

# VICEVERSA

53

LJUBLJANA

MAREC 2007

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

# **VICEVERSA**

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 – 5764

## *Izdaja:*

Razširjeni strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana  
(predsednica prof. dr. Martina Tomori, dr. med.)

## *Glavni urednik:*

Prim. Jože Felc, dr. med.

## *Odgovorni urednik:*

Prof. dr. Miloš F. Kobal, dr. med.

## *Uredniki:*

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

## *Uredniški odbor:*

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

## *Sponzor 53. številke:*

Janssen-Cilag

Farmaceutski del Johnson&Johnson d.o.o.

Šmartinska c. 53

1000 Ljubljana

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

## VSEBINA

*A. Žmitek*

Sodelovanje bolnikov s shizofrenijo pri zdravljenju z antipsihotiki . . . . . 2

*R. Tavčar*

Projekt ADHES – Osveščanje o pomenu sodelovanja pri zdravljenju shizofrenije. . . . . 9

*M. Židanik*

Remisija v shizofreniji. . . . . 15

*J. Koprivšek*

Uvajanje risperidona s podaljšanim sproščanjem (Risperdal Consta). . . . . 19

### *Naši doktorji znanosti*

*B. Novak Šarotar*

Vpliv trajanja nezdravljene psihoze na potek bolezni pri bolnikih s shizofrenijo . . . . . 24

*M. Kravos, I. Malešič*

Nekaj laboratorijskih predlogov kot pomoč pri diagnosticiranju sindroma odvisnosti od alkohola . . . . . 27

### *Iz šole analitične psihoterapije*

Obrambe (*pripravil M. F. Kobal*). . . . . 37

# SODELOVANJE BOLNIKOV S SHIZOFRENIJO PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIPSIHOTIKI

Andrej Žmitek\*

## POVZETEK

Pomanjkljivo sodelovanje bolnikov ovira uspešno zdravljenje številnih kroničnih bolezni; bolniki s shizofrenijo zaradi šibkega uvida v bolezen sodelujejo slabše od povprečja. S slabim sodelovanjem so povezane večja pogostost in dolžina hospitalizacij ter večja intenzivnost bolezenske simptomatike in avto - ter heteroagresivnega vedenja. Tako zdravniki kot bolniki sami običajno precenjujejo stopnjo sodelovanja bolnikov. Sodelovanje določajo številni dejavniki. Vpliv neželenih učinkov zdravil je relativno skromen; tu je verjetno razlog za dejstvo, da se ob uvedbi atipičnih antipsihotikov sodelovanje bolnikov ni izrazito izboljšalo. Uporaba antipsihotika s podaljšanim sproščanjem je metoda za izboljšanje sodelovanja. Zdravilo te vrste dokazano izboljšuje potek bolezni.

## UVOD

Zanimanje za sodelovanje bolnikov pri zdravljenju je v medicini relativno nov pojav. Nekdaj je veljalo, da je po postavitvi diagnoze zdravnikova naloga predpisati ustrezno zdravljenje, in bolnikova naloga, da se predpisanega zdravljenja drži. Sodoben pogled na to vprašanje pa je drugačen: zdravnik s svojim vedenjem pomembno določa stopnjo sodelovanja bolnika pri zdravljenju, zato je prizadevanje za izboljšanje bolnikovega sodelovanja sestavni del terapevtskega ukrepanja (1).

V angleški literaturi najdemo več izrazov za sodelovanje bolnika pri zdravljenju: *compliance*, *adherence*, *alliance*, *concordance*. Uporabljajo se kot sinonimi, najpogosteje naletimo na *compliance*. Nekateri avtorji pa opozarjajo, da ta premalo poudarja bolnikovo aktivno vlogo v procesu zdravljenja (1) in da je preveč paternalističen. »To comply« namreč pomeni »storiti, kar zahtevajo od nas«, torej ubogati. Slovenski izraz »sodelovanje bolnika pri zdravljenju« je povsem v skladu s sodobnim pogledom na položaj bolnika kot partnerja v procesu zdravljenja.

Sodelovanje bolnika pri zdravljenju je stopnja skladnosti bolnikovega vedenja z nasvetom zdravnika (2). Pomemben del definicije je »stopnja skladnosti«; sodelovanje namreč ne gre po principu vse ali nič, ampak je zvezen pojav, katerega velikost lahko izražamo v odstotkih. Problemi s sodelovanjem se pojavljajo pri vseh modalitetah zdravljenja (npr. tudi pri psihoterapiji ali rehabilitaciji), ne le pri zdravljenju z zdravili; res pa je slednja situacija najbolj raziskana in imamo zato o njej največ podatkov.

Težave s sodelovanjem pri zdravljenju niso specifične za bolnike z duševnimi motnjami, vendar pa rezultati raziskav kažejo, da je sodelovanje pri zdravljenju telesnih bolezni v povprečju boljše kot pri zdravljenju depresije in slednje je boljše kot pri zdravljenju

\* prim. Andrej Žmitek, dr. med., Psihiatrična bolnišnica Begunje, 4275 Begunje na Gorenjskem.

shizofrenije (3). Po rezultatih ankete med psihiatri sodi shizofrenija med bolezni, kjer je sodelovanje najteže zagotoviti; kot bolj problematično področje so ocenili edino zmanjševanje telesne teže (4).

Nesodelovanje ima ob izrazitem kliničnem pomenu visoko ceno tudi v finančnem smislu. Po oceni iz leta 1995 naj bi 40 % stroška ponovnih hospitalizacij bolnikov s shizofrenijo, ki znaša 2 milijardi \$, šlo na račun nesodelovanja (5). To je seveda le del cene nesodelovanja, saj bolniki s shizofrenijo po psihotičnem relapsu praviloma niti v enem letu ne dosežejo nivoja socialne adaptacije, kot so ga imeli pred relapsom (2).

V nadaljevanju uporabljam skrajšan izraz – »sodelovanje«; nanaša se na sodelovanje bolnikov s shizofrenijo pri zdravljenju z antipsihotičnimi zdravili. Izraz »bolnik« pomeni bolnika s shizofrenijo, če ni drugače označeno.

## **KLINIČNI POMEN SODELOVANJA**

Vsakdanje delo z bolniki s shizofrenijo pušča vtis, da je potek bolezni izrazito odvisen od stopnje bolnikovega sodelovanja. Raziskave ta vtis v celoti potrjujejo.

Pomanjkljivo sodelovanje je glavni dejavnik tveganja (med tistimi, na katere je mogoče vplivati) za ponovno hospitalizacijo bolnika s shizofrenijo (2,5). Z raziskavo, ki je vključila 49.000 bolnikov, so ugotovili jasen obratno sorazmerni odnos med sodelovanjem (ki je bilo merjeno z deležem časa, v katerem je imel bolnik predpisano zdravilo na razpolago, ker ga je dvignil v lekarni) in verjetnostjo ponovne hospitalizacije; najmanj so bili hospitalizirani tisti bolniki, ki so imeli zdravilo na razpolago v celotnem obdobju opazovanja (6). Sodelovanje vpliva tudi na dolžino hospitalizacije. Tako so bili v raziskavi (7) bolniki s shizofrenijo, ki so pred sprejemom v bolnišnico večinoma jemali antipsihotik, hospitalizirani bistveno krajši čas kot bolniki, ki antipsihotika večinoma niso jemali. Za bolnike, ki slabše sodelujejo pri zdravljenju, je značilna večja verjetnost samomorilnega vedenja (8). Bolniki, ki ponovno postanejo psihotični in niso jemali antipsihotikov, so bolj pogosto hospitalizirani brez svoje privolitve in so pogosteje nasilni v primerjavi s tistimi, ki postanejo psihotični kljub jemanju antipsihotikov (2).

## **NAČINI MERJENJA SODELOVANJA**

Sodelovanje je ena od oblik vedenja. Ker pa vedenje v tem primeru praviloma ni dostopno neposrednemu opazovanju, so vsi načini merjenja sodelovanja posredni. Zato njihovi rezultati, glede na uporabljeno metodo, bolj ali manj natančno odražajo stopnjo sodelovanja.

Kadar raziskava zajame veliko število bolnikov (6), merijo stopnjo sodelovanja s časom, v katerem ima bolnik zdravilo na razpolago, ker ga je na recept dvignil v lekarni. Čas izrazijo kot delež od celotnega opazovanega obdobja (MPR, *medication possession ratio*). Če je MPR 100 %, je imel bolnik zdravilo na razpolago v celotnem opazovanem obdobju. To seveda še ne pomeni, da ga je zares jemal; če pa zdravila nima na razpolago, ga po vsej verjetnosti ni mogel vzeti. Ta način merjenja torej sodelovanje v načelu preceni.

V kliničnih raziskavah običajno merijo sodelovanje s štetjem preostalih tablet: bolnik

dobi stekleničko z znanim številom tablet in jo ob zaključku raziskave vrne, iz števila preostalih tablet je mogoče sklepati na stopnjo sodelovanja (2, 9). Pri tem načinu ni mogoče objektivizirati, ali je bolnik tableto, ki jo je vzel iz stekleničke, dejansko zaužil, in če jo je, ob katerem času. Tudi ta metoda torej sodelovanje preceni.

Natančnejša, vendar dražja metoda (9) je uporaba posebnega, elektronskega zamaška stekleničke z zdravili. Ta zamašek registrira vsako odprtje stekleničke kot dogodek (MEMS, *microelectronic event monitoring system*) in v povezavi z računalnikom je mogoče natančno prikazati, kdaj in kako pogosto je bila steklenička odprta. Načelno sicer tudi ta raziskava sodelovanje preceni, v praksi pa bolniki zaradi elektronskega monitoringa ne spreminjajo svojega načina sodelovanja (10). Še bolj zapleteno je ugotavljanje sodelovanja z določanjem serumske koncentracije zdravila (9), saj različni bolniki zdravilo različno hitro presnavljajo.

