

VICEVERA

GLASILO ZDRUŽENJA PSIHIATROV PRI SLOVENSLEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

številka 61
februar 2017



Glavni urednik

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

Odgovorni urednik

asist.dr. Jurij 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.

dr. Marko Pišljari, 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

Branko Anđel s.p.

Kazalo:

Martina Tomori

**Odnos med pacientom in psihiatrom –
ga je potrebno prevrednotiti?** 4

Danila Hriberšek

Tveganja uvajanja psihofarmakoterapije v času nosečnosti..... 10

Jurij Bon

Bazični simptomi in zgodnja diagnostika shizofrenije..... 18

Polona Rus Prelog, Brigita Novak Šarotar

Duševne motnje ob okužbi z virusom HIV..... 30

Marko Pišljar

**Ocena preizkusa risanja ure pri bolnikih
s starostno depresijo**..... 34

Brigita Novak Šarotar

Delazmožnost v kriznem stanju..... 42

Špela Breclj

**Težki problemi, 2. del:
Kaj bi raziskovalka Marija zares videla?**..... 46

Dragan Terzić

**Nov antidepressiv, nov način učinkovanja –
vortioksetin in njegov način učinkovanja** 54

Rok Tavčar

**Slovenske izkušnje z uporabo agomelatina –
rezultati raziskav NASMEH in HEDONIA**..... 58

Odnos med pacientom in psihiatrom – ga je potrebno prevrednotiti?

Martina Tomori

Korespondenca:

prof.dr. Martina Tomori, dr.med.

tomori.martina@gmail.com

Odnos, ki se stke med dvema osebama, je dinamična, ves čas prepletajoča se mreža dogajanj, ki jih usmerjajo zavedni in nezavedni procesi na obeh straneh. Njune predhodne predstave, stališča, pričakovanja, fantazme, vse pretekle zadovoljene in še bolj nezadovoljene potrebe, izkušnje iz povezovanja z ljudmi, istovetenja z njimi in učenja od njih – vse to vpliva na ta odnos in odloča o tem, kaj bo zapustil v vsakem od obeh vključenih. Vsak pomemben odnos je preizkušnja emocionalnih in empatičnih potencialov, prilagodljivosti in kapacitet za medsebojno povezovanje. Je polje, kjer se preverjajo zmožnosti in pripravljenost za prepoznavanje realitete druge osebe, upoštevanje te realitete in njeno spoštovanje, tudi ko je ta različna od lastne. Je preverjanje sposobnosti zaznavanja sporočil, jasnosti izražanja in strpnosti do drugačnega.

Vse te prvine oblikujejo tudi odnos med psihiatrom in njegovim pacientom. To je še posebej pomembno zato, ker je to odnos, ki naj bi pomagal pacientu k spremembam, ki mu naredijo življenje lažje, bolj privlačno in vrednejše.

Psihiater je zdravnik, in to z vsem, kar to pomeni. Njegovo delo pa ima – tudi v primerjavi z delom zdravnikov drugih specialnosti – svoje posebnosti. Vsaka od njih je lepa in težka hkrati. Ob tem ko ga zavezuje z zahtevo po zanesljivem in ves čas dopolnjevanem znanju in ob tem ko vključuje tudi mnoge razsežnosti njegove lastne osebnosti. V psihiatrični obravnavi, tako v njenem diagnostičnem kot terapevtskem delu, vstopa psihiater v najbolj intimen, občutljiv in varovani del notranjega sveta svojega pacienta. Srečuje se z njegovimi dvomi o sebi, strahom pred večerom in grozo pred novim jutrom. Pogloblja se v pekel, v katerem je izginil človekov smeh. Skupaj s svojim pacientom mora iskati poti iz teh peklov in najti tiste steze, ki jih je – čeprav strme – sposoben prehoditi prav ta pacient. Znati mora priklicati na plan tiste močne točke pacientove osebnosti, na katerih bo prav ta oseba, drugačna od vseh drugih, lahko krepila svoje sposobnosti za obvladovanje življenjskih preizkušenj še tudi po tem, ko se ne bosta več srečevala. Psihiater se mora znati primerno odzivati na klice na pomoč, tudi kadar so ti navzven odklonilni ali celo destruktivni. Sposoben mora biti za prepoznavanje nešteti glasov tišine in slišati mora sporočila molka. Razumeti mora stisko svojega pacienta, tudi kadar ta tega vedno znova sili v povzročanje bolečin njegovim najbližjim. Varovati mora pacientovo ranljivost in razumeti njegove poizkuse obrambe pred razdiralnimi občutki krivde in

dušečo bojznijo pred ponižanjem. Zaščititi ga mora pred njegovim lastnim sramom in ga krepiti pred dvomi o sebi. Spoštovati mora njegovo potrebo po vzdrževanju osnovnega osebnega dostojanstva.

Odnos med psihiatrom in njegovim pacientom mora biti strukturiran v skladu s pravili, ki jih določa psihiatrična stroka na osnovi vseh znanj in dognanj o psiholoških in socialnih zakonitostih duševnega zdravja in bolezni. Upoštevati mora pomen medsebojnih meja ob zanesljivi strokovni oceni pacientovih potreb (od strahu pa do hlepenja) po bližini. Za to je potrebno razumevanje psiholoških procesov, ki oblikujejo medosebne odnose, še posebno tiste, ki obema vključenima v odnos omogočajo in zagotavljajo občutek varnosti, zaupanja in medsebojnega spoštovanja.

Pomen odnosa med osebo z duševno motnjo in tisto, ki ji želi pomagati to motnjo odpraviti ali vsaj ublažiti njene vplive na življenje posameznika in njegovih bližnjih, je znan že v vsej zgodovini zdravljenja človekovih duševnih bolečin. Ogromne energije, vložene v gradnjo tega odnosa, kažejo, kako resno in zavzeto so v različnih obdobjih človeštva videli povezanost med tem odnosom in učinkovitostjo takšne pomoči. To potrjuje zgodovina psihiatrije na vsem, tisočletja dolgem potovanju od prepričanj, da psihični fenomeni (in njihove motnje) izhajajo iz nadnaravnih sil, naklonjenosti – in pomanjkanja le-te – s strani bogov, pa do vse bolj poglobljenega in z dokazi podprtega poznavanja nevrofizioloških dogajanj v možganih, ki usmerjajo razvoj duševnega zdravja in duševnih motenj.

Že pogled na dve podobi terapevta iz med seboj časovno zelo oddaljenih obdobj človeške kulture, razvoja znanosti in ogromnih razlik v prosvetljenosti človeka, povedno osvetli pomen odnosa med osebo z duševno motnjo in tisto, na katero se je ta obrnila po pomoč: šaman, ki je v različnih kulturah in za naše oči na zelo dramatičen način izganjal zlo iz trpečega človeka, je imel v pojmovanju ljudi sposobnost komuniciranja s silami, ki usmerjajo vedenje prizadetega posameznika. Sam je moral, da se je za to delo usposobil, iti prek krutega procesa izolacije in spoprijemanja z lastnimi notranjimi demoni, da je lahko obvladal demone drugih. Pred izvedbo zdravilnega rituala je v poglobljenem srečanju s svojim »pacientom« le-temu pomagal navzven izraziti svoje strahove in opisati svoje kršenje v njegovi kulturi veljavnih tabujev, s čimer je – bi rekli danes – prenesel konflikt iz nezavednega v sfero, ki je bolj dosegljiva in zato morda bolj obvladljiva. Primerjava

z delom psihoanalitično usmerjenega terapevta se ponuja kar sama od sebe.

Psihoanaliza je odnos med terapevtom in pacientom proučevala z veliko pozornostjo. Te – upravičeno – ni usmerjala le na pacienta, ampak tudi na terapevta. Ključen pomen tega medosebnega odnosa je izpostavljala še v času, ko formativna vloga zgodnjih izkušenj na proces osebnostnega oblikovanja, vključno s kapaciteto za navezovanje medosebnih odnosov s teorijo navezanosti, še ni bila artikulirana z jezikom nevroznanosti in so bili nefiziološki in biokemični procesi razvoja in delovanja možganov očem in pojmovanju takratne znanosti še nedosegljivi. Razumevanje transferja – prenosa infantilnih vsebin iz primarnih odnosov v kasnejše življenjsko pomembne navezave – se je od začetkov psihoanalize razvijalo še naprej. Ob začetni pozornosti na vpliv disfunkcionalnosti in prikrajšanosti v teh primarnih odnosih na kasneje izražene osebnostne vrzeli in motnje v psihosocialnem funkcioniranju se je širilo tudi na širše upoštevanje zgodnjih izkušenj v celotnem razvoju osebnosti. Klasika erotiziranega transferja in investiranja libida je ob izgubljanju poudarkov na spolnosti (teme, na srečo zavirane in tabuizirane v sorazmerno kratki fazi človekove zgodovine) prepuščala vse več mesta pomenu transferja na polju drugih pomembnih in zelo aktivnih sil in vsebin medosebnih odnosov. Še vedno velja v analizi razvito načelo pomena osebnostne zrelosti terapevta, ki lahko le z dobro strukturiranim lastnim egom in razvito kapaciteto za ozaveščanje lastnih možnih regresivnih vsebin ohranja in vzdržuje funkcionalne meje v odnosu s pacientom in s tem zagotavlja potrebno strukturo terapevtskega procesa. Da bi bila takšna notranja trdnost terapevta kar najbolj zagotovljena, se mora bodoči analitik tudi sam v dolgem, nelahkem in poglobljenem procesu osebne analize spoznavati z lastnimi psihodinamizmi.

Pri svojem mentorskem in supervizorskem delu sem se nešteto krat srečevala z vprašanji, dilemami, zapletmi in tudi osebnimi stiskami, ki jih psihiatru niso sprožila ozka strokovna vprašanja, ampak tista, ki so povezana z odnosom med njim in pacientom. Tudi iz lastnega dela so mi bila mnoga od teh vprašanj prav dobro poznana. Zato vidim v tem smislu kot koristno poznavanje osnovnih psihoanalitičnih pojmovanj transferja in kontratransferja za vse psihiatre – tudi tiste (in teh je iz znanih razlogov vedno več), ki ne izvajajo zdravljenja s psihoanalitično metodo. Čeprav transferja kot terapevtskega sredstva ne vključujejo neposredno v svoje delo, pa jim ta – čeprav le

osnovna – znanja pomagajo prepoznavati učinek pomembnih dejavnih sil, ki lahko motijo terapevtski proces in učinke terapije omejujejo ali pa celotno zdravljenje olajšujejo in spodbujajo. Pri tem pa naletimo na zelo resno pomanjkljivost na področju izobraževanja v poteku psihiatrične specializacije. Dejstvo, da danes vse več mladih specialistov v poteku svojega (sicer mentoriranega) usposabljanja ni pridobilo niti osnovnih znanj s širših področij psihodinamike, se bo kaj kmalu pokazalo tudi z učinki njihovega dela in kakovosti slovenske psihiatrije.

Bodo prepričanja o razumevanju celovitosti človeka v vseh razsežnostih njegove duševnosti, odvisnih tako od bioloških kot psiholoških in socialnih dejavnikov, res ostala la na papirju in uvodnih predavanjih študentom? Bodo občutljivost, odzivnost in znanja o psihodinamiki pri naših specializantih res odvisni le od tega, kako to razsežnost pacientovega življenja vidi, jo upošteva, se vanjo poglubi in jo je pripravljen posredovati njihov naključno izbrani mentor?

Zdravila so izjemno pomembna tema psihiatrije, ob konkretnosti katere pa vse premalo pomislimo na njihov simbolni pomen in pomen predstav o njihovem delovanju in učinkih, ki jih gojijo bolniki. Sodobna psihofarmakoterapija, ki vse bolj temelji na znanjih o delovanju možganov, zagotovo prinaša naši stroki večje možnosti pomoči trpečim. Učinkovitega zdravljenja številnih duševnih motenj si brez zdravil sploh ne moremo več predstavljati. Razvoj znanosti in z njo farmakološke stroke pa ni veliko spremenil splošnega pojmovanja ljudi in njihovih predstav o zdravilih, ki vplivajo na duševne funkcije. Te predstave se zanimivo močno razlikujejo od predstav o zdravilih, ki vplivajo na telesno zdravstveno stanje, zmanjšujejo telesna neugodja in zdravijo telesne zdravstvene motnje. Simbolika »telesnih« zdravil vključuje predstavo o pomoči, izboljšanju, ozdravljenju ali vsaj izboljšanju bolezni. Predstava o psihoaktivnih zdravilih pa je pri večini ljudi drugačna: takšno zdravilo te spremeni, te omami, duši tvoja čustva, ti jemlje osebno avtentičnost, te brezupno zasvoji, vzame ti možnosti samoobvladovanja ... Takšne predstave vplivajo tudi na pojmovanje psihiatričnega zdravljenja. Kateri psihiater se ne zdrzne ob (večinoma) krivičnem opisu »nafilali te bodo z zdravili«?! Zato je še toliko bolj pomemben tisti del psihiatrične obravnave, ki je usmerjen na te pacientove bojzani in predsodke, torej pogovor o učinkih – vključno stranskih in neugodnih – zdravil z vso možnostjo, da pacient svoje dvome tudi izrazi. Ne le zmotne predstave o zdravilih, tudi osnovno pomanjkaje zaupanja

v tistega, ki jih predpisuje, je razlog za to, da mnogi pacienti dojemajo predpisovanje zdravil kot izraz psihiatrove nemoči, nepripravljenosti ali nezmožnosti, da bi pomagal še na drug način. Zaupanje pa se gradi ob vzpostavitvi odnosa, v katerem je pacient spoznan in upoštevan kot osebnost z vsemi svojimi razsežnostmi. Tudi bojazen in odpor do zdravil, ki omežita učinkovitost marsikatero psihiatrične obravnave, kaže na to, da ljudje od psihiatra pričakujejo več kot le napisan recept. In to bi nam moralo biti pravzaprav v priznanje in spodbudo.

Čeprav je širjenje in poglobljanje znanj ob sledenju sodobne stroke ena od osnovnih odgovornosti zdravnika in prenos teh znanj v svoje delo s pacienti hkrati njegova dolžnost in izziv, pa to ne sme prekriati psihiatrove pozornosti do pomena odnosa, ki ga vzpostavlja s svojimi pacienti. Ob tem, ko so viri znanja vse bolj dosegljivi in sorazmerno tudi hitro pripravljene za neposredno uporabo tako v diagnostiki kot v zdravljenju (to posebno velja za psihofarmakoterapijo), pa se žal ni mogoče izogniti vtisu, da je prav odnos med psihiatrom in njegovim pacientom vse bolj zapostavljena in vse manj poudarjena tema psihiatrije. To pa ne glede na to, da o pomenu te teme kažejo tako izkušnje iz vsakodnevne klinične prakse kot tudi izsledki tistih raziskav in metaanaliz, ki vrednotijo in primerjajo terapevtske učinke različnih terapevtskih pristopov – tako tistih, ki vključujejo terapevtski odnos, kot onih, ki so omejene na bolj racionalne in jasnejše merljive terapevtske dejavnosti in storitve.

Pa smo pri t. i. storitvah!

Da ne bi kazalo, kot da se je omejevanje psihiatričnega dela na opravljanje posameznih »storitev« začelo šele včeraj, naj citiram iz sestavka prof. Leva Milčinskega¹, v katerem je profesor pred približno tremi desetletji pisal o alienaciji vlog zdravnika in bolnika pod vplivom razvijajoče se tehnologije, pešanju celostne obravnave bolnikov in siromašenju pravih emocionalnih odnosov med zdravnikom in bolnikom. Med drugim je opozarjal:

Gojišče birokratski avtoriteti zdravnika je zdravstveno zavarovanje. Zdravnik postaja vratar, ki pripušča bolnike k različnim ugodnostim zdravstvenega zavarovanja, deli jim recepte ... in tako izgublja magično mistično avro, ki primarno spremlja poklic zdravnika, in postaja vse bolj uradnik, ki je čaščen le toliko, kolikor mu seže oblast nad dobrinami zdravstvenega zavarovanja. Počasi mu usiha delovni zagon ... Tragika pa je v tem, da zgradba zdravstvene službe v naši kulturi zahteva tudi ljudi, ki ostanejo konec koncev le visoko specializirani uradniki,

zdravniki pa le še na diplomah ... V istem sestavku piše Milčinski o odtujevanju in siromašenju odnosa, v katerem pacient izraža obrambe in zavore tudi zaradi izkrivljene podobe psihiatrije.

Psihiatrom danes zagotovo ni do magične in mistične avre, ki naj bi jo imeli v predstavah svojih pacientov. Premalo sil pa vlagamo v to, da ne bi sprejeli vloge dopadljivega in ubogljivega birokrata. Pa vendar želimo opravljati svoje delo tako, kot vemo, da je prav, kot naši pacienti potrebujejo in si tudi zaslužijo. Pri svojem delu smo tudi psihiatri vendarle odvisni od sistema, v katerega smo – hočeš, nočeš – vključeni, čeprav se ves čas zavedamo, da merila in zahteve tega sistema izhajajo iz golih ekonomskih razlogov, ne pa iz strokovnih ali celo profesionalno-etičnih meril, ki smo se jim zavezali z izbiro svojega poklica in v katere tudi verjamemo. Argument »preveč pacientov in premalo časa« ne vzdrži prave teže ob jasnem dejstvu, da dehumanizacija medicine kaže na hudo pomanjkljivo skrb odgovornih za oskrbo prebivalstva z učinkovito zdravstveno, vključno psihiatrično, službo, za njeno dostopno in enakomerno mrežo v državi, za pravočasno in smiselno načrtovano kadrovsko preskrbljenost, ustrezno prilagojeno tako značilni psihopatologiji kot dejavnikom tveganja, ki ogrožajo duševno zdravje v posameznih regijah naše države.

Znano je in žal v stvarnosti potrjeno tudi s tragičnimi primeri, da izhaja iz neustrezne komunikacije med zdravnikom in bolnikom veliko več zapletov pri zdravljenju, neredko upravičenega nezadovoljstva in po nepotrebnem neugodnih izidov zdravstvene obravnave kot pa iz morebitne strokovne napake zdravnika.

Žal se tudi v psihiatriji v možnostih vzpostavljanja ustreznega odnosa med psihiatrom in pacientom odražajo razmere, ki pestijo slovensko zdravstvo. Psihiatri nismo izvzeti iz dejstva, da se pomanjkljivosti sistema v predstavah in nezaupanju ljudi prenašajo neposredno na lik zdravnika. Bolnik z maligno boleznijo, ki – prežet z grozo štetih mu dni – vzame življenje urologu, ki je v urah pred srečanjem z njim pregledal in zagotovo pomagal že šestdesetim bolnikom, ni zmožel nasloviti vzroka za svojo stisko na pravo mesto. Matere, ki pred pediatrično kliniko svojo prizadetost ob usodnih boleznih svojih otrok na odkrito sovražen način izražajo očitke brezčutnosti in malomarnosti zdravnikom, ki so – o tem verjamem – naredili vse, kar je v soočenju z resno ogroženostjo otroka sploh bilo mogoče ... Te in še mnoge druge zgodbe, ki sestavljajo stvarnost zdravniškega poklica,

kažejo, da so možnosti za nedvomno potrebno komunikacijo med zdravniki, bolniki in njihovimi najbližjimi lahko zelo različne. Različno se jih tudi zavedamo in različno razvijamo ter še širimo. Morda imamo psihiatri prednost pred kolegi drugih strok v tem, da pomen teh odnosov razumemo globlje. Vzpostavljanje in razvijanje primernega odnosa s pacientom ni le neki neobvezen, a dobrodošel dodatek prijazne in empatične osebnosti, ampak bistveni del in po svoje tudi merilo psihiatrove strokovnosti.

Za gradnjo ustreznega odnosa med psihiatrom in njegovim pacientom je obema potreben tudi čas, ki omogoča vzpostavitev prave komunikacije med njima. V psihiatriji zelo dobro poznamo pomen faktorja časa, ki je potreben za to, da postopoma zori zaupanje in medsebojno razumevanje, ki sta pogoj za dobro medsebojno sporazumevanje.

Časovne omejitve, zapovedani in »predpisani« normativi, ki določajo, koliko časa smemo posvetiti svojemu pacientu, so marsikdaj v popolnem neskladju s strokovnimi izhodišči in vsakršno realnostjo pacienta. Določajo jih finančni izračuni, ne pa strokovni argumenti in klinične izkušnje. O svojih najbolj občutljivih notranjih dogajanjih ni mogoče spregovoriti v odmerjenih minutah, in to kar ob prvem obisku psihiatra. Če si to predstavljajo ekonomisti in uradniki, jim mora to povedati stroka.

Psihiatri v primerjavi z zdravniki drugih specialnosti veljamo kot bolj pripravljeni upoštevati pomen človekovih zapletenih notranjih dogajanj, kot besedno spretnejši in zagotovo tudi bolj prepričani, da je večji del osebnih težav mogoče razrešiti le, če se z njimi soočimo in jih ubesedimo. Pa bi bil kdo od nas sposoben v dvajsetih minutah (in to prej nepoznani osebi) povedati o svojih dvomih, strahovih, nezadovoljstvih in preokupacijah, ki nas mučijo, nam ne pustijo spati, posegajo v odnos z nam najbližjimi in večjajo tveganje, da – ko so enkrat že izraženi navzven – zahtevajo od nas velike spremembe v ustaljenem in čim udobnejšem pojmovanju in vedenju, pri tem pa utegne soočanje z njimi ogroziti naše samospoštovanje?

Vsak odnos je vreden toliko, kolikor daje obema vključenima, torej vsakemu od njiju. Psihiatri smo naravnani v razmišljanje o tem, kaj naredimo za svojega pacienta. Kaj pa naredimo zase? Kje bi vsak od nas našel svoje mesto med dvema skrajnostma – na eni strani stresom svojega dela, ponovnimi in ponovnimi vprašanji, ali smo za nekoga naredili dovolj in pravo stvar, bo speljal ali ne, in na drugi strani izzivom tega dela, priložnostjo, da smo lahko ustvarjalni

in da svoja znanja in delovni eros znamo in zmoremo vedno na sveže in unikatno, na vsakemu pacientu izvirno in občutljivo prilagojen način vložiti v njegov napredek? Prva skrajnost izčrpava in sili k zatekanju v rutino, ki je pogost, a zgrešen poizkus samopomoči. Druga gradi in polni z energijo. V obeh skrajnostih je odgovor v odnosu, ki ga razvijemo s pacientom, z njim in s samim seboj.

Odnos sam ni terapevtsko sredstvo. Ni inštrument, s katerim uravnavamo duševno stanje pacienta. Je pa kontekst, ki na potek in izid psihiatrične obravnave vpliva lahko tudi odločilno.

In če sem se že dotaknila vprašanja časa – poleg minljivosti je njego značilnost tudi ta, da z njegovim potekom stvari sčasoma pokažejo svojo pravo vrednost. Tiste, res odločilne in velike dobijo drugačno mesto kot druge, manj bistvene in zato manj trajne.

Kadar pomislim na svoje preteklo klinično delo, neposredno psihiatrično delo s pacienti, si ne zastavljam vprašanj, ali mi je uspelo prav prepoznavati diagnostično pomembne znake in simptome, ali sem našla pravo šifro veljavne klasifikacije, ali sem izbrala zdravila, najbolj učinkovita za vsako konkretno disfunkcijo pacientovih možganov. Še vedno pa se ob pomisli na posamezne od svojih pacientov vprašam, ali mi je z njimi uspelo vzpostaviti in razvijati odnos, v katerem so se počutili varne, slišane, razumljene in pomembne.

¹ Milčinski L. Dinamika odnosov med bolnikom in zdravnikom. Zdravniški vestnik 49/1980 št. 5, str. 235–239.

Tveganja uvajanja psihofarmakoterapije v času nosečnosti

Danila Hriberšek

Korespondenca:

Danila Hriberšek, mag. farm., spec. klinične farmacije
Psihiatrična bolnišnica Vojnik
danila.hribersek@pb-vojniki.si

Izvleček

Duševne motnje v času nosečnosti in po porodu niso nič manj pogoste kakor v drugih življenjskih obdobjih. Obvladovanje duševnih motenj z uporabo zdravil med nosečnostjo predstavlja stroki velik izziv. Zdravila v nosečnosti, vključno z nekaterimi psihofarmaki, lahko škodijo razvoju plodu. Prav tako nezdravljena duševna motnja škodi tako materi kakor otroku. Kadar je zdravljenje z zdravilom nujno, nam opredelitev psihofarmakov glede na tveganja v času nosečnosti pomaga pri lažjem odločanju za učinkovito in varno zdravljenje.

Uvod

Kadar predpišemo nosečnici z duševno motnjo zdravilo, tehtamo med tveganjem in koristjo zdravljenja. Obstaja tveganje vpliva zdravila na razvoj otroka, tveganje vpliva zdravila na sam potek nosečnosti ter tveganje za mater in otroka zaradi nezdravljene duševne motnje. Med nosečnostjo se dogajajo

v telesu številne fiziološke spremembe. Zdravilo, ki je uspešno obvladovalo duševno motnjo do nosečnosti, lahko naenkrat postane škodljivo za plod ali neučinkovito za bodočo mater. Ob sprejemu nosečnice ali matere, ki otroka še doji, na psihiatrični oddelek je v večini primerov zdravljenje z zdravili potrebno. Vzrok hospitalizacije je lahko poslabšanje bolezni ali pa gre za prvi pojav duševne motnje med nosečnostjo ali po porodu. Katero zdravilo izbrati in v kakšnem odmerku, da bo za mater najuspešnejše in najmanj škodljivo za otroka, je težava, s katero se zdravnik sooči ob sprejemu nosečnice v bolnišnico. Izbira učinkovitega in varnega zdravila je tako mešanica znanja, spretnosti in umetnosti. Cilj je dosežen, če uspemo obvladati duševno motnjo skozi celotno nosečnost brez ali s čim manj škodljivimi kratko- in dolgoročnimi učinki na razvijajoči se plod. Rezultat dobrega dela je zdrav otrok in mati, ki kljub bolezni zmore napore materinstva. Slednje seveda ni odvisno le od prave izbire zdravil.

Ključne besede: duševna motnja, nosečnost, tveganje, psihofarmaki

Razvrstitev zdravil glede na varnost

Najbolj poznana in uporabljena razvrstitev pri nas je ameriška FDA-razvrstitev. Do nedavnega so razvrščali zdravila glede na varnost v nosečnosti od A do X (Preglednica 1). V letu 2015, natančneje 30. junija 2015, pa je FDA spremenila pravila označevanja zdravil, glede primernosti zdravljenja v nosečnosti. Oznake A–X ukinjajo. Ščasoma jih bodo nadomestili opisi nevarnosti jemanja zdravila znotraj določenega obdobja nosečnosti.

Avstralski sistem kategorizacije zdravil v nosečnosti (TGA) se nekoliko razlikuje od ameriškega (Preglednica 2). Razvili so ga kot pomoč pri predpisovanju zdravil v nosečnosti. Temelji na obstoječih podatkih tveganj za pojav škodljivih vplivov zdravil na otrokov razvoj (razvojne nepravilnosti, neželeni vplivi zdravila ob porodu, dolgoročni vpliv zdravila na otroka). Preveliki odmerki zdravila, izpostavljenost zdravilu na delovnem mestu ali druge okoliščine, zaradi katerih je terapevtski odmerek presežen, v kategorizacijo niso zajeti. Nekatera zdravila imajo dvojno kategorizacijo (npr. zaradi različne oblike aplikacije zdravila). Podkategorije kategorije B temeljijo na raziskavah, opravljenih na živalih, in ne pomenijo večje varnosti od kategorije C. Tudi zdravila s kategorizacijo D ne pomenijo absolutne kontraindikacije v nosečnosti (antiepileptiki). Pri zdravilih, ki vsebujejo več kakor eno učinkovino, velja kategorija učinkovine z najnižjo varnostjo.

Priročnik Zdravila v nosečnosti in med dojenjem (Drugs in Pregnancy and Lactation avtorja Geralda Briggsa) ponuja priporočila, na osnovi katerih razvrstimo učinkovino glede na stopnjo tveganja

SKUPINA	OPREDELITEV
A	Kontrolirane raziskave pri nosečnicah niso dokazale, da bi snov škodovala plodu.
B	Raziskave na živalih niso dokazale škodljivosti, vendar kontroliranih raziskav na ljudeh niso opravili ali so raziskave na živalih pokazale škodljivosti, ki jih kontrolirane raziskave pri ljudeh niso potrdile.
C	Raziskave so pokazale škodljivost pri živalih, kontroliranih raziskav pri ljudeh ni ali ni raziskav niti pri ljudeh niti na živalih. Zdravilo lahko uporabljamo le, kadar korist odtehta potencialno tveganje.
D	Obstajajo dokazi o škodljivem vplivu zdravila na plod, vendar lahko korist v določenih primerih odtehta tveganje.
X	Raziskave so pokazale škodljiv vpliv zdravila tako na živali kakor na ljudi. Uporaba zdravila v nosečnosti ni dovoljena.

Preglednica 1: FDA-razvrstitev

posamezne učinkovine za razvoj nepravilnosti v fetu-embriionalnem razvoju. Priporočila in pojašnila so zbrana v Preglednici 3.

Antidepresivi

Z antidepresivom lahko preprečimo razvoj težje oblike depresivne motnje. Ženske, ki prekinejo učinkovito farmakoterapijo, so v nevarnosti, da se simptomi ponovijo. Številne prekinejo jemanje zdravil, preden zanosijo ali v začetku nosečnosti. Največkrat zaradi strahu pred poškodbami v razvoju otroka. Strah je upravičen, saj so si podatki opravljenih metaanaliz pogosto nasprotujoči. V eni metaanalizi rezultati kažejo povezavo med jemanjem antidepresivov v nosečnosti in pojavnostjo napak v razvoju srca. Po drugi kažejo povezavo med jemanjem paroksetina in fluoksetina ter hujšimi razvojnimi napakami, medtem ko sta sertralin in escitalopram varnejša. Največ razvojnih napak, povezanih z jemanjem antidepresivov, naj bi bilo v prvem tromesečju razvoja otroka.

Uporaba antidepresivov med nosečnostjo je povezana tudi z obporodnimi težavami. Največkrat gre za blage težave, ki v nekaj dnevih po porodu izzvenijo.

