potrebne pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce/induktorje CYP3A4 ali močne zaviralce CYP2D6. Če bolnik preneha z jemanjem zaviralca/induktorja CYP3A4 ali zaviralca CYP2D6, bo morda treba odmerek vrniti na prvotni odmerek. V primeru neželenih učinkov kljub prilagoditvi odmerka zdravila RXULTI je treba ponovno oceniti nujnost sočasne uporabe zdravila RXULTI in zaviralca CYP2D6 ali CYP3A4. Bolniki, ki jemljejo močne induktorje CYP3A4: Če se pri bolnikih, ki so stabilizirani z brekspiprazolom, sočasno uporablja močne induktorje CYP3A4 (npr. rifampicin), je treba v 1- do 2-tedenskem obdobju postopno titrirati dnevni odmerek brekspiprazola do podvojitve priporočenega odmerka. V skladu s kliničnim odzivom bo odmerek nato morda treba dodatno prilagoditi s povečanjem do največ trikratnega priporočenega dnevnega odmerka. Dnevni odmerek ne sme preseči 12 mg, kadar se brekspiprazol uporablja sočasno s močnimi induktorji CYP3A4. Priporočila se odmerjanje brekspiprazola dvakrat dnevno, saj enkratno odmerjanje povzroči visoko nihanje med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami. Induktorji CYP3A4 učinkujejo na časovno odvisen način in vsaj 2 tedna po njihovi uvedbi lahko traja, da dosežejo največji učinek. Obratno lahko tudi upadanje indukcije CYP3A4 ob prekinitvi zdravljenja traja najmanj 2 tedna. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas natančno nadzorovati. Psihične bolezni in težave z nihanjem razpoloženja so neločljivo povezane s pojavnostjo samomorilnega vedenja in v nekaterih primerih so to tem poročali kmalu po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, vključno z zdravljenjem z brekspiprazolom. Ob antipsihotičnem zdravljenju je potreben natančen nadzor bolnikov z visokim tveganjem. Brekspiprazol je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možganskimi boleznimi, stanji, ki povzročajo nagljenost bolnika k hipotenziji ali hipertenziji, družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, elektrolitskim neravnovesjem ali pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki naj bi podaljševala interval QT, pri bolnikih, ki imajo v anamnezi epileptični napad ali druge težave, ki potencialno nižajo prag pojava epileptičnih napadov, pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico, pri bolnikih, pri katerih se bodo pojavila stanja, ki lahko privedejo k zvišanju telesne temperature, npr. ekstremna telesna dejavnost, izpostavljenost skrajni toploti, prejemanje sočasnih zdravil z antiholinergično aktivnostjo ali dehidracija, pri sočasni uporabi zdravil, za katere je znano, da zvišujejo vrednosti kreatin-fosfokinaze, pri sočasni uporabi alkohola ali drugih zdravil za CNS, katerih neželeni učinki se prekrivajo z njegovimi, npr. sedacija. Pazljivo je treba spremljati bolnike z anamnezo motenj nadzora impulzov, ker bolniki morda tega vedenja ne prepoznajo kot normalnega. Bolnike in njihove negovalce je treba med uporabo brekspiprazola posebej opozoriti na potencialni razvoj novih ali povečanih motenj nadzora impulzov ali motenj drugih kompulzivnih vedenj. Kompulzivno vedenje lahko škoduje bolniku ali drugim, če ni prepoznano. Če se pri bolniku med jemanjem brekspiprazola pojavijo take težnje, razmislite o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom. Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Pred in med zdravljenjem z brekspiprazolom je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in ukrepati preventivno. Neželeni učinki, povezani z ortostatsko hipotenzijo, lahko vključujejo omotico, omedlevice in tahikardijo. Na splošno so ta tveganja največja ob začetku zdravljenja z antipsihotiki in med povečanjem odmerka. Če ima bolnik večje tveganje za pojav teh neželenih učinkov (npr. starejši bolniki) ali pri povečanju tveganju za nastanek zapletov zaradi hipotenzije (glejte SmPC) je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku in počasnejši titraciji ter nadzirati ortostatske vitalne znake. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na nevroleptični maligni sindrom (NMS), ali pa ima nepojasnjeno visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih znakov NMS, je treba takoj prekiniti zdravljenje z brekspiprazolom. Brekspiprazol lahko zviša ravni prolaktina. Brekspiprazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano anamnezo ekstrapiramidnih simptomov (EPS). Če se pri bolniku za zdravljenje starejših bolnikov z demenco zaradi povečanega tveganja splošne umrljivosti v tej populaciji in večje incidence možgansko-žilnih neželenih učinkov, vključno s smrtnimi primeri, v primerjavi z osebam, ki so prejele placebo v s placebom kontroliranih preskušanjih. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, so poročali o hiperglikemiji, v nekaterih primerih skrajni in povezani s ketoacidozo ali hiperosmolarnostjo, ki lahko privede do smrti. Bolnike je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije. Pred začetkom ali kmalu po začetku zdravljenja z antipsihotiki je treba oceniti glukozo v plazmi na tešče. Redno je treba spremljati koncentracijo glukoze v plazmi. Pri daljšem obdobju zdravljenja z brekspiprazolom so opazili povečano pogostost povečanja telesne mase. Ob izhodu iz in med zdravljenjem priporočamo klinično spremljanje telesne mase in lipidskega profila. Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o levkopeniji, nevropeniji in agranulocitozi (vključno s smrtnimi primeri). Pri bolnikih z že obstoječimi nizkimi vrednostmi števila belih krvnih celic (WBC, white blood cells) ali z anamnezo z zdravili povzročene levkopenije/nevropenije, je treba v prvih nekaj mesecih zdravljenja pogosto spremljati njihovo celotno krvno sliko, pri čemer je treba ob prvem znaku upadanja belih krvnih celic zdravljenje prekiniti, če ni prisotnih drugih vzročnih dejavnikov. Bolnike z nevropenijo je treba skrbno spremljati glede pojava zvišane telesne temperature ali drugih simptomov ali znakov okužbe in jih takoj, ko se pojavijo simptomi ali znaki, zdraviti. Pri bolnikih s hudo nevropenijo je treba prenehati z uporabo brekspiprazola in njihovo število WBC spremljati do okrevanja. Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Pri vožnji in upravljanju s stroji je potrebna previdnost zaradi možnih učinkov na živčevje, kot sta sedacija, omotica. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Brekspiprazol se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z brekspiprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti ($\geq 1/10$): zvišanje prolaktina v krvi. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): izpuščaj, povečanje telesne mase, akatizija, omotica, tremor, sedacija, driska, navzea, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): angioedem, utrkajanje, oteklina obraza, poskus samomora, samomorilne misli, parkinsonizem, venska tromboembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo), ortostatska hipotenzija, kašelj, zobna gnoloba, flatulenca, migralja, povišan krvni tlak, zvišane vrednosti trigliceridov v krvi, zvišane vrednosti jetrnih encimov. Neznana pogostost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): motnja zasvojenosti z igrami na srečo, impulzivno vedenje, prenehanje, kompulzivno nakupovanje, kompulzivno spolno vedenje, epileptični napadi, nevroleptični maligni sindrom (NMS), podaljšani interval QT na elektrokardiogramu, rabdomioliza, neonatalni odtegnitveni sindrom. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel.: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. Imetnik dovoljenja za promet: Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Henkerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemska. **Predstavništvo:** Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 07/2020. **Datum priprave informacije:** Oktober 2020.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rxulti. 2. Kane et al. Schizophrenia Research 2015; 164: 127-35; 3. Correll et al. Am J Psychiatry 2015; 172: 9; 4. Correll et al. Schizophrenia Research 2016; 174: 82-92; 5. Fleischacker et al. Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20: 11-21; 6. Forbes et al. International Journal of Neuropsychopharmacology 2018; 21: 4; 7. Abidi S et al. Can J Psychiatry 2003; 48: 749-55; 8. Loebel AD, et al. CNS Spectr 2014; 19: 197-205.