Enostavnejši in cenejši, vendar manj objektivni in manj točni metodi sta zdravnikova ocena bolnikovega sodelovanja in bolnikova lastna ocena. Raziskave kažejo, da ti dve metodi izrazito precenita stopnjo sodelovanja. Tako so v raziskavi na skupini 38 bolnikov (9) uporabili tri načine merjenja istočasno. Merjenje koncentracije zdravila je pokazalo dobro sodelovanje pri 25 %, štetje tablet pri 44 % in bolnikova lastna ocena pri 68 % bolnikov. V drugi raziskavi (11) so primerjali zanesljivost zdravnikove ocene in elektronskega merjenja. Pri isti skupini bolnikov je glede na prvo metodo slabo sodelovalo le 5 % bolnikov, glede na drugo pa kar 62 %. To hkrati pomeni, da je pri vsakodnevnem kliničnem delu zdravnikova možnost, da pravilno oceni stopnjo bolnikovega sodelovanja, izrazito šibka – tako, če se zanese na svoja opažanja in občutja, kot če o sodelovanju sprašuje bolnika samega.

## **DEJAVNIKI, KI DOLOČAJO STOPNJO SODELOVANJA**

Če ni drugače označeno, so navedbe v tem delu prispevka povzete po viru (12).

Čprav se dejavniki, ki določajo stopnjo bolnikovega sodelovanja, med seboj povezujejo in prekrivajo, je možno razlikovati med dejavniki, ki so povezani z bolnikom, z bolnikovim okoljem, z zdravnikom, ki bolnika zdravi in s samim zdravljenjem.

### **Dejavniki, povezani z bolnikom**

Ženske v splošnem sodelujejo nekoliko bolje. Zelo mladi in zelo stari bolniki imajo več težav s sodelovanjem; mladi verjetno zaradi socioloških posebnosti svoje generacije, stari zaradi upada spoznavnih sposobnosti. Pomemben vpliv ima psihopatologija: težje sodelujejo bolniki s preganjalnimi in veličinskimi blodnjami ter bolniki v manični epizodi. Bolniki z negativnimi simptomi običajno ne kažejo aktivnega nasprotovanja zdravljenju, vendar zaradi šibke motivacije program zdravljenja težko izvajajo. Izrazit upad spoznavnih sposobnosti zlasti v smislu spominskih motenj, seveda bolnikovo sodelovanje zelo moti. Enako velja za sočasno uživanje alkohola in drugih psihotropnih snovi. Tako so v štiriletni prospektivni raziskavi ugotovili najnižji odstotek slabega

sodelovanja (34 %) pri bolnikih brez zlorabe psihotropnih snovi v anamnezi, višji odstotek (47 %) pri tistih z zlorabo v anamnezi in najvišji (67 %) pri skupini z aktualno zlorabo. Pri slabo sodelujočih bolnikih z dvojno diagnozo je povprečni čas do ponovne hospitalizacije znašal pet mesecev, pri dobro sodelujočih brez zlorabe pa 37 mesecev (13). Najmočnejši dejavnik sodelovanja je bolnikov uvid v bolezen, ta pa je pri številnih bolnikih s shizofrenijo izrazito šibak.

Pomembna so tudi bolnikova prepričanja o vzrokih in resnosti bolezni. Bolniki s shizofrenijo pogosto resnost svoje bolezni podcenjujejo in zato ne vidijo potrebe po doslednem zdravljenju. K slabemu sodelovanju prispeva tudi bolnikov odnos do zdravljenja z zdravili na splošno. Slabo finančno stanje bolnika sicer v našem zdravstvenem sistemu ne more vplivati na nabavo zdravil, lahko pa mu prepreči prihajanje na kontrolne preglede.

### **Dejavniki, povezani z okoljem**

V splošnem slabše sodelujejo bolniki, ki živijo sami in nimajo podpore okolja. Negativen odnos do psihiatričnega zdravljenja v okolju (h kateremu pogosto prispevajo tudi množična občila) in stresne interakcije bolnika z okoljem na sodelovanje vplivajo negativno. Pomemben je tudi socialni »status« bolezni, ki je pri psihičnih motnjah praviloma nizek in povezan s slabšim sodelovanjem. Bližina zdravstvenih ustanov, finančna podpora in primeren nadzor svojcev nad zdravljenjem delujejo na sodelovanje pozitivno.

### **Dejavniki, povezani z zdravnikom**

Terapevtski odnos med zdravnikom in bolnikom je za sodelovanje zelo pomemben. Tako je med glavnimi dejavniki sodelovanja bolnikova ocena, koliko se zdravnik zanima zanj. S tem je povezana količina časa, ki ga zdravnik nameni bolniku, in način organizacije poboljšaničnega spremljanja (pogostost kontrolnih pregledov, naročanje na datum in uro, vabljenje ob bolnikovem izostanku). Boljše sodelovanje znotraj kliničnih raziskav, v primerjavi z običajno terapevtsko situacijo je verjetno prav posledica zdravnikovega večjega zanimanja za bolnika in bolj strukturiranega spremljanja bolnikovega stanja.

Posredovanje ustreznih informacij o naravi bolezni bolniku in njegovim svojcem lahko sodelovanje pomembno izboljša, zlasti če je umeščeno v program psihoedukacije, ki vsebuje tudi elemente podporne psihoterapije. Tudi sicer vključitev bolnika v psihoterapevtski proces pripomore k izboljššanju njegovega sodelovanja. Zdravnikovo upoštevanje strokovnih priporočil in smernic v načelu izboljša učinkovitost zdravljenja in zmanjša intenzivnost stranskih učinkov, s tem se možnost sodelovanja izboljša.

### **Dejavniki, povezani z zdravljenjem**

Neprijetni neželeni učinki so lahko razlog za slabo sodelovanje. Tako je bilo ob uvedbi atipičnih antipsihotikov, ki imajo bistveno manj ekstrapiramidnih neželenih učinkov, mogoče v literaturi zaslediti optimistična predvidevanja o izboljššanju sodelovanja (14). Raziskave so pokazale, da je takšen optimizem vsaj vprašljiv. Tako so 25 000 bolnikov razdelili v tri skupine glede na vrsto antipsihotika, ki so ga prejeli:

klasični antipsihotiki, klozapin in ostali atipični antipsihotiki. Stopnjo sodelovanja so ugotavljali s časom, v katerem so imeli bolniki zdravilo na razpolago. Izkazalo se je, da je bila stopnja sodelovanja bolnikov s klasičnimi in ostalimi atipičnimi antipsihotiki praktično enaka, nekoliko boljše so sodelovali bolniki, ki jim je bil predpisan klozapin (15). To zadnje ugotovitev si lahko razložimo s tremi dejstvi: klozapin učinkovito zmanjša psihotično simptomatiko tudi pri rezistentni shizofreniji; zaradi obveznega laboratorijskega spremljanja imajo bolniki s klozapinom trdno strukturo ambulantne obravnave; iz istega razloga verjetno že primarno dobijo klozapin tisti bolniki, za katere se domneva, da bodo sodelovali v ambulantni obravnavi.

V enoletni naturalistični raziskavi (16) je le pet odstotkov bolnikov z atipičnimi antipsihotiki in sedem odstotkov s klasičnimi imelo zdravilo na razpolago v celotnem obdobju; bolniki z atipičnimi antipsihotiki so bili brez zdravila v povprečju 110 dni, bolniki s klasičnimi pa 125 dni. V drugi raziskavi (17) so pokazali sicer statistično pomembne, a majhne razlike glede sodelovanja v korist bolnikov z atipičnimi antipsihotiki in avtorji sami so menili, da so potrebni dodatni ukrepi za izboljšanje sodelovanja tudi ob zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki. Gornje navedbe še podkrepi dejstvo, da nekatere raziskave niso potrdile povezave med večjo izraženostjo neželenih učinkov in slabim sodelovanjem in da je eden najmočnejših dejavnikov dobrega sodelovanja bolnikovo občutje, da mu zdravilo pomaga (12).

Čim dlje zdravljenje traja, tem nižja je stopnja sodelovanja. Kot orientacija lahko služijo naslednji deleži bolnikov s pomanjkljivim sodelovanjem: v nekaj dneh po odpustu 25 %, po enem letu 50 % in po dveh letih 75 % (4). Glede na naravo bolezni so bolniki s shizofrenijo seveda vezani na dolgotrajno zdravljenje.

Stopnjo sodelovanja znižujeta tudi zapleten režim zdravljenja in zdravljenje z več zdravili hkrati. V raziskavi, opravljeni sicer na bolnikih z visokim arterijskim tlakom so pokazali, da se je stopnja sodelovanja povečala od 59 % na 83 % ob prehodu z odmerjanja trikrat dnevno na enkrat dnevno. Cena zdravila je ponekod pomemben dejavnik sodelovanja, v našem okolju pa zaenkrat še ne igra velike vloge.