SKUPINA	OPREDELITEV
A	Zdravilo, predpisano velikemu številu nosečnic, ki ni povzročilo nobenih dokazanih razvojnih nepravilnosti oziroma ni kakorkoli škodovalo otrokovemu razvoju.
B1	Zdravilo, predpisovano manjšemu številu nosečnic, ki ni povzročilo razvojnih nepravilnosti ali kakorkoli škodovalo otrokovemu razvoju. Raziskave na živalih niso pokazale povečanega tveganja za pojav razvojnih nepravilnosti.
B2	Zdravilo, predpisovano manjšemu številu nosečnic, ki ni povzročilo razvojnih nepravilnosti ali kakorkoli škodovalo otrokovemu razvoju. Kontroliranih raziskav na živalih ni ali so nezadostne, vendar niso pokazale povečanega tveganja za pojav razvojnih nepravilnosti.
B3	Zdravilo, predpisovano manjšemu številu nosečnic, ki ni povzročilo razvojnih nepravilnosti ali kakorkoli škodovalo otrokovemu razvoju. Raziskave na živalih so pokazale povečano tveganje za pojav razvojnih nepravilnosti.
C	Zdravilo škoduje oziroma se domneva, da lahko škoduje otroku, vendar ne povzroča razvojnih nepravilnosti. Neželeni učinki so lahko reverzibilni. Svetuje se skrbno spremljanje.
D	Zdravilo je povzročilo, je domnevno povzročilo oziroma bi lahko povzročilo povečano tveganje za pojav razvojnih nepravilnosti ali ireverzibilne neželene učinke. Svetuje se skrbno spremljanje.
X	Zdravilo je škodljivo za otrokov razvoj, zato se njegova uporaba v nosečnosti ali v času načrtovanja nosečnosti ne dovoljuje.

Preglednica 2: TGA-razvrstitev predpisovanja zdravil v nosečnosti (1, 2)

Težave opisujejo kot jokavost, razdražljivost novorojenčka, težave pri sesanju in požiranju, respiratorne motnje. Tem težavam se je mogoče izogniti s pravočasno prekinitvijo zdravila nekaj dni pred porodom, ker pa je čas poroda večkrat nepredvidljiv in se zaradi ukinitve zdravila lahko zgodi relaps, se navadno terapije z antidepresivom pred porodom ne ukinja (Preglednica 4).

Inhibitorji monoaminooksidaze (na primer moklobemid) sodijo, po podatkih iz literature, med zdravila, ki niso primerna za zdravljenje v nosečnosti. Raziskave na živalih kažejo določeno stopnjo teratogenosti. Triciklični in tetraciklični antidepresivi (dalje TCA), ki so že dalj časa v uporabi, sodijo med

varnejša zdravila. Raziskave na živalih (na primer amitriptilin, maprotilin) ne kažejo povečanega tveganja za poškodbe v razvoju plodu v prvem tromesečju. Metaanalize raziskav pojava škodljivih vplivov selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (dalje SSRI, na primer fluoksetin, paroksetin, sertralin in citalopram) ne kažejo večjega števila poškodb pri razvoju plodu v primerjavi s kontrolno skupino brez zdravila. Po podatkih iz smernic NICE (CG45) je sertralin še vedno zdravilo prvega izbora za uporabo med nosečnostjo, če želi mati otroka tudi dojeti. Za njim je citalopram v najvišjem odmerku 40 mg. Uporabo paroksetina med nosečnostjo odsvetujejo. TCA imajo po podatkih iz smernic najnižje tveganje

PRIPOROČILO	POJASNILO
Kompatibilno.	Obstoječi podatki in izkušnje kažejo, da zdravilo ne predstavlja tveganja za pojav napak v fetu-embriionalnem razvoju. Reprodukcijske raziskave na živalih niso relevantne.
Ni (premalo) humanih podatkov. Najverjetneje kompatibilno.	Izkušenj z uporabo zdravila v nosečnosti je malo, vendar podatki o zdravilu kažejo, da ne predstavlja tveganja za pojav napak pri fetu-embriionalnem razvoju. Reprodukcijske raziskave na živalih niso relevantne.
Kompatibilno. Materina korist je večja od fetu-embriionalnega tveganja.	Izkušenj z uporabo zdravila v nosečnosti je malo, potencialna korist za mater odtehta možna tveganja za pojav napak pri fetu-embriionalnem razvoju. Reprodukcijske raziskave na živalih niso relevantne.
Humani podatki kažejo nizko tveganje.	Izkušenj z uporabo zdravila v nosečnosti je malo, vendar podatki o zdravilu kažejo, da ne predstavlja pomembnega tveganja za pojav napak pri razvoju otroka v vseh fazah nosečnosti. Obstoječi humani podatki odtehtajo raziskave na živalih.
Ni (premalo) humanih podatkov. Raziskave na živalih kažejo na nizko tveganje.	Ali ni izkušenj z uporabo zdravila v nosečnosti ali skope izkušnje niso pokazale negativnega vpliva zdravila na razvoj. Zdravilo ne povzroča razvojnih nepravilnosti pri živalih pri odmerkih, nižjih od 10-kratnega odmerka odraslega človeka.
Ni (premalo) humanih podatkov. Raziskave na živalih kažejo zmerno tveganje.	Ali ni dovolj izkušenj z uporabo zdravila v nosečnosti ali skope izkušnje niso pokazale negativnega vpliva zdravila na razvoj. Zdravilo povzroča razvojne nepravilnosti pri eni živalski vrsti v odmerku, nižjem od 10-kratnega odmerka odraslega človeka.
Ni (premalo) humanih podatkov. Raziskave na živalih kažejo tveganje.	Ali ni izkušenj z uporabo zdravila v nosečnosti ali skope izkušnje niso pokazale negativnega vpliva zdravila na razvoj. Zdravilo povzroča razvojne nepravilnosti pri dveh živalskih vrstah v odmerku, nižjem od 10-kratnega odmerka odraslega človeka.
Ni (premalo) humanih podatkov. Raziskave na živalih kažejo veliko tveganje.	Ali ni izkušenj z uporabo zdravila v nosečnosti ali skope izkušnje niso pokazale negativnega vpliva zdravila na otrokov razvoj. Zdravilo povzroča razvojne nepravilnosti pri treh ali več živalskih vrstah v odmerku, nižjem od 10-kratnega odmerka odraslega človeka.
Kontraindicirano v prvem tromesečju.	Izpostavljenost zdravilu oziroma zdravilu iz iste skupine v prvem tromesečju povzroča razvojne nepravilnosti, zato se v prvem tromesečju ne sme uporabljati.
Kontraindicirano v drugem in tretjem tromesečju.	Izpostavljenost zdravilu oziroma zdravilu iz iste skupine v drugem in tretjem tromesečju povzroča razvojne nepravilnosti, zato se v drugem in tretjem tromesečju ne sme uporabljati.
Kontraindicirano.	Izpostavljenost zdravilu oziroma zdravilu iz iste skupine povzroča razvojne nepravilnosti, zato se v nosečnosti ne sme uporabljati.
Ni (premalo) humanih podatkov. Ni primernih raziskav na živalih.	Ni nobenih podatkov o uporabi zdravila v nosečnosti in nobenih izkušenj z zdravilom, zato tveganja ne moremo določiti.
Humani podatki kažejo tveganje v prvem in tretjem tromesečju.	Podatki kažejo, da povzroča zdravilo ali podobna zdravila razvojne napake v prvem in tretjem tromesečju nosečnosti, ne pa v drugem tromesečju. Humani podatki odtehtajo katerekoli reprodukcijske raziskave na živalih
Humani podatki kažejo tveganje v drugem in tretjem tromesečju.	Podatki kažejo, da povzroča zdravilo ali podobna zdravila razvojne napake v drugem in tretjem tromesečju nosečnosti, ne pa v prvem tromesečju. Humani podatki odtehtajo katerekoli reprodukcijske raziskave na živalih.
Humani podatki kažejo tveganje v tretjem tromesečju.	Podatki kažejo, da povzroča zdravilo ali podobna zdravila razvojne napake v tretjem tromesečju nosečnosti oziroma v bližini roka poroda, ne pa v prvem in drugem tromesečju. Humani podatki odtehtajo katerekoli reprodukcijske raziskave na živalih.
Humani podatki in raziskave na živalih kažejo tveganje.	Humani podatki o zdravilu ali o zdravilu iz iste skupine z istim mehanizmom delovanja in reprodukcijske raziskave na živalih kažejo, da obstaja tveganje za pojav razvojnih nepravilnosti. Izpostavljenosti zdravilu v nosečnosti se je smiselno izogniti, vendar je potrebno upoštevati tveganje, kadar je zdravljenje z zdravilom nujno potrebno.

Preglednica 3: Briggs, Definicije priporočil glede uporabe zdravil v nosečnosti (3)

za uporabo v nosečnosti, vendar je v primeru prevelikih odmerkov ali predoziranja več težav kakor pri uporabi SSRI.

Antipsihotiki

Na splošno velja, da je zdravljenje shizofrenije in drugih psihotičnih motenj v nosečnosti podobno kakor v drugih življenjskih obdobjih, le da moramo upoštevati vpliv zdravila na otrokov razvoj. Z dokazi podprtih raziskav, ki bi popolnoma ovrgle vpliv antipsihotika na otrokov razvoj, ni, vendar načeloma velja, da antipsihotikov ne uvrščamo med teratogena zdravila. Za večino bolnic z diagnozo shizofrenije, ki se s psihofarmaki zdravijo pred zanositvijo, velja, naj terapije po zanositvi ne prekinjajo. Če prejemajo atipični antipsihotik, ga lahko zaradi nevarnosti razvoja nosečnostnega diabetesa zamenjajo za nizke odmerke haloperidola. Med atipičnimi antipsihotiki sta med nosečnostjo najpogosteje predpisovana in imata objavljenih največ podatkov o uporabi v nosečnosti kvetiapin in olanzapin. Antipsihotikov v depo oblikah v nosečnosti zaradi težjega prilagajanja odmerkov rutinsko ne uvajamo. Priporočajo soča-

sno jemanje folne kisline (Preglednica 5).

V nosečnosti je zaželena uporaba ene vrste antipsihotika (monoterapija), vendar je včasih, zaradi neobvladovanja psihoze, nujna uporaba več kakor ene učinkovine. O uporabi antipsihotikov prve generacije v nosečnosti je objavljenih več podatkov, saj so dalj časa v uporabi kakor atipični antipsihotiki. Pri olanzapinu obstaja nevarnost za nastanek nosečnostnega diabetesa. Tudi klopazin, ki je edini v skupini B po FDA-razvrstitvi, lahko povzroča nosečnostni diabetes. Rutinsko ga v nosečnosti ne uvajamo zaradi nevarnosti agranulocitoze, tako pri materi kakor pri plodu.

Stabilizatorji razpoloženja

Litij je zdravilo, ki sodi v prvo linijo obvladovanja bipolarnih motenj s stabilizatorjem. Kljub temu velja za tvegano zdravilo v nosečnosti, saj so opisani klinični primeri razvojnih napak na srcu (ebsteinova anomalija), še posebno, če je zdravilo predpisovano v zgodnji nosečnosti. Ostala zdravila so antiepileptiki, ki se uporabljajo kot stabilizatorji razpoloženja. Natrijev valproat, karbamazepin in lamotrigin sodijo

zdravilo	nosečnost		
	Lexicomp/(SmPC)	TGA (eTG)	Briggs
agomelatin	Proizvajalec zaradi pomanjkanja podatkov odsvetuje uporabo zdravila v nosečnosti.	B1	Ni podatka.
amitriptilin	C	C	Humani podatki kažejo na nizko tveganje.
bupropion	C	B2	Humani podatki kažejo na nizko tveganje.
citalopram	C	C	Humani podatki kažejo na povečano tveganje v zadnjem tromesečju.
duloksetin	C	B3	Humani podatki kažejo na povečano tveganje v zadnjem tromesečju.
escitalopram	C	C	Humani podatki kažejo na povečano tveganje v zadnjem tromesečju.
fluoksetin	C	C	Humani podatki kažejo na povečano tveganje v zadnjem tromesečju.
maprotilin	B	Ni podatka.	Malo humanih podatkov. Živalski podatki kažejo nizko tveganje.
mianserin	Ni podatka. / (Raziskave na živalih in omejeni podatki o uporabi zdravila v nosečnosti ne kažejo škodljivih učinkov na plod ali na novorojenčka.)	B2	Ni podatka.
mirtazapin	C	B3	Malo humanih podatkov. Živalski podatki kažejo zmerno tveganje.
moklobemid	Varnost še ni dokazana. Uporabo priporočajo, kadar korist prevlada nad tveganjem.	B3	Ni podatka.
paroksetin	D/X (Podatki med proizvajalci se razlikujejo).	D	Humani podatki kažejo tveganje.
reboksetin	Učinkovina se lahko uporablja med nosečnostjo, kadar koristi zdravljenja matere odtehtajo možna tveganja za razvijajoči se plod.	B1	Ni podatka.
sertralin	C	C	Humani podatki kažejo na povečano tveganje v zadnjem tromesečju.
tianeptin	Ni podatka. / (Proizvajalec zaradi pomanjkljivih podatkov ne priporoča uporabe zdravila v nosečnosti.)	Ni podatka.	Ni podatka.
trazodon	C	Ni podatka.	Malo humanih podatkov. Živalski podatki kažejo nizko tveganje.
venlafaksin	C	B2	Humani podatki kažejo na povečano tveganje v zadnjem tromesečju.

Preglednica 4: Primernost uporabe antidepressiva v nosečnosti (4)
SmPC-Summary of product characteristics (Povzetek temeljnih značilnosti zdravila)

v drugo linijo stabilizatorjev rapoloženja. Po podatkih ima natrijev valproat najvišjo raven pojavnosti razvojnih napak. Z jemanjem valproata v nosečnosti povezujejo tudi napake pri zapiranju nevrnalne cevi (Preglednica 6).

Smernice NICE priporočajo nizke odmerke tipičnih ali atipičnih antipsihotikov kot zdravilo prvega izbora, ker so antipsihotiki manj teratogeni kakor stabilizatorji razpoloženja. Med samo nosečnostjo se plazemske koncentracije lamotrigina spreminjajo, zato je potrebno odmerke prilagajati. Če nosečnica prejema lamotigin med nosečnostjo, priporočajo več in natančnejše ultrazvočne preglede, še posebej, kadar nosečnica prejema dnevne odmerke, višje od 200 mg. Priporočajo tudi sočasno jemanje folne kisline v odmerku 5 mg dnevno. Glede uporabe litija v nosečnosti so si podatki iz literature nasprotujoči. Načeloma velja, da se ga je v nosečnosti bolje

izogibati, še posebej v prvem tromesečju, v času organogeneze. Če bolnice, ki jemljejo litij, nepričakovano zanosijo, morajo opraviti dodatne preiskave razvoja plodu. Zdravljenje z valproatom povezujejo z visokim tveganjem za teratogene učinke ter dolgoročnimi spremembami pri razvoju živčevja. V skrajnem primeru uporabe valproata v nosečnosti naj se uporablja najnižji še učinkoviti odmerek ob sočasnem jemanju folne kisline v odmerku 5 mg dnevno. Isto velja tudi pri uporabi karbamazepina.

Anksiolitiki in hipnotiki

Uporaba benzodiazepinov v nosečnosti naj bo omejena na enkratni odmerek ali kratkotrajno uporabo. Zdravilo izbora za zdravljenje anksioznih motenj v nosečnosti so antidepresivi. Benzodiazepini v prvem tromesečju lahko povečajo tveganje nastanka zajčje ustnice, prezgodnjega poroda in

zdravilo	nosečnost		
	Lexicomp	TGA(eTG)	Briggs
amisulprid	Uporaba zdravila v zadnjem tromesečju nosečnosti lahko pri otroku povzroči ekstrapiramidne učinke in/ali odtegnitvene simptome ob porodu.	C	Ni podatka.
aripiprazol	C	C	Malo humanih podatkov. Reprodukcijske raziskave na živalih kažejo tveganje.
asenapin	C	C	Malo humanih podatkov. Reprodukcijske raziskave na živalih kažejo tveganje.
flufenazin	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	C	Humani podatki kažejo tveganje v tretjem tromesečju.
flupentiksol	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	C	Ni podatka.
haloperidol	C	C	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
klozapin	B	C	Kompatibilno. Materina korist odtehta tveganje.
kvetiapin	C	C	Kompatibilno. Materina korist odtehta tveganje.
levomepromazin	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	Ni podatka.	Ni podatka.
olanzapin	C	C	Kompatibilno. Materina korist odtehta tveganje.
paliperidon	C	C	Malo humanih podatkov. Reprodukcijske raziskave na živalih kažejo nizko tveganje.
risperidon	C	C	Kompatibilno. Materina korist odtehta tveganje.
sulpirid	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	Ni podatka.	Ni podatka.
ziprazidon	C	C	Malo humanih podatkov. Reprodukcijske raziskave na živalih kažejo tveganje.
zukupentiksol	Ob uporabi zdravila v tretjem tromesečju nosečnosti so opazili neželene učinke in odtegnitvene simptome pri novorojenčku ob porodu.	C	Ni podatka

Preglednica 5: Primernost uporabe antipsihotika v nosečnosti (4)

nizke porodne mase otroka. Redna uporaba benzo-diazepinov v zadnji triadi lahko povzroči odtegnitvene simptome, razdražljivost, hipotonijo, letargijo in slabši sesalni refleks pri otroku.

Teratološko informacijski center Združenega kraljestva (UK Teratology Information Service) svetuje uporabo sedirajočih antihistaminikov ali kratkodelujočih benzodiazepinov le izjemoma za kratkotrajno zdravljenje nespečnosti v nosečnosti. Odmerki naj bodo nizki, vendar učinkoviti (Preglednica 7).

Pri zdravljenju anksioznosti v nosečnosti so zdravila izbora po mednarodnih smernicah antidepresivi (TCA, SSRI). Priporoča se uporaba le ene učinkovine, če je mogoče in v čim nižjem še učinkovitem odmerku. Benzodiazepini v redni terapiji med

nosečnostjo niso priporočljivi. Dovoljena je le kratkotrajna uporaba za obvladovanje hude anksioznosti in nemira. Uporaba benzodiazepinov v prvem tromesečju lahko poveča nevarnost nastanka zajčje ustnice, prezgodnjega poroda in prenizke porodne telesne mase novorojenčka. Če nosečnica prejema benzodiazepine v zadnjem tromesečju nosečnosti, obstaja velika nevarnost odtegnitvenega sindroma, hipotonije in motenj požiranja pri novorojenčku.

Pri zdravljenju motenj spanja v nosečnosti in v času dojenja se je potrebno benzodiazepinom izogibati. Teratology Information Center v Veliki Britaniji priporoča uporabo sedirajočega antihistaminika ali nizkega odmerka benzodiazepina za čim krajši čas.

zdravilo	nosečnost		
	Lexicomp	TGA(eTG)	Briggs
litij	D	D	Humani podatki kažejo tveganje.
natrijev valproat	X (preprečevanje migrenskih napadov) / D (ostale indikacije)	D	Humani podatki kažejo tveganje.
lamotrigin	C	D	Humani podatki kažejo tveganje.
karbamazepin	D	D	Kompatibilno. Materina korist je večja od fetο-embrionalnega tveganja.

Preglednica 6: Primernost uporabe stabilizatorja razpoloženja v nosečnosti (4)

zdravilo	nosečnost		
	Lexicomp/(SmPC)	TGA (eTG)	Briggs
alprazolam	D	C	Humani podatki in raziskave na živalih kažejo tveganje.
bromazepam	Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila v prvem tromesečju.	C	Humani podatki in raziskave na živalih kažejo tveganje.
diazepam	D	C	Humani podatki kažejo tveganje v prvem in tretjem tromesečju.
flurazepam	Benzodiazepini prehajajo posteljico. Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila.	Ni podatka.	Ni (premal) humanih podatkov. Raziskave na živalih kažejo nizko tveganje.
klobazam	Če se nosečnica zdravi z zdravilom zaradi epilepsije, naj prejema najnižji še učinkoviti odmerek.	C	Ni podatka.
klometiazol	Ni podatkov. / (Ni zadostnih podatkov o uporabi klometiazola pri nosečnicah. Na voljo ni raziskav na živalih za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Možno tveganje za ljudi ni znano. Klometiazola ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.)	Ni podatka.	Ni podatka.
lorazepam	D	C	Humani podatki kažejo tveganje v prvem in tretjem tromesečju.
medazepam	Ni podatka./ (Uporabljamo v nujnih primerih, kadar je korist večja od tveganja)	Ni podatka.	Ni podatka.
nitrazepam	Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila v prvem tromesečju.	C	Ni podatka.
oksazepam	Opazili so povečano število razvojnih napak pri plodu ob uporabi zdravila v prvem tromesečju.	C	Humani podatki kažejo tveganje v prvem in tretjem tromesečju.
midazolam	D	C	Ni (premal) humanih podatkov. Raziskave na živalih kažejo nizko tveganje.
zolpidem	C	B3	Ni (premal) humanih podatkov. Raziskave na živalih kažejo nizko tveganje.

Preglednica 7: Primernost uporabe anksiolitika in hipnotika v nosečnosti(4)

Zaključek

Zdravila v nosečnosti, vključno s psihofarmaki, imajo lahko škodljive učinke na razvoj plodu. Največja nevarnost teratogenih učinkov zdravila je v prvih tednih nosečnosti. Kasneje se težave zaradi zdravil lahko kažejo kot motnje srčnega ritma plodu, kot spremembe pri razvoju živčevja, kot dihalne stiske novorojenčka ob porodu ali kot odtegnitveni sindrom ob porodu. Dolgoročno se pri otroku lahko pokažejo spremembe v obnašanju in težave pri učenju. Vendarle pa izkušnje kažejo, da nezdravljena duševna motnja pusti posledice tako materi kakor otroku. Nobeno zdravilo, ki ga uporabljamo, ni

popolnoma varno za uporabo v nosečnosti. Kljub temu številne ženske, ki uporabljajo zdravila med nosečnostjo, rodijo zdravega otroka. Pri določanju učinkovite in čim bolj varne farmakoterapije, ki predstavlja čim manjše tveganje, so nam v pomoč tako veljavne smernice kakor uradne elektronske baze podatkov o zdravilih. Opredelitev psihofarmakov glede na tveganja v času nosečnosti je le del doseženega cilja, drugi del predstavlja dobro sodelovanje osebnega zdravnika, psihiatra, ginekologa, pediatra in kliničnega farmacevta, kar se lahko pokaže v učinkoviti in varni psihofarmakoterapiji nosečnice z duševno motnjo.

Literatura

1. Australian Government, Department of Health. Prescribing medicines in pregnancy database. <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>. Dostop junij 2015–julij 2016.
2. eTG complete. <https://www.tg.org.au/>. Dostop april–junij 2016
3. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
4. Hriberšek D. Uvajanje psihofarmakoterapije pri nosečnicah in doječih materah na sprejemnem oddelku Psihiatrične bolnišnice Vojnik. Specialistična naloga. LZS, 2016.
5. National Collaborating Centre of Mental Health. Antenatal and Postnatal Mental Health. The NICE Guideline. <http://www.nice.org.uk/guidance>. Dostop 01-03-2015.
6. Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy. *BJPsych Advances* 2004; 10: 59–66.
7. Reprotox online. <http://www.reprotox.org/login>. Dostop 2012–2016.
8. Lexicomp online. <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>. Dostop 2012–2016.
9. CBZ. <http://www.cbz.si/> Dostop: 14-1-2014.
10. EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/> Dostop: 14-1-2014.
11. Schatzenberg A et al. *Textbook of Psychopharmacology, 4th Edition*. The American Psychiatric Publishing. Chapter 64: Psychopharmacology During Pregnancy and Lactation.
12. Galbally M, Snellen M, Lewis A. *Psychopharmacology and Pregnancy*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, Germany, 2014.
13. Larsen ER et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2015; 445: 1–28.
14. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ* 2015; 351: h5918.
15. Demler TL. Labeling Guidelines for Antipsychotics During Pregnancy. *US Pharmacist* 2011.
16. Pelegri G, Rouzeau V. Drug therapy during pregnancy: an update on FDA labeling for antipsychotics. *Pharmacy Times* 2011.
17. Hein I. New Drug Labels on Pregnancy, Lactation Confound Prescribing. *Medscape Medical News* Jun 29, 2016. <http://medscape.com>.
18. Avni-Barron O, Hoagland Kelly et al. Preconception Planning to Reduce the Risk of Perinatal Depression and Anxiety Disorders. *Expert Rev of Obstet Gynecol* 2010;5 (4): 421–435.
19. Bjork MH, Veiby G et al. Depression and anxiety in woman with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia* 2015; 56 (1): 28–39.

Bazični simptomi in zgodnja diagnostika shizofrenije

Jurij Bon

Korespondenca:

asist. dr. Jurij Bon, dr. med., spec. psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

jurij.bon@psih-klinika.si

Izveček

Simptomi in znaki shizofrenije obsegajo celoten razpon človeške duševnosti. Razumemo jo kot sindrom, skupek znakov in simptomov neznane etiologije, za katerega so še najbolj značilni simptomi psihotičnega stanja, ki se pojavijo v pozni adolescenci. Najbolj verjetno gre za nevrorazvojno pogojeno bolezen možganov, z začetkom v otroštvu in kroničnim potekom v srednji življenjski dobi. Podobno kot pri drugih kroničnih boleznih se tudi pri shizofreniji raziskovanje usmerja v odkrivanje terapevtskih pristopov, ki bi bili učinkoviti v predbolezenskih obdobjih, ki pa jih moramo zanesljivo prepoznati in ločiti od drugih sorodnih duševnih motenj. Med endofenotipi in integrativnimi označevalci shizofrenije zaenkrat izstopajo specifični klinični simptomi (kot na primer bazični simptomi) in motnje posameznih kognitivnih procesov. Bazične simptome shizofrenije lahko zanesljivo opredeljujemo, obenem pa njihova prisotnost pomaga ločevati med predbolezenskimi obdobji duševnih motenj iz shizofrenskega spektra in

drugimi klinično podobnimi duševnimi motnjami. Zaradi tega bi bilo smiselno njihovo opredeljevanje v večji meri vključevati v običajno klinično prakso.

Uvod

Shizofrenija verjetno predstavlja enega od največjih svetovnih javnozdravstvenih problemov. Pojavlja se pri 0,5 do 1 odstotku populacije v vseh kulturnih okoljih (1, 2). K njeni razširjenosti lahko prištejemo tudi bolnike s shizotipsko motnjo (2 do 3 odstotke celotne populacije), ki jo danes razumemo kot sorodno motnjo, ki se od shizofrenije razlikuje predvsem po odsotnosti akutnih psihotičnih epizod (3). Simptomi in znaki shizofrenije obsegajo celoten razpon človeške duševnosti, zaradi česar je definicija njenega pravega izraza še posebej težavna (3, 4). Danes jo razumemo kot sindrom, skupek znakov in simptomov neznane etiologije, za katerega so še najbolj značilni simptomi psihotičnega stanja, ki se pojavijo v pozni adolescenci (5).

Ključne besede: shizofrenija, bazični simptomi, zgodnja diagnostika, integrativni označevalci

Shizofrenija – kronična možganska bolezen zgodnjega življenjskega obdobja

Sodobni principi zdravljenja v različnih medicinskih vejah vključujejo načrtni razvoj tarčnih zdravil, ki temelji na razumevanju vsaj delnih mehanizmov bolezni (6). Znanstveni napredki v biologiji, nevroznanosti in genomiki so omogočili, da bolje razumemo tudi delovanje tako kompleksnega telesnega organa, kot so možgani. Težišče razumevanja se premika v smeri predvidevanja, da so vse umske aktivnosti povezane z določenimi živčnimi aktivnostmi, zato je tudi duševne motnje lažje razumeti kot možganske bolezni. (6, 7, 8). Pri iskanju učinkovitejših metod njihovega zdravljenja je smiselno upoštevati strategije, ki so jih s pridom uporabili pri telesnih kroničnih boleznih. Duševne motnje so sicer vodilni vzrok kronične obolezlosti med 15. in 44. letom starosti, zajemajo kar 40 odstotkov bolezenskega bremena v tej starostni skupini (6). Biološki substrati se tudi pri možganskih boleznih praviloma pojavijo prej kot klinični simptomi in zaznamujejo obdobja tveganja in predklinična obdobja bolezni. Pri nevroloških boleznih so ta obdobja že dokaj dobro prepoznana, precej verjetno pa obstajajo tudi pri duševnih motnjah, kot je shizofrenija, ki jo lahko razumemo kot nevrorozvojno pogojeno bolezen možganov, z začetkom v otroštvu in kroničnim potekom v srednji življenjski dobi (6).

Model klasične kronične bolezni, kot je ishemična bolezen srca, potek bolezni ločuje v štiri faze, ki ustrezajo zgodnjemu obdobju tveganja (s prisotnostjo patoloških dejavnikov tveganja, kot so povišane ravni maščob v krvi), prodromalnemu obdobju (angina pectoris), akutnemu poslabšanju (miokardnemu infarktu) in končni kronični fazi bolezni. Pri kroničnih boleznih ugotavljajo, da se je pri njihovem preprečevanju in zdravljenju zelo pomembno osredotočati na zgodnja in prodromalna obdobja, kjer skušamo določiti tveganje za napredovanje in uvajati preventivne ukrepe, ki lahko bistveno izboljšajo končni izid bolezni.

Shizofrenijo v primerjavi z drugimi kroničnimi boleznimi trenutno še vedno definiramo glede na znake prve psihotične epizode ali celo glede na kasnejši potek bolezni. Če bi jo po vzoru modela kroničnih bolezni razdelili v faze, lahko prepoznamo podobna obdobja zgodnjega tveganja, prodromalne faze, prve akutne psihotične epizode in končne kronične faze bolezni, ki pa se ne pojavi pri vseh bolnikih.

Najzgodnejše obdobje v poteku kroničnih bolezni vključuje tako imenovano arhitekturo tveganja bolezni, ki pomaga določati stopnjo tveganja

napredovanja prek kombinacije včasih precej različnih kliničnih in bioloških označevalcev, obenem pa usmerja tudi preventivne ukrepe. Vseh značilnosti shizofrenije trenutno še ne razumemo dobro, verjetno jih bo razjasnil šele nadaljnji napredek v genetiki duševnih motenj, razumevanju povezav okoljskih dejavnikov z epigenetskimi spremembami in prepoznavanju subtilnih kognitivnih in nevrofizioloških označevalcev. Ob tem je vprašljivo, ali nam bo uspelo sočasno odkriti tudi enostavne terapevtske pristope za zmanjševanje tveganja (5).