Latuda®

filmsko obložene tablete
lurasidon

18,5 mg / 37 mg / 74 mg

Zdravi um Spoštuj telo

Terapevtske indikacije

Zdravilo Latuda je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 13 let in starejših.
Latuda je prvi atipični antipsihotik, ki ga je odobrila EMA za uporabo pri mladostnikih s shizofrenijo, starih od 13 let do 17 let.

Režim izdajanja:

Rp in je razvrščeno na pozitivno listo, brez omejitve predpisovanja (Rp, P100).

Odmerjanje in način uporabe

Začetnega odmerka ni treba titrirati.

Odrasli

Zdravilo je učinkovito v razponu odmerkov od 37 do 148 mg enkrat na dan.

37 mg/dan začetni odmerek	Odmerek se lahko poveča na osnovi presoje zdravnika in opaženega kliničnega odziva.	148 mg/dan največji odmerek
------------------------------	--	--------------------------------

Mladostniki

Zdravilo je učinkovito v razponu odmerkov od 37 do 74 mg enkrat na dan.

37 mg/dan začetni odmerek	Odmerek se lahko poveča na osnovi presoje zdravnika in opaženega kliničnega odziva.	74 mg/dan največji odmerek
------------------------------	--	-------------------------------



Pogoltniti cele!



Skupaj s hrano!



Vsak dan ob istem času!

Pri odraslih bolnikih, ki se zdravijo z odmerki, večjimi od **111 mg** enkrat na dan, in zdravljenje prekinajo za **več kot 3 dni**, je treba zdravljenje zopet uvesti v odmerku **111 mg enkrat na dan**, nato pa odmerek titrirati do njihovega optimalnega odmerka!

Bistvene informacije iz povzetka glavnih značilnosti zdravila

LATUDA® 18,5 mg filmsko obložene tablete / LATUDA® 37 mg filmsko obložene tablete / LATUDA® 74 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: Ena filmsko obložena tableta vsebuje lurasidonijev klorid v količini, ki ustreza 18,5 mg, 37,2 mg ali 74,5 mg lurasidona. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Latuda je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 13 let in starejših. **Odmerjanje in način uporabe:** **Odmerjanje:** Odrasla populacija: Priporočeni začetni odmerek lurasidona je 37 mg enkrat na dan. Začetnega odmerka ni treba titrirati. Zdravilo je učinkovito v razponu odmerkov od 37 do 148 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča na osnovi presoje zdravnika in opaženega kliničnega odziva. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 148 mg. **Pediatrična populacija:** Priporočeni začetni odmerek je 37 mg lurasidona enkrat na dan. Začetnega odmerka ni treba titrirati. Zdravilo je učinkovito v razponu odmerkov od 37 do 74 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča na osnovi presoje zdravnika in opaženega kliničnega odziva. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 74 mg. Pri otrocih mora lurasidon predpisati strokovnjak za otroško psihiatrijo. **Prilagoditev odmerka zaradi interakcij:** Priporočeni začetni odmerek v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4 je 18,5 mg, največji odmerek lurasidona pa v takšni kombinaciji ne sme preseči 74 mg enkrat na dan. Odmerek lurasidona bo morda treba prilagoditi tudi v kombinaciji z blagimi ali zmernimi induktorji CYP3A4. **Starostniki:** Priporočila za odmerjanje pri starostnikih z normalnim delovanjem ledvic (CrCl ≥ 80 ml/min) so enaka kot pri odraslih z normalnim delovanjem ledvic. Ker pa je pri starostnikih delovanje ledvic lahko slabše, bo pri njih odmerek morda treba prilagoditi glede na stanje delovanja ledvic. Pri starostnikih ni podatkov o zdravljenju z lurasidonom v odmerku 148 mg. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z zmerno (CrCl ≥ 30 in < 50 ml/min) in s hudo okvaro ledvic (CrCl > 15 in < 30 ml/min) ter bolnikih s končno ledvično odpovedjo (CrCl < 15 ml/min) je 18,5 mg, največji dnevni odmerek ne sme preseči 74 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo se lurasidona ne sme uporabljati, razen če možne koristi zdravljenja prevladajo nad možnimi tveganji. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka lurasidona ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (razred B po ChildPughovi klasifikaciji) in s hudo (razred C po ChildPughovi klasifikaciji) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek 18,5 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter največji dnevni odmerek ne sme preseči 74 mg enkrat na dan, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa največji dnevni odmerek ne sme preseči 37 mg enkrat na dan.