Poseben način aplikacije antipsihotika – intramuskularno aplikacijo depojskega preparata – so uvedli prav zato, da bi izboljšali sodelovanje. Tudi ta ukrep sam po sebi ne more zagotoviti sodelovanja, saj je v končni fazi še vedno odvisno od bolnika, ali bo injekcijo dobil ali ne. Odpravi pa ta način aplikacije skrito nesodelovanje. Če bolnik injekcije ne prejme, je možno to takoj registrirati in ustrezno ukrepati (npr. vabiti bolnika, obvestiti svojce); farmakokinetične lastnosti zdravila pa v določenem obdobju še vedno omogočajo zaščito pred psihotičnim relapsom. V prvem obdobju po uvedbi depojskih antipsihotikov so prevladovale odprte, retrospektivne raziskave po tipu zrcalne slike – primerjali so učinkovitost preventivnega zdravljenja, npr. potrebo po ponovni hospitalizaciji, pred začetkom zdravljenja z depojem in po njem. Take raziskave so praviloma ugotavljale izrazito prednost depoja pred peroralno terapijo, bolniki so v povprečju prebili v bolnišnici štirikrat manj časa kot pred uvedbo depoja (18). Podobno smo v slovenski raziskavi tega



tipa ugotovili pri dveh tretjinah bolnikov pomembno manjšo potrebo po bolnišničnem zdravljenju od uvedbe depojskega antipsihotika dalje (19). Take raziskave precenjujejo pozitivne učinke depoja, saj običajno vključujejo bolnike, ki takšno zdravilo prejemajo vsaj eno leto ali več in s tem ne upoštevajo tistih, ki so depo opustili, ali je bil ukinjen. Poleg tega se v večini držav razpoložljivost psihiatričnih postelj zmanjšuje, kar lahko prispeva k vtisu o manjši potrebi po ponovnih hospitalizacijah.

Dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave kažejo manj jasno sliko in v splošnem manj izrazito prednost depoja. Te raziskave naj bi bile načelno metodološko manj sporne, vendar v konkretnem primeru niso. Depo je prvenstveno namenjen bolnikom, ki slabše sodelujejo pri zdravljenju in jih je praviloma tudi težje angažirati za sodelovanje v klinični raziskavi. Zato sodelujoči v teh raziskavah ne kažejo dobro populacije bolnikov, kateri je depo v osnovi namenjen. Takšne raziskave praviloma ne trajajo dlje od enega leta, prednost depoja pa se v načelu pokaže kasneje (20). Kljub temu vsaj del takih raziskav oz. njihovih metaanaliz ugotavlja večjo učinkovitost depoja (21).

## ZAKLJUČEK

Sodelovanje bolnikov s shizofrenijo pri zdravljenju je za potek bolezni zelo pomembno. Zanesljivo ugotavljanje sodelovanja pa je v vsakdanji klinični praksi praktično nemogoče, saj tako zdravniki kot bolniki stopnjo sodelovanja precenjujejo. Ugotovljeni so številni dejavniki, ki določajo stopnjo sodelovanja; ti zajemajo lastnosti bolnika in njegove bolezni, bolnikovo okolje, zdravnika in zdravljenje. Upanje, da bo ob ugodnejšem profilu stranskih učinkov atipičnih antipsihotikov sodelovanje bistveno boljše, se žal ni uresničilo, zato so drugi pristopi k vzpodbujanju sodelovanja zelo aktualni. Uporaba antipsihotika s podaljšanim sproščanjem sodi med ukrepe, ki lahko pomembno izboljšajo sodelovanje bolnika in s tem potek bolezni. Žal trenutno v Sloveniji atipični antipsihotik s podaljšanim sproščanjem praktično še ni dostopen, zato so bolniki, ki zaradi bolezenskih sprememb ne zmorejo ustreznega uvida in je zato njihovo sodelovanje pomanjkljivo, vezani na manj primerna zdravila.

## LITERATURA

1. Fawcett J. Compliance: definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995;56(suppl.1):4-8.
2. Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl.16):3-9.
3. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:169-201.
4. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308-15.
5. Kemp RA, David AS. Patient compliance. In: Lieberman JA, Murray RM, eds. *Comprehensive care of schizophrenia*. London: Martin Dunitz, 2001:269-80.
6. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002;40:630-9.

7. McEvoy JP, Howe AC, Hogarty GE. Differences in the nature of relapse and subsequent inpatient course between medication-compliant and noncompliant schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis* 1984;172:412-6.
8. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001;15:127-35.
9. Lam YWF, Velligan DI, DiCocco M, et al. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self report (poster). 9<sup>th</sup> biennial international congress on schizophrenia research; March 29-april 2, 2003: Colorado Springs, Colorado.
10. Elixhauser A, Eisen SA, Romeis JC, Homan SM. The effects of monitoring and feedback on compliance. *Med Care* 1990;28:882-93.
11. Byerly M, Fisher R, Rush AJ, et al. A comparison of clinician vs. electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia (poster). 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 10, 2002; San Juan, Puerto Rico.
12. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):10-13.
13. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophrenia Res* 2002;54:253-64.
14. Aquila R, Weiden PJ, Emanuel M. Compliance and the rehabilitation alliance. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 19):23-7.
15. Vanelli M, Burstein P, Cramer J. Refill patterns of atypical and conventional antipsychotic medications at a national retail pharmacy chain. *Psychiatr Serv* 2001;52:1248-50.
16. Mahmoud R, Engelhart L, Janagap C, et al. Risperidone versus conventional antipsychotics in usual care: a prospective, randomized effectiveness trial of outcomes for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder (poster). 21<sup>st</sup> congress of the CINP; July 12 – 16, 1998; Glasgow, Scotland.
17. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002; 159:103-8.
18. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741-73.
19. Žmitek A, Skulj M. Naše izkušnje o profilaktični vrednosti flufenazin dekanooata. In: Ignjatović M, Peršić N, Vitorović M, eds. Psihijatrija. Zbornik radova VII. kongresa psihijatara Jugoslavije. Titograd: Udruženje psihijatara Jugoslavije, 1984: 735-7.
20. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessment and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:545-51.
21. Marder SR, Wirshing DA. Maintenance treatment. In: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. Part three: physical treatments. Oxford: Blackwell publishing Ltd, 2003: 474-88.

# PROJEKT ADHES

## OSVEŠČANJE O POMENU SODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU SHIZOFRENIJE

*Rok Tavčar\**

### POVZETEK

Bolniki s shizofrenijo, njihovi svojci in zdravniki se različno zavedajo pomena sodelovanja pri zdravljenju. Izboljšanju zavedanja o pomenu sodelovanja pri zdravljenju je bil namenjen mednarodni projekt ADHES, ki je potekal od 30. januarja do 10. februarja 2006. Intervjuvali smo skupino psihiatrov, bolnikov in njihovih svojcev. Z rezultati smo pokazali, da je sodelovanje v psihiatriji še vedno velik problem, prav tako se med skupinami razlikujejo pogledi na sodelovanje oziroma pomen posameznih dejavnikov, ki nanj vplivajo. Po oceni svojcev je ena od možnih rešitev boljšega sodelovanja bolnikov tudi dajanje depojskih antipsihotikov. Glede na podatke o učinkovitosti bodo verjetno prednost imeli atipični antipsihotiki v obliki dolgo delujočih injekcij.

### UVOD

Z odkritjem in klinično uporabo antipsihotičnih zdravil (nevroleptikov) v petdesetih letih dvajsetega stoletja je bilo omogočeno učinkovito zdravljenje shizofrenije. V devetdesetih letih prejšnjega stoletja je bil dosežen nov pomemben napredek pri zdravljenju shizofrenije, saj so na tržišče prišla nova (tako imenovana »atipična«) antipsihotična zdravila, ki delujejo na širši spekter simptomov in imajo manj neželenih sopojavov. Boljše možnosti zdravljenja zvišujejo kakovost življenja bolnikov in njihovih svojcev. Lahko domnevamo, da se bo prognoza bolezni še izboljšala.

Potek in izid shizofrenije je odvisen od več dejavnikov, med katerimi ima pomembno vlogo tudi sodelovanje pri zdravljenju. Slednje je potrdilo več neodvisnih raziskav, nekatere od njih so bile narejene tudi v Sloveniji (<sup>1</sup>). Večina bolnikov s shizofrenijo pri zdravljenju sodeluje manj, kot bi bilo treba. Problem slabega sodelovanja pri zdravljenju tako ostaja eden glavnih izzivov, s katerimi se sooča psihiatrija. Bolniki s kroničnimi duševnimi motnjami so skupina z visokim tveganjem; pri njih pogostost slabega sodelovanja ali prekinitve zdravljenja doseže v prvem letu po začetku zdravljenja 50 %, v drugem pa celo 75 %. Med pomembnimi dejavniki slabega sodelovanja bolnikov so šibak uvid v bolezen, zmanjšana sposobnost presoje, neželeni sopojavi zdravil in zapletene sheme jemanja zdravil. Slabo sodelovanje znižuje kakovost življenja bolnikov

---

\* Prof. dr. Rok Tavčar, dr. med. Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje in Katedra za psihiatrijo MF, Zaloška c. 29, 1000 Ljubljana

<sup>1</sup> Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizopreniform and schizoaffective disorder. Eur Psychiatry 2002; 17: 148-54.

in njihovih družin, zapleta odnos med bolnikom in zdravnikom ter drugim medicinskim osebjem in negativno vpliva na potek bolezni.

Izkušnje kažejo, da je ocenjevanje bolnikovega sodelovanja za zdravnika v pogojih rutinskega dela zelo zahtevno opravilo <sup>(2)</sup>. Težava se pojavi že pri postavitvi definicije »dobrega« sodelovanja pri zdravljenju in še posebej pri ocenjevanju dejanskega sodelovanja. Za oceno sodelovanja pri zdravljenju je na voljo več metod, ki obsegajo odkrit pogovor z bolnikom in njegovimi svojci, pa tudi merjenje koncentracije zdravila v krvi in urinu, farmakoepidemiološki pristopi (odstotek predpisanih receptov, ki so sploh prišli v lekarno), ali celo posebne tehnične rešitve (škaticica za zdravila, ki avtomatsko beleži število odpiranj). Tako bolniki s shizofrenijo kot njihovi svojci, pa seveda tudi zdravniki, se različno zavedajo pomena sodelovanja pri zdravljenju. Izboljšanje zavedanja o pomenu sodelovanja pri zdravljenju je bil namenjen projekt ADHES, ki je potekal od 30. januarja do 10. februarja 2006 v več evropskih državah, med njimi prvič tudi v Sloveniji. Strokovna nosilca projekta ADHES v Sloveniji sta bila prim. Andrej Žmitek, dr. med., in avtor tega članka, finančno in tehnično podporo pa je nudilo farmacevtsko podjetje Janssen-Cilag.