Precej bolj kot fazo tveganja razumemo naslednje, prodromalno obdobje shizofrenije, ki običajno nastopi v obdobju adolescence. Zanj so značilne postopne spremembe v duševnih procesih, ki še ne izpolnjujejo kriterijev za psihotične simptome. Pomemben je tudi socialni umik in upad v vsakdanjem funkcioniranju. Prisotnost prodroma predstavlja izrazito povečanje tveganja za kasnejši pojav akutne psihotične epizode shizofrenije, vendar je težko zanesljivo določiti, kateri posamezniki s prodromalnimi simptomi bodo dejansko zboleli za shizofrenijo ali za katero od drugih duševnih motenj, pri katerih pa se bo psihično stanje ob koncu adolescence stabiliziralo. Pomembni že znani napovedni dejavniki napredovanja bolezni so nekateri klinični simptomi (na primer bazični simptomi shizofrenije) (9), ter motnje kognitivnih procesov, kot sta delovni spomin in verbalni spomin (5). Precej verjetno se bodo med napovedne dejavnike v prihodnosti uvrstile tudi funkcijske in strukturne spremembe možganov. V zadnjem obdobju so začeli preizkušati vrsto različnih pristopov za zmanjševanje tveganja prehoda iz prodromalnega obdobja v psihotično epizodo, od antipsihotičnih zdravil in različnih drugih uveljavljenih terapevtskih pristopov, do bolj eksperimentalnih načinov zdravljenja. Ustreznejša identifikacija tveganja za prehod s pomočjo kombinacije bioloških in drugih označevalcev bi lahko pomagala pri odločitvi glede izbire med potencialno bolj tveganim medikamentoznim ali psihoterapevtskim preventivnim zdravljenjem (10).

Tretja faza bolezni je akutna psihotična epizoda, ob kateri se jasno izrazijo klasični psihopatološki simptomi shizofrenije, ki tako kot akutne faze telesnih kroničnih bolezni pustijo bolj ali manj trajne posledice, ki nato zaznamujejo četrto, kronično fazo bolezni. Glavni izziv zdravljenja končnih faz shizofrenije je odkriti bolj učinkovite terapevtske pristope za obravnavo kognitivnih motenj in negativnih simptomov, ki najbolj določajo funkcionalni izid bolezni.

V kronični fazi shizofrenije se psihopatološkim simptomom pridružijo tudi metabolni in kardiovaskularni telesni zapleti, ki skupaj vplivajo na v povprečju za 25 let skrajšano pričakovano življenjsko dobo bolnikov. Ob tem ni jasno, ali so telesni zapleti posledica medikamentoznega zdravljenja in sprememb v življenjskem stilu bolnikov, ali odražajo skupne temeljne bolezenske mehanizme shizofrenije, ki bi bili na primer lahko povezani s pospešitvijo procesov staranja, vnetnimi dejavniki ali oksidativnim stresom (5, 11).

Integrativni biološki označevalci shizofrenije

Posamezne simptome shizofrenije lahko poskušamo razložiti na ravneh, ki so bližje samemu delovanju možganov, pri čemer ločujemo med endofenotipi ter različnimi biološkimi označevalci (biomarkerji), ki so lahko ožji in bolj specifični, ali širši in integrativni. Nevroznanstvene teorije o poteku procesiranja informacij v možganih predvidevajo obstoj kognitivnih modulov, ki s svojimi interakcijami podpirajo kognitivne sisteme višjega reda (pozornost, spomin, izvršilne sposobnosti), sami pa so razložljivi z delovanjem zaključenih nevronske omrežij (12, 13, 14). Intermediarne ravni boleznih so definirane kot značilnosti boleznih, ki so v nasprotju s simptomi in znaki težje dostopna neposrednemu kliničnemu opazovanju. Med predlaganimi intermediarnimi ravnmi pri shizofreniji se uveljavljajo predvsem posamezni zaokroženi nevropsihološki ali neurofiziološki deficiti (15, 16). Endofenotipi so povezani bolj z genetskimi značilnostmi shizofrenije (16), biološki označevalci pa odražajo različne, bolj ali manj kompleksne oziroma združene patofiziološke poti pri nastanku boleznih (9). Endofenotip se običajno razume kot ožji sestavni del multifaktorske telesne boleznih, ki odraža delovanje manjše skupine genov ali celo posameznega gena v naboru vseh genetskih in okoljskih dejavnikov, ki so vpleteni v nastanek boleznih. Endofenotip je torej kvantitativen, dedno pogojen in trajen deficit, ki ga praviloma lažje zaznamo z laboratorijskimi metodami kot s kliničnim opazovanjem. Uvršča se na posamezno za bolezen pomembno področje, kot so pri shizofreniji na primer razvoj možganov, metabolni, neurofiziološki ali kognitivni procesi (16).

Biološki označevalci predstavljajo širši koncept, ki sicer lahko zajema endofenotipe, vendar skuša odražati tudi bolj kompleksne patofiziološke vidike boleznih. Biološki označevalec zato običajno zajema tudi dinamična stanja v poteku boleznih, oziroma je povezan z okoljskimi vzročnimi dejavniki in pomemben

predvsem kot praktična, kvantitativna ocena. V idealnem primeru pomaga nadgraditi na kliničnih simptomih temelječo diagnostiko, objektivno diagnosticirati faze kronične boleznih, napovedati tveganje za prehode med obdobji boleznih ter oceniti uspeh terapevtskih intervenc v zgodnjih obdobjih (5, 9, 17).

Ocena tveganja za prehod iz prodromalne faze v akutno fazo shizofrenije trenutno temelji predvsem na prisotnosti kliničnih simptomov, kot so atenuirani psihotični simptomi, simptomi depresivnosti in anksioznosti, ali bazični simptomi shizofrenije (18, 19, 20). Ob poskusih natančnejše definicije teh vrst simptomov sicer ne uspejo doseči tako visoke specifičnosti, da bi bila ocena tveganja klinično dovolj zanesljiva (21). Med drugimi potencialno obetavnimi označevalci za oceno tveganja se navaja tudi prisotnost kognitivnih motenj (verbalni in prostorski delovni spomin, odloženi verbalni spomin) (22, 23, 24), elektrofiziološke kazalce (24, 25, 26, 27), nekatere strukturne in funkcijske kazalce integritete možganskih omrežij (28, 29, 30, 31) ter v krvi prisotne kazalce hormonskega stanja, metabolizma, oksidativnega stresa in vnetnih procesov (32, 33).

Napovedna vrednost posameznih omenjenih bioloških označevalcev je sicer relativno majhna in ne doda veliko k napovedni vrednosti klasičnih kliničnih kriterijev tveganja za prehod v akutno psihotično epizodo (19). Zato vse bolj pridobivajo na veljavi tako imenovani integrativni označevalci, ki vsebujejo več posameznih bioloških ali drugih označevalcev, ki jih lahko združujemo empirično, da bi izboljšali občutljivost in specifičnost določanja bolezenskih faz, ali teoretično, da bi dosegli napredek v razumevanju, kateri procesi bi bili lahko posledica skupnih mehanizmov boleznih (9). Če je pri nevroloških boleznih pogosto možno odkriti žariščne okvare skupin živčnih celic, so duševne motnje veliko bolj verjetno posledica motenj v delovanju funkcijskih omrežij, ki se pokažejo, kadar omrežje ne uspe razviti pravih povezav, kadar je pravilno delovanje omrežja nujno potrebno za nadaljnji razvojni korak ali kadar kompenzatorne sposobnosti že razvitih omrežij ne zadoštujejo več (6). Pri shizofreniji so motnje povezanosti in koordinacije aktivnosti v omrežjih verjetno glavna točka konvergence številnih pomembnih patofizioloških poti (9). Slikovne metode kažejo, da je delovanje omrežij pri shizofreniji spremenjeno tako v mirovanju kot med izvajanjem kompleksnih kognitivnih procesov, kot so procesi delovnega spomina ali kognitivnega nadzora. Motnje so opazne na različnih sistemskih ravneh boleznih, od sprememb

v neurotransmittersko uravnanih ravnotežjih ekscitatornih in inhibitornih vplivov (GABA, glutamat, dopamin), ki jih najlažje zaznavamo z elektrofiziološkimi tehnikami (34), do sprememb v funkciji lokalnih in globalnih omrežij, ki jih kažejo funkcijska magnetnoresonančna slikanja (35). Čeprav sprememb na molekularnih, elektrofizioloških in funkcijskih ravneh v omrežjih še ne moremo neposredno povezati z enotno in jasno razlago, vemo, da so vse te ravni povezane s klinično simptomatiko in motnjami kognitivnih procesov in so zato primerne za vključevanje v kompleksne integrativne označevalce bolezni, ki bi lahko izboljšali zgodnjo diagnostiko in razvoj novih metod zdravljenja (9).

Bazični simptomi in motnje v subjektivnem doživljanju bolnikov s shizofrenijo

Z usmerjanjem pozornosti na zgodnjo diagnostiko shizofrenije in z njo povezanih motenj se je povečalo tudi zanimanje za raziskovanje subtilnejših kliničnih simptomov (36). Koncept bazičnih simptomov shizofrenije sledi razumevanju poteka drugih kroničnih bolezni možganov, pri katerih pred nastopom kronične faze bolezni opažamo predhodne znake sprememb v normalnem delovanju možganov. Bazične simptome pri shizofreniji tako lahko razumemo podobno kot obdobje blage kognitivne motnje v razvoju demence (37). Pojem »bazičnega« označuje idejo, da posamezniki lahko že zelo zgodaj pri sebi prepoznajo subtilne spremembe v mišljenju in drugih višjih živčnih procesih, ki nastopijo kot posledice spremenjenega delovanja živčevja. Zgodnji bazični simptomi so zato teoretično bolj povezani z nevrobiološkimi spremembami živčevja, kot kasnejši atenuirani psihotični simptomi prodromalnega stanja ali polno razviti simptomi psihotične epizode, ki odražajo kompleksnejšo klinično sliko nadaljnjega razvoja disfunkcionalnega stanja in posameznikove nesposobnosti kompenziranja patoloških procesov (37). Večina identificiranih bazičnih simptomov vsebinsko odraža predvsem različne vidike kognitivnih motenj. Skupno oceno kognitivne oškodovanosti, opredeljene prek bazičnih simptomov, lahko določamo z instrumenti, kot sta Bonnska lestvica za oceno bazičnih simptomov (BSABS) (18) in Lestvica za oceno nagnjenosti k shizofreniji (SPI-A) (38). Skupna ocena dobro napoveduje tveganje prehoda iz prodromalnega stanja v psihozo, neodvisno od ujemanja s splošno uveljavljenimi kliničnimi kriteriji visokega tveganja v prodromalnem obdobju (kriteriji UHR) (39). Bazični simptomi sicer ne vsebujejo le subtilnih

kognitivnih motenj, ampak tudi motnje mišljenja, jezika, motorike, zaznavanja zunanjih in telesnih dražljajev ter telesa na splošno, poleg tega pa opredeljujejo tudi pretirano občutljivost na običajne ravni stresa, motnje razpoloženja ob pretirani čustveni reaktivnosti, nevrovegetativne simptome in socialno izoliranost (18, 40).

Pomemben del bazičnih simptomov predstavljajo motnje doživljanja sebe (41), katerih prisotnost pri bolnikih lahko zanesljivo opredeljujemo s pomočjo klinično-fenomenološkega pristopa (42). V empiričnih raziskavah so ugotovili, da je za motnje doživljanja sebe kljub na videz precej različnim posamičnim simptomom značilna visoka notranja konsistentnost in monofaktorska struktura. Zaradi tega bi teoretično lahko ustrezale konceptu »gestalta« shizofrenije, ki je bil v klasični kontinentalni psihopatološki tradiciji opisan kot poseben vzorec kliničnih simptomov, značilen za motnje shizofrenskega spektra. V podporo tej povezavi so nedavno potrdili (41), da se motnje doživljanja sebe pojavljajo tako pri bolnikih s shizofrenijo in sorodnimi motnjami shizofrenskega spektra, kot tudi v njihovih družinah, pri sicer zdravih svojcih. Pri bolnikih s shizofrenijo in shizotipsko motnjo se izražajo podobno pogosto, obenem pa niso značilne za bolnike z drugimi vrstami psihotičnih motenj. Zanimivo je, da se motnje doživljanja sebe povezujejo s težavami bolnikov pri opravljanju vsakdanjih aktivnosti, vendar za njih (ob sicer še majhnem številu raziskav) niso potrdili očitnih povezav z izraženo kognitivnih simptomov ali nevrofizioloških označevalcev shizofrenije, ki se drugače sami po sebi pogosto povezujejo s težavami v vsakdanjem funkcioniranju.

Pojem sebstva ali »selfa« je v literaturi različno definiran, pri čemer različna področja, tako filozofska (fenomenologija, eksistencialna filozofija) kot terapevtska (psihoanaliza, metakognitivna terapija, dialoška psihologija, psihosocialna rehabilitacija) podobno predvidevajo, da se pri shizofreniji pojavi zmanjšan občutek doživljanja sebe (40, 43). Sebstvo je v kontinentalni fenomenološki tradiciji definirano na treh hierarhičnih ravneh. Narativno sebstvo vključuje kompleksne vidike sebe, kot so osebnostne lastnosti in osebna zgodovina posameznika. Reflektivno sebstvo je zavedanje stabilnega »jaza« prek časa in dogodkov. Prereflektivno sebstvo je najbolj temeljna raven, ki predstavlja implicitni, preverbalni okvir subjektivnega doživljanja sebe in sveta, neločljiv od samega doživljanja. Kot tako je prereflektivno sebstvo tudi predpogoj za omenjeni višji ravni

doživljanja (44, 45). Glede na predvidevanja fenomenološko usmerjenih raziskovalnih skupin motnje doživljanja sebe pri shizofreniji (za razliko od drugih duševnih motenj) nastopijo že na ravni prereflektivnega sebstva, zaradi česar spremenijo posameznikovo najgloblje zavedanje samega sebe, izkušnjo življenjske vitalnosti, naravne umeščenosti v svet in občutek kontinuitete in skladnosti subjektivne izkušnje. Čeprav raziskovalni instrumenti opisujejo različne specifične oblike motenj doživljanja sebe, v fenomenološki tradiciji poudarjajo, da jih je potrebno razumeti kot prekrivajoče se vidike enake motnje v strukturi prereflektivnega sebstva, ki celostno spremeni vse ravni subjektivnega doživljanja bolnikov (44). Zavedanje o motnjah doživljanja sebe pri bolnikih s shizofrenijo je sicer v kontinentalni psihiatrični tradiciji prisotno že dolgo. V zadnjih desetletjih je bilo namenoma potisnjeno v ozadje zaradi poudarjanja objektivno določljivih značilnosti shizofrenije na račun subjektivnih, kar pa ni prineslo želenega napredka v raziskavah in diagnostičnih klasifikacijah bolezni (45). Motnje doživljanja sebe so že v preteklosti razumeli v okviru skupnega pojma shizoidije, ki pomeni fenotipsko osnovo različnih bolezni iz shizofrenskega spektra, opredeljeno z omenjenimi temeljnimi simptomi in prisotno v zgodnjem obdobju shizofrenije ali shizotipske motnje. Po eni strani shizoidija predstavlja fenotipski odraz shizotaksije (genetske predispozicije), po drugi strani pa se ob prisotnosti akcesornih simptomov razvije v polno sliko bolezni s psihotičnimi epizodami (46).

Motnje doživljanja sebe so definirane kot pervazivne ali vsaj zelo pogosto prisotne izkušnje, v katerih se posameznikova prvoosebna izkušnja oziroma njegovo doživljanje samega sebe kot subjekta določene izkušnje ali aktivnosti na neki način spremeni oziroma izkrivi (45). Motnje te vrste nimajo psihotične intenzitete, zato bolnik do njih ohrani distanco, ki jo pogosto ponazori tako, da pri opisu svojega doživljanja uporablja metafore in značilne izraze, na primer izraz "kot da". Motnje doživljanja sebe zajemajo spremembe celotnega fenomenološkega koncepta prisotnosti, ki vključuje tako prereflektivno zavedanje samega sebe (ipseiteta) kot zavedanje svoje umeščenosti v svet. Posameznik pri tem deluje v načinu operativne intencionalnosti, ki v nasprotju z objektno intencionalnostjo ni usmerjena na kar koli konkretnega, ampak predstavlja osnovni, nereflektirani okvir izkušnje, ki je nujen za občutek subjektivnosti, svojosti prvoosebne izkušnje in tudi predpogoj za avtomatsko usklajenost s svetom oziroma

za občutek nereflektiranega, »zdravorazumskega« splošnega razumevanja principov delovanja sveta. Jedrna sprememba doživljanja sebe v obdobju pred nastopom psihotičnih epizod pri shizofreniji je motnja ipseitete, ob kateri doživljanje sebe ne prežema več enako vsakdanje prvoosebne izkušnje. Bolnik se lahko počuti, kot da ni več popolnoma buden, prisoten oziroma zavesten. Ob tem se pojavijo tudi težave v omenjenem zdravorazumskem dožemanju sveta. Fragmentacija razumevanja naravnih zakonitosti delovanja sveta je osnova za razvoj shizofrenskega avtizma in občutkov zmedenosti zaradi pomanjkanja prereflektivnega ujemanja s pomeni zunanjega sveta (45).

Motnje ipseitete predstavljajo osnovo bolj kompleksnih motenj doživljanja sebe. Spremeni se lahko zaznavanje telesa. Običajno ravnovesje med doživljanjem telesa kot živega in subjektivnega, ter sočasno fizičnega, prostorsko ločenega objekta, se premakne v smeri vse bolj izrazite doživljajske distance med subjektivnostjo in telesnostjo. Občutki spremenjenega doživljanja so lahko različno intenzivni, pojavljajo se tudi motorične in govorne aktivnosti, za katere pacient čuti, da niso posledica njegove volje, vendar jih še ne doživlja psihotično. Pomembno se spremeni tudi miselni tok in kontinuiteta zavestnega doživljanja. Izgubi se naravnost miselne aktivnosti, zaradi česar je spremenjeno subjektivno doživljanje miselnih procesov. Misli se lahko občutijo kot anonimne, prostorsko lokalizirane, z novo senzorično kvaliteto. Naraščanje doživljajske oddaljenosti med sebstvom in vsebino miselnih procesov pogosto sproži proces hiperreflektivnega notranjega samonadzora. Kombinacija motnje ipseitete in kompenzatornega povečanja hiperreflektivnega samonadzora predstavlja bistvo teoretičnega modela motenj doživljanja sebe pri posameznikih iz shizofrenskega spektra (45, 47, 49).

Motena je lahko tudi običajno nezavedna umeščenost v zunanji svet in pragmatičnost delovanja v njem. Pojavljajo se tranzitivistične izkušnje, ki jih opredeljujejo težave v postavljanju mej med lastno osebnostjo in telesom ter okolico, še posebej drugimi živimi bitji. Omenjene spremembe doživljanja lahko pripeljejo do eksistencialnih sprememb, reorientacije posameznika v idiosinkratične preokupacije z nadnaravnimi in metafizičnimi temami ter solipsističnimi občutki centralnosti in posebnega položaja v svetu (45, 49).

Empirične raziskave prisotnosti simptomov motenj doživljanja sebe so sprva uporabljale različne predhodnike instrumentov za določanje prisotnosti

bazičnih simptomov (na primer BSABS), kasneje pa jih je nadomestil instrument EASE (Examination of Anomalous Self Experience) (42), v katerem so motnje razdeljene v pet domen, ki služijo predvsem tekočemu izvajanju intervjuja, medtem ko se jih teoretično razume kot opisne vidike iste celostne spremenenosti subjektivnega doživljanja bolnika. Domene vključujejo spremembe miselnega toka in kontinuitete zavesti, samozavedanja in prisotnosti, telesnih zaznav, fenomenov demarkacije in tranzitivizma ter eksistencialne reorientacije (42). EASE kot klinični in raziskovalni instrument odlikujejo visoka notranja konsistentnost (36, 48), monofaktorska struktura (48, 49) in dobra do odlična zanesljivost in ponovljivost opredeljevanja simptomatike med posameznimi raziskovalci (predvsem psihiatri in kliničnimi psihologi, ki so bili izučeni za uporabo instrumenta) (36, 42, 50).

V empiričnih raziskavah z uporabo starejših lestvic in kasneje instrumenta EASE so ugotovili, da so se motnje doživljanja sebe značilno pojavljale pri prvih hospitaliziranih pacientih z diagnozo shizofrenije ali shizotipske motnje v primerjavi s pacienti z drugimi diagnozami duševnih motenj (51). Pri nadaljnjem spremljanju istega vzorca bolnikov v obdobju petih let se je izkazalo tudi, da prisotnost simptomov motenj doživljanja sebe napoveduje spremembo diagnoze v eno izmed diagnoz shizofrenskega spektra, če so bili pacienti na začetku diagnosticirani drugače, medtem ko klasični psihopatološki instrumenti, kot je PANSS, niso imeli te napovedne vrednosti (52). V drugi raziskavi so pri skupini bolnikov z dolgotrajno shizofrenijo v remisiji ugotovili značilno visoko izraženost simptomov motenj doživljanja sebe v primerjavi z bolniki z diagnozo bipolarni motnje v remisiji (53). Selektivno pojavljanje motenj doživljanja sebe je bilo ugotovljeno tudi v vzorcu družin z visokim genetskim tveganjem za shizofrenijo. Svojci bolnikov z diagnozo shizofrenije ali shizotipske motnje so pričakovano kazali visoke stopnje izraženosti motenj doživljanja sebe v primerjavi s svojci bolnikov z drugimi psihiatričnimi diagnozami ali s člani družin brez ugotovljenih duševnih motenj (54). Ob tem so manj pričakovano ugotovili, da tudi tisti zdravi sorodniki, pri katerih je prisotna vsaj kakšna od shizotipskih značilnosti, ki še ne dosega praga za diagnozo shizotipske motnje, izkazujejo večjo prisotnost simptomov motenj doživljanja sebe kot sorodniki brez teh lastnosti (55). V večji raziskavi genetsko obremenjenih posameznikov (raziskava Copenhagen High-Risk Project) se je izkazalo, da že določene postavke v instrumentu za opredeljevanje osebnostnih lastnosti (MMPI),

ki so konceptualno podobne simptomom motenj doživljanja sebe, uspešno napovedujejo kasnejšo postavitev diagnoze iz shizofrenskega spektra (56).

Raziskave z uporabo instrumenta EASE so podobno pokazale pomembno izraženost simptomov motenj doživljanja sebe pri bolnikih z diagnozami iz shizofrenskega spektra v primerjavi z bolniki z drugimi vrstami diagnoz. Ugotovili so tudi, da je raven izraženosti motenj doživljanja sebe primerljiva med bolniki z diagnozo shizofrenije in shizotipske motnje (48, 49). Motnje doživljanja sebe so uspešno razlikovale bolnike, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi diagnoze prve psihotične epizode (shizofrenije, bipolarni psihoze ali drugih vrst psihotičnih motenj) (40), ne glede na stopnjo izraženosti psihotičnih ali negativnih simptomov.

Raziskave povezanosti med motnjami doživljanja sebe in drugimi psihopatološkimi dimenzijami so pokazale pomembno korelacijo s suicidalnostjo bolnikov (57, 58). Pomembnih korelacij med motnjami doživljanja sebe in kognitivnimi deficiti bolnikov zaenkrat niso zaznali, z izjemo povezanosti z motnjami verbalnega spomina (59), čeprav se motnje doživljanja sebe tako kot kognitivne motnje (60) pomembno povezujejo s slabšim socialnim funkcioniranjem, tako pri bolnikih s shizofrenijo kot bipolarno motnjo (44). Motnje doživljanja sebe se pojavljajo v skupinah mladostnikov brez psihotičnih simptomov, ki iščejo pomoč zaradi psihičnih težav (61). Lahko napovedujejo tveganje za prehod v psihotično epizodo pri posameznikih z visokim tveganjem (50), obenem pa jih ne opažajo pri posameznikih s potezami mejne osebnostne motnje (62).

Vse omenjene raziskave kažejo v smer pomena motenj doživljanja sebe kot potencialnega skupnega fenotipa motenj iz shizofrenskega spektra. Čeprav bi bile morda lahko še bolj pomembne kot fenotip v nevrobioloških raziskavah (48), njihove morebitne povezanosti z nevrofiziološkimi spremembami pri shizofreniji zaenkrat niso širše raziskovali. Obstoječe raziskave so pokazale pomembno povezanost med simptomi motenj doživljanja sebe in elektrofiziološkimi ocenami motenj zaznavanja proprioceptivnih dražljajev (63, 64) ter procesov delovnega spomina (65). Zavedanje sebe sicer v kognitivni nevroznanosti predstavlja teoretični koncept, ki najverjetneje zajema procese, ki jih podpirajo druga možganska omrežja (mirovno omrežje z medialnimi deli prefrontalne skorje, lateralnimi temporalnimi predeli in parietalno skorjo) kot tista, ki so vpletena v voljno, na zunanje dražljaje in naloge usmerjeno vedenje

(frontoparietalno, dorzalno in cingulo-operkularno omrežje) (66). Mirovno omrežje je ob tem verjetno povezano z vsemi oblikami sebstva (tudi z narativno in reflektivno), in ne odraža le prereflektivnega sebstva (67).

Zaključek

Čeprav je shizofrenija trenutno opredeljena kot sindrom, skupek znakov in simptomov neznane etiologije, jo lahko razumemo kot kronično bolezen zgodnjega življenjskega obdobja. V skladu s tem je možno pri njej prepoznati predbolezenska, akutna in kronična obdobja. Podobno kot pri drugih kroničnih boleznih je tudi pri shizofreniji smiselno razisko-

vanje usmeriti v odkrivanje terapevtskih pristopov, ki bi bili učinkoviti v njenih predbolezenskih obdobjih, ki pa jih moramo zanesljivo prepoznati in ločiti od drugih sorodnih duševnih motenj. Med endofenotipi in integrativnimi označevalci shizofrenije zaenkrat izstopajo specifični klinični simptomi in motnje posameznih kognitivnih procesov. Bazične simptome shizofrenije lahko zanesljivo opredeljujemo, obenem pa njihova prisotnost pomaga ločevati med predbolezenskimi obdobji duševnih motenj iz shizofrenskega spektra in drugimi klinično podobnimi duševnimi motnjami. Zaradi tega bi bilo potrebno njihovo opredeljevanje v večji meri vključevati v običajno klinično prakso.

Literatura

1. Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, 363(9426), 2063–2072.
2. Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679.
3. Kandel, E. R. (2000). Disorders of thought and volition: schizophrenia. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (eds.) Principles of neural science, Fourth Edition. McGraw-Hill Medical
4. Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 31(2-3), 106–112.
5. Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193.
6. Insel, T. R. (2009). Disruptive insights in psychiatry: transforming a clinical discipline. *Journal of Clinical Investigation*, 119(4), 700–705.
7. Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2010). Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1061–1062.
8. Insel, T. R. (2010a). Faulty circuits. *Scientific American*, 302(4), 44–51.
9. Oertel-Knöchel, V., Bittner, R. A., Knöchel, C., Prvulovic, D., & Hampel, H. (2011). Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 686–702.
10. Solis, M. (2014). Prevention: Before the break. *Nature*, 508(7494), S12–3.
11. Anthes, E. (2014). Ageing: Live faster, die younger. *Nature*, 508(7494), S16–7.
12. Andreasen, N. C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275(5306), 1586–1593.
13. Frith, Christopher Donald. (2014). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Psychology Press.
14. Halligan, P. W., & David, A. S. (2001). Cognitive neuropsychiatry: towards a scientific psychopathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(3), 209–215.
15. Braff, D. L. (2014). Genomic substrates of neurophysiological endophenotypes: where we've been and where we're going. *Psychophysiology*, 51(12), 1323–1324.
16. Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, I. I. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 21–32.
17. Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., Riecher-Rössler, A., et al. (2015). EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, 30(3), 388–404.
18. Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, 58(2), 158–164.
19. McGorry, P. D. (2013). Early clinical phenotypes, clinical staging, and strategic biomarker research: building blocks for personalized psychiatry. *Biological Psychiatry*, 74(6), 394–395.
20. Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2008). Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 182–191.
21. Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., et al. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, 30(3), 405–16
22. Koutsouleris, N., Davatzikos, C., Bottlender, R., Patschurek-Kliche, K., Scheuerecker, J., Decker, P., et al. (2012). Early Recognition and Disease Prediction in the At-Risk Mental States for Psychosis Using Neurocognitive Pattern Classification. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1200–1215.
23. Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 316–338.