Način uporabe: Bolnik mora tablete jemati enkrat na dan skupaj s hrano. Tablete je treba pogoltniti cele, da se prikrije njihov grenek okus. Bolnik mora tablete jemati vsak dan ob istem času. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nefinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) in močnih induktorjev CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*)). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Klinično stanje bolnika se lahko izboljša šele po nekaj dneh do tednih zdravljenja z antipsihotikom. V tem obdobju je treba bolnike skrbno nadzirati. Med antipsihotičnim zdravljenjem je treba bolnike z visokim tveganjem za samomorilno vedenje skrbno nadzirati. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo lahko antipsihotiki poslabšajo že prisotne simptome parkinsonizma. Pri predpisovanju lurasidona bolnikom s Parkinsonovo boleznijo mora zdravnik presoditi o tveganjih v primerjavi s koristmi. V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah je bila pojavnost ekstrapiramidnih simptomov pri odraslih bolnikih s shizofrenijo večja pri zdravljenju z lurasidonom v primerjavi s placebom. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vsemi antipsihotiki, vključno z lurasidonom. Pri predpisovanju lurasidona bolnikom z znano srčnožilno boleznijo, družinsko anamnezo podaljšanega intervala QT ali s hipokalemijo je potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki bi lahko podaljšala interval QT. Pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ali drugih stanj, ki bi lahko znižala prag za epileptične napade, je lurasidon treba uporabljati previdno. Pri zdravljenju z lurasidonom so poročali o malignem nevroleptičnem sindromu. Pri starostnikih z demenco, ki imajo dejavnike tveganja za možgansko kap, je lurasidon treba uporabljati previdno. Pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem z lurasidonom je treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo in uvesti preventivne ukrepe. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi zvišanih vrednosti prolaktina, kot so ginekomastija, galaktoreja, amenoreja in erektilna disfunkcija. Priporoča se klinično spremljanje telesne mase. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni je priporočljiv ustrezen klinični nadzor. Pri bolnikih, ki so dovzetni za hipotenzijo, je treba razmisliti o spremljanju ortostatskih vitalnih znakov. Med zdravljenjem z lurasidonom se je treba izogibati uživanju soka grenivke. Sočasna uporaba zdravila Latuda in drugih serotonergičnih zdravil, kot so buprenorfin/opioidi, zaviralci MAO, SSRI, SNRI ali trciklični antidepresivi, lahko privede do serotoninskega sindroma, ki lahko ogrozi življenje. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Glede na primarno delovanje lurasidona, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa največji dnevni odmerek ne sme preseči 37 mg enkrat na dan.

Zakaj Latuda?

Dolgoročna učinkovitost²

Malo metabolnih stranskih učinkov/varen metabolni profil:

- manjša verjetnost povečanje telesne teže²
- zanemarljiv učinek na skupni holesterol in trigliceride¹
- zanemarljiv učinek na raven glukoze¹

Minimalni vpliv na podaljšanje Q-Tc intervala²

Relativno nevtralen vpliv na nivo prolaktina²

Ugoden nevrokognitivni profil²

LATUDA je registrirana blagovna znamka podjetja Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

Vse pravice pridržane. november/2021. Licenčne slike se uporabljajo samo za ilustracijo.

Vsaka upodobljena oseba je model.

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Latuda (www.cbz.si dostopano 09. 02. 2021)
2. Javed A, Arthur H, Curtis L, Hansen L, Pappa S. Practical Guidance on the Use of Lurasidone for the Treatment of Adults with Schizophrenia. Neurol Ther. 2019 Dec;8(2):215-230. doi: 10.1007/s40120-019-0138-z. Epub 2019 May 16. PMID: 31098889; PMCID: PMC6858892

Samo za strokovno javnost.

Datum priprave informacije: november 2021

Oznaka materiala: PR/BSI/LUR/2021/010

Odgovoren za trženje: Bonifar d.o.o.