## **METODE**

Projekt ADHES je bil zasnovan kot celostna proučitev subjektivnih podatkov o sodelovanju pri zdravljenju. V raziskavo so bili vključene tri skupine in sicer bolniki s shizofrenijo, njihovi svojci ter terapevti – zdravniki psihiatri. Za vsako skupino so izdelali poseben vprašalnik, s katerim so skušali čim bolj natančno zajeti mnenje vseh vključenih skupin. Z raziskavo smo skušali zajeti celotno Slovenijo, tako da so bili vprašalniki poslani vsem slovenskim psihiatrom. Poleg tega je bilo razdeljenih še več deset vprašalnikov bolnikom in svojcem v okviru skupno desetih strokovnih predavanj, ki jih je avtor organiziral ob pomoči sponzorja in društev Šent in Ozara ter Foruma svojcev.

Prejete vprašalnike smo nato statistično analizirali.

## **Rezultati in razpravljanje**

Kljub dejstvu, da so se možnosti zdravljenja shizofrenije v zadnjih letih pomembno povečale, precejšen del bolnikov še vedno ne doseže primerneга izboljšanja bolezni, ali pa doživlja ponovitve bolezenskih epizod <sup>(3)</sup>. Kot odgovor na problematično situacijo glede sodelovanja bolnikov pri zdravljenju je bil oblikovan mednarodni projekt ADHES (iz angl. adherence). Njegov namen je bil omogočiti različne pobude in dejavnosti, namenjene ovrednotenju in reševanju zelo pomembnega problema – pomanjkljivega sodelovanja bolnikov s shizofrenijo pri zdravljenju.

---

<sup>2</sup> Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 5): 9-14.

<sup>3</sup> Kane JM, Malhotra A. The future of pharmacotherapy for schizophrenia. *World Psychiatry* 2003; 2: 81-6.

V raziskavo je bilo vključenih 24 psihiatrov in 209 bolnikov. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 39,9 let, med njimi je bilo več moških (55 %) kot žensk (45 %). Poleg tega je bilo na 10 predavanjih po Sloveniji zajetih še 144 svojcev.

Rezultati so v nadaljevanju podani po posameznih skupinah anketirancev.

### Razpredelnica 1

Ocena psihiatrov (odstotki so izračunani glede na veljavno število odgovorov pri vsakem vprašanju posebej)

Vprašanje	Odgovor DA (n (%))
Ali domnevate, da je bolnik pozabil vzeti predpisano zdravilo katerikoli dan v preteklem mesecu?	84 (44 %)
Ali menite, da se je bolnik kadarkoli sam odločil, da preneha jemati zdravila (ali jih je jemal več)?	119 (63 %)
Če ste na katerega od prejšnjih vprašanj odgovorili da: ali menite, da bolnik ni zmožen sam opaziti poslabšanja po opustitvi zdravljenja?	96 (61 %)
Ali bolnik ima oz. je kdaj imel nereden dnevni ritem ali živi oz. je živel v takšnih okoliščinah, ki bi lahko vplivale na sodelovanje pri zdravljenju?	83 (45 %)
Ali domnevate, da bolnik uživa oz. je zaužil alkoholne pijače ali ilegalne droge?	33 (18 %)
Ali menite, da bolnik ne bi jemal zdravila, kot so predpisana, če ga na to ne bi spomnili družinski člani ali zdravnik?	97 (53 %)
Ali je bolnik neuvideven oz. je bil neuvideven do svojega stanja?	139 (75 %)
Ali bolnik trpi zaradi oškodovanja spoznavnih funkcij, kar bi lahko vplivalo na jemanje zdravil?	84 (45 %)
Ali se je bolnik kdaj počutil osramočenega ali nejevoljnega zaradi potrebe po vsakodnevem jemanju zdravil?	77 (42 %)
Ko se je bolnik počutil bolje, ali je kdaj pomislil, da zdravila niso več potrebna in jih je nehal jemati?	119 (64 %)

Zgornji rezultati se dokaj dobro skladajo s podatki korejske raziskave ADHES <sup>(4)</sup>, v kateri so našli enak vrstni red faktorjev, povezanih s slabim sodelovanjem. Na prvem mestu v citirani raziskavi je bila prav tako bolnikova neuvidevnost do stanja (v 85 %), nato pa osramočenost oziroma nejevoljnost zaradi potrebe po vsakodnevem jemanju zdravil (v 80 %). Najverjetneje gre pri teh rezultatih tudi za določene kulturne razlike, saj je bil v Sloveniji odstotek psihiatrov, ki so menili, da se bolnik čuti osramočenega, skoraj pol nižji kot v Koreji.

<sup>4</sup> Kim SW, Yoon JS, Choi SK. Survey of medication adherence in patients with schizophrenia - Korean ADHES data. Hum Psychopharmacol 2006; 21: 533-7.

## Razpredelnica 2

Ocena bolnikov (odstotki so izračunani glede na veljavno število odgovorov pri vsakem vprašanju posebej)

Vprašanje	Odgovor DA (n (%))
Ali zdravila redno jemljete?	196 (94 %)
Ali jih kdaj pozabite vzeti?	81 (39 %)
Ali ste jih kdaj sami prenehali jemati?	116 (56 %)
Ali vzamete zdravila le tedaj, če se počutite bolni?	21 (10 %)
Ali ste opazili, da se slabše počutite, če ne vzamete zdravil?	123 (61 %)
Ali opažate, da vam zdravila pomagajo?	185 (89 %)
Ali ste kdaj nejevoljni, ker je potrebno zdravila vzeti vsak dan?	81 (39 %)

V primerjavi s korejskimi podatki je bil delež bolnikov, ki so bili nejevoljni zaradi potrebe po vsakodnevem jemanju zdravil, v Sloveniji precej nižji (39 % proti 57 %). Presenetljivo je ujemanje ocene psihiatrov in bolnikov glede rednosti jemanja zdravil, saj dve petini obojih ocenjujeta, da bolniki občasno pozabijo vzeti zdravilo. Druge raziskave <sup>(5)</sup> so pokazale slabše ujemanje (v razponu od 40 do 100 %) ocen terapevtov in bolnikov glede dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanje pri zdravljenju. Tako so v neki drugi raziskavi <sup>(6)</sup> s kvalitativno metodo (intervjuji z bolniki, terapevti in svojci) identificirali pet glavnih skupin dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanje: učinkovitost zdravljenja, zunanji dejavniki (podpora), uvid, neželeni učinki, odnos do zdravil. Vendar pa so se ocene pomembnosti navedenih dejavnikov zelo razlikovale med vprašanimi skupinami. Poudariti velja, da praktično vsi bolniki menijo, da sedaj redno jemljejo zdravila, pač pa jih je več kot polovica že kdaj prej sama prenehala jemati zdravila. Te podatke lahko vzamemo kot precej zanesljive, saj je več raziskav ugotovilo, da je odstotek slabo sodelujočih bolnikov v območju 30-40 % <sup>(7, 8)</sup>. Le desetina bolnikov je navedla, da vzamejo zdravila le tedaj, če se počutijo bolni. Najbrž je v resnici ta delež večji, saj so raziskovalci ugotovili, da samomedikacija ni tako redka in da bolniki mnogo raje jemljejo zdravila simptomatsko kot profilaktično <sup>(9)</sup>.

<sup>5</sup> Pyne JM, McSweeney J, Kane HS, Harvey S, Bragg L, Fischer E. Agreement between patients with schizophrenia and providers on factors of antipsychotic medication adherence. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 1170-8.

<sup>6</sup> Kikkert MJ, Schene AH, Koeter MW, et al. Medication adherence in schizophrenia: exploring patients', carers' and professionals' views. *Schizophr Bull* 2006; 32: 786-94.

<sup>7</sup> Borrás L, Mohr S, Brandt PY, Gillieron C, Eytan A, Huguélet P. Religious beliefs in schizophrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bull* 2007; v tisku.

<sup>8</sup> Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1542-50.

<sup>9</sup> Mitchell AJ. Adherence behaviour with psychotropic medication is a form of self-medication. *Med Hypotheses* 2007; 68: 12-21.

### Razpredelnica 3

Ocena svojcev (odstotki so izračunani glede na veljavno število odgovorov pri vsakem vprašanju posebej)

Vprašanje	Odgovor DA (n (%))
Ali menite, da vaš sorodnik redno jemlje zdravila?	108 (77 %)
Ali menite, da kdaj pozabi vzeti zdravila?	61 (44 %)
Ali menite, da je kdaj samovoljno prenehal jemati zdravila?	74 (54 %)
Ali domnevate, da vaš sorodnik prikriva svoj negativen odnos do zdravil?	37 (26 %)
Ali menite, da vaš sorodnik smatra, da mu zdravila koristijo?	113 (81 %)
Ali je jemanje zdravil postala pogosta tema pogovorov?	77 (56 %)
Ali bi bilo za vas prikladnejše, če bi bolnik prejel zdravilo le enkrat na nekaj tednov?	97 (71 %)

Odstotek svojcev, ki so menili, da bi bila za bolnika prikladnejša aplikacija zdravila na nekaj tednov, se ni razlikovala od korejskih podatkov (71 % proti 76 %).