24. Sumiyoshi, T., Miyanishi, T., Seo, T., & Higuchi, Y. (2013). Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 148.
25. Bodatsch, M., Brockhaus-Dumke, A., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2014). Forecasting Psychosis by Event-Related Potentials-Systematic Review and Specific Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 77(11):951-8.
26. Crossley, N. A., Constante, M., Fusar-Poli, P., & Bramon, E. (2012). Neurophysiological alterations in the prepsychotic phases. *Current Pharmaceutical Design*, 18(4), 479–485.
27. van Tricht, M. J., Ruhrmann, S., Arns, M., Müller, R., Bodatsch, M., Velthorst, E., et al. (2014). Can quantitative EEG measures predict clinical outcome in subjects at Clinical High Risk for psychosis? A prospective multicenter study. *Schizophrenia Research*, 153(1-3), 42–47.
28. Bois, C., Whalley, H. C., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2015). Structural magnetic resonance imaging markers of susceptibility and transition to schizophrenia: a review of familial and clinical high risk population studies. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 144–154.
29. Koutsouleris, N., Riecher-Rossler, A., Meisenzahl, E. M., Smieskova, R., Studerus, E., Kambitz-Illankovic, L., et al. (2015). Detecting the Psychosis Prodrome Across High-Risk Populations Using Neuroanatomical Biomarkers. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 471–482.
30. Schmidt, A., Diwadkar, V. A., Smieskova, R., Harrisberger, F., Lang, U. E., McGuire, P., et al. (2014). Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1047.
31. Smieskova, R., Marmy, J., Schmidt, A., Bendfeldt, K., Riecher-Rossler, A., Walter, M., et al. (2013). Do subjects at clinical high risk for psychosis differ from those with a genetic high risk?--A systematic review of structural and functional brain abnormalities. *Current Medicinal Chemistry*, 20(3), 467–481.
32. Perkins, D. O., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., et al. (2015). Towards a Psychosis Risk Blood Diagnostic for Persons Experiencing High-Risk Symptoms: Preliminary Results From the NAPLS Project. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 419–428.
33. Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., et al. (2013). Cortisol Levels and Risk for Psychosis: Initial Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, 74(6), 410–417.
34. Uhlhaas, P. J. (2013). Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 283–290.
35. Anticevic, A., Cole, M. W., Repovš, G., Savic, A., Driesen, N. R., Yang, G., et al. (2013). Connectivity, pharmacology, and computation: toward a mechanistic understanding of neural system dysfunction in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 169.
36. Møller, P., Haug, E., Raballo, A., Parnas, J., & Melle, I. (2011). Examination of anomalous self-experience in first-episode psychosis: interrater reliability. *Psychopathology*, 44(6), 386–390.
37. Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2014). Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophrenia Research*, 154(1-3), 100–106.
38. Schultze-Lutter, F., Addington, J., & Ruhrmann, S. (2007). Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A).
39. Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J., et al. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703–715.
40. Haug, E., Lien, L., Raballo, A., Bratlien, U., Øie, M., Andreassen, O. A., et al. (2012a). Selective aggregation of self-disorders in first-treatment DSM-IV schizophrenia spectrum disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(7), 632–636.
41. Parnas, J., & Henriksen, M. G. (2014). Disordered self in the schizophrenia spectrum: a clinical and research perspective. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(5), 251–265.

42. Parnas, J., Møller, P., Kircher, T., Thalbitzer, J., Jansson, L., Handest, P., & Zahavi, D. (2005b). EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology*, 38(5), 236–258.
43. Lysaker, P. H., & Lysaker, J. T. (2010). Schizophrenia and Alterations in Self-experience: A Comparison of 6 Perspectives. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 331–340.
44. Haug, E., Øie, M., Andreassen, O. A., Bratlien, U., Raballo, A., Nelson, B., et al. (2014). Anomalous self-experiences contribute independently to social dysfunction in the early phases of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 55(3), 475–482.
45. Parnas, J. (2003). Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 44(2), 121–134.
46. Parnas, J. (2012). The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry*, 11(2), 67–69.
47. Sass, L., Parnas, J., & Zahavi, D. (2011). Phenomenological Psychopathology and Schizophrenia: Contemporary Approaches and Misunderstandings. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology*, 18(1), 1–23.
48. Nordgaard, J., & Parnas, J. (2014). Self-disorders and the schizophrenia spectrum: a study of 100 first hospital admissions. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1300–1307.
49. Raballo, A., & Parnas, J. (2012). Examination of anomalous self-experience: initial study of the structure of self-disorders in schizophrenia spectrum. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(7), 577–583.
50. Nelson, B., Thompson, A., & Yung, A. R. (2012). Basic Self-Disturbance Predicts Psychosis Onset in the Ultra High Risk for Psychosis “Prodromal” Population. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1277–1287.
51. Parnas, J., Handest, P., Jansson, L., & Sæbye, D. (2005a). Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: empirical investigation. *Psychopathology*, 38(5), 259–267.
52. Parnas, J., Raballo, A., Handest, P., Jansson, L., Vollmer-Larsen, A., & Sæbye, D. (2011). Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World Psychiatry*, 10(3), 200–204.
53. Parnas, J., Handest, P., Sæbye, D., & Jansson, L. (2003). Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2), 126–133.
54. Matthysse, S., Holzman, P. S., Gusella, J. F., Levy, D. L., Harte, C. B., Jørgensen, A., et al. (2004). Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence. *American Journal of Medical Genetics*. 128B(1), 30–36.
55. Raballo, A., & Parnas, J. (2010). The Silent Side of the Spectrum: Schizotypy and the Schizotaxic Self. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 1017–1026.
56. Parnas, J., Carter, J., & Nordgaard, J. (2014). Premorbid self-disorders and lifetime diagnosis in the schizophrenia spectrum: a prospective high-risk study. *Early Intervention in Psychiatry*.
57. Haug, E., Melle, I., Andreassen, O. A., Raballo, A., Bratlien, U., Øie, M., et al. (2012b). The association between anomalous self-experience and suicidality in first-episode schizophrenia seems mediated by depression. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 456–460.
58. Škodlar, B., & Parnas, J. (2010). Self-disorder and subjective dimensions of suicidality in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 51(4), 363–366.
59. Haug, E., Øie, M., Melle, I., Andreassen, O. A., Raballo, A., Bratlien, U., et al. (2012c). The association between self-disorders and neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 79–83.
60. Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.
61. Koren, D., Reznik, N., Adres, M., Scheyer, R., Apter, A., Steinberg, T., & Parnas, J. (2013). Disturbances of basic self and prodromal symptoms among non-psychotic help-seeking adolescents. *Psychological Medicine*, 43(07), 1365–1376.
62. Nelson, B., Thompson, A., Chanen, A. M., Amminger, G. P., & Yung, A. R. (2013). Is basic self-disturbance in ultra-high risk for psychosis (“prodromal”) patients associated with borderline personality pathology? *Early Intervention in Psychiatry*, 7(3), 306–310.

63. Arnfred, S. M. H., Mørup, M., Thalbitzer, J., Jansson, L., & Parnas, J. (2011). Attenuation of beta and gamma oscillations in schizophrenia spectrum patients following hand posture perturbation. *Psychiatry Research*, 185(1-2), 215–224.
 64. Arnfred, S. M., Raballo, A., Mørup, M., & Parnas, J. (2015). Self-disorder and brain processing of proprioception in schizophrenia spectrum patients: a re-analysis. *Psychopathology*, 48(1), 60–64.
 65. Bon, J., Repovš, G., Pileckyte, I., Škodlar, B. Variable causes of social dysfunction in schizophrenia: The interplay of neurocognitive, personal, and intersubjective factors. *Anthropological Notebooks*, 2016, letn. 22, št. 2, str. 5–30
 66. Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., et al. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665–678.
 67. Brent, B. K., Seidman, L. J., Thermenos, H. W., Holt, D. J., & Keshavan, M. S. (2014). Self-disturbances as a possible premorbid indicator of schizophrenia risk: a neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Research*, 152(1), 73–80.
-

Duševne motnje ob okužbi z virusom HIV

Polona Rus Prelog, Brigita Novak Šarotar

Korespondenca:

Polona Rus Prelog, dr. med.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

polona.rus@psih-klinika.si

Izveček

Število okuženih z virusom HIV v svetu in tudi v Sloveniji narašča. Okužbo pogosto spremljajo tudi simptomi duševne bolezni. Od uvedbe novejših protiretrovirusnih zdravil leta 1996 dalje se je obolevnost zmanjšala, življenjska doba okuženih pa se je znatno podaljšala. Kljub temu pa nevrokognitivne motnje in depresija ostajajo pogoste in pomembno vplivajo na splošno stanje okuženih ter prognozo bolezni.

Ključne besede: virus HIV, duševne motnje, nevrokognitivne motnje, depresija

Abstract

The number of HIV-infected patients is still growing throughout the world and also in Slovenia. Psychiatric symptoms, especially cognitive disorders and depression, are often concomitant with the disease. Since the introduction of highly active antiretroviral drugs (HAART) in 1996, medical morbidity as well as life expectancy have significantly improved. However, HIV associated neurocognitive disorders and depression remain common and influence the disease prognosis.

Key words: virus HIV, psychiatric disorders, neurocognitive disorders, depression

Uvod

Virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) povzroča neposredno in posredno prizadetost osrednjega živčevja, slednjo ob napredovanju bolezni povzročajo oportunistične in druge okužbe ter maligne bolezni. Pri pacientih, okuženih z virusom HIV, pogosto najdemo nevrokognitivne simptome (1). Ti so lahko posledica nevtropnega delovanja virusa, protiretrovirusne terapije ali pridruženih motenj, ki so bile lahko prisotne že pred okužbo, na primer zloraba psihoaktivnih snovi. Nevropsihiatrični simptomi so pogostejši pri pacientih s HIV-om, ki jemljejo več zdravil, na primer protiretrovirusna zdravila, kot so efavirenz, lamivudine, zidovudine, ter različne antibiotike, interferon, benzodiazepine (1, 2).

Prepoznavna in obravnava nevroloških in psihiatričnih simptomov je pomemben del v celostni obravnavi bolnikov, okuženih s HIV.

Epidemiološki podatki za Slovenijo

Število okuženih z virusom HIV še vedno narašča, po svetu je sedaj približno 34 milijonov okuženih. Število okuženih s HIV v Sloveniji prav tako narašča, čeprav je še vedno okužen manj kot eden na 1.000 prebivalcev. V letu 2016 do vključno 22. novembra je bilo Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (NIJZ) v skladu z zakonsko obvezo prijavljenih 56 primerov novih diagnoz okužb s HIV (27,1/1.000.000 prebivalcev), 54 med moškimi (52,8/1.000.000 moških) in dve med ženskami (1,9/1.000.000 žensk). Poleg tega so bili NIJZ prijavljeni tudi štirje primeri okužbe s HIV pri tujih državljanih s prebivališčem v Sloveniji, ki so bili prepoznani v tujini že pred letom 2016 in se od letos zdravijo v Sloveniji (3).

V obdobju zadnjih deset let (2006–2015) in do 22. novembra 2016 je bilo v Sloveniji skupno prijavljenih 502 novih diagnoz okužbe s HIV. Letno število prijavljenih primerov se je gibalo od najnižjega 33 (16,4/1.000.000 prebivalcev) v letu 2006 do najvišjega 56 (27,1/1.000.000 prebivalcev) v letu 2016 do vključno 22. novembra. V primerjavi z večino držav Evropske unije (EU) imamo še vedno relativno nizko prijavnico, saj je bila v letu 2014 povprečna prijavnica okužbe s HIV v 31 državah EU/EEA 59/1.000.000 prebivalcev; o nižji prijavnici kot Slovenija so poročale samo tri države (4). Podatki o skupnem številu prijavljenih primerih novih diagnoz okužb s HIV lahko podcenjujejo resnično število. Odvisni niso le od števila ljudi, ki živijo s HIV, ampak tudi od obsega testiranja, ki je v Sloveniji v primerjavi s številnimi drugimi evropskimi državami

relativno majhen (4). Tako povečano število prijavljenih novih diagnoz v letu 2016 ne pomeni nujno tudi izrazito povišanega števila novih okužb. Lahko gre tudi za odraz bolj uspešne promocije testiranja skupin bolnikov z višjo verjetnostjo okužbe in skupin ljudi z v povprečju bolj tveganim vedenjem, predvsem med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM). Med 54 novimi diagnozami okužbe s HIV med moškimi v letu 2016 do vključno 22. novembra jih je bilo 46 med MSM (45,0/1000 000 moških), več kot kadar koli doslej v enem letu.

V letu 2016 ni bilo prepoznanega primera okužbe s HIV pri injicirajočemu uživalcu drog (IUD), v letu 2015 pa je bil prepoznan en primer. V Sloveniji je bil zadnji otrok z okužbo preneseno z matere, rojen leta 2001 (5).

Potek bolezni virusa HIV in najpogostejše pridružene psihiatrične motnje

Okužba s HIV je danes kronična napredujoča bolezen, pri kateri se zaradi okvare imunskega sistema pojavljajo oportunistične okužbe in se lahko razvijejo določena rakava obolenja. Okužba naravno poteka prek različnih obdobj – akutna oziroma primarna okužba, zgodnja okužba, vzpostavitev ravnotežja koncentracije virusa v krvi, asimptomatsko obdobje, simptomatsko obdobje, bolezen virusa HIV ter končni stadij – aids. Pri polovici okuženih se obdobje aidsa pojavi po 8 do 10 letih, lahko pa se pojavi prej (hitro napredujoča bolezen) ali kasneje (počasi napredujoča bolezen). Za nadzor in zdravljenje simptomatske okužbe je bistveno zaviranje razmnoževanja virusa s pravočasno uporabo kombinacije protiretrovirusnih zdravil ter profilaksa pred oportunističnimi okužbami (1, 2).

Med psihiatričnimi simptomi in boleznimi, ki spremljajo potek okužbe s HIV, se pojavljajo naslednje: HIV-u pridružena demenca, blaga nevrokognitivna motnja, delirij (slednji je verjetno pogosto spregledan, pomembno pa je tudi ločevanje med hiper- in hipoaktivnim delirijem), anksiozne motnje, prilagoditvena motnja, depresija, manija, zloraba psihoaktivnih snovi (ki jo opažamo pri uživalcih drog in odvisnih, pogosto pa psihoaktivne snovi okuženi uporabljajo za lajšanje depresije in anksioznosti), samomor (ogroženost za samomor je sorazmerna s krajšim časom od novice o okužbi, istospolno usmerjenostjo, nezadostno socialno in finančno podporo, pa tudi s sočasno prisotnostjo demence ali delirija), psihotična motnja, ki je običajno pozna komplikacija okužbe s HIV, pomembno pa je pravočasno zdravljenje (2).

Najpogosteje se med psihiatričnimi simptomi, ki spremljajo bolezen, pojavljajo **kognitivne motnje ter depresija**.

Razvoj demence pri HIV-u je slab prognostični znak; še vedno velja, da 50–75 % bolnikov z demenco pri HIV umre v 6 mesecih. Od uvedbe kombinacijske protiretrovirusne terapije dalje opažajo znaten upad v pojavnosti najhujše oblike kognitivne motnje (demence). Blage oblike kognitivnega upada pa kljub temu vztrajajo in so lahko celo pogostejše v zgodnejših stadijih bolezni, ki jih sedaj vzdržujemo dlje kot v obdobju pred uspešnejšimi protiretrovirusnimi zdravili (4).

Od leta 2007 je v veljavi nova klasifikacija prizadetosti osrednjega živčevja ob okužbi s HIV, ki razdeli kognitivni upad (t. i. s HIV povezani nevrokognitivni upad, angl. HAND) na tri stopnje – kriteriji Frascati. Temelji na nevropsihološkem testiranju in klinični sliki. Pred tem so opisovali sindrom HIV-encefalopatije, demence pri AIDS-u in s HIV povezani kognitivni motorični kompleks, sedaj pa delimo tri stopnje kognitivnega upada ob HIV: 1. s **HIV povezana asimptomatska nevrokognitivna okvara (ANI)**, kjer gre za pomembno zmanjšanje nevrokognitivnih sposobnosti (za vsaj 1 SD) na vsaj dveh funkcionalnih področjih, upad pa ne povzroča težav pri vsakodnevnem življenju, 2. s **HIV povezan blagi nevrokognitivni upad (MND)**, kjer je poleg prej naštetih simptomov prisotno tudi avto- ali heteroanamnestično (blago) zmanjšanje mentalnih sposobnosti, težave pri delu, doma ali v družbi ter 3. s **HIV povezana demenca (HAD)**, kjer gre za izrazito zmanjšanje kognitivnih sposobnosti, običajno na več področjih in več kot 2 SD pod normalo (6).

V zgodnjih stadijih kognitivni upad najučinkovitejše upočasnijo protiretrovirusna terapija in zamejitev viremije. Preizkušali so različna druga zdravila, na primer zdravljenje z antidementivi, a se v študijah nobeno ni izkazalo za pomembno učinkovito (7).

Depresija

20–40 % vseh diagnosticiranih s HIV izpolnjuje diagnostične kriterije za depresivno motnjo. Prevalenca depresije je v nekaterih rizičnih skupinah že pred okužbo s HIV povečana, na primer pri zlorabi

psihoaktivnih snovi. Simptomatika depresije se razlikuje pri HIV-pozitivnih in HIV-negativnih pacientih. Nekateri znaki depresije se lahko prekrivajo z znaki bolezni oziroma napredovanjem okužbe (izguba telesne teže, motnje spanja). Nekoliko pogosteje se depresija pojavlja pri ženskah. Povezana je s slabšim potekom okužbe s HIV, predvsem zaradi slabšega sodelovanja depresivnih pacientov pri jemanju protiretrovirusne terapije. V tej skupini bolnikov so ugotovili tudi povečano stopnjo samomorilnosti. Depresija se lahko pojavi tudi kot stranski učinek HAART. Etiološko depresijo opredeljujejo: 1. biološki dejavniki (spremembe v strukturi bele možganovine, hipotalamo-hipofizno-ščitnična disfunkcija, s Tat-proteinom inducirano depresivno vedenje), 2. psihosocialni dejavniki (stigma, delovna nezmožnost, spremembe v telesni podobi, izolacija in fizična oslabiljenost), 3. zgodovina komorbidnih psihiatričnih bolezni in 4. perinatalno obdobje pri HIV-pozitivnih ženskah. Depresija lahko tudi vpliva na spremembo funkcije limfocitov pri HIV-pozitivnih in zmanjša aktivnost celic ubijalk, kar dodatno prispeva k večji smrtnosti teh pacientov (8, 9). Zdravljenje depresije je bistvenega pomena, izboljša kakovost življenja in napoved bolezni. Dokazali so, da se z zdravljenjem depresije in izboljšanjem razpoloženja poveča tudi sodelovanje pri jemanju protiretrovirusne terapije (10). SSRI so še vedno zdravila prvega izbora pri zdravljenju velike depresije: predvsem sertralin, escitalopram in citalopram; priporočajo nižje odmerke in počasno titracijo, v poštev prideta tudi venlafaksin in duloksetin, če je prenosljivost SSRI slabša (11, 12). Učinkovita je kombinacija zdravljenja z antidepresivi in psihoterapevtskimi ukrepi (13).

Zaključki

Pri okužbi s HIV se pojavljajo predvsem kognitivne motnje in depresija. Pogosto so neprepoznane. Kljub povečevanju uspešnosti protiretrovirusnega zdravljenja ostaja prizadetost osrednjega živčevja velik problem, prepoznava in obravnava nevroloških in psihiatričnih simptomov pa je pomemben del v celostni obravnavi bolnikov, okuženih s HIV, zlasti zaradi izboljšanja sodelovanja pri zdravljenju in posledično boljše splošne prognoze bolezni.

Literatura

1. Freudenreich O, Goforth H., Cozza K.L. et al.: Psychiatric Treatment of Persons With HIV/AIDS: An HIV-Psychiatry Consensus Survey of Current Practices. *Psychosomatics* 2010; 51: 480–48
2. Cholewińska G., Szymańska B.: Mental impairment and neurocognitive symptoms associated with HIV infection. *HIV & AIDS Review* 2009; 8(2): 9-14
3. Državni zbor RS. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Uradni list RS št. 16/1999. Pridobljeno 22.11.2016 s spletne strani: <http://www.uradni-list.si/1/content?id=18409>.
4. ECDC. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Surveillance report 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2015. Pridobljeno 22.11.2016 s spletne strani: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/aids/surveillance-reports/pages/surveillance-reports.aspx>.
5. Kustec T, Kastelic Z, Kosmač S, Klavs I. Okužba s HIV v Sloveniji: letno poročilo 2016. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2016
6. Heaton RK, Franklin Jr D, Deutsch R, Letendre S, Ellis RJ, Casaletto K et al.: Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Study; *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60(3): 473–80.
7. Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010 Sep;5(3):294-309. doi: 10.1007/s11481-010-9205-z. Epub 2010 Apr 16.
8. Arseniou S, MD, Arvaniti A, Samakouri M: HIV infection and depression, *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014; 68: 96–109
9. Mayer K.H.: Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56(7): 1004–17
10. Pence B, Gaynes B N, Williams Q, Modi R, Adams J et al.: HIV medication adherence and health outcomes: Rationale and design of the SLAM DUNC Study. *Contemporary Clinical Trials* 2012; 33: 828–838
11. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. Depression in HIV infected patients: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17(1):530.
12. Safren SA, Bedoya CA, O’Cleirigh C, et al. Cognitive behavioural therapy for adherence and depression in patients with HIV: a three-arm randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2016; 3(1):e529-e538.
13. Zajc P. Soočanje z diagnozo resne telesne bolezni. V: Abstracts : Addressing mental health needs in the Alps - Adria - Danube region: stigma, community based care, stress and suicidality, WPA Regional Congress, April 9-12, 2014, Ljubljana, str. 17.

Ocena preizkusa risanja ure pri bolnikih s starostno depresijo

Clock-drawing test in patients with late onset depression

Marko Pišljar

Korespondenca:

dr. Marko Pišljar, dr.med., spec.psih.

Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, Idrija

marko.pisljar@pb-idrija.si

IZVLEČEK

Uvod

Pri pacientih s pozno potekajočo depresijo ugotovljamo večji delež motenj na nevropsiholoških preiskavih, posebej pri izvršilnih sposobnostih, hitrosti procesiranja informacij, vidno-prostorskih sposobnostih in spominu. Dosedanje študije motenj spoznavnih sposobnosti pri bolnikih s starostno depresijo posebej poudarjajo motnje izvršilnih sposobnosti, med drugim lahko napovedujejo pogostejše ponovitve bolezni in slabši učinek zdravljenja.

Metode

Namen preliminarne raziskave je bilo oceniti rezultate Preizkusa risanja ure (PRU) pri bolnikih s starostno depresijo po dosegu remisije. V raziskavi smo PRU ocenjevali s pomočjo sistema vrednotenja po Shulmanu. Rezultate testiranja PRU smo tudi kvalitativno ocenili in primerjali z vrednostmi kontrolne skupine zdravih starostnikov.

Rezultati

Bolniki s starostno depresijo so na PRU tudi v remisiji dosegali statistično značilno slabše rezultate kot kontrolna skupina zdravih starostnikov ($t = -2.72$, $p = 0.011$). Bolniki s starostno depresijo so v večjem deležu imeli zmerne ali hude napake v vidno-prostorski organizaciji.

Zaključek

PRU velja za dober test izvršilnih sposobnosti, zaradi enostavnosti in hitre izvedbe je primeren v ambulantnem delu. PRU nam bi lahko služil kot presejalni test za zgodnejše odkrivanje motenj izvršilnih sposobnosti pacientov s starostno depresijo.

Ključne besede: starostna depresija, izvršilne sposobnosti, preizkus risanja ure

ABSTRACT

Introduction

Patients with late onset depression show a higher share of disturbances in neuropsychological tests, especially in the areas of executive functioning, speed of information processing, visuospatial processing and memory. All studies regarding disturbances of cognitive functions in patients with late onset depression have so far stressed disturbances of executive functions, and among others predicted more frequent relapses of the disease and lower treatment effects.

Methods

The purpose of the preliminary research was to assess the results of the Clock-drawing test (CDT) in patients with late onset depression after they had reached remission. Clock drawings were evaluated using the Shulman scale. Results of testing were qualitatively assessed and compared with the normative values.

Results

The results of the Clock-drawing test in patients with late onset depression in remission were statistically significantly lower than those of the control group which included healthy elderly ($t = -2.72$, $p = 0.011$). There was also a higher share of moderate and severe flaws in the visuospatial organisation in patients with late onset depression.

Conclusion

Clock-drawing test is considered a good one when testing executive functions and because of its simplicity also suitable to use in the doctor's surgery. CDT could have an important role in initial screening for executive dysfunction in patients with late onset depression.

Key words: late onset depression, executive function, clock-drawing test

Uvod

Depresija je najpogostejša duševna motnja v starostnem obdobju. Pri treh četrtinah bolnikov z veliko depresijo v starostnem obdobju se pojavi depresija prvič. V tej skupini bolnikov je večje tveganje za razvoj demence, dokazan je večji delež motenj na nevropsiholoških preskusih (1, 2), pogostejše so nevrosenzorne okvare sluha, imajo večje možganske prekate ter več hiperintenzivnih sprememb v beli možganovini (3).

V primerjavi s skupino starejših zdravih oseb so nezdravljeni bolniki s starostno depresijo v več kot polovici primerov izražali klinične in statistično značilne okvare spoznavnih sposobnosti. Najpogostejše so bile motnje v hitrosti procesiranja informacij, vidno-prostorskih sposobnosti, spomina in izvršilnih sposobnosti (4). Po antidepresivnem zdravljenju se lahko spoznavne sposobnosti opazno izboljšajo, motnje pa ostanejo tudi po učinkovitem zdravljenju depresije (5). Dosedanje študije motenj spoznavnih sposobnosti pri bolnikih s starostno depresijo posebej poudarjajo motnje izvršilnih sposobnosti (6, 7), med drugim lahko napovedujejo pogostejše ponovitve bolezni in slabši učinek zdravljenja (8, 9). Tesno povezanost med depresijo v starostnem obdobju in možganskožilnimi boleznimi nakazujejo številne raziskave in podatki (10). Pomembna je povezanost med pojavnostjo depresije ter subtilnimi hiperintenzivnimi spremembami (11), ki so najbolj vidne z magnetnoresonančnim slikanjem, in sicer v čelnem režnju ter v bazalnih jedrih. Uspeh zdravljenja pri bolnikih z depresijo in dokazanimi hiperintenzivnostmi na MRI je slabši (12). Študije poudarjajo, da je najboljši napovedovalec depresivne simptomatike prisotnost hiperintenzivnih sprememb v predelu globoke bele substance čelno levostransko ter v predelu levega putamna.

Tako klinične kot strukturne in funkcijske preiskave starostne depresije razkrivajo okvare na področju povezav med čelnim režnjem, striatumom in talamusom (13, 14). Z uporabo fMRI so raziskovalci odkrili zmanjšano aktivnost predčelne skorje, vključno z dorzolateralno predčelno skorjo, ter povečano aktivnost striatuma (15). Na podlagi omenjenih raziskav je bil opisan sindrom, ki vključuje depresijo in motnje izvršilnih sposobnosti (angl. depression- executive dysfunction syndrome; DED syndrome). Pri bolnikih s sindromom DED so opisali zmanjšano tekočnost govora, psihomotorno upočasnjenost, moteno vidno prepoznavanje, zmanjšanje aktivnosti in zanimanja ter slabo razumevanje bolezni.

Spremembe spoznavnih sposobnosti je med depresivno epizodo težje opredeliti, saj se obe motnji prekrivata. Zato je smiselna ocena spoznavnih sposobnosti v remisiji bolezni po zdravljenju. Pri starostni depresiji so zlasti prizadete izvršilne sposobnosti ter hitrost procesiranja informacij, in prav na te se je pri bolnikih potrebno posebej osredotočiti.

Namen naše preliminarnе raziskave je bilo oceniti rezultate PRU pri bolnikih s starostno depresijo po dosegu remisije. PRU velja za dober test izvršilnih funkcij in ustrezno dopolnjuje nekatere druge teste v zgodnjem odkrivanju demenc (npr. KPSS), ki te funkcije slabše odlikavajo (16). Uspešna izvršitev PRU zahteva vrsto spoznavnih sposobnosti: razumevanje slišane navodila, poznavanje števil, ohranjeno spominsko predstavljanje vidno- prostorskih lastnosti ure, zmožnost priklica iz spomina, izvršilne sposobnosti, ohranjene vidno- prostorske zmožnosti, abstraktno mišljenje in sposobnost zaviranja (npr. težnje po postavitvi minutnega kazalca na 10) (16). PRU so za oceno vidno- prostorskih sposobnosti uporabili v študiji spoznavnih motenj pri starostni depresiji (4) in alzheimerjevi demenci (17).

Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili štiriintrideset bolnikov (20 žensk in 14 moških) z diagnozo depresivna motnja po klasifikaciji MKB 10, v času ko so dosegli remisijo. Rezultate smo primerjali z normativnimi vrednostmi kontrolne skupine zdravih oseb, starih med 60 in 80 let (16). Skladno z literaturo smo depresijo s poznim začetkom (angl. late onset depression) opredelili kot depresijo z začetkom po 60. letu starosti (18). Remisijo smo opredelili kot stanje, ko preiskovanci niso več dosegali meril za depresijo in so imeli na HDRS manj kot 7 točk vsaj štiri zaporedne tedne. V raziskavo smo vključili samo paciente, ki so na KPSS imeli več kot 27 točk ter niso dosegali kliničnih meril za demenco.

Izključitvena merila: anamneza druge psihiatrične motnje; huda in akutna telesna bolezen ali nepsihotropna zdravila, ki bi lahko vplivala na spoznavne sposobnosti; bolezen osrednjega živčnega sistema; zdravila, ki bi lahko povzročala depresijo.

Vsem preiskovancem smo natančno pojasnili potek raziskave in jih seznanili z možnim tveganjem. Podpisali so izjavo o sodelovanju in obveščeni pristanelek. Pred raziskavo smo pridobili soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Potek raziskave

Bolnike smo povabili k sodelovanju v ambulantah in na geriatričnem oddelku Psihiatrične bolnišnice Idrija. Pri diagnosticiranju depresivne motnje smo upoštevali diagnostična merila MKB 10 ter uporabili strukturiran intervju »Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry« (SCAN) (19). Stopnjo depresivnosti smo dodatno ocenili z 21-stopenjsko Hamiltonovo lestvico depresivnosti (20, 21). Bolniki so bili vključeni v antidepresivno zdravljenje v skladu z doktrino. Štiri tedne po dosegu remisije so bili opravljeni ponovni klinični pregled, Hamiltonova lestvica depresivnosti, KPSS (22) in PRU.

Preizkus risanja ure

Izvedba testa je hitra in enostavna: pacientu damo navodilo, naj na list nariše uro s številčnico, kazalca pa naj nastavi na deset čez enajst. Uveljavljenih

postopkov vrednotenja je več, mi smo uporabili vrednotenje po Shulmanu in sodelavcih (23). S petimi točkami označujemo popolnoma pravilno narisano uro, z nič točkami pa nezmožnost narisati kakršen koli približek ure. S štirimi točkami opredeljujemo manjše vidno-prostorske napake (slabše razporeditve številčk na številčnici, risanje številčk zunaj kroga in risanje radialnih črt za pomoč pri orientaciji na številčnici). S tremi točkami je ocenjena nepravilna postavitev kazalcev ob dobrih vidno-prostorskih sposobnostih ali manjših vidno-prostorskih napakah. Zmerne vidno-prostorske napake (dezorganizacija) ocenimo z dvema točkama (perseveracije, rotacije številčnice, nesposobnost natančnega izpisa številčk, izpuščanje številčk). Hude vidno-prostorske napake ocenimo z eno točko.