dona na osrednje živčevje, je lurasidon treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in z alkoholom. Pri predpisovanju lurasidona skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT je potrebna previdnost. Zdravilo Latuda je treba uporabljati previdno, kadar ga bolnik jemlje skupaj z drugimi serotonergičnimi zdravili. Pri sočasni uporabi zdravil, ki zmerno zavirajo CYP3A4 ocenjujejo, da se izpostavljenost substratom za CYP3A4 povečajo za 2 do 8krat. Če se lurasidon uporablja skupaj z blagimi ali zmernimi inductorji CYP3A4, je treba skrbno nadzirati učinkovitost lurasidona in odmere po potrebi prilagoditi. Pri sočasni uporabi lurasidona in zaviralcev Pgp ali BCRP se izpostavljenost lurasidonu lahko poveča. Pri sočasni uporabi lurasidona in substratov za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil ali ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) priporočamo nadziranje. Pri sočasni uporabi dabigatran eteksilata se koncentracije dabigatran v plazmi lahko povečajo. Pri sočasni uporabi substratov za BCRP se koncentracije teh substratov v plazmi lahko povečajo. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Lurasidona se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če to ni nujno potrebno. Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z lurasidonom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, zato jih je treba skrbno nadzirati. Doječe matere se z lurasidonom lahko zdravijo le, če možna korist zdravljenja odtehta možno tveganje za dojenega otroka. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Lurasidon ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki pri odraslih:** Zelo pogosti: akatizija, somnolenca. Pogosti: preobčutljivost, povečanje telesne mase, nespečnost, agitacija, tesnoba, nemir, parkinsonizem, omotica, distonija, diskinezija, navzea, bruhanje, dispneja, hipersalivacija, suha usta, bolečina v zgornjem predelu trebuha, neugodje v želodcu, izpuščaj, srbenje, mišično-skeletna okorelost, zvišanje ravni kreatinina v krvi, zvišanje ravni kreatinina v serumu, utrujenost. Občasni: nazofaringitis, zmanjšanje apetita, zvišanje ravni glukoze v krvi, hiponatremija, nočne more, kataronija, letargija, disartrija, tardivna diskinezija, zamagljen vid, tahikardija, hipertenzija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, vročinski oblivi, zvišan krvni tlak, flatulenca, zvišanje ravni alanin aminotransferaze, čezmerno znojenje, okorelost sklepov, mialgija, bolečina v vratu, bolečina v hrbtu, disurija, zvišanje ravni prolaktina v krvi, motnje drže. Redki: eozinofilija, maligni nevroleptični sindrom, angioedem, rabdomioliza. **Neznana pogostnost:** levkopenija, nevtropenija, anemija, samomorilno vedenje, napadi panike, motnje spanja, konvulzije, vrtoglavica, angina pectoris, atrioventrikularni blok I. stopnje, bradikardija, driska, disfagija, gastritis, Stevens-Johnsonov sindrom, opoved ledvic, sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku, povečanje dojk, bolečina v dojkah, galaktoreja, erektilna disfunkcija, amenoreja, dismenoreja, nenadna smrt zaradi že prisotne kardiovaskularne bolezni. **Neželeni učinki pri mladih:**

dostopnih: Zelo pogosti: akatizija, glavobol, somnolenca, navzea. Pogosti: hiperprolaktinemija (vključno z zvišanjem ravni prolaktina v krvi), zmanjšanje apetita, povečanje apetita, neobičajne sanje, agitacija, tesnoba, depresija, nespečnost, psihotične motnje, shizofrenija, napetost, motnje pozornosti, omotica, diskinezija, distonija, parkinsonizem, tahikardija, zaprtje, suha usta, hipersalivacija, bruhanje, hiperhidroza, mišična togost, erektilna disfunkcija, astenija, utrujenost, razdražljivost, zvišanje ravni kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje ravni C-reaktivnega proteina, zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase. Občasni: nazofaringitis, rinitis, okužba zgornjih dihal, nevtropenija, preobčutljivost, avtoimunske tiroiditis, hiperandrogenizem, hipotirodizem, hiperinsulinemija, agresivnost, apatija, zmedenost, depresivno razpoloženje, disociiranost, halucinacije (slišne ali vidne), morilske misli, impulzivno vedenje, začetna nespečnost, zmanjšanje libida, povečanje libida, brezvoljnost, spremembe duševnega stanja, obsesivne misli, napadi panike, psihomotorična hiperaktivnost, nemir, motnje spanja, samomorilne misli, končna nespečnost, nenormalno razmišljanje, posturalna omotica, disgezija, hiperkinezija, poslabšanje spomina, migrena, parestezija, psihomotorična hiperaktivnost, sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija, tenzijski glavobol, okvare akomodacije, znižanje ravni naslednjih spojin v krvi: alikalne fosfataze, testosterona, hemoglobina, lipoproteinov visoke gostote in lipoproteinov nizke gostote, skrajšan interval PR na EKG, namerno preveliko odmerjanje.

Način in režim izdaje: Rp
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A., Viale Amelia 70, 00181 Rim, Italija.

Datum zadnje revizije besedila: 08/2020.

Pred predpisovanjem zdravila se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