V razpredelnici 1 je navedeno, da več kot dve petini psihiatrov ocenjujeta, da njihovi bolniki vsaj občasno pozabijo vzeti zdravilo. Navedeno se kaže tudi v podatku raziskave Heresa in sodelavcev<sup>(10)</sup>, ki so psihiatre vprašali, zakaj ne predpisujejo več depojskih preparatov. V omenjeni raziskavi so zdravniki odgovorili, da ni potrebe po depoju, ker bolniki večinoma dobro sodelujejo tudi ob peroralni terapiji, zato so le 36 % svojih bolnikov sploh kdaj ponudili možnost depojskega antipsihotika. Vendar pa so v novejših raziskavah pokazali, da je sodelovanje pri zdravljenju dejansko boljše ob uvedbi atipičnih antipsihotikov v primerjavi s klasičnimi<sup>(11)</sup>. Že nekaj let je na tržišču prvi atipični antipsihotik v obliki depoja, ki združuje »najboljše iz obeh svetov«, torej učinkovitost in malo neželenih učinkov atipičnih antipsihotikov s prednostmi klasičnih, torej farmacevtsko obliko, ki zagotavlja dobro sodelovanje. Njegova širša uporaba bo gotovo prinesla bistven napredek pri zagotavljanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju, s tem pa posledično verjetno tudi izboljšanje izida shizofrenije.

### ZAKLJUČEK

Raziskava je pokazala, da je v psihiatriji sodelovanje pri zdravljenju še vedno problem (gotovo pa tudi v drugih vejah medicine). V želji po izboljšanju poteka in izida shizofrenije pogosto razmišljamo le o vedno novih in boljših zdravilih, hkrati pa pozabljamo na druge ukrepe, zlasti na zagotavljanje dobrega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju, ustvarjanje ustrezne terapevtske klime, razvijanje pozitivnega odnosa bolnika do zdravil in včasih tudi na depojske antipsihotike. Klasični depojski antipsihotiki, čeprav učinkoviti, se danes uporabljajo manj kot včasih na račun novih zdravil. Idealna kombinacija bi torej bila atipični antipsihotik v depojski obliki. Prvi tak preparat (risperidon) je že na trgu, verjetno bodo sčasoma sledili še drugi.

<sup>10</sup> Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1948-53.

<sup>11</sup> Gianfrancesco FD, Rajagopalan K, Sajatovic M, Wang RH. Treatment adherence among patients with schizophrenia treated with atypical and typical antipsychotics. *Psychiatry Res* 2006; 144: 177-89.

## LITERATURA

- 1 Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 148-54.
- 2 Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 5): 9-14.
- 3 Kane JM, Malhotra A. The future of pharmacotherapy for schizophrenia. *World Psychiatry* 2003; 2: 81-6.
- 4 Kim SW, Yoon JS, Choi SK. Survey of medication adherence in patients with schizophrenia – Korean ADHES data. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 533-7.
- 5 Pyne JM, McSweeney J, Kane HS, Harvey S, Bragg L, Fischer E. Agreement between patients with schizophrenia and providers on factors of antipsychotic medication adherence. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 1170-8.
- 6 Kikkert MJ, Schene AH, Koeter MW, et al. Medication adherence in schizophrenia: exploring patients', carers' and professionals' views. *Schizophr Bull* 2006; 32: 786-94.
- 7 Borrás L, Mohr S, Brandt PY, Gillieron C, Eytan A, Huguelet P. Religious beliefs in schizophrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bull* 2007; v tisku.
- 8 Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1542-50.
- 9 Mitchell AJ. Adherence behaviour with psychotropic medication is a form of self-medication. *Med Hypotheses* 2007; 68: 12-21.
- 10 Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1948-53.
- 11 Gianfrancesco FD, Rajagopalan K, Sajatovic M, Wang RH. Treatment adherence among patients with schizophrenia treated with atypical and typical antipsychotics. *Psychiatry Res* 2006; 144: 177-89.



# REMISIJA V SHIZOFRENIJI

*Miloš Židanik\**

**Izvleček:** Izrazit napredek na polju psihofarmakoterapije shizofrenije v zadnjih letih nam omogoča zahtevnejše terapevtske cilje. Pri tem so nam v pomoč kriteriji za remisijo v shizofreniji, ki nam dajejo orientacijo glede dosežene stopnje umiritve bolezni. Začasno sprejeti kriteriji zahtevajo, da je opazovani bolnik brez ali z največ blagimi pozitivnimi ali negativnimi simptomi bolezni v časovnem razponu vsaj šestih mesecev.

## UVOD

Izrazit napredek v razumevanju shizofrenije v zadnjih letih, tako njenih vzrokov, kot poteka in zdravljenja, je na površje potegnil potrebo tako laične javnosti, še posebej bolnikov in njihovih svojcev, pa tudi pravnikov in strokovnjakov, po jasni definiciji tako kliničnega stanja bolezni, kot izboljšanja, vključno s pojmom remisije in ozdravitve. Kriterije potrebujemo, ker nam nudijo večjo jasnost pri ciljnih zdravljenja. Hkrati so ključnega pomena za načrtovanje in evaluacijo rezultatov kliničnih raziskav in preko tega za primerjalno ugotavljanje, katere terapevtske poti so najbolj učinkovite (1). Postavljeni kriteriji predstavljajo izziv za terapevte, da prilagodijo svoja terapevtska pričakovanja, zastavijo ambicioznejše cilje za dolgoročni izid shizofrenije in jih sporočajo bolnikovim družinskim članom. Na ta način lahko bolnikom in njihovim svojcem pomagamo, da bolj optimistično zrejo na bolezen in da vidijo shizofrenijo kot bolezen, ki jo lahko nadzorujejo (2). Tisti bolniki, ki dosežejo remisijo, uspejo z višjo stopnjo izobrazbe, so praviloma zaposleni, imajo več vsakodnevnih aktivnosti, so bolj zadovoljni s terapijo in terapevtskim odnosom, imajo boljše družinske in socialne stike, živijo zunaj institucij, so manj obremenjujoči za sorodnike in psihiatrično službo (3).

Naloga kriterijev za remisijo v shizofreniji je precej zahtevna zaradi velike različnosti možnih potekov bolezni skozi čas in zaradi različne pojavnosti odklonov od običajnega, tako na polju simptomatike, kot splošnega življenjskega in kognitivnega funkcioniranja. Zato lahko tudi kriterije, ki jih navajam v tem prispevku, razumemo kot nekaj prehodnega, kot nekaj, kar se bo z leti še spreminjalo glede na podatke in spoznanja, ki bodo še sledili (1).

## KRITERIJI ZA REMISIJO V SHIZOFRENIJI

Remisija ni isto kot ozdravitev, ki predstavlja dolgoročni cilj zdravljenja. Kljub temu, da kriteriji niso zastavljeni zelo visoko, pa ne bodo vsi bolniki dosegli te stopnje izboljšanja. V zadnjem času sta dve delovni skupini, ena ameriška in druga evropska, predlagali kriterije za remisijo v shizofreniji (2). Ameriška je pohitela in svoje delo pred kratkim

---

\* asist. mag. Miloš Židanik, dr. med., Dispanzer za psihohigieno, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Ulica talcev 9, 2000 Maribor, E-pošta: Milos.Zidanik@zd-mb.si

objavila. Predlagani kriteriji vsebujejo dvoje elementov: simptomatsko orientirani kriteriji pokrivajo jedrne simptome v shizofreniji (nizki dosežki na osmih postavkah lestvice PANSS, ki upošteva tako pozitivne, kot negativne simptome) ter časovni kriterij (trajanje vsaj šest mesecev). Sicer je možno kriterije zajeti tudi z drugimi lestvicami, vendar avtorji menijo, da je uporaba PANSS lestvice najenostavnejša, ker pokrije vse pomembne simptome. Diagnostične postavke za shizofrenijo po DSM-IV (4) so pokrite s sledečimi postavkami lestvice PANSS (1):

- blodnje – postavki P1 (blodnje) in G9 (neobičajne miselne vsebine)
- zaznavne motnje – postavka P3 (vedenje pod vplivom zaznavnih motenj)
- dezorganiziran govor – postavka P2
- dezorganizirano ali katatono vedenje – postavka G5
- negativni simptomi – postavke N1 (čustvena splitvenost), N4 (socialni umik) in N6 (nespontnost)

Bolnika moramo označiti kot »blago bolnega« ali boljšega na vseh postavkah (3 ali manj na PANSS lestvicah), da izpolni kriterije za remisijo (1, 2).

## RAZPRAVA

Najprej se lahko ustavimo že pri vprašanju, ali je definicija remisije ustrezna glede na to, da so dovoljeni blagi simptomi. Avtorji menijo, da gre tu za kompromis, ker bi bili strožji kriteriji težko dosegljivi za velik del bolnikov. Hkrati pa sodijo, da blagi simptomi ne motijo posameznikovega funkcioniranja (1). Njihovi kritiki vračajo vprašanje, ali sploh lahko pričakujemo remisijo pri bolnikih s shizofrenijo. Običajno namreč ne pričakujemo, da bi v obdobju remisije v polnosti dosegli normalno življenjsko funkcioniranje. Povsem biološki učinki in razvojne naloge odraščanja in staranja se prepletajo s posledicami trpljenja za boleznijo, tako zaradi simptomov, stranskih učinkov zdravljenja kot družbene stigmatizacije, čemur lahko dodamo še praviloma slabo premorbidno funkcioniranje. Pri večini bolnikih s shizofrenijo opažamo moteno kognitivno funkcioniranje že iz dobe zgodnjega otroštva (5). Vidimo, da gre pri tej razpravi bolj za vprašanje naših lastnih profesionalnih predstav o shizofreniji, njenem poteku, vplivu na človeka in njegovo življenje.

Evropski avtorji ugotavljajo, da so trenutni ameriški kriteriji osredotočeni predvsem na jedrne simptome. Tudi drugi pojavi bi lahko bili del kriterijev za remisijo v shizofreniji, kot npr. kognitivni deficiti, psihosocialno funkcioniranje in samomorilnost. Vendar sprejmejo možnost, da določeni simptomi niso diagnostično pomembni ali značilni za motnjo in jih zato ne vključijo med kriterije. Kajti srečujemo visoke različnosti izida bolezni, ki je pogojena z drugimi dejavniki, kot npr. zaradi možnosti zdravstvene oskrbe in kulturne pogojenosti, kar ustvarja veliko geografskih in socioekonomskih razlik. Dokler se ti fenomeni ne definirajo zadovoljivo in dokler ne obstaja univerzalno uporaben instrument, ki bi te dejavnike uspešno zajemal, vključitev med kriterije za remisijo ni smiselna (2).