Rezultati kliničnih in nevropsiholoških testiranj so bili analizirani z ustreznimi statističnimi metodami.

Za primerjavo med skupinami smo uporabili neparametrične statistične teste. Pri obdelavi in statistični analizi podatkov je bil uporabljen računalniški paket SPSS, verzija 19.

Rezultati

Rezultate PRU smo primerjali z vrednostmi testa kontrolnih zdravih oseb, starih med 60 in 80 let (16). Povprečna vrednost, dosežena na testu, je bila 3.14 (SD=1.66). Udeleženci so dosegali slabše rezultate kot kontrolna skupina; dokazali smo statistično značilno razliko med vzorcema ($t = -2.72$, $p = 0.011$).

Pri testnih rezultatih preiskovancev smo prešteli vse napake in jih uvrstili glede na Shulmanovo klasifikacijo (23). Če se je v enem testu pojavilo več različnih napak, smo šteli vse.

Tabela 1 prikazuje vrsto ter pogostost napak pri PRU pri bolnikih s starostno depresijo.

Ocena	Vrsta napake	N	Opisi	Frekvenca
5	Popolna slika	9	Brez napake v nalogi	9
4	Manjše vidno- prostorske napake	5	Blaga napaka v postavitvi časa	1
			Ure, narisane izven kroga	0
			Obračanje papirja med risanjem tako, da so določen številke obrnjene na glavo	2
			Za orientacijo razporeditve nariše pomožne črte	2
3	Nepravilno narisane čas 10 minut čez 11, pri popolni vidno- prostorski organizaciji ali le manjšem odstopanju	3	Minutni kazalec kaže na 10	1
			Napiše »10 čez 11«	0
			Ne zna označiti časa	2
2	Zmerna vidno- prostorska dezorganizacija, tako da ni možno prepoznati 10 minut čez 11	4	Zmerno slaba prostorska razporeditev	2
			Izpuščanje številčk	0
			Perseveracije – ponovi krog, nadaljuje po 12 z 13, 14, 15 ...	1
			Rotacija levo–desno: številke so v nasprotni smeri urnega kazalca	1
			Disgrafija (nezmožnost pravilno narisati številke)	0
1	Huda vidno- prostorska dezorganizacija, tako kot je opisana pri oceni 2	7	Zelo slaba vidno-prostorska organizacija	7
			Izpuščanje številčk	4
			Perseveracije	3
			Rotacija levo–desno	1
			Disgrafija	0
0	Ni razviden prikaz ure	2	Sploh ne poskuša narisati	2
			Risba sploh ne spominja na uro	0
			Napiše besedo ali ime	0

Tabela 1: Vrsta ter pogostost napak pri preizkusu risanja ure pri bolnikih s starostno depresijo v remisiji (vrednotenje po Shulmanu)

Razprava

Večina študij spoznavnih sposobnosti pri bolnikih s starostno depresijo poudarja zmanjšanje izvršilnih sposobnosti, spomina in psihomotorno upočasnjenost, nekatere študije navajajo tudi slabše vidno-prostorske sposobnosti (1, 4). Dosedanje študije motenj spoznavnih sposobnosti pri bolnikih s starostno depresijo posebej poudarjajo motnje izvršilnih sposobnosti.

Namen preliminarnе raziskave je bil oceniti rezultate PRU pri bolnikih s starostno depresijo po dosegu remisije. V raziskavi smo PRU ocenjevali s pomočjo sistema vrednotenja, ki so ga leta 1993 uvedli Shulman in sodelavci (23). Bolniki s starostno depresijo so tudi v remisiji dosegali statistično značilno slabše rezultate kot kontrolna skupina zdravih starostnikov.

Rezultate testiranja PRU smo kvalitativno ocenili in primerjali z normativnimi vrednostmi za osebe, stare med 60 in 80 let (16). V kontrolni skupini je število doseženih točk pri PRU padalo s starostjo, najizraziteje po 65. letu starosti. V skupini zdravih starostnikov so bile najpogostejše napake, povezane z nastavitvijo kazalcev na uri, redkejše so bile perseveracije ali težave pri prostorskem razporejanju števil na številčnici (16).

Bolniki s starostno depresijo so v nasprotju s kontrolno skupino zdravih starostnikov tudi v remisiji pogosteje imeli zmerne ali hude napake v vidno-prostorski organizaciji. Trideset odstotkov bolnikov z depresijo pri PRU ni imelo napak. Sedemindvajset odstotkov preiskovancev je imelo manjše vidno-prostorske napake ali napake v zvezi s postavitvijo kazalcev. Trinajst odstotkov je imelo zmerne in 23 odstotkov hude napake v vidno-prostorski organizaciji.

Manjše vidno-prostorske napake ali na primer postavitev kazalcev »deset minut čez deset« bi lahko pripisali nepozornosti pri sledenju navodilu ali površnosti pri risanju.

Nekatere napake so konceptualne. Tipičen primer teh je napaka »deset minut do enajstih«, ki zbujata sum na motnjo delovanja čelnih režnjev. Oseba s prizadetostjo čelnega režnja ne more zavirati senzoričnega dražljaja (beseda »deset« v navodilu) in postavi kazalec na »10«. Na prizadetost čelnega režnja kažejo tudi perseveracije (nadaljevanje z risanjem števil prek »12«) (16, 23).

Težave pri prostorskem razporejanju števil na številčnici so se največkrat kazale kot prenatrpana številčnica z razredčinami na drugi strani, pri čemer so bile številke še vedno v pravilnem zaporedju. V to skupino sodi tudi risanje številčnice izven kroga.

Takšne vrste napak lahko povežemo s slabšo sposobnostjo načrtovanja in slabšanjem vidno-prostorskih sposobnosti. Kažejo na okvaro temenskega režnja, navadno desnega (24).

Spoznavne sposobnosti se pri mlajših osebah z depresijo zmanjšujejo vzporedno z zdravo starostno skupino, po 65. letu starosti pa je zmanjšanje sposobnosti pri depresivnih bistveno izrazitejše kot pri kontrolni skupini (25). Tudi v kontrolni skupini zdravih starostnikov je rezultat pri PRU najbolj padel pri starejših od 65 let, kar pa je težko razložiti le s slabšanjem spoznavnih sposobnosti zaradi staranja. Upoštevati moramo, da je 65 let mejna starost, po kateri naraste pogostnost nekaterih bolezni, ki lahko vplivajo na spoznavne sposobnosti, na primer arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in druga degenerativna obolenja.

PRU velja za dober test izvršilnih sposobnosti, posebej se je uveljavil kot presejalni test v zgodnji diagnostiki demenc (16). Zgodnejše prepoznavanje motenj izvršilnih sposobnosti je pri pacientih s starostno depresijo še pomembnejše, saj nam je lahko v pomoč pri klinični oceni ter napovedi rehabilitacije pacientov s starostno depresijo. Izsledki raziskav namreč posebej poudarjajo napovedno vlogo slabših izvršilnih sposobnostih, predvsem slabši odziv na antidepresivno zdravljenje ter kronični potek depresije. PRU je lahko dober presejalni test izvršilnih sposobnosti pri starostni depresiji, predvsem je zaradi enostavnosti in hitre izvedbe primeren v ambulantnem delu.

Pomanjkljivosti raziskave

Zavedamo se, da ima raziskava nekaj pomanjklivosti. Uporabljene metode bi bilo utemeljeno preveriti na večji populaciji bolnikov s starostno depresijo, v akutni fazi bolezni ter fazi remisije. Študijo bi bilo smiselno podpreti s širšim naborom nevropsiholoških testov.

Zahvala

Za pomoč pri izvedbi raziskave se zahvaljujemo osebju geriatričnega oddelka Psihiatrične bolnišnice Idrija ter Branki Režun, spec. klin. psihologije.

Literatura

1. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology* 2012; 98: 99–143.
2. Alexopoulos GS. Role of executive function in late-life depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 18–23.
3. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begeley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Meltzer CC, Pollock BG, Reynolds CF, Becker JT. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 587–95.
4. Nebes RD, Pollock BG, Houck PR, Butters MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Reynolds CF. Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomised, double blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 99–108.
5. Gualtieri CT, Johnson LG, Benedict KB. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *J Neuropsychiatry and Clin Neurosc* 2006;18: 217–25.
6. Hammar Å, Sørensen L, Årdal G, Oedegaard KJ, Kroken R, Roness A, Lund A. Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: A test-retest study using the Stroop-paradigm. *Scand J Psychol* 2009; 51: 304–8.
7. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 713–8.
8. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, Sirey JA, Hull J. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 285–90.
9. Sneed JR, Culang ME, Keilp JG, Rutherford BR, Devanand DP, Rosse SP. Antidepressant medications and executive dysfunction: A deleterious interaction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 128–135.
10. Salloway S, Correia S, Boyle P, Malloy P, Schneider L, Lavretsky H, Sackeim HA, Roose S, Krishnan KRR. MRI subcortical hyperintensities in old and very old depressed outpatients: the important role of age in late-life depression. *J Neurol Sci* 2002; 203/204: 227–33.
11. Chen CS, Tsai JC, Tsang HY, Kuo YT, Lin HF, Chiang IC, Devanand DP. Homocysteine levels, MTHFR C677T genotype, and MRI hyperintensities in late-onset major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 869–75.
12. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS. Is subcortical disease associated with poor response to antidepressant treatment? Neurological, neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychol Med* 1998; 28: 1015–26.
13. Alexopoulos GS. The depression-executive dysfunction syndrome of late life: A target for D3 receptor agonists. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 1–8.
14. Beblo T, Wallesch CW, Herrman M. The crucial role of frontostriatal circuits for depressive disorders in postacute stage after stroke. *Neuropsychology* 1999;12(4): 236–46.
15. Aizenstein HJ, Butters MA, Figurski JL, Stenger VA, Reynolds CF, Carter CS. Prefrontal and striatal activation during sequence learning in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 290–6.
16. Avberšek A, Blatnik O, Jensterle J, Mlakar J, Vodusek DB: Uspešnost preizkusa risanja ure pri nedementnih slovenskih starostnikih z različno izobrazbo. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 221–5.
17. Rouleau I, Salmon DP, Butters N, Kennedy C, McGuire K. Quantitative and Qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn* 1992;18: 70–87.
18. Driscoll HC, Basinski J, Mulsant BH, Butters MA, Dew MA, Houck PR, Mazumdar S, Miller MD, Pollock BG, Stack JA, Schlernitzauer MA, Reynolds CF 3rd. Late-onset major depression: clinical and treatment-response variability. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20 (7): 661–7.
19. Wing JK, Babor T, Brougha T, Burke J, Cooper JE, Giel R, Jablenski A, Regier D, Sartorius N. SCAN. Schedules for clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47 (6): 589–93.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56–62.
21. Mulsant BH, Sweet RA., Rifai AH, Pasternak RE, McEachran A, Zubenko GS. The use of the Hamilton rating scale for depression in elderly patients with cognitive impairment and physical illness. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994; 2: 220–9.

22. Folstein MF, Folstein SE, McGugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of the patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189–98.
 23. Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8: 487–96.
 24. Davis PJ, Davis FB. Endocrine Disorders. In: Duthie EH, Katz PR, editors. *Practice of Geriatrics*, 3rd ed. London: W. B. Saunders Company; 1998. p. 363–78.
 25. Gualtieri CT, Johnson LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2008; 32: 962–67.
-

Delazmožnost v kriznem stanju

Brigita Novak Šarotar

Korespondenca:

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

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Enota za krizne intervencije

Medicinska fakulteta v Ljubljani

brigita.novak@psih-klinika.si

Izvleček

Krize so sestavni in običajni del našega življenja. Zato jih tudi ne uvrščamo med bolezenska stanja sama po sebi. O motnji v bolezenskem smislu lahko govorimo šele tedaj, ko se pojavijo tako velike duševne in telesne spremembe, da je ogrožena integriteta osebnosti. Poznamo različne klinične manifestacije kriznih stanj z raznolikimi simptomi, ki lahko na človeka vplivajo le blago ali pa popolnoma porušijo vsakdanje funkcioniranje. Simptomi kriznega stanja so večinoma prisotni nekaj dni do nekaj tednov, zato vplivajo le na začasno delazmožnost bolnika, daljša odsotnost z dela zaradi bolezni je odsvetovana.

Ključne besede: delazmožnost, krizno stanje, bolniška odsotnost z dela

Abstract

Crises are part of our normal everyday life and are therefore not regarded as illness per se. Only when great mental and somatic changes occur and the personality integrity is threatened, the mental illness is diagnosed. Different clinical manifestations of crises are known, the symptoms that overlie precipitating crisis events are usually diverse, from mild symptoms to most debilitating kind that affect persons everyday functioning. In most cases, symptoms last from few days to few weeks. Work ability in crisis situation is therefore assessed for short-term; sick leave should be prescribed only for the period of acute symptom manifestation and not for the prolonged time as crisis is usually self-limited.

Keywords: workability, crisis, sick-leave

Delazmožnost

Delazmožnost je opredeljena kot zmožnost človeka, da svoj delovni potencial uporabi za pridobivanje. Na uspeh pri delu in na delavčevo zmožnost za delo vplivajo **telesne lastnosti delavca**: njegova telesna zmogljivost, duševne lastnosti, stališča in svetovni nazor ter zrelost osebnosti; **delovno mesto**: telesne in dinamične obremenitve, ponavljajoči se hitri gibi, duševne obremenitve, intelektualne obremenitve, psihosenzorne in psihomotorne obremenitve, obremenitve okolja pri delu, delovne razmere – tehnične, psihosocialne in družbenoekonomske razmere; **širše okolje**: fizikalni, kemični in biološki dejavniki širšega okolja, psihosocialne in družbenoekonomske razmere (odnosi); **varstvo pri delu**: tehnično, psihosocialno, družbenopravno in aktivno zdravstveno varstvo; **raven socialne varnosti**: zakonodaja s področja zdravstvenega, invalidsko-pokojninskega in socialnega varstva; **skladna in usmerjena dejavnost** vseh segmentov družbe na vseh ravneh, predvsem zdravstvene službe (1). Da delavec svoje delo lahko opravi, mora imeti navade, veščine, znanje (to, kar zna); duševne in telesne sposobnosti (to, kar zmore); ter motivacijo, interes, nagnjenost (to, kar hoče) (2).

Delazmožnost se ocenjuje a) pri poklicni orientaciji (kjer morajo ustrezati le bistvene zahteve); b) pri poklicni usmeritvi (kjer morajo biti prisotne konkretne sposobnosti); c) pri predhodnem zdravniškem pregledu (preventivni pregledi); d) pri obdobjem (usmerjenem) zdravniškem pregledu (preventivni pregledi); e) na invalidski komisiji in **f) pri začasnih nezmožnostih za opravljanje dela** (1).

O začasnih nezmožnostih za delo govorimo, če je delavec začasno nezmožen za delo in izvira začasen izostanek z dela iz bolezni, nezgod pri delu ali izven dela, nege ali spremstva bolnega družinskega člana oziroma iz potreb izolacije. Ocenjuje se trenutno zdravstveno stanje delavca, ki je prizadeto zaradi bolezni ali poškodbe, oziroma sposobnost delavca, da pri določenem zdravstvenem stanju opravlja svoje delo v tem trenutku. Pri oceni začasnih nezmožnosti za delo je potrebno ugotoviti, ali trenutno zdravstveno stanje bolnika res zahteva bolniški stalež glede na delo, ki ga opravlja; kakšna bi bila optimalna dolžina staleža – zopet glede na delo, delovno okolje, v katerem je delavec zaposlen; ter ali je in kdaj v fazi okrevanja možna vrnitev delavca na delo, ki ga je opravljal pred boleznijo (ali bo potrebna ocena delazmožnosti ali celo ocena preostale delazmožnosti na invalidski komisiji) (3).

Duševne motnje lahko vplivajo na bolnikovo

delazmožnost in povzročajo zmanjšanje delazmožnosti ali popolno nezmožnost za delo, ta vpliv je lahko začasen ali trajen.

Psihiater ima pomembno vlogo predvsem pri oceni začasnih nezmožnosti za opravljanje dela, s čimer se srečuje pri svojem vsakdanjem kliničnem delu, ter pri delu v invalidski komisiji, ko se ocenjuje trajna nezmožnost za opravljanje določenega dela šele takrat, ko so zaključeni postopki diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije (4).

Klinične manifestacije kriznega stanja

Kriza predstavlja porušenje emocionalnega ravnotežja, ki ga povzroči izguba ali pa le grožnja pred tem. Izguba ali grožnja sta lahko dejanski, lahko pa sta takšni, da zadevata le posameznikovo notranje življenje, njegove cilje, ambicije ali pa le predstave o vsem tem. Človek se znajde v kriznem stanju tedaj, ko zaznava neki dogodek ali situacijo kot neznosno do mere, ki presega njegove zmožnosti obvladovanja. Za nastanek kriznega stanja je torej poleg dogodka samega pomembna še človekova sposobnost prilagajanja in obvladovanja različnih situacij (5). Krize so sestavni in običajni del našega življenja. Zato jih tudi ne uvrščamo med bolezenska stanja sama po sebi. O motnji v bolezenskem smislu lahko govorimo šele tedaj, ko se pojavijo tako velike duševne in telesne spremembe, da je ogrožena integriteta osebnosti.

Kadar se krizna situacija ne razreši, se lahko klinično manifestira z različnimi simptomi in znaki ali v obliki duševne motnje (6). Pogosta je anksioznost z vsemi psihološkimi in fiziološkimi značilnostmi (nemir, mišična napetost, nespečnost, hiperaktivnost, utrujenost, zmanjšanje apetita itd.). Pozornost se usmeri na en sam, pogosto irelevanten vidik doživetja, kot so npr. različne telesne senzacije, ali pa posameznik brez pravega učinka ruminira o možnih vzrokih in rešitvah problema. Prisoten je regres: z anksioznostjo in s številnimi nepredelanimi dražljaji preplavljeni ego regredira na zgodnejše, infantilno vedenje, ki ni več v skladu z realnostjo. Lahko se spremeni časovna perspektiva, pogosto so v doživljanju pomešani sedanjí, pretekli in celo prihodnji dogodki. Vsi impulzi in vse potrebe postanejo enako pomembne, oseba ne zmore več razvrščanja, vrednotenja in odlaganja zadovoljitve teh potreb, pač pa pričakuje takojšnjo zadovoljitev; princip ugodja naraste na škodo realitetnega principa. Prisotna je naraščajoča osamljenost in odtujevanje od pomembnih oseb iz okolja. Poveča se sugestibilnost, posameznik izgublja samozaupanje in neodvisnost, vedenje postaja vedno bolj

odvisniško. Lahko pride do preplavljenosti z informacijami, ko ima prizadeti navadno veliko informacij, kako bi rešil svoj problem, vendar so te običajno dezorganizirane, zanj nekoristne in neuporabne (5). Zaradi občutka naraščajoče osamljenosti in občutka nemoči se stopnjuje tudi nevarnost za samomor.

Ocena začasne nezmožnosti za opravljanje dela v kriznem stanju

Simptomi in znaki kriznega stanja se združujejo v klinične slike, ki jih Mednarodna klasifikacija bolezni (MKB) uvršča v poglavje Nevrotske, stresne in somatoformne motnje. Med stresne motnje štejemo: akutno stresno reakcijo, posttravmatsko stresno motnjo ter prilagoditveno motnjo (7).

Akutna stresna motnja je neposredno vezana na izjemno hudo telesno ali duševno stresno dogajanje. Lahko gre za resno grožnjo človekovemu življenju, npr. smrt bližnjega človeka, posilstvo, napad, naravno katastrofo. Lahko se nenadoma spremeni življenjsko okolje, v katerem človek živi. Motnja nastopi že med samim stresnim dogodkom ali takoj zatem. Pogosto je prisoten občutek otopelosti, čustvene neodzivnosti ter nezaznavanje okolice. Lahko so prisotni tudi drugi disociacijski simptomi ob že opisanih simptomih čustvene labilnosti, nemira in vegetativnih znakov, kar lahko znatno poslabša človekovo socialno in delovno funkcioniranje. Ker se motnja izraža le kratek čas, nekaj dni, je morebitna začasna nezmožnost za delo omejena le na čas kratkotrajne prisotnosti simptomov in torej ni podana indikacija za daljši bolniški stalež ali za oceno trajne nezmožnosti za delo.

Posttravmatska stresna motnja nastane kot zakašnel ali podaljšan odziv na izjemno hude stresne dogodke, ki so lahko zelo pogosti, različni in univerzalni, npr. posilstvo, roparski napad, vojne travme, ugrabitve, vojna ujetništva, mučenje, prometne nesreče, neozdravljive bolezni. Določene osebnostne poteze, nevrotično vedenje lahko znižujejo prag za razvoj te stresne motnje ali pa so simptomi zaradi njih hujši. Znaki motnje se pokažejo v prvih treh mesecih po travmi, lahko pa zakasni za več mesecev ali celo let. Pogosto se motnja začne kot akutna stresna motnja ter se nato nadaljuje v obliki posttravmatske stresne motnje. Travmatski dogodek se neprestano podoživlja v obliki podob, misli in zaznav. Pogoste so moraste sanje o stresnem dogodku, prisotna je huda duševna stiska, izogibanje dražljajem, ki so povezani s stresnim dogodkom. Pomembno je zmanjšano zanimanje za dejavnosti, prisoten je občutek odtujenosti,

omejeno je čustvovanje. Pogosto so prisotne motnje spanja, razdražljivost, izbruhi jeze, težave s koncentracijo. Motnja traja vsaj 1 mesec in povzroča hudo duševno stisko in slabo vpliva na kakovost človekovega življenja, tudi na njegovo delazmožnost. Motnja poteka nihaje od stanj, ko je bolnik skoraj brez simptomov, do stanj, ko so simptomi prisotni vsak dan. Kliničnemu stanju sledi tudi ustrezna ocena začasne nezmožnosti za delo. Motnja lahko preide tudi v kronično obliko, ob vztrajanju simptomov in slabem funkcioniranju je zato pogosto potrebna ocena preostale delazmožnosti na invalidski komisiji.

Prilagoditvena motnja se kaže kot čustvena motnja, ki pomembno vpliva na človekovo socialno funkcioniranje in je povezana s spremembami v življenju, na katere se je človek prisiljen prilagoditi. Te spremembe so lahko npr. selitev v drugo okolje, spremembe ali izguba službe, sprememba človekove socialne mreže, izguba pomembne osebe, spoznanje o resni telesni bolezni. Osebnostna opremljenost za spopadanje z vsakdanjimi obremenitvami ima še posebej pomembno vlogo pri nastanku prilagoditvene motnje. Znaki prilagoditvenih motenj so številni: depresivno razpoloženje, zaskrbljenost, tesnoba, občutek, da človek ne zmore več sam razreševati vsakdanjih težav, moteno je vnaprejšnje načrtovanje. Znaki se pokažejo prej kot v 1 mesecu po stresnem dogodku in običajno ne trajajo dlje kot 6 mesecev. Bolniška odsotnost z delovnega mesta se priporoča le za obdobje z intenzivnimi simptomi, ne pa za daljši čas.

Zaradi izpostavljenosti ekstremnemu travmatskemu stresorju se lahko razvije **osebnostna motnja** oz. **trajna osebnostna spremenjenost** pri ljudeh, ki pred to izjemno hudo izkušnjo (na primer izkušnja koncentracijskega taborišča, mučenja, življenjske ogroženosti zaradi terorizma) niso imeli nobene osebnostne motenosti. Prisotna je večja ranljivost na različnih ravneh funkcioniranja, zato je pogosto potrebna ocena preostale delazmožnosti na invalidski komisiji.

Zaključek

Pri oceni delovne zmožnosti bolnika v kriznem stanju je torej potrebno upoštevati klinično sliko, odziv na zdravljenje, bolnikovo starost, premorbidno osebnost, socialne dejavnike (družina, delovno mesto) in telesno stanje bolnika. Bolniški dopust je priporočen pri vseh stanjih dekompenzacije, ki jih spremljajo nespečnost, razdražljivost, motnje vegetativnega sistema in globlje spremembe razpoloženja. Takrat je kratkotrajni, 1- do 2-tedenski, bolniški dopust umesten ob

ustreznem zdravljenju (8). Ob tem je potrebno upoštevati tudi posameznikove obrambne mehanizme soočanja in obvladovanja kriznih stanj, saj lahko pri nekaterih vidimo povečano delovno aktivnost in beg v delo zaradi izogibanja soočanju z izgubo, spet pri drugih pa umik pred delom, ki se navadno kaže v zmanjšanem učinku dela, večanju bolniškega dopusta in iskanju pravic iz zdravstvenega in/ali invalidsko-pokojninskega zavarovanja (3, 5).

Literatura

1. Bilban M. Medicina dela, ZVD zavod za varstvo pri delu, Ljubljana 1998.
2. Bilban M. Ergonomija v medicini dela. Ljubljana: Zavod za varstvo pri delu, 1999.
3. Bilban M. Ocenjevanje delazmožnosti v poklicni rehabilitaciji. Delo in varnost, 2013; 58: 38–54.
4. Žvan, V. Psihiatrični bolnik in njegova delazmožnost. Tomori, M., Ziherl, S. Psihatrija. Litterapicta, MF UL Ljubljana, 1999: 483–5.
5. Kocmur M. Krizna stanja. In: Brinšek B, Stamos V eds. Urgentna stanja v psihatriji, 1998. Begunje, 1998: 89–100.
6. Sadock BJ, Sadock Alcott V. Kaplan and Saddock's synopsis of psychiatry 10th ed. Wolters Kluwer. Lipincott Williams&Wilkins, 2007.
7. Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. revizija; Klasifikacija mentalnih in vedenjskih motenj. Publ.: WHO, Ženeva 1992.
8. Kocmur M, Bilban M. Delazmožnost ob čustvenih motnjah. V: Lovrenov Ž (ur.). Zbornik predavanj. Ljubljana: Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije, 2013, str . 70–72.

Težki problemi, 2. del: Kaj bi raziskovalka Marija zares videla?

Špela Brecelj

Korespondenca:
Špela Brecelj, dr.med.
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana
brecelj.spela@gmail.com

1. Miselni eksperiment z raziskovalko Marijo

Trilogijo o težkih problemih telesa in duše¹ v drugem delu nadaljujemo s slavnim miselnim eksperimentom, ki stavi na to, da v bralcu obstaja intuicija o nečem, česar fizikalizem v svojem popisu sveta ne zaobjame – da torej fizikalistični materialistični monizem ni dokončen odgovor na vprašanje, kako svet deluje in iz česa je sestavljen.

T.i. argument iz znanja je zgodba o raziskovalki Mariji, ki vse življenje živi v črno-belem laboratoriju, kjer proučuje fizikalno-fiziološke lastnosti barvnega vida. Marija v vsem svojem življenju ni videla ničesar drugega kot črno, belo in odtenke sive barve. Iz svojih črno-belih knjig, črno-belega računalniškega zaslona in črno-belega mikroskopa se je naučila vsega, kar človeštvo ve o svetlobi, njenih elektromagnetnih lastnostih, valovnih dolžinah, o rodopsinu, ionih, akcijskih potencialih v paličnicah in čepnicah, o mrežnici, vidnem živcu, vidni skorji ter o človeškem vedenju v zvezi z barvnim vidom. Raziskovalka Marija torej ve vse, kar je mogoče o barvnem vidu vedeti. Nikdar pa ni na lastne oči videla barv.

Avtor tega miselnega eksperimenta, Frank Jackson (1), nato ponudi naslednji obrat: Marijo spustimo v svet barv. Prvikrat ima možnost videti rdeče jabolko. Jackson nas nato vpraša, ali menimo, da je v tem trenutku Marija pridobila kakšno novo znanje. Je zdaj, ko je prvič doživela rdečo barvo, čeprav o njej ve vse, Marija bogatejša za kako novo znanje? Če se strinjamo, da Marija ob prvem pogledu na kromatično barvo vendarle spozna nekaj novega, potem priznamo, da je fizikalizem nepopolna razlaga doživljanja barvnega vida. Če Marija namreč ve vse, kar je iz fizikalističnega zornega kota mogoče vedeti o barvnem vidu, pa kljub temu doživi neko novo izkušnjo, ko prvič izkusi barvo, potem fizikalizem nečesa vendarle ne uspe opisati – izmuzne se mu »kako je biti«.

Če zapišemo argument v standardni obliki, gre takole:

(1) V črno-beli sobi ima Marija popolno fizikalno znanje glede vseh dejstev, ki zadevajo barvni vid pri človeku.

(2) Kljub temu obstaja neke vrste znanje o barvnem vidu pri človeku, ki ga Marija pred vstopom v barvni svet nima.

Torej:

(3) Obstaja neke vrste znanje o barvnem vidu pri človeku, ki je nefizikalno.

Jacksonov miselni eksperiment je sprožil razprave v več smereh; glavno vprašanje, okrog katerega se vrti večina filozofskih razprav, je vprašanje, kako natanko razumeti fizikalna dejstva, ki jih Marija pozna v svojem črno-belem svetu, in kako razumeti novo pridobljeno znanje (so to nova dejstva?), ki ga po splošnem konsenzu pridobi, ko vstopi v barvni svet. Glavna fronta zagovornikov in nasprotnikov Jacksonovega argumenta iz znanja se bije ob pojmih »znanje«, »dejstva«, »informacije«. Kdor hoče pokazati, da argument (ne) drži, skuša to narediti prek preizpraševanja, ali iste besede, uporabljene v (1), (2) in (3), dejansko pomenijo isto.

Vprašanje, ki se nam zdi najzanimivejše, pa je, kaj bi Marija po vseživljenjskem bivanju v črno-belem svetu zares videla, ko bi na primer prvokrat uzrla rdeče jabolko. Miselni eksperimenti so priročni za ilustracijo pojmov in idej, ki jih je drugače težje ubesediti; po mnenju Thomasa Kuhna² so miselni eksperimenti tudi ključni v času krize in menjave znanstvene paradigme, saj so zmožni podatke predstaviti v novi luči in pognati v tek reformo konceptualnih okvirjev znanosti (2). A verjetno prav zato v času normalne znanosti (kar današnja nevroznanost je) tovrstni eksperimenti niso posebno prepričljivi oziroma povedni. Zgodba raziskovalke Marije nazorno in z enim zamahom razmeji fizikalna dejstva o stanju možganov od fenomenalne zavestne izkušnje, a vprašanje je – in to se nam zdi ključno vprašanje –, ali se tudi v resnici zgodi to, da ob prvem pogledu na rdeče jabolko v Marijin svet nenadoma priplava polno izoblikovana fenomenalna izkušnja rdečega. Ali ne bi bil podatek o tem, kaj bi Marija zares doživela ob prvem pogledu na rdečo, izjemno pomenljiv, ali ne bi povedal marsikaj zanimivega o naravi fenomenalne zavesti?

Ugovarjati, da ni nobene potrebe po tem, da bi se miselni eksperiment skladal z znanstvenim poznavanjem barvnega vida, saj je njegova poanta drugje, je preprosto in najbrž tudi legitimno. O relevantnosti ali irelevantnosti tega, kar ima znanost povedati o barvnem vidu, in verjetnosti Marijine zgodbe v literaturi ni mogoče najti posebno burne razprave.

² Thomas Samuel Kuhn (1922–1996) je bil ameriški fizik, med filozofi pa je zaslovel z razpravami s področja filozofije znanosti. V svojem delu *Struktura znanstvenih revolucij* (1962) je prek zgodovine in sociologije znanosti orisal svoje videnje znanstvenih procesov spoznavanja, ki je šlo v nos marsikateremu akademskemu kolegu predvsem zaradi namigovanja, da so tudi znanstvena dognanja omejena z lastno paradigmo.

¹ V predhodno objavljenem prvem delu trilogije o »The Hard Problem«, problemu duše in telesa, boste našli uvod v pričujoče razmišljanje, pa tudi kratke opise filozofov F. Jacksona, R. Descartesa in G. Berkeleyja.

Morda deloma tudi zato, ker znanost na specifično Marijino situacijo ne zna podati enoznačnega odgovora. V iskanju približka Marijine situacije v znanstveni literaturi se bomo oprli na poročili dveh primerov, ki vsak s svoje strani osvetlujeta (a vendar ne osvetlita popolnoma) odgovor na vprašanje, kaj bi raziskovalka Marija zares videla.

2. Primer profesorja Nordbyja

Naj bo prva izjemno zanimiva prvoosebna pripoved znanstvenika, raziskovalca vida, ki je sam popoln akromat (3). Knut Nordby, ta dejanski dvojniki raziskovalke Marije, zaprte v črno-belo sobo, je po rodu Norvežan, rojen leta 1942, ki se je zaradi malo verjetne kombinacije genov svojega očeta in matere rodil z okvaro oči, tako da je preobčutljiv na svetlobo, ima znižano vidno ostrino in svet vidi v črni, beli in odtenkih sive. Še manj verjetno je naključje, da sta se z isto okvaro rodila tudi njegova brat in sestra – njihova starša sta namreč v tem pogledu povsem zdrava, tipična akromatopsija z znižano vidno ostrino (hereditarna totalna akromatopsija) pa se deduje avtosomno recesivno.

Nordby pripoveduje, kako se je njegov črno-beli pogled na svet začel kazati že v zgodnjem otroštvu s tem, da je pri sončni svetlobi svoje barvne kocke pospravljaj v kupčke, tako da je rdeče dal k črnim, zelene k modrim, bele in rumene pa mu je uspelo ločiti. Njegove otroške risbe so kršile vse konvencije: nebo je barval svetlozeleno, rožnato ali rumeno, trato in krošnje dreves oranžno ali temnomodro, sonce pa je risal z belo ali svetlomodro. V prvem razredu osnovne šole (šola za slepe in slabovidne je bila precej oddaljena od doma, zato so se starši odločili svojega sina vsaj poskusno poslati v običajno šolo) je imel mali Nordby precej težav pri razumevanju, kaj učitelj misli s »samoglasniki, ki so napisani z rdečo« in »soglasniki, ki so napisani s črno«, dokler ni nekega jesenskega jutra ob umetni svetlobi luči sprevidel, da so nekatere črke pravzaprav temno sive, medtem ko so druge ostale črne. Ta izkušnja ga je naučila, da je barve mogoče ločiti glede na kvaliteto svetlobe in sočasen odtенок sive, tako da je v prihodnje ta iznajdljivi fantič s pravilno, vnaprej naučeno uporabo poimenovanj za barve marsikoga lahko prepričal, da z njegovim vidom ni nič narobe. Na pamet se je naučil običajne barve nekaterih vsakdanjih predmetov in vsako jutro si je pred odhodom v šolo s pomočjo staršev zapomnil, katere barve so njegova oblačila. Z izjemnim spominom in sklepanjem na najverjetnejšo barvo mu je celo uspelo prepričati neko

družinsko prijateljico, da pravzaprav povsem dobro vidi, le njegovi leni starši se premalo ukvarjajo z njim, tako da ga niso naučili poimenovati barv. Ker pa akromatičnost ni bila fantova edina težava – bil je tudi preobčutljiv na svetlobo in precej slaboviden – je nazadnje vendarle moral v šolo za slepe in slabovidne. Tam so učence učili brati izključno v braillovi pisavi. Mladi Nordby je opazil, da je mogoče brajlico brati tudi tako, da je pozoren na drobne sence, ki jih mečejo izbokline, kar mu je bilo lažje kot brati s prsti. Ko so ga ujeli pri tem goljufanju, so mu za kazen v prihodnje pri branju zavezali oči. Nazadnje je iz šole, ki je bila tudi internat, pobegnil. Pozneje se je odločil študirati psihologijo, ob tem pa poslušal tudi filozofijo znanosti, fiziologijo in muzikologijo. Po študiju se je usmeril v raziskovanje psihologije sensorike in percepcije, predvsem psihologije in fiziologije vida.

Kot pravi, je osebi z normalnim barvnim vidom razložiti, kako akromatik vidi svet, enako težko, kot je osebi s posluhom težko opisati, kako tone doživlja oseba brez sluha. Barvo, ki ji rečemo rdeča, vidi kot zelo temno sivo, enako rjavo in saturirano oranžno. Modra in zelena barva sta nekje v sredini sive skale; tisto, čemur pravimo rumena, pa je zanj svetlo siva. Rad hodi v galerije, kjer uživa v formi, kompoziciji in tehniki slik; likovna umetnost ga privlači, čeprav mu kolorit ni dostopen. Da bi se izognil stigmi in pokroviteljskemu odnosu ali da bi preprosto lažje komuniciral z drugimi, uporablja poimenovanja za barve, kadar koli le lahko. Tudi njegovi sogovorniki, ki vedo, da je barvno slep, uporabljajo imena za barve povsem običajno. Jacksonovo raziskovalko Marijo lahko prepoznamo v njegovih naslednjih besedah:

»Čeprav sem se z leti temeljito izobrazil na področju fizike barv in fiziologije receptorskega mehanizma za barvno svetlobo, mi nič od tega znanja ne more pomagati razumeti resnične narave barv. Umetnostna zgodovina me je naučila, da se nekaterim barvam tradicionalno pripisuje določene pomene in da so skozi zgodovino barve različno uporabljali, a nič od tega mi ne omogoči razumeti bistveni karakter, bistveno kvaliteto barv.« (3)

Nordby torej sam prepozna, da mu ob vsem znanju manjka razumevanje bistva barve, to je njihovih značajev oziroma kvalitet. Predstavljamo si lahko, da s tem misli prav na tisto fenomenalno izkušnjo barve, ki po mnenju zagovornikov Jacksonovega argumenta iz znanja manjka Mariji pred izpustom v svet barv.

Vendar kljub osupljivi podobnosti med Nordbyjem in Marijo med njima obstaja tudi (bolj ali manj ključna) razlika: Marija je na prvi pogled fizično-fiziološko

povsem sposobna izkusiti barve, medtem ko je Nordby s svojo okvarjeno mrežnico približno v enakem položaju kot ornitolog, ki si skuša predstavljati, kako je leteti z lastnimi krili. Res je, da mu »nekaj manjka«, nekaj, čemur bi filozofi rekli kvalija (angl. qualia), nekaj, čemur sam reče razumevanje prave narave barv – a to nekaj bi verjetno oftalmolog fizi-kalist poimenoval enostavno normalna funkcija svetlobnih receptorjev v mrežnici.

Da bi v resničnosti poustvarili miselni eksperiment raziskovalke Marije, bi potrebovali reverzibilnost črno-belega vida. Tisto, kar bi Nordbyju omogočilo vstop v barvni svet, bi bila povsem uspešna transplantacija mrežnice (ne povsem uspešno pilotno transplantacijo mrežnice iz matičnih celic so izvedli v ZDA šele spomladi 2015. Vendar bi to spet pomenilo, da se mora, v kolikor želi izkusiti fenomenalnost barvne izkušnje, sam fizično spremeniti. Ob tem seveda ne moremo trditi, da je fenomenalna izkušnja barve identična stanju posedovanja zdrave mrežnice – lahko pa trdimo, da je to vsaj predpogoj (kaj to pomeni za fizikalizem in v kakšnem smislu bi to lahko bil polno razvit argument za ali proti Jackso-novemu argumentu, prepuščamo drugim).

Kje torej iskati še boljši približek Marijine situacije v praksi? Iz etičnih razlogov je nedopustno neko reprezentativno število ljudi od rojstva dalje (še raje od spočetja dalje) prikrajšati za svet barv. In tudi če za trenutek utišamo vest, bo vsakdo, ki je kdaj skušal po rojstvu otroka v svojem stanovanju obložiti vse ostre robove in iz sveta robov in okroglin narediti svet samih okroglin, vedel, kako nemogoče težavna je ta naloga. Zato se bomo morali v svojem iskanju resnice zadovoljiti s približkom, ki nam je na voljo – poročila o vidu pri ljudeh, ki so bili slepi od rojstva in so po operaciji leče ali roženice prvič v življenju spregledali. Situacija je res le deloma podobna Marijini, a podobnost se kaže v ključni točki: v doživetju dražljaj, za katerega je oseba kot biološka vrsta dovzetna, a mu od rojstva do odrasle dobe ni bila izpostavljena.

O podobni situaciji je razmišljal že John Locke³ v svojem odgovoru prijatelju Molyneuxu, ko je sklepal o pomembnosti vnaprejšnje izkušnje vida kocke in krogle za vizualno prepoznavo ene in druge, četudi bi ta prej-slep-zdaj-vidi človek tako kocko kot tudi

kroglo poznal prek čuta tipa (4). Locke je o ključni vlogi dolgoletne izkušnje za poln razvoj vida sklepal iz nekoliko zavajajočih poročil o počasnem razvoju kakršnega koli funkcionalnega vida po operaciji prirojene katarakte, ki so jo operirali že vsaj od leta 1020 n. št. (verjetno pa tudi že kakih 2000 let prej v starem Egiptu) (5). O tem, kako slepi »vidi« z rokami, je pred Lockom razmišljal tudi Descartes v *Dioptriki* (6), Locku pa je pritegnil tudi Berkeley, ko je v svoji *Teoriji vida* (7) predpostavljal, da bi ne-več-slep človek potreboval kar nekaj časa, da bi povezal svoje pretekle izkušnje otipljive podobe sveta z novo izkušnjo vidne podobe. Leta 1932 je to težko pot v vidni svet opisal doktor von Senden v svoji pregledni monografiji o zaznavi oblik in prostora pri ljudeh, ki so bili od rojstva slepi in jim je operacija povrnila fiziološke predpogoje vida (8).

Nekatere sodobne raziskave pa govorijo v prid tezi, da je neka osnovna raven vizualne zaznave prisotna presenetljivo hitro tako pri zdravih novorojencih (ki že v nekaj urah po rojstvu vidijo materin izraz na obrazu in ga posnemajo) kot pri odraslih, ki so po dolgoletni slepoti po operaciji roženice ali leče ponovno spregledali (res pa je, da imajo slednji številne nenavadne omejitve vizualne percepcije sveta – motnje v tridimenzionalni zaznavi, prepoznavi oblik, povezovanju prekinjenih linij, neobičajen odziv na vizualne iluzije; v teh primerih je zaradi nepopolnega, begajočega vida pogosta tudi depresija z žalostnim koncem) (9). Po drugi strani pa številne študije na živalih pritrjujejo Locku, saj kažejo, da zgodnja odsotnost vizualnih dražljajev povzroči trajno funkcionalno slepoto in da so prav zgodnje vizualne izkušnje ključnega pomena za normalen razvoj vidnih sposobnosti (10). Razvoj vizualne percepcije je torej kompleksen proces, ki ima več ravni, še vedno pa sploh pri človeku ostaja deloma nejasen, posebno zato, ker na ljudeh ni mogoče izvajati tako natančno kontroliranih študij kot na živalih.

Primeri prirojene slepote, ki jo je mogoče odpraviti z operacijo, so tisti, kjer mrežnica in ostali nevrološki aparat vizualne zaznave delujeta normalno, a motnost leče ali roženice preprečuje svetlobi, da bi prodrla skozi oko. Taki primeri zato v strogem pomenu besede niso primeri slepote (ki pomeni neodzivnost za svetlobo), pač pa slabovidnosti, ki pa bolnika vendarle ovira do te mere, da je funkcionalno slep.

³ John Locke (1623–1704) je bil angleški filozof, empirist in libertarec, avtor slovitega izreka, da je človek ob rojstvu tabula rasa, nepopisan list. Po Lockovem razmišljanju so izkušnje, tudi senzorni dražljaji, ključni za razvoj mentalnih vsebin, saj človek brez prvih ne more oblikovati slednjih.

2. Primer S. B.

Primer gospoda S. B. iz Anglije, ki je bil vse do presaditve obeh roženic funkcionalno slep do svojega 52. leta, je bil opisan leta 1963 v drugem delu monografije *Experimental Psychology Society* (8). To je eden od manj kot 20 primerov povrnitve vida po slepoti, ki je trajala večino življenja, opisanih v zadnjih tisoč letih (10). Gospod S. B. je bil rojen leta 1906, v desetem mesecu starost pa je zbolel na obeh očeh. Keratitis, vnetje roženice, je bil verjetno posledica okužbe, ki je nastopila po cepljenju, možno pa je, da so imeli določeno vlogo tudi dedni dejavniki.

Zdrava roženica je prosojna, ob vnetju pa pride do zadebelitve in razrasti žilja, tako da postane motna in svetlobe ne prepušča več dovolj, da bi omogočala normalen vid. Pri malem S. B. je bil keratitis tako hud, da je otroku iz oči tekkel obilen izcedek, zato je večino otroštva nosil čez oči še prevezo, ki je vid v celoti onemogočala. Ko je kot 9-letni deček vstopil v šolo za slepe v Birminghamu, so tam zabeležili keratitis na obeh očeh s prizadetostjo okoliškega tkiva, vid pa je bil omejen na zaznavo premikanja meter ali manj pred očmi. Heteroanamnestično je starejša sestra gospoda S. B. povedala, da je kot otrok zaznaval kvečjemu večje bele površine. Sam je povedal, da se spominja doživljanja bele, črne in rdeče barve, drugih vizualnih spominov pa ni imel. Raziskovalci so spomin na doživljanje rdeče barve pripisovali tudi temu, da je gospod postal več oftalmoloških pregledov, kjer z močno svetlobo svetijo v oko, zdravniki pa so, vedoč, da prehaja svetloba skozi žilje, bolniku za te doživljanje sugerirali poimenovanje »rdeča«. Od desetega meseca starosti je bil praktično slep v tem smislu, da njegov vid ni bil funkcionalen, saj zaradi obilno vaskularizirane in epitelizirane roženice do mrežnice ni prišlo dovolj svetlobe, da bi sprožala kakršne koli pomenljive slike. Tako je deček med letoma 1915 in 1923 bival v zavodu za slepe, kjer se je učil brajlice (branje in pisanje), aritmetike, pisanja spisov, književnosti in recitacije, zgodovine, geografije, naravoslovja in raznih ročnih del. V šolski dokumentaciji je zapisano, da je bil deček vedno odličnega vedenja, inteligenten in bister, čeprav včasih len, posebno veselje pa je kazal za geografijo, naravoslovje in ročna dela. Tudi kot odrasel mož je bil S. B. poznan kot dobrodušen, živahen, družaben gospod, ki se je v svojem svetu odlično znašel in bil na to tudi ponosen.

Ker presaditev roženice iz več razlogov prej pri njem ni bila mogoča, so ga operirali šele, ko je bil star 52 let. Ta izjemen primer človeka, ki je bil praktično vse življenje slep in bo zdaj prvič sprevidel, je pritegnil

veliko zanimanja v časopisju in prav prek članka so zanj izvedeli tudi psihologi, ki so ga želeli spoznati in z njegovo pomočjo poiskati odgovore na vprašanja, ki so si jih zastavljali že Descartes, Locke in Berkeley. Gospodu S. B. so najprej operirali eno oko, mesec pozneje pa še drugo. Po 52 letih teme je zdaj skozi novi, prosojni roženici prišla do mrežnice običajna količina svetlobe. Kmalu po operaciji so psihologi raziskovalci z njim izvedli vrsto testov, da bi ugotovili, kako neposredno po posegu deluje njegov vid in kako njegovi možgani te informacije obdelajo. Zabeležili so vrsto zanimivih rezultatov: na veliko presenečenje raziskovalcev je že takoj uspel pravilno poimenovati številne predmete v preiskovalni sobi – posebej nenavadno se jim je zdelo, da je znal ob prvem pogledu na stensko uro pravilno odčitati čas. Izkazalo se je, da je vizualno prepoznal tiste predmete, ki so mu bili sedaj znani prek tipa in da se je naučil »brati« urne kazalce tako, da je otipal njihov položaj na uri brez stekelca. To pomeni, da je bil gospod S. B. sposoben iz modalitete tipa neposredno sklepati na modaliteto vida, da si je torej otipane predmete v času slepote vendarle poskušal vizualizirati in jih nato (čeprav je bil 52 let slep!) v trenutku prepoznati. Da je iz otipanih in zvočnih lastnosti predmetov sklepal na vizualne, se je potrdilo s tem, da je po operaciji znal brati velike tiskane črke (ki so jih imeli v šoli za slepe izrezljane iz kosov lesa), medtem ko malih tiskanih črk ni poznal (ker jih ni nikoli otipal); že v nekaj dneh je pravilno prepoznal avtomobile in jih ločil od tovornjakov (poznal je njihov zvok), avtobusi pa so se mu zdeli sicer primerno dolgi, a nenavadno visoki (višina angleškega avtobusa z dvema nadstropjema ni bila dostopna njegovim rokam). Ko je prvič zagledal lunin krajec (angl. quarter moon), je izrazil začudenje, saj si ga je predstavljal kot četrtinko kroga. Težave so mu povzročali obrazi. Njegova prva vizualna izkušnja, ko so mu po operaciji odstranili obveze, je bil kirurgov obraz, za katerega je sklepal, da je obraz, le zato, ker je od tod prihajal kirurgov glas, vedel pa je, da človeški glasovi prihajajo iz obrazov. Tudi sicer ni kazal (za ljudi z normalnim vidom tako značilnega) zanimanja za obraze. Ljudi je prepoznal šele po glasu, izrazom na njihovem obrazu pa ni mogel pripisati nikakršnega pomena. Tudi vizualni »prostorski ključki« so mu bili neznani – ko je skozi okno v nadstropju gledal navzdol na ulico, je trdil, da bi se brez težav lahko sklonil in dosegel tla. Šele ko so ga raziskovalci pospremili na ulico pred bolnišnično stavbo in mu pokazali okno, s katerega je malo prej zrl dol, je razumel, da

tega ne bi mogel storiti. Podobno nedojemljiv je bil za vizualne iluzije – ali ga te iluzije niso prelisičile ali pa sploh ni zmožgal tridimenzionalnega razumevanja narisane.

Vse od operacije dalje so ga posebej navduševali odsevi v gladkih površinah, posebej zanimivo pa se mu je zdelo ogledalo. Kar zadeva barve, je že kmalu po operaciji prepoznal črno, belo in rdečo (barve, ki so bile po njegovem pričevanju njegovi edini vizualni spomini); precej več težav je imel s prepoznavanjem in poimenovanjem drugih barv. Zmeden je bil glede rumene barve, češ da ima veliko različnih odtenkov; posebnega odpora do kake barve ni kazal, so mu bili pa najbolj pri srcu svetli odtenki ter modra in zelena. Tudi pozneje je izrazil razočaranje nad rečmi, ki so bile temačne. Najpresenetljivejši rezultat testiranja pa je bilo dejstvo, da je s kartic Ishihara brez napake pravilno prebral vse številke. Bolj kot to, da je bil njegov barvni vid praktično normalen, je bilo zanimivo to, da je bil sposoben prepoznati številke, ki nimajo nobene konture, saj so sestavljene iz raznobarnih pik, katere barve (pike) so relevantne, pa je mogoče določiti šele naknadno, ko številke že prepoznamo. Kontur tudi ni skušal obrisati z prsti, številke pa je prepoznal brez posebnega napora, čeprav je test opravljal prvič.

Presenetljiva zgodba gospoda S. B., ki je po več kot petih desetletjih slepote vstopil v svet vidnih podob, žal nima posebno srečnega konca. Izkazalo se je, da je ta prej dobrodušen, samozavesten gospod, ki je bil ponosen na to, kako dobro se znajde v svetu slepih, po operaciji postal malodušen, samotarski, nezaupljiv in prestrašen. Ni se naučil brati in pogosto ponoči sploh ni prižigal luči, spričo novo pridobljenega vida pa je bil kot da postavljen pred dejstvo, kako daleč za drugimi z zdravim vidom je zaostal in kako nemogoče jih je dohiteti. V svoji brezvoljnosti je nazadnje odklanjal tudi sestanke s psihologi raziskovalci, njegovo splošno zdravstveno stanje se je naglo slabšalo in naposled se je izkazalo, da je bila ta pozna operacija na očeh zanj medvedja usluga.

Primer gospoda S. B. je pomenljiv v smislu odgovora na vprašanje aplikacije taktilnih informacij v vizualni situaciji. Predhodna poročila o poskusih na šimpanzih, ki so jih vse otroštvo držali v popolni temi, so navajala, da se tak transmodalni prenos ne zgodi (11). V isto smer sta se nagibala tudi Locke in Berkeley, a primer gospoda S. B. to teorijo krepko spodkoplje (brez težav je z ure na steni odčital čas!). Verjetni vzrok, zakaj je tudi von Senden poročal o počasnem napredku po operaciji, ki slepim povrne vid, je

v dejstvu, da tako velika sprememba življenjske pokrajine človeka temeljito zmede, celo potre in mu vzame motivacijo, ki je za kakršen koli napredek ključna. Tudi gospod S. B. je kljub izjemnim sposobnostim le malo dal na uporabo svojega novo pridobljenega čutila, obenem pa izgubil tudi voljo za nadaljevanje življenja po starem.

3. Kaj bi torej raziskovalka Marija zares videla?

Prevladujoča hipoteza, da v razvoju vida in vidnih sposobnosti obstaja kritično obdobje, znotraj katerega je razvoj možen, pozneje pa ne več ali vsaj ne v enaki meri, se je v zadnjih letih nekoliko omajala. Primer 34-letne Indijke S. R. D., ki se je rodila z obojestransko prirojeno katarakto, bila do 12. leta slepa, nato pa po operativni odstranitvi leč, ki so ju nadomestila očala, sprevidela na levo oko in po 20 letih ne kaže večjih funkcionalnih odklikov od normale, priča o tem, da človeška vidna skorja ohrani plastičnost še dolgo po tistem, kar je do sedaj veljalo za kritično učno dobo (10). Rezultati testiranja gospe S. R. D., ki je bila prvih 12 let svojega življenja slepa, zdaj pa že dobrih 20 let uporablja (sicer omejen) vid, so pomembni tako z znanstveno-teoretičnega kot praktično-kliničnega vidika: govorijo o veliki prilagodljivosti človeških možganov, ki je večja, kot je to veljalo doslej, predvsem pa govorijo proti starostni omejitvi operacije prirojene katarakte, ki je marsikje po svetu omejena na 7. ali 8. leto otrokove starosti, češ da pozneje ni več mogoče pričakovati razvoja funkcionalnih vidnih sposobnosti v smislu prostorske predstave in prepoznave obrazov (10).

Primer gospe S. R. D., še bolj zgovorno pa primer gospoda S. B., priča o tem, da ni nobenega razloga za dvom, ali bi raziskovalka Marija, ki je bila vse življenje zaprta v črno-beli svet, po vstopu na prostost, to je v svet barv, barve sploh zaznala. Prepričanje, da je za čutno zaznavo potrebno vseživljenjsko draženje živčnih poti, da se možnost dojema teh dražljajev sploh izoblikuje, se torej zdi napačno. Opisani in njim podobni primeri kažejo, da so človeški možgani sposobni zaznati novo vrsto dražljaja v trenutku, ko nastopi, v relativno kratkem času pa so iz teh dražljajev sposobni konstruirati tudi kompleksne informacije, potrebne za funkcioniranje na višjem nivoju. Iz tega lahko sklepamo, da ni nobenega razloga za prepričanje, da Marija kljub vseživljenjskemu bivanju v črno-belem svetu ne bi zaznala barv. Trdimo celo lahko, da bi jih zaznala takoj in s pomočjo

predhodnega znanja (na primer da so limone rumene, nebo modro, drevesne krošnje zelene) tudi ustrezno poimenovala.

Zaključimo torej lahko, da je miselni eksperiment o raziskovalki Mariji z nevrofiziološkega vidika povsem verjeten. Brez težav bi iz črno-bele sobe zakorakala v barvno prostost in jo tudi doživela kot tako. Kakšne vrste znanje (ki je pogojeno s funkcionalno

mrežnico in preostalim nevrološkim vidnim aparatom *njenega organizma* ter pristnostjo dražljajev, ki dostopajo do *njenih* čutnic) bi ob tem pridobila, pa ostaja stvar razprave. Kot ostaja stvar razprave tudi tehtnost argumenta iz znanja in njegova učinkovitost proti fizikalizmu.

Literatura:

1. Jackson, F. (1982). »Epiphenomenal Qualia«. *Philosophical Quarterly*, 32, str. 127–136.
2. Brown, J. R. (1986). »Thought Experiments since the Scientific Revolution«. *International Studies in the Philosophy of Science*, 1/1, str. str. 1–15.
3. Nordby, K. (1990). »Vision in a complete achromat: a personal account«. V Hess, R. F., Sharpe, L. T., Nordby, K. (ur.), *Night vision. Basic, clinical and applied aspects*, Cambridge: Cambridge University Press, str. 290–315.
4. Locke, J. (1924). *O človeškem razumu*. Ljubljana: Slovenska Šolska Matica.
5. Ascaso, F. J., Huerva, V. (2013). »History of Cataract Surgery«. V Zaidi, F. H. (ur.), *Cataract surgery*, InTech, str. 75–90. Dostopno na: <http://www.intechopen.com/books/cataract-surgery> (dostop 15. 8. 2016).
6. Descartes, R. (1637). *Dioptrics*. Dostopno na: <http://science.larouchepac.com/fermat/Descartes%20--%20Dioptrique.pdf> (dostop 15. 8. 2016).
7. Berkeley, G. (1709). *Essay Towards a New Theory of Vision*. Dostopno na: <http://www.earlymoderntexts.com/pdfs/berkeley1709.pdf> (dostop 15. 8. 2016).
8. Gregory, R. L., Wallace, J. G. (1963). »Recovery from Early Blindness. A Case Study.« *Experimental Psychology Society Monograph* 2. Dostopno na: http://www.richardgregory.org/papers/recovery_blind/recovery-from-early-blindness.pdf (dostop 15. 8. 2016).
9. Gregory, R. L. (2003). »Seeing after Blindness«. *Nature Neuroscience*, 6/9, str. 909–910.
10. Ostrovsky, Y., Andalman, A., Sinha, P. (2006) »Vision Following Extended Congenital Blindness«. *Psychological Science*, 17/12, str. 1009–1014.
11. Riesen, A. H. (1947). »The Development of Visual Perception in Man and Chimpanzee«. *Science*, 106/2744, str. 107–108.

Nov antidepressiv, nov način učinkovanja – vortioksetin in njegov način učinkovanja

Dragan Terzić

Korespondenca:

prim. Dragan Terzić, dr. med., spec. psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

Članek je bil pripravljen v sodelovanju s farmacevtskim podjetjem Lundbeck-Pharma d.o.o.

Uvod

Velika depresivna motnja ali bolezen prizadene več kot 350 milijonov svetovnega prebivalstva in je med najpogostejšimi boleznimi sploh (1). Letos bo minilo točno 60 let od uvedbe prvih antidepresivov v klinično uporabo (2). V letu 1957 sta prvič v klinični praksi uporabljena antidepresiva imipramin iz skupine heterocikličnih antidepresivov in iproniazid iz skupine inhibitorjev encima monoaminooksidaze. Kmalu zatem so v relativno kratkem času sintetizirani številni antidepresivi iz teh dveh skupin, ki so povsem spremenili potek zdravljenja in prognozo depresivne motnje ali bolezni. Po uvedbi novih skupin antidepresivov v 80-tih in 90-tih letih se je njihova uporaba zelo stopnjevala zaradi učinkovitosti in varnosti tako, da so danes med najpogosteje predpisanimi skupinami zdravil. Kljub temu, da število depresivnih bolnikov postopoma iz leta v leto narašča in v povprečju za depresijo zbolevajo vse mlajše osebe, ni bilo v zadnjih letih, z izjemo vortiooksetina, sintetiziranih novih antidepresivov. Čeprav je depresija med vsemi boleznimi na prvem mestu, kot bolezen, ki najbolj onemogoča posameznika v najbolj aktivnem obdobju njegovega življenja (15 - 44 leta starosti) (3) in je v tem življenjskem obdobju, v razvitih državah, tudi najpogostejši vzrok smrti (samomor, tvegano vedenje ne glede na posledice, zloraba substanc) se je razvoj novih antidepresivov praktično ustavil. Letno več kot milijon oseb na svetu konča življenje s samomorom. Večini samomorov je vzrok depresija. Prevalenca velike depresije na letni ravni je med 6% in 7% (okrog 6,6%) (4). Le manjši del depresivnih bolnikov dobiva ustrezno antidepresivno terapijo. Velika depresija se mora obvezno zdraviti z antidepresivi v izogib hudim posledicam, kot so samomor, razvoj komorbidnih psihičnih in telesnih bolezni, neučinkovito šolanje, izguba službe, zdrs na socialni lestvici itd. Če se ne zdravi, velika depresija skrajša pričakovano življenjsko dobo posameznika za vsaj pet ali več let in ga oropa za približno petnajst aktivnih delovnih let (5). Kljub več kot štiridesetim antidepresivom, ki so danes v uporabi v klinični praksi in pri zdravljenju z različnimi kombinacijami in augmentacijami antidepresivne terapije je najmanj 15 % depresivnih bolnikov rezistentnih na terapijo (6). Celo se ocenjuje, da po ocenjevalnih lestvicah za depresijo (MADRS, HAM-D) eden od treh depresivnih bolnikov ne bo dosegel simptomatske remisije in to kljub uporabi treh različnih strategij zamenjave antidepresiva in /ali augmentacije antidepresivne terapije. Toda tudi bolniki, ki so v remisiji ne bodo čutili, da so popolnoma okrevali.