Kot rečeno, remisija še ne pomeni ozdravitve, ker dopušča blage simptome. S tem se shizofrenija približuje drugim kroničnim telesnim boleznim, ki tudi poznajo svoje zagone

in remisije, kot npr. multipla skleroza, kjer je remisija povezana z residualno simptomatiko (6). Seveda to, da je bolnik v simptomatski remisiji, še ne pomeni, da dobro funkcionira, ker lahko drugi elementi bolezni (kognitivne in motnje čustvovanja) bistveno vplivajo na njegovo kakovost življenja. Vendar je ta definicija simptomatske remisije klinično pomembna, dosegljiva za velik del bolnikov v vsakodnevni klinični praksi in se jo lahko ugotavlja kadarkoli med potekom bolezni. Remisija je nujen korak naprej k ozdravitvi, ki zahteva še izboljšanje na drugih področjih človekovega udejstvovanja in se kaže v kvaliteti življenja in dobrem psihosocialnem funkcioniranju (2)

### **In prve številke?**

S prvimi aplikacijami omenjenih kriterijev so pokazali, da približno dve tretjini bolnikov, ki so bili »klinično stabilni« ne dosegata kriterijev za remisijo. Od teh jih je po spremembi terapije in uvedbi depojske oblike risperidona v remisijo prešlo še 20,8 %, delež ljudi brez znakov bolezni, tistih z zelo blago in blago obliko bolezni, pa je z 39 narasel na 88 % (7). Ti rezultati kažejo na pomen, ki jih imajo postavljeni kriteriji za remisijo, da se kot terapevti pri bolnikih ne zadovoljimo s »stabilno remisijo«, temveč poskušamo najti ustrežnejšo terapijo za boljši izid zdravljenja (2). V isti raziskavi se je depojska oblika risperidona pokazala tudi kot zelo učinkovit preparat za preprečevanje ponovitve bolezni: od tistih bolnikov, ki so bili že na začetku raziskave v remisiji glede na postavljene kriterije (n = 184/578), jih je kar 84,8 % ohranilo remisijo po letu dni zdravljenja (7). Opazovane rezultate glede doseganja remisije v shizofreniji s pomočjo depojske oblike risperidona so potrdili tudi v drugih raziskavah (8), kar pomeni, da že imamo na voljo odličen preparat, ki bistveno in dolgoročno izboljša psihično stanje velikega dela bolnikov ter preko tega izboljša terapevtsko sodelovanje in njihovo splošno življenjsko funkcioniranje.

## **ZAKLJUČEK**

Pri veliki depresiji so raziskovalci predstavili koncept remisije že pred petnajstimi leti (9) in remisija je danes realen cilj zdravljenja, ne le pri veliki depresiji, temveč tudi pri anksioznih motnjah, ne glede na njen potek. Danes se srečujemo s predlaganimi kriteriji za remisijo v shizofreniji. Spodbujajo nas, da spremenimo lastna pričakovanja glede izida zdravljenja bolnikov s shizofrenijo in postavimo ambicioznejše cilje. Upam, da bomo čez petnajst let lahko rekli, da je remisija v shizofreniji realen cilj ter da je bila postavitev kriterijev za remisijo eden od pomembnih pomnikov na tej poti.

## **LITERATURA**

- 1 Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 441–449.
- 2 Van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J et al. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006; 113(2): 91–5.

- 3 Helldin L. Data presented at the 18<sup>th</sup> Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). Amsterdam, 2005.
- 4 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 5 Jeste DV, Twamley EW. Understanding and Managing Psychosis in Late Life. *Psychiatric Times* 2003; XX (3).
- 6 Miller JR. Multiple Sclerosis. In: Rowland P, ed. *Merritt's neurology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 778–787.
- 7 Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. Remission in schizophrenia: results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophrenia Research* 2005; 77: 215–227.
- 8 Kissling W et al. Direct transition to long-acting risperidone – Analysis of long term efficacy. *J Psychopharmacol* 2005; 19(Suppl. 1): 15–21.
- 9 Frank E, Prien RF, Jarrett RB. Conceptualization and rationale for consensus definition of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851–5.

# UVAJANJE RISPERIDONA S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM (RISPERDAL CONSTA)

*Jure Koprivšek\**

**Izveček:** v prispevku so v kratkem opisane značilnosti in razlike depojskih preparatov klasičnih antipsihotikov in risperidona s podaljšanim sproščanjem in načini njegovega uvajanja in odmerjanja.

**Ključne besede:** dolgodelujoči antipsihotik, risperidon s podaljšanim sproščanjem, uvajanje, odmerjanje.

## UVOD

Uporaba dolgodelujočih antipsihotikov (depojski pripravki klasičnih antipsihotikov in risperidon s podaljšanim sproščanjem) je eden od učinkovitih dejavnikov, ki lahko izboljša (zagotavlja) sodelovanje bolnikov v zdravljenju oz. redno prejetje terapije (1). V preteklih obdobjih so bili klasični antipsihotiki »rezervirani« predvsem za bolnike, ki v zdravljenju niso sodelovali (2) kot tudi tiste z delnim sodelovanjem (1). Zaradi že poznanih značilnosti samega poteka shizofrenske motnje in negativnih posledic, ko le ta ni ustrezno zdravljena oz. bolniki neredno jemljejo predpisano terapijo, je smiselno razmišljati o uporabi atipičnega antipsihotika s podaljšanim sproščanjem (glej ostala poglavja v zborniku) pri obeh skupinah bolnikov, kot tudi tistih s prvo epizodo shizofrenije. Ta namreč združuje prednosti samih atipičnih antipsihotikov z zanesljivejšim načinom prejemanja terapije.

## Zakaj uporaba dolgodelujočih antipsihotikov?

Preparati dolgodelujočih antipsihotikov zagotavljajo zanesljivo prisotnost učinkovine v telesu določeno obdobje po intramuskularni aplikaciji, ter postopno sproščanje z mesta aplikacije v plazmo. Koncentracija zdravila v plazmi, v primerjavi z oralno terapijo (dnevna nihanja koncentracije), kaže bistveno manjša nihanja med najvišjo ( $C_{max}$ ) in najnižjo ( $C_{min}$ ) serumsko koncentracijo, kar je pomembno, da so neželeni učinki terapije vezani predvsem na obdobje, ko je koncentracija zdravila v plazmi najvišja ( $C_{max}$ ). Omenjene lastnosti zdravila so dosežene z esterifikacijo učinkovine v oljnem nosilcu in posledičnim postopnim sproščanjem (razpolovna doba aplicirane učinkovine je v primeru haloperidol dekanoata 19 - 21 dni, flufenazin dekanoata pa 8 - 14 dni) (3). Zaradi boljše biorazpoložljivosti je hkrati skupni odmerek zdravila nižji kot pri oralni terapiji. Ker pa se (pri intramuskularni aplikaciji) izogiba prvemu prehodu zdravila skozi jetra, dosežemo tudi natančnejše odmerjanje; saj se izognemo razlikam v presnavljanju

---

\* Asist. Jure Koprivšek, dr. med., Učna bolnišnica Maribor, Oddelek za psihiatrijo, Ob železnici 30, 2000 Maribor

zdravila, ki so različne od bolnika do bolnika (3).

Risperidonu v dolgodelujoči obliki je podaljšano sproščanje z mesta aplikacije zagotovljeno po drugačnem principu kot že navedenima antipsihotikoma. Same molekule risperidona so inkorporirane v mikrosfere iz glikolidno-laktidnega matriksa, iz katerih se po intramuskularni aplikaciji, po obdobju latence, prično sproščati ob hidrolizi samega matriksa. Vrh sproščanja je med drugim in tretjim tednom po aplikaciji, sama koncentracija risperidona (in aktivnega metabolita 9-OH risperidona) v plazmi pa je najvišja med četrtem in petim tednom (4). Farmakokinetično je terapevtski nivo dosežen med četrtem in šestim tednom po enkratni aplikaciji. Pri ponavljajoči se uporabi zdravila na 14 dni po šestih do osmih tednih dosežemo stanje stabilne koncentracije zdravila (3,4).

## **Odmerjanje in načini uvajanja dolgodelujočega risperidona (Risperdal Consta)**

### **1. Uvajanje risperidona s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s shizofrenijo, ki trenutno ne prejemajo antipsihotične terapije (5):**

Začetni odmerek Risperdal Consta je 25 mg/14 dni, s čemer je doseženo najugodnejše razmerje med učinkovitostjo in varnostjo. Bolnikom, ki predhodno nikoli niso prejeli antipsihotične terapije (prva epizoda shizofrenije) velja posvetiti ob pojavu neželenih učinkov še dodatno pozornost. Pri bolnikih, ki trenutno ne prejemajo antipsihotikov (predhodna prekinitve jemanja terapije), imajo pa že predhodne izkušnje z njimi in so za stabilizacijo simptomov v preteklosti potrebovali višje odmerke npr. depojskih antipsihotikov, je smiselno pričeti z odmerkom 37,5 mg/14 dni. V kolikor ta odmerek ni učinkovit tudi po vzpostavitvi stanja stabilnosti (vsaj štiri odmerki po 37,5 mg/14 dni), se odmerek zviša na 50 mg/14 dni. Opisani so tudi bolniki s takojšnjim pričetkom zdravljenja z odmerkom 50 mg/14 dni in sicer tisti s hujšo simptomatiko. V obeh opisanih primerih (bolniki brez ali z anamnezo predhodnega prejemanja antipsihotika) morajo bolniki tri tedne, do vzpostavitve stanja stabilnosti koncentracije risperidona v plazmi, prejemati oralno antipsihotično terapijo.