Končni, brezpogojni cilj zdravljenja je odprava vseh simptomov depresije, zlasti tistih, ki so pogosti rezidualni simptomi in ki direktno vplivajo na bolnikovo vsakodnevno življenje, kot so to kognitivni simptomi in vrnitev na predbolezenski nivo funkcioniranja – občutki zadovoljstva v vsakodnevnih aktivnostih in medsebojnih odnosih, vitalnost, pozitivno psihično počutje (7). Zdravljenje je potrebno začeti čim prej in se mora že na začetku uporabiti najučinkovitejša terapija z antidepresivi, ker se s tem izboljša prognoza bolezni in preprečuje njena kronifikacija (8). Ker je depresija bolezen s ponavljajočim se potekom in se z vsako novo epizodo stopnjuje verjetnost njene kronifikacije in rezistentnosti na terapijo je vsak novi antidepresiv, zlasti z drugačnim načinom učinkovanja pomembna pridobitev v zdravljenju teh bolnikov. Potrebno pa je poudariti, da je zdravljenje depresije dolgotrajno, pogosto trajajoče vrsto let ali celo doživeljsko in je na ta način to podobno zdravljenju drugih kroničnih bolezni.

Delitev antidepresivov

Antidepresive lahko smiselno razvrstimo, glede na način učinkovanja, v enajst skupin. Danes se daleč najpogosteje uporabljajo antidepresivi iz skupin inhibitorjev privzema serotonina (5-HT) ali SSRI v presinaptične neurone (escitalopram, citalopram, sertralin, paroksetin, fluoksetin) in iz skupine inhibitorjev privzema noradrenalina (NA) in 5-HT ali SNRI v presinaptične neurone (duloksetin, venlafaksin, milnacipram, desvenlafaksin, levomilnacipram). Nekoliko pogosteje se uporabljajo tudi antidepresivi iz skupin NA in selektivnih 5-HT antidepresivov ali NASSA (mirtazapin), ki delujejo na neuroreptorskem nivoju, inhibitorjev privzema NA in dopamina (DA) v presinaptične neurone ali NDRI (bupropion) in melatonergičnih receptorskih agonistov ali MERA (agomelatine). Starejši antidepresivi iz skupin HCA in IMAO se uporabljajo le še izjemoma, predvsem v primeru rezistentnih oblik depresij. Antidepresivi dosegajo klinični učinek z normalizacijo aktivnosti 5-HT, NA in DA. Določeno vlogo igrajo tudi nekateri drugi neurotransmiterski sistemi, kot sta glutamat in acetilholin. Najpogosteje uporabljeni antidepresivi dosegajo antidepresivni učinek z inhibicijo privzema neurotransmiterjev v presinaptične neurone (SSRI in SNRI). Vortiooksetin, ki je edini resnično novi antidepresiv v zadnjih letih, dosega antidepresivni učinek na kompleksnejši način in sicer z inhibicijo privzema 5-HT v serotonergične neurone, z inhibicijo serotonergičnega transporterja (SERT) in z modulacijo številnih

5-HT neuroreceptorjev. Preko teh učinkuje na aktivnost drugih neurotransmiterjev, ki so povezani z razvojem depresije.(9)

Vortiooksetin - novi multimodalni antidepressiv

Vortiooksetin je prišel v klinično uporabo v letu 2013 (9). Ima drugačen način učinkovanja od antidepressivov iz skupin SSRI in SNRI. Zato ga ne moremo uvrstiti v nobeno od teh skupin in je glede na način učinkovanja blizu skupine SARI – serotonergični inhibitorji privzema in 5-HT receptorski modulatorji. Inhibira SERT črpalko in s tem privzem 5-HT v presinaptične neurone. Na ta način se zviša aktivnost 5-HT. Prav tako deluje agonistično na 5-HT1A neuroreceptorje in delno agonistično na 5-HT1B neuroreceptorje. S tem načinom učinkovanja dodatno stimulira aktivnost 5-HT in vpliva na številne simptome depresivne in drugih motenj.(9,10) Agonistično učinkovanje na 5-HT1A neuroreceptorje je povezano z antidepressivnim, anksiolitičnim, antipaničnim, antifobičnim in antiobsesivnim učinkom. Agonistično učinkovanje na 5-HT1A avtorceptorje poveča sproščanje DA in se s tem okrepi njegova aktivnost, kar vpliva na izboljšanje spomina, koncentracije in občutke zadovoljstva. Deluje tudi antagonistično na 5-HT3, 5HT1D in 5-HT7 neuroreceptorje. Učinek na 5-HT7 neuroreceptorje potencira SERT inhibicijo in se s tem dodatno poveča aktivnost 5-HT. 5-HT7 neuroreceptorji so povezani s cirkadianimi ritmi in se s tem vpliva na njihovo normalizacijo (11). Inhibicija 5-HT3 neuroreceptorjev je povezana z regulacijo nauzeje in emeze. V CZS so številni interneuroni regulirani s 5-HT3 neuroreceptorji in njihova blokada poveča aktivnost 5-HT, DA, NA, histamina, acetilholina, glutamata in GABA (10, 12). S tem mehanizmom učinkovanja vpliva na razpoložensko, somatsko in kognitivno simptomatiko depresivne motnje. Tako 5-HT sistem ni povezan samo z regulacijo in modulacijo čustev, temveč regulira in normalizira kognitivne funkcije. Potrebno je poudariti, da je cilj zdravljenja velike depresije med drugim doseči t.i. »kognitivno remisijo«, ker so kognitivne funkcije bistvenega pomena za doseganje resnične remisije (13). Kognitivni simptomi depresije vztrajajo tudi v obdobju remisije pri polovici depresivnih bolnikov (izvršilne funkcije, psihomotorična hitrost, spomin, pozornost itd.). 5-HT neuroreceptorji, predvsem 5-HT3, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT6 in 5-HT7 modulirajo in povečajo aktivnost neurotransmiterjev, ki so povezani s kognitivnimi funkcijami – DA, NA, glutamat, Ach, histamin (10, 12). Vortiooksetin aktivira kortikalne

neuronske povezave, ki so ključnega pomena za kognitivne funkcije s 5-HT1A agonizmom, 5-HT3 in 5-HT7 antagonizmom, obenem pa s 5-HT3 receptorskim antagonizmom blokira aktivirajoči učinek 5-HT na GABA transmisijo (14). S tem se krepi aktivnost 5-HT (10, 15). Tako igrajo 5-HT3 neuroreceptorji ključno vlogo v načinu učinkovanja vortiooksetina (10). Vplivajo na izboljšanje pozornosti, spomina, koncentracije, verbalnega učenja, psihomotorične hitrosti, izvršilnih funkcij (načrtovanje, reševanje problemov, fleksibilnost itd.). Ti neuroreceptorji so pogosti v CZS, zlasti v področju prefrontalnega režnja in hipokampus, oziroma tistih področjih, ki igrajo ključno vlogo v depresiji in kognitivnih funkcijah. Zanimivo je, da se z višanjem odmerka vortiooksetina ne krepi njegov učinek na kognitivne funkcije tako, da je mehanizem antidepressivnega učinka in učinka na kognitivne funkcije ločen. Z višanjem odmerka vortiooksetina se stopnjuje njegova vezava na neuroreceptorje po stopnji 15% na 5 mg vortiooksetina.

Presnavlja se večinoma s CYP2D6 in tudi s CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 in CYP2B6 (9). Iz telesa se izloča 59% preko seča in 26% preko fecesa (16). Njegov razpolovni čas je 66 ur in se zato odmerja enkrat dnevno. Presnovki vortiooksetina so neaktivne substance (9). Nepomembna količina vortiooksetina se izloča nespremenjena v urinu. Vsi odmerki vortiooksetina so pomembno zmanjšali simptomatiko depresivne motnje na koncu drugega in osmega tedna zdravljenja (15). Glede na razpolovni čas se lahko ukine takoj, priporoča pa se postopni umik iz terapije. Najpogostejši neželeni učinki so bili nauzea pri 7,9% do 15,7%, glavoboli pri 5% do 11,4% in vrtočevica pri 0,7% do 6,5% bolnikov (16). Vortiooksetin povzroča precej manj spolnih motenj, kot antidepressivi iz skupin SNRI in SSRI in nekaj več, kot placebo. Pri odmerku 20 mg vortiooksetina je bilo pri bolnikih na placebo 14,5% spolnih motenj in pri moških depresivnih bolnikih 29%, medtem ko je bilo pri ženskih depresivnih bolnicah 34% in pri bolnicah na placebo 20 % spolnih motenj. Sodi v C rizično skupino v nosečnosti. Ne vpliva pomembneje na telesno težo (17). Zelo majhna je verjetnost preklopa v hipomanijo ali manijo in je ta možnost manjša, kot 0,1% (9).

Zaključek

Vortiooksetin je povsem nov, kompleksno, multimodalno delujoči antidepressiv, katerega način učinkovanja ni povsem raziskan (9). S svojim multimodalnim načinom učinkovanja na SERT in 5-HT neuroreceptorje odpravlja psihično, telesno in

kognitivno simptomatiko depresivne motnje. Učinkovit je v zdravljenju depresije in vzdrževanju dosežene remisije (9). Ima zelo ugoden profil neželenih učinkov in njegovo odmerjanje je enostavno. Čeprav deluje direktno na 5-HT sistem, posredno regulira

številne druge neurotransmitterske sisteme, med drugim DA, NA, Ach in GABA in s tem učinkovito izboljša in/ali odpravlja kognitivne motnje, ki so najpogostejša rezidualna simptomatika(14) depresivne motnje ali bolezni.

Literatura:

1. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (6): 16-22.
2. Healy D. The origin of antidepressants. In: Freeman H ed. *A century of psychiatry*. London: Mosby – Wolfe Medical Communication 1999: 169-72.
3. Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1996.
4. Kessler R, Berglund P, Demler O. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication. (NCS-R). *JAMA* 2003; 289 (23): 3095-3105.
5. Zivin K, Pfeiffer P, Ilgen M et al. Years of potential life lost associated with depression among veterans. *Psych Serv* 2012; 63 (8): 23-26.
6. Pan LA, Martin P, Zimmer T, Segreti AM et al. Neurometabolic disorders: potentially treatable abnormalities in patients with treatment-refractory depression and suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2017; 174 (1): 42-50.
7. Zimmerman M, Martinez JA, Attiullah N et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (6): 790-795.
8. Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ et al. Functional recovery in major depressive disorder: focus on early optimal treatment. *Prim Care Comp CNS Disord* 2016; 18 (5): Sept 01.
9. D'Agostino A, English DC, Rey AJ. Vortioxetine: a new serotonergic antidepressant. *Pharm Ther* 2015; 40 (1): 36-40.
10. Sanchez C, Asin EK, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: reviewed preclinical and clinical data. *Pharmacol Therapeut* 2015; 145: 43-57.
11. Hedlund PB. The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview. *Psychopharmacol* 2009; 206 (3): 345-354.
12. Stahl SM, Zimmerman CL, Cartwright S et al. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets* 2013; 14 (5): 578-85.
13. Bortolato B, Miskowiak KW, Kohler CA et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Medicine* 2016; 14 (9): 1-18.
14. Dale E, Zhang H, Leiser S et al. Vortioxetine desinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol* 2014; 10: 891-902.
15. Pehrson AL, Jeyarajah T, Sanchez C. Regional distribution serotonergic receptors: a systems neuroscience perspective on the downstream effects on the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission. *CNS spectrum* 2016; 21 (2): 162-83.
16. Henigsberg N, Mahableshwarkor AR, Jacobson P et al. A randomized double-blind, placebo-controlled 8 week trial of efficacy and tolerability of multiple doses of LuAA 21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (7): 953-959.
17. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant- what is number needed to treat, number needed to benefit and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014; 68 (1): 60-82. (PubMed)

Slovenske izkušnje z uporabo agomelatina – rezultati raziskav NASMEH in HEDONIA

Rok Tavčar

Korespondenca

prof.dr. Rok Tavčar, dr.med., spec.psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

rok.tavcar@psih-klinika.si

Članek je bil pripravljen v sodelovanju s farmacevtskim podjetjem Servier

Povzetek

Slovenski raziskovalci so sodelovali v dveh velikih mednarodnih post-marketinških raziskavah z agomelatinom: NASMEH (Valdoxan obnavlja cirkadiane ritme ter izboljšuje simptome depresije in dnevno aktivnost) in HEDONIA (Napredovanje anhedonije in drugih simptomov depresije pri populaciji bolnikov z depresijo). Podatki za celotni mednarodni vzorec so že obdelani in pripravlja se mednarodna objava. Ravno tako pa je raziskovalna organizacija posebej obdelala podatke iz posamezne države, tudi iz Slovenije.

Raziskavi NASMEH in HEDONIA sta bili odprti, post-marketinški raziskavi, sponzorirani s strani proizvajalca zdravila, statistično obdelavo pa je izvajala neodvisna pooblašena raziskovalna organizacija. Potekali sta v različnih evropskih državah, med drugim tudi v Sloveniji. Za obe raziskavi je bil izdelan podroben

protokol, upoštevane so bile tudi vse posebne zahteve pri uporabi zdravila agomelatin, npr. redne kontrole delovanja jeter.

Obe raziskavi sta pokazali visoko klinično učinkovitost zdravljenja z agomelatinom v pogojih, ki so bili blizu vsakdanji klinični praksi. Učinkovitost se je pokazala tako na znižanju ocen depresivnosti kot predvsem na področju boljšega funkcioniranja ter še zlasti manjše anhedonije. Prav anhedonija še vedno predstavlja pomemben klinični problem pri zdravljenju depresije, saj je navadno precej trdovratna, dolgotrajna in dokaj rezistentna na zdravljenje z drugimi zdravili.

Rezultati slovenskega dela raziskav NASMEH in HEDONIA so v skladu z rezultati drugih raziskovalcev in kažejo visoko učinkovitost (še posebej na zmanjšanje anhedonije) in hkrati tudi ustrezno varnost zdravljenja z agomelatinom.

Uvod

Depresija je ena od najpogostejših duševnih motenj in navadno hudo okvari bolnikovo vsakdanje funkcioniranje. Potek depresije je pogosto dolgotrajen, možen je kroničen ali ponavljajoč se vzorec poteka. Simptomi depresije vključujejo poleg dobro znanih sprememb čustvovanja (depresivno razpoloženje oziroma žalost, potrnost) tudi zelo široko paleto drugih simptomov, med katerimi so tako kognitivne motnje (težave s koncentracijo), motnje volje in hotenja, tesnoba, motnje osnovnih potreb (apetita, spanja, spolnosti) ter pestro skupino različnih telesnih težav, zlasti bolečinskih sindromov. Glede na prikazano široko paleto simptomov depresije ni enostavno zdraviti ali ozdraviti. Težave pri zdravljenju depresije povzročajo predvsem dejstvo, da so posamezne skupine simptomov in znakov depresije v »domeni« različnih nevrottransmiterjev. Obsesivni in kompulzivni simptomi so npr. povezani predvsem s pomanjkanjem serotonina in se navadno dobro odzovejo na zdravljenje z učinkovinami, ki povečujejo serotoninski prenos. Vendar pa ta zdravila hkrati le malo vplivajo na izboljšanje nekaterih drugih simptomov, npr. pomanjkanja volje in energije, doživljanje nagrade in uživanja, ki so bolj povezani z dopaminskim in noradrenalinskim prenosom. Znano je, da zdravila, ki delujejo na serotoninski prenos, pogosto negativno vplivajo na spolne funkcije oziroma povzročajo določene spolne motnje. Zdravljenje depresije je zato kompleksno (navadno farmakoterapevtsko in psihoterapevtsko), dolgotrajno in pogosto le deloma uspešno. Pri nekaterih bolnikih so v prednosti zdravila, ki delujejo na več nevrottransmiterskih sistemov, s čimer skušamo zajeti čim večjo paleto simptomov. V zadnjih letih pa so se uveljavili tudi nekateri novi terapevtski pristopi, ki vključujejo delovanje na nove nevrottransmiterje, recimo melatonin. Eno od takšnih zdravil je agomelatin (Valdoxan), ki deluje kot agonist receptorjev MT_1/MT_2 in antagonist receptorjev $5-HT_{2C}$. Rezultat njegovega edinstvenega načina delovanja je tako obnova cirkadianih ritmov kot posredno povečanje koncentracije noradrenalina in dopamina v prefrontalni skorji prek delovanja na $5HT_{2C}$ receptorje, ob tem pa ni vpliva na zunajcelično koncentracijo serotonina. Prednost agomelatina je, da hitro in učinkovito odpravlja simptome in znake depresije, ob tem pa ne povzroča neželenih učinkov, značilnih za druge antidepressive. Nedavna metaanaliza desetih antidepressivnih zdravil je pokazala, da sta bili najbolj učinkoviti učinkovini mirtazapin in agomelatin, vendar je bilo

prenašanje agomelatina najboljše od vseh zdravil (1). Pri uporabi agomelatina je potrebno spremljanje testov delovanja jeter zaradi sicer zelo redkih, a možnih negativnih učinkov na delovanje jeter.

Agomelatin je na slovenskem tržišču dostopen že 7 let. V tem času je bilo opravljenih več neintervencijskih raziskav, od teh dve veliki multicentrični raziskavi, v katerih so sodelovali tudi raziskovalci iz Slovenije. Prva raziskava je bila v Sloveniji imenovana NASMEH, njen koordinator in glavni raziskovalec je bil asistent magister Urban Groleger, dr. med., specialist psihiater. Druga raziskava je bila poimenovana HEDONIA, njen koordinator in glavni raziskovalec pa sem bil podpisani. Zbirni podatki obeh raziskav so že bili obdelani za vse države in centre skupaj, pripravlja se tudi mednarodna publikacija. Pred nedavnim je bila opravljena ločena statistična analiza obeh raziskav, ki zajema samo podatke bolnikov iz Slovenije. Ker gre za zanimivo področje in se s tem hkrati tudi vrača znanje v državo, kjer sta bili raziskavi narejeni, v nadaljevanju na kratko predstavljam obe raziskavi.

Raziskava NASMEH

Raziskava NASMEH (v tujini poimenovana SESAME: phySicians and patiEnts asseSsment of valdoxAn in Major depression in Everyday practice) je potekala pod motom *Valdoxan obnavlja cirkadiane ritme ter izboljšuje simptome depresije in dnevno aktivnost*. Omenjena raziskava je bila odprta, nacionalna, multicentrična, neintervencijska/opazovalna klinična raziskava ocene učinkovitosti in prenašanja agomelatina v 12-tedenskem zdravljenju depresivne motnje. Predvideni so bili 4 obiski pri psihiatru. Vključeni so bili bolniki obeh spolov s prvo epizodo ali ponavljajočo se depresijo, stari najmanj 18 let, ki so se zdravili ambulantno ali bolnišnično. Raziskava je spremljala tako oceno stanja s strani raziskovalca (svMADRS, CGI-I, CGI-S, VAS (energija/libido, počutje, spanje, sprememba razpoloženja čez dan, družabno življenje, delo) kot tudi bolnika samega (PGI-I, PGI-S, VAS (ista področja kot zgoraj, dodatno še celovitost čustvovanja)). Vključevanje bolnikov v raziskavo se je pričelo januarja 2012 in je trajalo 6 mesecev. Skupaj je bilo vključenih 157 bolnikov, tistih, ki so opravili vse štiri obiske pri psihiatru, pa je bilo 143. Zaradi manjkajočih ključnih podatkov ali neustrezne diagnoze pri nekaterih bolnikih je bilo v statistično analizo (»Full analysis set«) zajetih 116 bolnikov. Moških je bilo 36,3 %, žensk pa 63,7 %, povprečna starost vseh bolnikov je bila 49,2 (SD = 12,0) leti. Kadilcev je bilo 26,8 %, alkohol pa je uživalo 25,3 %

bolnikov. V povprečju so imeli bolniki 1,9 (SD = 2,4) predhodne depresivne epizode, trenutna epizoda je trajala 3,7 (SD = 7,0) meseca, čas od začetka prve epizode pa je bil povprečno 60,6 (SD = 73,4) meseca. Večina bolnikov (63,7 %) je bila predhodno že zdravljena z antidepresivnimi zdravili, večinoma z zaviralci ponovnega privzema serotonina. Skoraj vsi vključeni bolniki (99,4 %) so pričeli zdravljenje z agomelatinom z odmerkom 25 mg dnevno (po protokolu raziskave je bilo možno povečati odmerek že ob drugem obisku), le en bolnik pa s 50 mg, medtem ko je na koncu raziskave odmerek 25 mg prejelo 68,1 % bolnikov, 50-mg odmerek pa 31,9 %. Zanimivi so podatki o zadovoljstvu z zdravilom, saj ga je kot odličnega označilo 60,5 % psihiatrov in 57,3 % bolnikov. Odlično sodelovanje pri zdravljenju je bilo opisano pri 61,8 % bolnikov. Prav vsi psihiatri so izjavili, da bodo agomelatin v prihodnosti predpisali tudi drugim bolnikom.

Slika 1 prikazuje spremembe posameznih področij po lestvici svMADRS. Ocene depresivnosti so se pomembno zmanjšale na vseh področjih, seveda pa tudi pri celotnem seštevku, kar kaže na visoko učinkovitost agomelatina pri zdravljenju depresije. Posebej velja opozoriti na visoko povprečno oceno na začetku, ki presega 30 (od največ 60) možnih točk, kar pomeni hudo depresijo, torej je bilo zdravilo zelo učinkovito tudi pri bolnikih s hudo izraženo depresijo (teh je bilo 56,0 %).

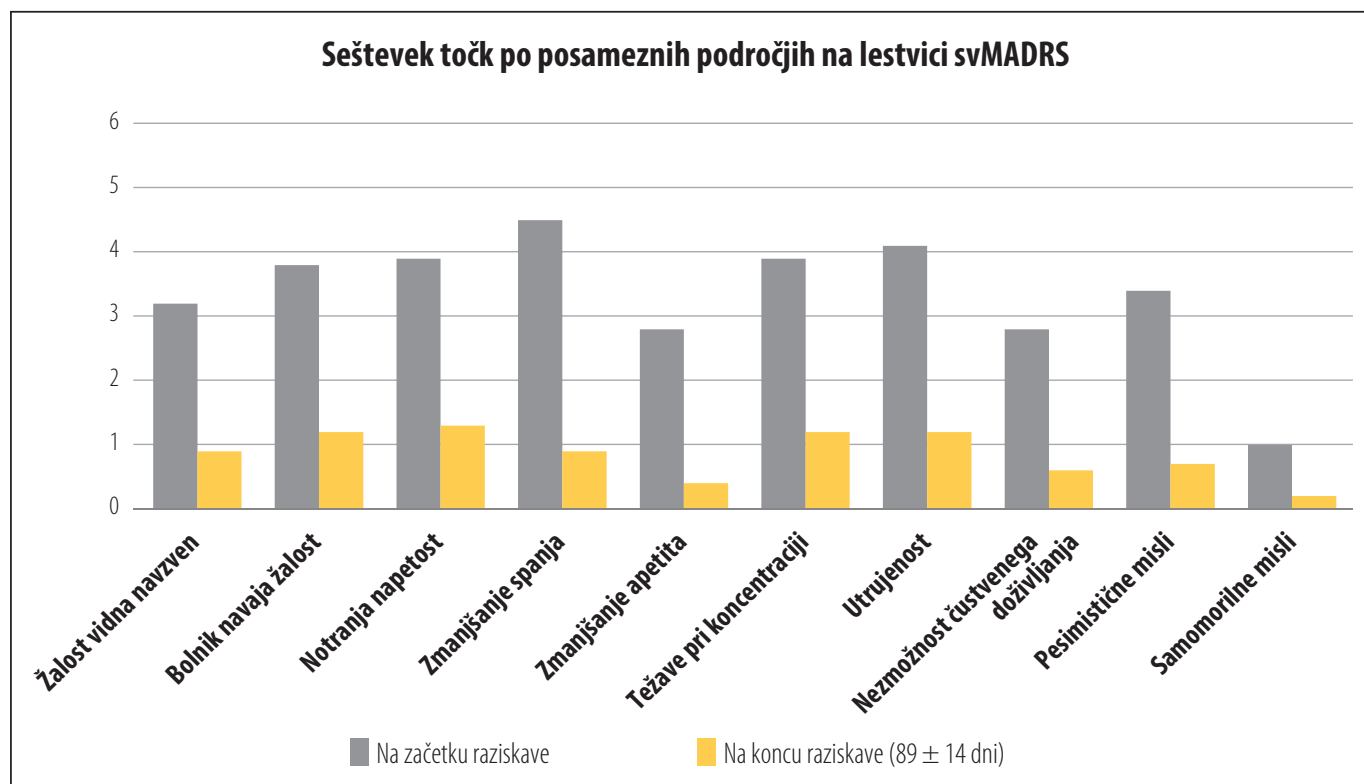
Ob koncu raziskave je bilo po kriterijih svMADRS 75,5 % bolnikov v remisiji (Slika 2), na lestvici CGI-S pa jih je bilo v remisiji 70,0 %. Po kriterijih svMADRS se je na zdravljenje odzvalo 87,7 % bolnikov (Slika 2), po lestvici CGI-I pa 84,5 %. Zanimivo je, da so bile zelo podobne, čeprav nekoliko nižje, tudi ocene samih bolnikov, saj jih je ob koncu raziskave na lestvici PGI-S 60,0 % svoje stanje ocenilo kot remisijo, odziv na zdravljenje pa 76,1 % (PGI-I).

Prav tako so vidna izjemna izboljšanja ocen oziroma števila točk posameznih področij na lestvici VAS (vizualna analogna lestvica) in sicer tako po mnenju psihiatrov kot samih bolnikov (Slika 3).

Kot vsa zdravila ima tudi agomelatin nekatere neželene učinke. Neželeni učinki so bili zabeleženi pri 26,8 % bolnikov, večinoma je šlo za nenormalne laboratorijske izvide, noben neželeni učinek pa ni bil označen kot resen.

Zaključek

Kljub velikemu številu vključenih bolnikov s hudo izraženo depresijo se je v raziskavi NASMEH agomelatin pokazal kot zelo učinkovit antidepresiv tako po oceni psihiatrov kot samih bolnikov. Neželeni učinki so bili blagi in v glavnem omejeni le na nenormalne laboratorijske izvide.



Slika 1: Raziskava NASMEH: Sprememba posameznih področij na lestvici svMADRS

Raziskava HEDONIA

Polni naziv raziskave je bil »Napredovanje anHEDONije in drugih simptomov depresije pri populaciji bolnikov z depresijo« in je bila raziskava torej predvsem usmerjena v proučevanje simptoma anhedonije. Po zasnovi je bila podobna raziskavi NASMEH oziroma drugim podobnim raziskavam, zato tu opisujem le bistvene značilnosti oziroma razlike. Predvideni so bili trije obiski, ki sicer vnaprej niso bili časovno povsem točno opredeljeni, vendar je celotno spremljanje lahko trajalo največ 3 mesece, v povprečju pa je znašalo 55,0 (SD = 15,5) dni. Uporabljene so bile lestvice svMADRS, CGI-S, CGI-I na strani psihiatrov ter PGI-S, PGI-I, SHAPS, VAS (počutje, delo, spanje in čustvovanje) s strani bolnikov. Zanimiva je vključitev lestvice SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale oziroma Snaith-Hamiltonova lestvica zadovoljstva), kar je posebnost glede na prejšnje raziskave o depresiji.

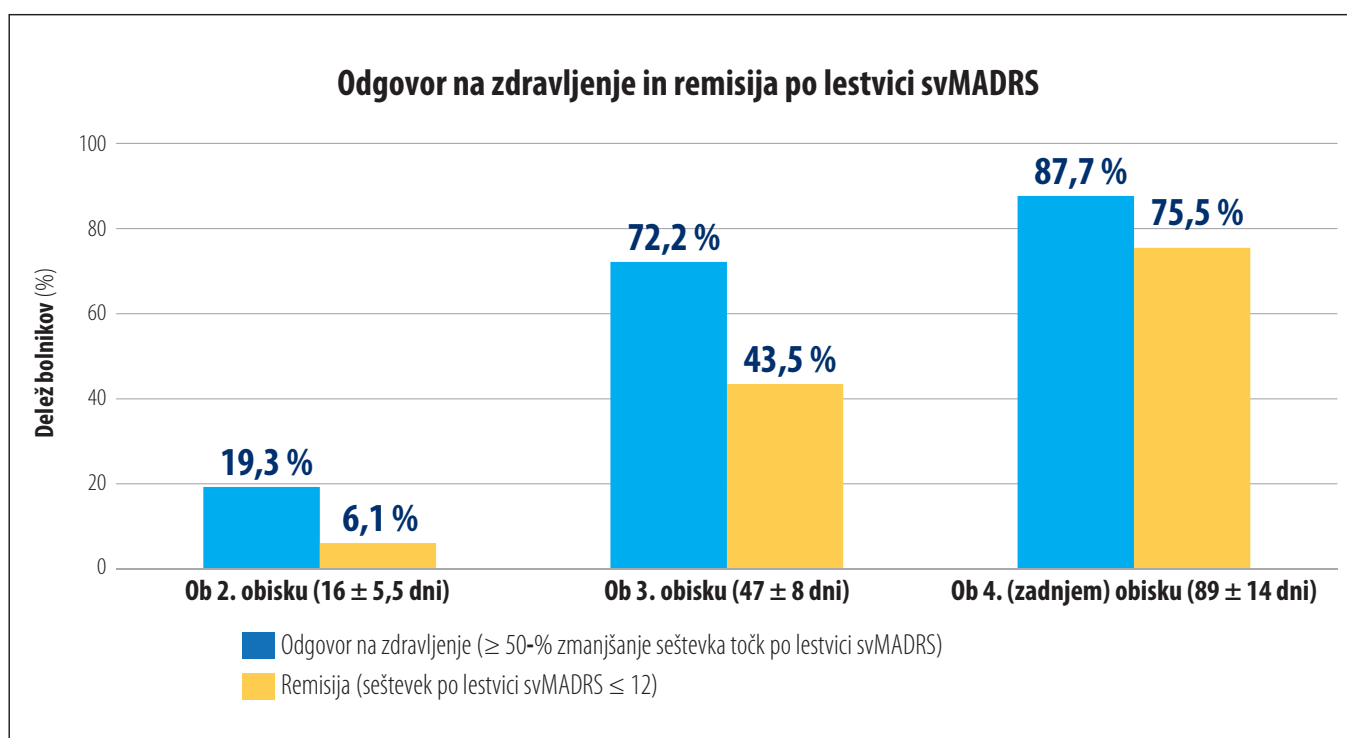
Skupaj so bili vključeni 104 bolniki (37,5 % moških in 62,5 % žensk), raziskavo jih je zaključilo 89. Zaradi manjkajočih ključnih podatkov ali neustrezne diagnoze pri nekaterih bolnikih je bilo v statistično analizo (»Full analysis set«) zajetih 93 bolnikov. Povprečna starost je bila skoraj enaka kot v raziskavi NASMEH in je znašala 49,3 (SD = 14,1) leta, enako je bilo tudi kadilcev (26,2 %), alkohol pa jih je uživalo skoraj polovica manj kot v prejšnji raziskavi (12,6 %). Samih je živelo 39,8 % bolnikov, s partnerjem pa 60,2 %, zaposlenih je bilo 54,8 %, upokojenih pa 26,9 %. V primerjavi

s prejšnjo raziskavo so imeli bolniki več predhodnih depresivnih epizod (2,7 (SD = 2,2)), trenutna epizoda je bila krajša, saj je trajala 2,8 (SD = 3,6) meseca, čas od prve epizode pa daljši, v povprečju je bil 73,0 (SD = 79,2) meseca. Tudi tu je bila več kot polovica bolnikov (55,8 %) predhodno že zdravljena z antidepresivnimi zdravili, vendar večinoma ne z zaviralci ponovnega privzema serotonina (26,0 %), temveč z drugimi antidepresivi (31,7 %).

Kar se tiče začetnega odmerka, je bil ta pri vseh bolnikih 25 mg dnevno, medtem ko je ob tretjem obisku malo več kot polovica bolnikov (52,3 %) prejela začetni, 47,7 % bolnikov pa odmerek 50 mg. Praktično vsi bolniki (97,7 %) bodo tudi po zaključku raziskave še vedno prejeli agomelatin.

Ocene depresivnosti po lestvici svMADRS so se pomembno zmanjšale na vseh področjih ter tudi pri celotnem seštevku. To je v skladu z ugotovitvami sorodnih raziskav, ki so prav tako pokazale visoko učinkovitost agomelatina pri zdravljenju depresije, vključno z bolniki s hudo depresijo (več kot 30 od 60 možnih točk), katerih je bilo v raziskavi 62,4 % (2).

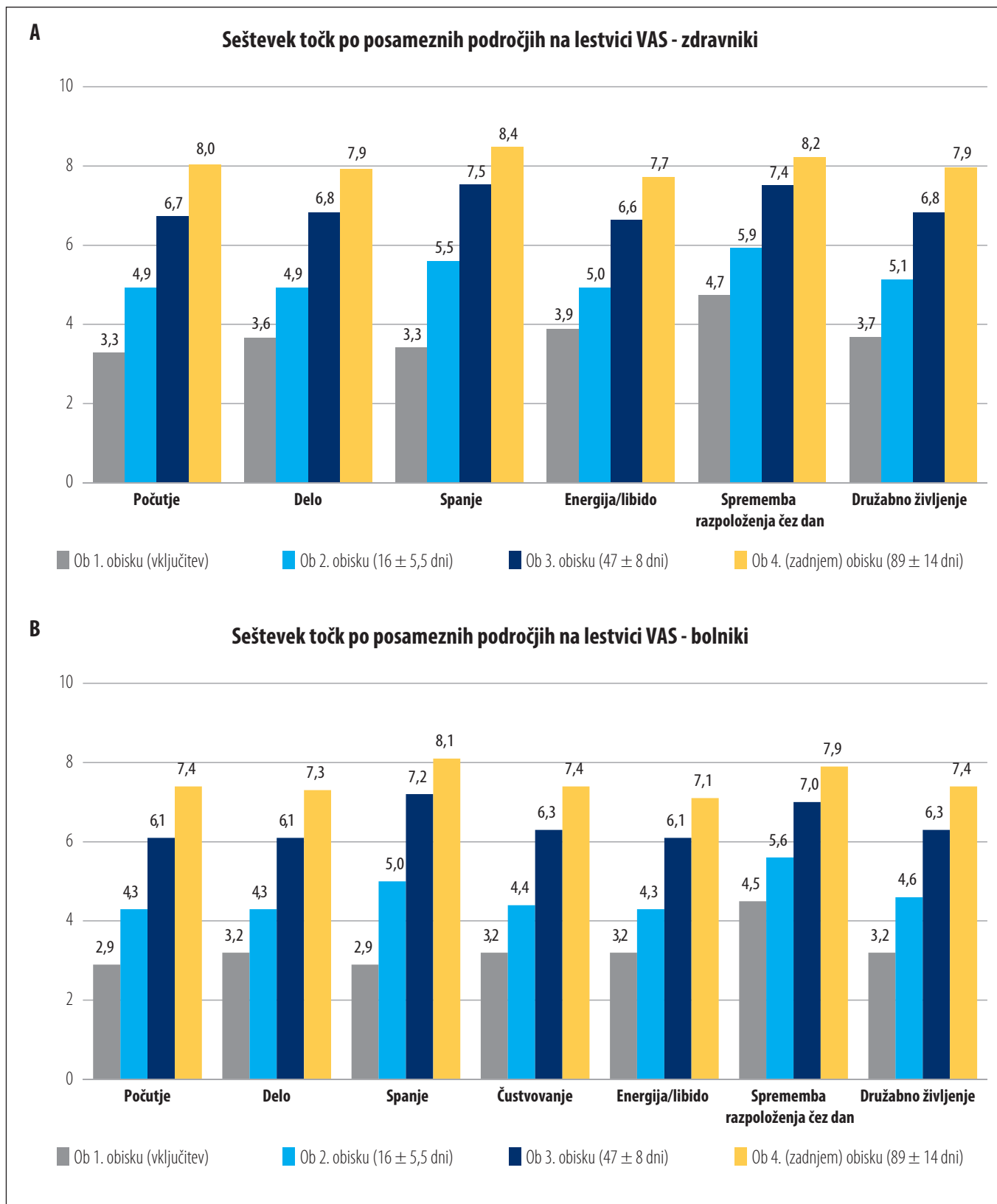
Po kriterijih svMADRS (zmanjšanje skupne ocene za najmanj 50 %), se je na zdravljenje odzvalo 54,3 % bolnikov, kar je malo manj kot v raziskavi NASMEH, kjer pa je bilo trajanje zdravljenja daljše. Podobno velja za oceno odziva na zdravljenje (66,7 % po lestvici CGI-I in 52,5 % po PGI-I). Prav tako je manj bolnikov doseglo remisijo (34,6 % po kriterijih



Slika 2: Raziskava NASMEH: Delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje in delež bolnikov v remisiji po lestvici svMADRS

svMADRS in 36,9 % po lestvici CGI-S), kar najverjetneje prav tako lahko pripišemo krajšemu trajanju raziskave. Na lestvici PGI-S je ob koncu raziskave 23,2 % bolnikov svoje stanje ocenilo kot remisijo, odziv na zdravljenje pa 76,1 % (PGI-I). Vendar pa je hkrati kar 71,4 % bolnikov po lestvici SHAPS doseglo kriterije

za remisijo, kar je glede na razmeroma kratko trajanje zdravljenja zelo dober rezultat. Slika 4 prikazuje stopnjo remisije po lestvici SHAPS, prikazano po posameznih obiskih. Pomembno je opozoriti, da je dokajšen delež bolnikov dosegel remisijo že po drugem obisku, kar posredno prav tako kaže na hiter



Slika 3: Raziskava NASMEH: Ocene zdravnikov (A) in bolnikov (B) po lestvici VAS

začetek antidepresivnega delovanja agomelatina. Stopnja anhedonije po lestvici SHAPS je bila pri bolnikih, vključenih v raziskavo HEDONIA, dokaj visoka (6,5 točk od 14, kar se smatra za hudo anhedonijo). Anhedonija se je precej zmanjšala (za 40 %) že do drugega obiska, ob zadnjem obisku pa so imeli bolniki v povprečju za več kot 70 % manj anhedonije (**Slika 5**), kar kaže na zelo dobro učinkovitost agomelatina na trdovraten, dolgotrajen in dokaj rezistenten simptom, kot je anhedonija.

Čeprav je bilo spremljanih manj področij po lestvici VAS kot v raziskavi NASMEH in še to le s strani bolnikov, pa so bili rezultati dokaj podobni in so prav tako kazali na konsistentno izboljšanje vseh področij.

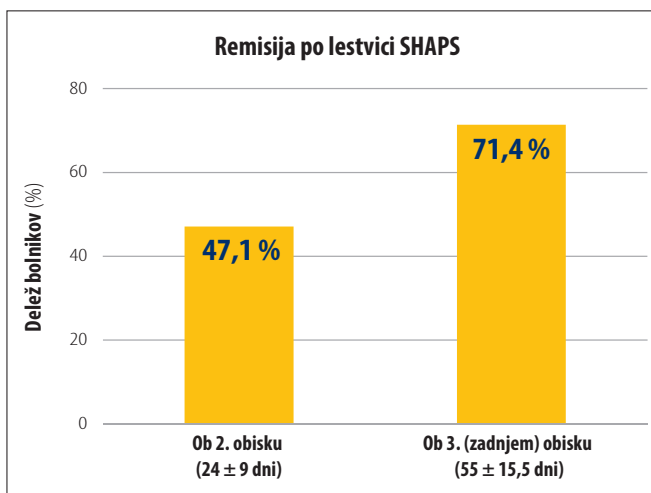
Agomelatin se je pokazal kot zelo varna možnost zdravljenja, saj so bili neželeni učinki zabeleženi le pri 7,7 % bolnikov, v veliki večini je šlo le za nenormalne laboratorijske izvide (povišanje AST in ALT), noben neželeni učinek pa ni bil označen kot resen.

Zaključek

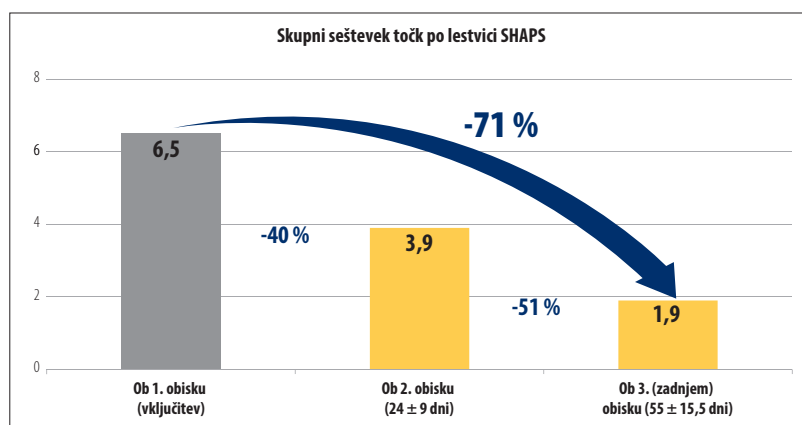
Kljub krajšemu trajanju zdravljenja in precejšnjemu deležu bolnikov s hudo izraženo depresijo se je v raziskavi HEDONIA agomelatin pokazal kot zelo učinkovit antidepresiv z odličnim delovanjem tudi na trdovratne simptome anhedonije. To je v skladu z rezultati drugih raziskav, kjer je agomelatin prav tako pokazal primerljivo antidepresivno učinkovitost kot drugi antidepresivi (npr. venlafaksin), vendar pa je bil učinek agomelatina na anhedonijo mnogo večji (3). Redki neželeni učinki so bili blagi in so večinoma zajemali le nenormalne laboratorijske izvide.

Literatura

1. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29: 695-712.
2. Laux G, VIVALDI Study Group. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 284-91.
3. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 487-91.



Slika 4: Raziskava HEDONIA: Delež bolnikov v remisiji, ocenjen po lestvici SHAPS



Slika 5: Raziskava HEDONIA: Izraženost anhedonije na začetku in na koncu raziskave

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: 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 3kratno 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 3kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje »Kontraindikacije« in »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«). **Ob povečanju odmerka je treba jete teste spet izvajati v enakih razmakih kot ob uvedbi zdravljenja. Odločitev o povečanju odmerka je potrebno pretehtati glede na povečano tveganje za zvišanje vrednosti jetrnih 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 zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, jetna okvara (na primer ciroza ali aktivna bolezen jeter) ali zvišanje aminotransferaz nad 3kratno 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 primernih poškodbah 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), zvišanih jetrnih encimov nad 10kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, hepatitisu in zlatenici. **Spremljanje delovanja jeter:** pred uvedbo zdravljenja, zdravljenje z zdravilom Valdoxan lahko predpišete le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter, npr. debelost/prekomerna telesna masa/zamaščenost 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 izhodiščnimi vrednostmi ALT in/ali AST > 3kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi aminotransferaz pred zdravljenjem (> zgornjo mejo normalnih vrednosti in ≤ 3kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti) je pri predpisovanju zdravila Valdoxan potrebna previdnost. **Pogostnost pregledovanja delovanja jeter:** jete teste je potrebno izvajati pri vseh bolnikih (glejte poglavje »Odmerjanje in način uporabe«). Če pri kateremkoli 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 3kratno 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. **Starejši (≥ 75 let):** se ne sme uporabljati. **Starejši bolniki z demenco:** se ne sme uporabljati. **Bipolarna motnja/manija/hipomanija:** uporabljati previdno in zdravljenje prekiniti, če se razvijejo simptomi manije. **Samomor/samomorilne misli:** bolnike je treba skrbno nadzirati. **Kombinacija z zaviralci CYP1A2:** kontraindicirano. **Intoleranca za laktozo:** vsebuje laktozo. **Interakcije:** kontraindicirane: močni zaviralci CYP1A2. **Odsvetovane:** alkohol, zmeri zaviralci CYP1A2. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** plodnost, nosečnost ni priporočljivo, dojenje: previdnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** upoštevajte možnost vrtoglavice in somnolence. **Neželeni učinki:** zelo pogosti: glavobol. **Pogosti:** anksioznost, nenormalne sanje, omotica, somnolence, nespečnost, navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, bruhanje, zvišani AST in/ali ALT, bolečine v hrbtu, utrujenost, povečanje telesne mase. **Občasni:** razmišljanje o samomoru ali samomorilno obnašanje, agitacija, razdražljivost, vznemirljivost, napadlost, nočne more, manjše/hipomanija, zmedenost, migrena, parestezije, sindrom nemirnih nog, zamegljen vid, tinitus, zvišana gama-glutamilttransferaza, prekomerno znojenje, ekcem, pruritus, urtikarija, zmanjšanje telesne mase. **Redki:** halucinacije, akatizija, hepatitis, zvišana alkalna fosfataza, odpoved jeter, zlatenica, eitematizni izpuščaj, edem obraza in angioedem, zadrževanje urina. **Preveliko odmerjanje:** Obstaja malo izkušenj. **Obnavljanje prevelikega odmerjanja:** naj vključuje zmanjševanje kliničnih simptomov in rutinsko spremljanje. **Farmakodinamične lastnosti:** agomelatin je melatonergični agonist (receptorjev MT₁ in MT₂) in antagonist receptorjev 5HT_{2A}. Agomelatin resinhronizira cirkadiane ritme pri živalskih modelih desinhronizacije cirkadianega ritma. Zvečuje sproščanje noradrenalina in dopamina specifično v prefrontalni skorji ter nima vpliva na znančilčno delovanje serotoninina. **Pakiranje:** Skatla z 28 filmsko obloženimi tabletami. **Način predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Datum zadnje revizije besedila:** november 2016. **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., tel: 01 563 48 11, www.servier.si.

Samoznačilna javnost. Datum priprave informacije: januar 2017. MDX16-17C10g1



Zdravilo Brintellix[®] (vortioksetin)

je novi antidepresiv, indiciran za zdravljenje epizod velike depresije pri odraslih¹



Zdravilo Brintellix je učinkovito pri zdravljenju vseh simptomov depresije (ocenjenih z MADRS) in pri različnih tipih bolnikov¹⁻⁴



Zdravilo Brintellix pomembno izboljša kognitivno delovanje, ki je prizadeto pri večini depresivnih bolnikov, in celotno funkcioniranje^{3,5-8}



Zdravilo Brintellix je novi antidepresiv z multimodalnim načinom delovanja^{1,9}



Zdravilo Brintellix bolniki dobro prenašajo^{1,2,7,10,11}



Priporočljivo je, da bolniki zdravljenje z zdravilom Brintellix pričnejo z odmerkom 10 mg na dan in po potrebi odmerek zvišajo na 20 mg na dan¹

Reference: 1. Brintellix: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, maj 2016 2. Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(15): 589-600 3. Katona C et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 27(4): 215-223 4. Montgomery et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2014;29(5):470-482 5. McIntyre RS et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2014; 17(10): 1557 – 1567 6. Conradi HJ et al. Psychol Med. 2011; 41: 1165-1174 7. Boulenger JP et al. J Psychopharmacol. 2012; 26(11): 1408-1416 8. Mahableshwarkar AR, et al. Poster presented at CINP 2014 9. Bang-Andersen B, et al. J Med Chem. 2011;54(9):3206-3221 10. Baldwin DS et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2012; 22(7): 482-491 11. Hengisberg N, et al. J Clin Psychiatry. 2012;73(7):953-959

✓ Samo za strokovno javnost.

✓ Datum priprave informacije: november 2016

✓ SI-BRIN-2016.11-00008886

Kratka strokovna informacija:

Ime zdravila: Brintellix 5 mg filmsko obložene tablete, Brintellix 10 mg filmsko obložene tablete. **Sestava zdravila:** Brintellix 5 mg; Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortioksetinjev bromid v količini, ki ustreza 5 mg vortioksetina (vortioxetinum). Brintellix 10 mg; Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortioksetinjev bromid v količini, ki ustreza 10 mg vortioksetina (vortioxetinum). **Terapevtska indikacija:** zdravljenje epizod velike depresije pri odraslih. **Odmernik:** Odrasli: Pri odraslih bolnikih, mlajših od 65 let, je začetni in priporočeni odmerek zdravila Brintellix 10 mg vortioksetina enkrat na dan. Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko zviša na največ 20 mg vortioksetina enkrat na dan ali zniža na najmanj 5 mg vortioksetina enkrat na dan. **Starejši bolniki:** Pri bolnikih, starih \geq 65 let, je za začetni odmerek treba uporabljati najnižji učinkoviti odmerek, 5 mg vortioksetina enkrat na dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, sočasno jemanje neselektivnih zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralci MAO) ali selektivnih zaviralcev MAO-A. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo Brintellix ni priporočljivo za zdravljenje depresije pri bolnikih, ki so mlajši od 18 let, ker varnost in učinkovitost vortioxetina pri tej starostni skupini nista dokazani. Zdravilo Brintellix je treba pri bolnikih, ki so že imeli epileptične napade in bolnikih z nestabilno epilepsijo, upoštevati previdno in zdravljenje prekiniti pri vsakem bolniku, ki dobi epileptične napade ali se jim pogostnost epileptičnih napadov poveča. Če se pojavijo simptomi serotoninškega sindroma ali nevroleptičnega malignega sindroma, je treba zdravljenje z zdravilom Brintellix takoj prekiniti in uvesti simptomatsko zdravljenje. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z velikim tveganjem za pojav samomorilnih misli, pri bolnikih z manjšo ali hipomanijo v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katere je

znano, da vplivajo na delovanje trombocitov, pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiponatremije, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. **Interakcije:** Zdravilo Brintellix je treba previdno uporabljati v kombinaciji s selektivnimi reverzibilnimi zaviralci MAO-B, z zdravili s serotonergičnim učinkom, z zdravili, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov, z močnimi inhibitorji CYP2D6 in CYP3A4, z antikoagulanti in antirombotičnimi zdravili. V teh primerih bo morda potrebna prilagoditev odmerka. **Nosečnost:** Zdravila Brintellix se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z vortioxetinom. **Dojenje:** Odlučiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Brintellix, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Vpliv na plodnost pri človeku doslej še ni bil opažen. **Povzetek neželenih učinkov:** Najpogostejši neželeni učinki so: navzea, nenormalne sanje, omotica, diareja, zaprtje, bruhanje, srbenje, vključno z generaliziranim srbenjem. 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** H. Lundbeck A/S, Ottilavej 9, 2500 Valby, Danska. **Predstavništvo:** Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 05/2016. **Datum priprave informacije:** Junij 2016.



Koliko vaših bolnikov s shizofrenijo ima možnost oblikovati svojo prihodnost?

Xeplion 50/75/100/150 mg suspenzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem SKRAJŠANO NAVODILO ZA PREDPISOVANJE

Sestava: 50/75/100/150 mg paliperidonijeva palmitata, polisorbit, polietilenglikol, citronska kislina monohidrat, brezvodni dinatrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injicije. **Indikacije:** vzdrževalno zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih, stabiliziranih s paliperidonom ali risperidonom. Pri določenih bolnikih s shizofrenijo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s peroralnim paliperidonom ali risperidonom, lahko zdravilo uporabljamo brez predhodne stabilizacije s peroralnim zdravilom, če so psihotični simptomi blagi do zmerni in je potrebno zdravljenje z dolgodelujočim zdravilom. **Odmerjanje in način uporabe:** priporočeno je, da se zdravilo uvede s prvim začetnim odmerkom 150 mg (1. dan zdravljenja) in drugim začetnim odmerkom 100 mg (8. dan zdravljenja). Oba odmerka je treba injicirati v deltoidno mišico, da hitro dosežemo terapevtske koncentracije. Tretji odmerek (mesečni vzdrževalni odmerek) je treba injicirati en mesec po drugem začetnem odmerku. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 75 mg (v razponu 25-150 mg). Bolniki s prekomerno telesno maso bodo morda potrebovali odmerke v zgornjem delu razpona. Po drugem začetnem odmerku lahko mesečni vzdrževalni odmerek injiciramo v deltoidno ali glutealno mišico. Vzdrževalni odmerek se lahko prilagaja mesečno, upoštevati je treba podaljšano sproščanje zdravila. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro priporočamo uvajanje zdravila z odmerkom 100 mg na 1. dan zdravljenja in 75 mg 8. dan, ki se injicirata v deltoidno mišico. Priporočeni mesečni vzdrževalni odmerek je 50 mg (v razponu 25-100 mg). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic uporabe zdravila ne priporočamo. Bolnikom z blago ali zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati, pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za učinkovino, risperidon ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** zdravila ne smete uporabljati kadar je potreben takojšnji nadzor simptomov pri akutno agitiranih ali zelo psihotičnih bolnikih. Pri predpisovanju zdravila bolnikom z znano srčnožilno boleznijo ali podaljšanim intervalu QT v družinski anamnezi ter pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT je potrebna previdnost. Če se pojavijo znaki in simptomi NMS ali tardivne diskinezije je treba ukiniti vse antipsihotike. Če se pojavi anafilaktična reakcija je treba zdravljenje prekiniti in uvesti klinično primerne splošne podpirne ukrepe, bolnike pa skrbno spremljati dokler znaki in simptomi ne izzvenijo. Bolnike, ki prejemajo to zdravilo je treba spremljati glede simptomov hiperglikemije (polidipsija, poliurija in šibkost) ter redno spremljati bolnike s sladkorno boleznijo glede poslabšanja nadzora koncentracije glukoze v krvi. Zdravilo je treba uporab-

ljati previdno pri bolnikih s predhodno prisotnimi tumorji, ki bi lahko bili odvisni od prolaktina, možganskožilno boleznijo ali stanji, z zvečanimi tveganjem za hipotenzijo, pri bolnikih z epileptičnimi napadi ali stanji, ki lahko znižajo prag za epileptične napade, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, pri starejših bolnikih z demenco in dejavniki tveganja za možgansko kap, pri bolnikih, ki se lahko znajdejo v okoliščinah, ko se zviša temperatura jadra telesa. Pri uporabi tega zdravila so poročali o primerih levkopenije, nevtropenije in agranulocitoze. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo je potrebno zdravljenje ukiniti. Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja antipsihotikov bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali demenco z Lewyjevim telesci. Bolnike je treba poučiti, da poiščejo zdravniško pomoč, če priapizem ne izzveni v 4 urah. Pred in med zdravljenjem je potrebno preveriti vse dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe. Antiemetično delovanje paliperidona lahko prikrije znake in simptome prevelikega odmerjanja nekaterih zdravil ali stanj, kot so ileus, Reyev sindrom in možganski tumorji. Med jemanjem zdravila se lahko telesna masa bolnika zveča. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z antagonističnim učinkom na receptorje alfa-1a, so med operacijo sive mreže opazili sindrom ohlapne šarenice, ki lahko poveča tveganje za nastanek zapletov na očeh med operacijo in po operaciji. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** pri sočasni uporabi z nekaterimi anti-histaminiki, nekaterimi antipsihotiki, nekaterimi zdravili proti malariji, zdravili, ki primarno delujejo na osrednje živčevje in zdravili, ki znižajo prag za epileptične napade, je potrebna previdnost. Paliperidon ima lahko antagonističen učinek na levodopo in druge agoniste dopamina. Če je kombiniranje teh zdravil potrebno, je treba bolniku predpisati najmanjši učinkoviti odmerek vsakega od teh zdravil. Zdravilo lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zato lahko pri sočasni uporabi z zdravili, z enakim delovanjem, opazimo aditivni učinek. Pri sočasni uporabi z divalproeksom se poveča izpostavljenost paliperidonu. Sočasna uporaba s karbamazepinom povzroči znižanje Cmax in UAC paliperidona. Pri uvajanju/ukinjanju karbamazepina je potrebno ponovno oceniti odmerek in ga po potrebi prilagoditi. Induktorji P-gp imajo lahko podoben učinek. Pri sočasni uporabi z risperidonom in peroralnim paliperidonom je potrebna previdnost. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** V nekliničnih študijah niso opazili pomembnih učinkov. Zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno. Paliperidon se izloča v materino mleko. Doječe matere ne smejo jemati zdravila. **Vpliv na sposobnost vožnje:** Paliperidon ima lahko majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi možnega delovanja na živčevje. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ne bodo poznali svoje individualne občutljivosti na zdravilo. **Neželeni učinki:** okužbe, gripa, pljučnica, bronhitis, akrodermitis, podkožni absces, onihomikoza, levkocitoza, ane-

mija, agranulocitoza, nevtropenija, trombocitopenija, zmanjšan hematokrit, zvečanje eozinofilcev, anafilaktična reakcija, hiperprolaktinemija, hiperglikemija, zvečanje/zmanjšanje telesne mase, zvečana koncentracija trigliceridov, holesterola, kreatin fosfokinaze v krvi, sladkorna bolezen, diabetična ketoacidotična/koma, hipoglikemija, polidipsija, zastrupitev z vodo, zvečan/zmanjšan apetit, hiperinsulinemija, nespečnost, depresija, anksioznost, motnje spanja, manija, nočne more, zmanjšan libido, anorgazmija, glavobol, parkinsonizem, akatizija, diskinezija, tremor, somnolenca, distonija, tardivna diskinezija, konvulzije, sinkopa, disartrija, psihomotorična hiperaktivnost, omotica, disgeuzija, hipestezija, parestezije, NMS, možganska ishemija, izguba zavesti, motnje ravnotežja/koordinacije, tresenje glave, zamegljen vid, konjunktivitis, suhe oči, glavkom, motnje premikanja oči, fotofobija, povečano solzenje, očesna hiperemija, sindrom ohlapne šarenice (medoperativni), tinitus, bradikardija, motnje prevajanja, motnje srčnega ritma, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, AV blok, palpitanje, podaljšan QT interval, nenormalen EKG, sinusna aritmija, hipertenzija, hipotenzija, pljučna embolija, venska tromboza, rdečica, ishemija, kašelj, kongestija nosne sluznice/dihalnih poti, dispneja, pljučna kongestija, sopihanje, faringolaringealna bolečina, epistaksa, sindrom apneje v spanju, hiperventilacija, aspiracijska pljučnica, piskajoče dihanje, disfonia, bolečine/neudobje v trebuhu, bruhanje, navzea, obstipacija, driska, suha usta, flatulenca, zobobol, gastroenteritis, pankreatitis, ileus, otečen jezik, inkontinenca blata, fekalom, disfagija, heilitis, zvečana koncentracija transaminaz/gama glutamil transferaze/jetrnih encimov, zlatenica, izpuščaji, alopecija, srbenje, ekcem, eritem suha koža, akne, angioedem, medikamentozni izpuščaji, hiperkeratoza, seboreični dermatitis, prhljaj, razbarvanje kože, mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu/vratu/prsnem košu, otrdelost sklepov, artralgija, otekanje sklepov, rabdomioliza, šibkost mišic, nenormalna telesna drža, zastoj/inkontinenca urina, polakiurija, disurija, sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku, ginekostazija, erektilna in spolna disfunkcija, priapizem, menstrualne motnje, motnje dojk, priapizem, piroksija, astenija, utrujenost, edem, reakcije na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, induracija, hipotermija, mrzlica, spremembe v telesni temperaturi, žejna, sindrom odtegnitve zdravila, absces/celulitis/cista/hematom/nekroza/razjeda na mestu injiciranja, padci (vsi NU so opisani v povzetku glavnih značilnosti zdravila). **Imetnik DžP:** Janssen-Cilag International NV; Predstavniki imetnika DžP: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana **Način in režim izdaje zdravila:** H/Rp **Datum zadnje revizije besedila:** 10. 11. 2016

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet