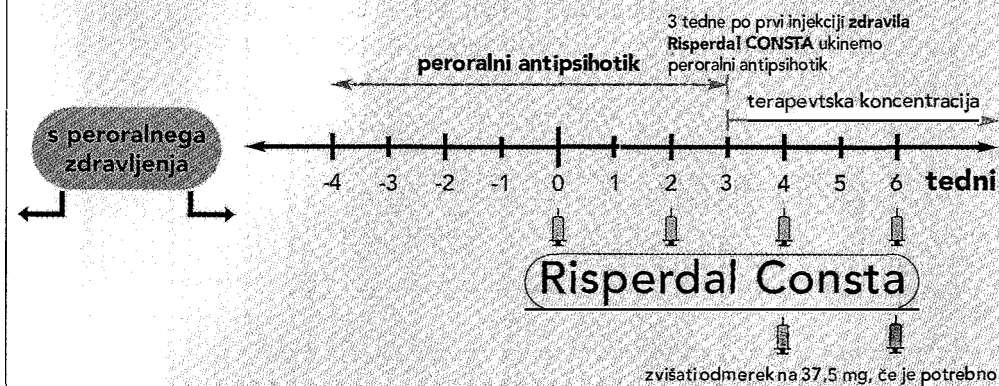
### **2. Menjava antipsihotika (klasični ali atipični) z Risperdal Consta:**

#### **2.1. Prehod na Risperdal Consta iz oralne oblike atipičnega ali klasičnega antipsihotika:**

Ob nadaljevanju aktualne antipsihotične peroralne terapije (v nespremenjenem odmerku) tri tedne po prvi aplikaciji Risperdal Consta, le-to postopoma znižamo v nekaj dneh (treh do štirih), pri bolnikih s hujšo simptomatiko pa lahko postopno zniževanje traja tri do štiri tedne. Priporočeni začetni odmerek Risperdal Consta je 25 mg/14 dni, v primerih opisanih v točki 1 je lahko tudi višji (37,5, izjemoma 50 mg/14 dni) (glej tudi sliko 1.a, 1.b).

Pri bolnikih, ki so pred uvedbo Risperdal Consta prejeli »sedirajoč« antipsihotik, lahko po menjavi terapije pride do zmanjšanja same sedacije, na kar je treba bolnike predhodno opozoriti; v tem obdobju je smiselna kratkotrajna uvedba npr. benzodiazepinov ali počasnejše zniževanje predhodne peroralne terapije.

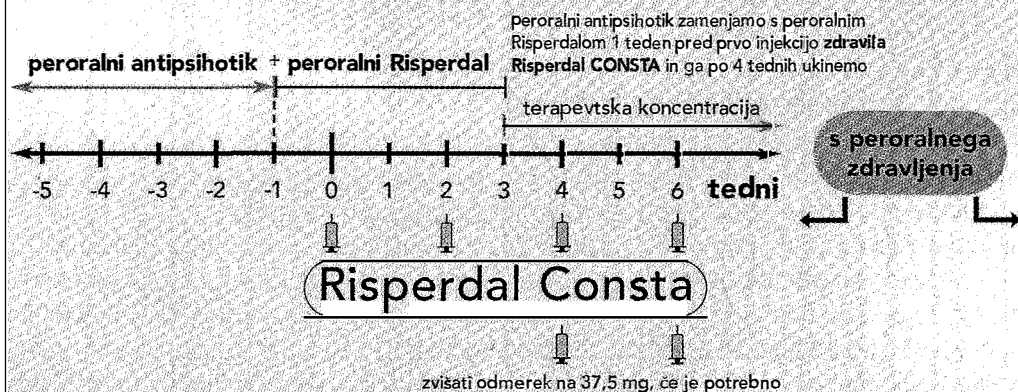
### Neposredna zamenjava (brez vmesnega peroralnega Risperdala)\*



Slika 1. a.

Slika 1. b.

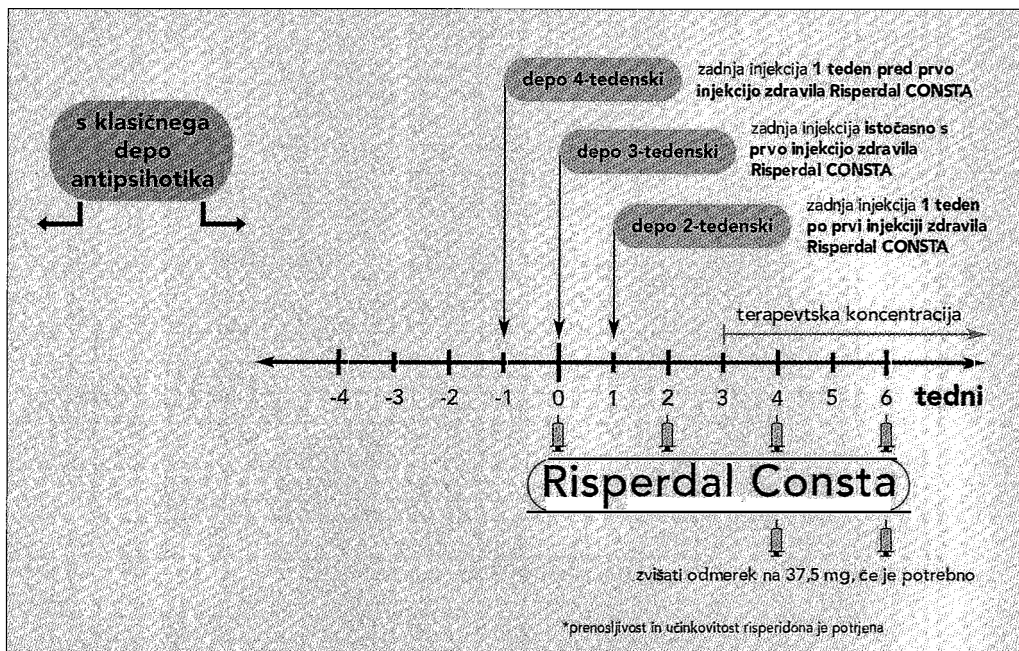
### Posredna zamenjava (prehodno peroralni Risperdal)\*



## 2.2. Prehod na Risperdal Consta iz depojske oblike klasičnega antipsihotika:

Bolniki, ki so predhodno prejeli klasični antipsihotik v depojski obliki, pričnejo s priporočenimi odmerki Risperdal Consta na datum, ko bi morali prejeti depojsko terapijo (dva, tri ali štiri tedne po zadnjem odmerku), brez dodatnega odmerka depojskega preparata ali peroralnega nadomeščanja, saj serumske koncentracije depojskega zdravila (če so ga prejeli vsaj šest mesecev) postopoma upada naslednji mesec do dveh mesecev (slika 2).

Slika 2.



### Spreminjanje odmerkov Risperdal Consta

Z odločitvijo o spreminjanju odmerka risperidona s podaljšanim sproščanjem se lahko srečamo takrat, ko je po vzpostavitvi stabilnosti koncentracije zdravila (vsaj štirje zaporedni odmerki – osem tednov) prišlo do pojava neželenih učinkov in je odmerek potrebno nižati (v kolikor se neželeni učinki, predvsem hujši, ne pojavijo prej in odmerek nižamo takoj, ko je mogoče), ali pa, ko je pri sicer stabilnem bolniku, prišlo do ponovnega poslabšanja psihotičnih simptomov. V slednjem primeru se odločamo sprva za dodatno odmerjanje peroralnega antipsihotika, za dvig odmerka Risperdal Consta pa v primeru, ko se psihotični simptomi ponovno pojavijo po ukinitvi tega dodatno odmerjanega peroralnega zdravila. V nasprotnem primeru tvegamo previsoko odmerjanje risperidona s podaljšanim sproščanjem (5).



## **Odmerjanje Risperdal Consta v primeru, ko bolnik ne prejme odmerka v predvidem obdobju (na 14 dni)**

Če bolnik prejema Risperdal Consta vsaj osem tednov in od zadnje aplikacije ni poteklo več kot šest tednov, bolnik prejme naslednji odmerek takoj, ko je mogoče. Če je prejemal Risperdal Consta nepretrgoma manj kot osem tednov, ali ko je od zadnjega odmerka poteklo več kot šest tednov, prejme naslednji odmerek takoj, ko je mogoče, ob tem pa dodatno še tri tedne peroralno obliko antipsihotika, ki ga nato postopoma ukinemo, kot je že navedeno v točki 1 (enak način odmerjanja kot pri prvem uvajanju Risperdal Consta).

### **POVZETEK**

Risperidon s podaljšanim sproščanjem (Risperdal Consta) združuje lastnosti atipičnega antipsihotika z zanesljivejšim načinom prejemanja zdravila. Pri odločitvi za takšno obliko terapije je smiselno upoštevati priporočila za odmerjanje, ki se razlikujejo glede na to, ali je bolnik predhodno že prejemal antipsihotično terapijo, katero in v kakšni obliki.

### **LITERATURA**

- 1 Marder RS. Overview of Partial Compliance. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):3–9.
- 2 Olfson M, Mechanic D, Hansell S, et al. Predicting medication noncompliance after discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000;51:216–222.
- 3 Ereshefsky L, Mascarenas CA. Comparison of the Effect of Different Routes of Antipsychotic Administration on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):18–23.
- 4 Lasser RA, Ramstack JM, Granolfi GP, et al. Long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta): manufacture using Medisorb microsphere technology, pharmacokinetics, and injection site assesment. 155<sup>th</sup> annual meeting of the American Psychiatric Association; 2002: Philadelphia.
- 5 Marder SR, Conley R, Ereshefsky L, et al. Dosing and Switching Strategies for Long-acting Risperidone: Clinical Guidelines. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):41–46.

## **VPLIV TRAJANJA NEZDRAVLJENE PSIHOZE NA POTEK BOLEZNI PRI BOLNIKI S SHIZOFRENIJO**

*Brigita Novak Šarotar\**

### **UVOD**

Shizofrenija je ena od najtežjih duševnih motenj, je kronična in pogosto progresivna bolezen možganov. Prizadene predvsem mlade ljudi in povzroča visoko stopnjo invalidnosti.

Potek in izid bolezn sta ugodnejša, kot so menili prej; 16% bolnikov ima samo eno epizodo bolezn in ne utrpijo nobene oškodovanosti; 32% ima več epizod in ne utrpijo nobene oškodovanosti ali pa je ta minimalna; 9% bolnikov po prvi epizodi utрпи oškodovanost, imajo ponavljajoče se epizode in se ne vrnejo več na predhodno stopnjo funkcioniranja; 43% bolnikov ima več epizod, stanje po vsaki epizodi se poslabša, bolniki pa se ne vrnejo več na predhodno življenjsko raven. Deset odstotkov bolnikov s shizofrenijo umre zaradi samomora.

### **Trajanje nezdravljene psihoze**

Zgodnje prepoznavanje ter zdravljenje psihotične motnje je postalo v zadnjem desetletju pomembno raziskovalno področje. Pozornost raziskovalcev se je usmerila predvsem na zgodnji potek psihoze, saj so ugotovili, da ima večina bolnikov pozitivne simptome psihoze tedne, mesece ali celo leta, preden so ustrezno diagnosticirani in zdravljeni z antipsihotičnimi zdravili. S psihometričnim inštrumentom IRAOS so retrospektivno merili čas od pojava prvih psihotičnih simptomov do začetka medikamentoznega zdravljenja z antipsihotiki in to obdobje imenovali trajanje nezdravljene psihoze (*duration of untreated psychosis*, DUP). Ugotovili so, da je trajanje nezdravljene psihoze pri bolnikih s shizofrenijo različno dolgo, v povprečju naj bi bil ta čas vsaj eno leto, mogoča pa je tudi bimodalnost trajanja z največjo frekvenco okrog 3 meseca ter okrog 2 leta. Nekateri avtorji poročajo, da je ta čas še daljši.

Najpogostejši razlogi, zakaj je trajanje nezdravljene psihoze tako dolgo oz. zakaj so bolniki akutno bolni vsaj 1 leto ali celo več, preden poiščejo pomoč zdravnika, so različni in kompleksni. Med razloge prištevajo stigmo, pomanjkanje uvida pri bolniku,

---

\* Dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med. Enota za krizne intervencije, Psihiatrična klinika Ljubljana, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

*Dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med. je bila dne 30. januarja 2007 na Univerzi v Ljubljani promovirana za doktorico medicinskih znanosti. Naslov njene disertacije je bil: Vpliv trajanja nezdravljene psihoze na potek bolezn pri bolnikih s shizofrenijo. Mentorica je bila prof. dr. Marga Kocmur.*

simptomi, kot npr. paranoidnost, preprečujejo razkritje bolezni, pozitivna izkušnja nekaterih simptomov, ki jih lahko bolnik doživlja kot prijetne, slabo prepoznavanje psihoze s strani zdravstvene službe ali slaba organizacija zdravstvenega sistema na sploh.

Večina študij prve psihotične epizode kaže na povezavo med daljšim trajanjem nezdravljene psihoze ter slabšim izidom bolezni s pogostejšimi hospitalizacijami, tudi brez privolitve, počasnejšim in slabšim okrevanjem, bolniki imajo več ponovitev psihotičnih epizod, potrebujejo večji odmerek antipsihotičnih zdravil za dosego remisije. V večini raziskav so ugotovili, da je trajanje nezdravljene psihoze neodvisni napovedni dejavnik poteka in izida shizofrenije, čeprav so nekateri raziskovalci prepričani, da je DUP le epifenomen slabšega predbolezenskega udejstvovanja ter da neodvisnega vpliva na potek bolezni nima. Vekakor pa prisotnost nezdravljene psihotične simptomatike nekaj mesecev ali let tudi pomembno vpliva na celostno udejstvovanje bolnika, tako na socialnem, delovnem in medčloveškem področju in poslabšuje kvaliteto življenja. Vse več je tudi dokazov, da je sam psihotični proces nevrotoksičen in bi lahko z zgodnjim zdravljenjem preprečili ireverzibilne možganske okvare.

Ugotovili so, da pride do najpomembnejših sprememb v psihosocialnem udejstvovanju pri bolnikih s shizofrenijo znotraj prvih treh do petih let od začetka bolezni, nato pa naj bi se proces ustavil, oz. ostal na isti ravni. Zato lahko to obdobje bolezni imenujemo tudi »kritično obdobje«, ki je odločilno za nadaljnji potek bolezni. Avtorji predlagajo, naj bi do intervencije prišlo čim prej, predvsem pa še znotraj t.i. kritičnega obdobja prvih treh do petih let. Tako bi lahko pomembno izboljšali potek bolezni, saj bi preprečili nadaljevanje poškodbe nevronov. Upad v celostnem udejstvovanju se namreč začne že v prodromalni fazi bolezni, po vsaki akutni psihotični epizodi pa se lahko stopnjuje. Tudi samomorilno vedenje je prisotno že v zgodnjem obdobju psihotične motnje. Pred kratkim so avtorji poročali, da lahko s programi za zgodnje prepoznavanje in zdravljenje shizofrenije pomembno znižamo samomorilno ogroženost bolnikov v obdobju prve epizode bolezni.

## **Opis raziskave**

Namen raziskave je bil preveriti pomen trajanja nezdravljene psihoze na dolgoročni potek in težo bolezni; preveriti, ali lahko z zgodnjim medikamentoznim zdravljenjem vplivamo na boljši izid bolezni ter primerjati potek bolezni pri skupini preiskovancev z dolgim obdobjem nezdravljene psihoze (skupina 1) s skupino preiskovancev, ki je bila zdravljena že v prodromalni fazi bolezni, pred akutnim pojavom psihotičnih simptomov (skupina 0).

V retrospektivno raziskavo smo vključili 87 bolnikov s shizofrenijo ali s psihozo iz shizofrenskega kroga. V skupini 0 je bilo 37 bolnikov s srednjo starostjo 38 let. V skupini 1 je bilo 50 bolnikov s srednjo starostjo 41 let. Skupini smo primerjali glede poteka in izida bolezni. Težo bolezni smo ocenjevali z upoštevanjem različnih kliničnih in parakliničnih dejavnikov. S pomočjo protokola prirejenega po vprašalniku CAARMS

(16) smo ugotavljali stopnjo izraženosti kliničnih znakov in simptomov; izračunali smo povprečni dnevni odmerek predpisanega antipsihotika ter uporabo dodatnih psihotropnih zdravil; izračunali smo število hospitalizacij ter število hospitalnih dni; ocenjevali smo tudi sociodemografske značilnosti bolnikov: stopnjo dosežene izobrazbe, zaposlenost ter zakonski stan. Skupini smo primerjali glede vseh parametrov v obdobju akutne psihoze ob prvi epizodi ter v času raziskave.

Ugotovili smo, da so bili v prodromalni fazi bolezni v skupini 0 najpogosteje izraženi simptomi anksioznosti, depresivnosti, motnje spanja in koncentracije, socialna izolacija ter telesne blodnje in halucinacije.

Bolniki v skupini 1 so imeli tako v obdobju akutne psihoze kot v obdobju raziskave prisotnih več psihopatoloških simptomov, ki so bili tudi močnejše izraženi. Bolniki v skupini 0, ki so bili z antipsihotikom zdravljeni že v prodromalni fazi bolezni, so pozneje vseskozi potrebovali nižji odmerek antipsihotika, 11% bolnikov v skupini 0 v času raziskave antipsihotika ni imelo več predpisanega.

Bolniki v skupini 1 so bili pogosteje zdravljeni v bolnišnici in so potrebovali več hospitalizacij kot bolniki v skupini 0, kjer je 38% bolnikov potrebovalo bolnišnično zdravljenje, 27% le enkrat. Število hospitalnih dni je bilo v skupini 0 manjše.

Tudi pri oceni sociodemografskih parametrov smo med skupinama ugotovili pomembne razlike. Bolniki v skupini 1 so imeli dolgoročno slabši zaposlitveni status z večjo stopnjo nezaposlenosti ter s predčasno invalidsko upokojitvijo. V skupini 1 je bilo več samskih bolnikov, tako v obdobju akutne psihoze kot v obdobju raziskave. Več bolnikov v skupini 0 se je poročilo in so bili uspešnejši v ohranitvi zakonske zveze.

## **ZAKLJUČEK**

Z raziskavo smo ugotovili, da trajanje nezdravljene psihoze vpliva na potek in težo bolezni ter da lahko z zgodnjim medikamentoznim zdravljenjem vplivamo na boljši izid bolezni. Skupina bolnikov z dolgim obdobjem nezdravljene psihoze se razlikuje od skupine bolnikov, ki je bila zdravljena že v prodromalni fazi bolezni, v izraženosti psihopatološke simptomatike, v predpisanem odmerku antipsihotikov, v številu in trajanju hospitalizacij ter v sociodemografskih parametrih. Gre za prvo poročilo o vplivu zdravljenja v prodromalni fazi na dolgoročni izid bolezni, čeprav je pri vseh bolnikih prišlo do konverzije v akutno psihozo. Ostale študije so se osredotočale prevsem na preprečevanje konverzije.

Trajanje nezdravljene psihoze je najverjetneje eden izmed redkih dejavnikov, s katerega krajšanjem bi lahko ugodno vplivali na kasnejši potek in izid bolezni. Žal pa je v klinični praksi drugače, preteče namreč veliko časa, preden so bolniki ustrezno diagnosticirani in zdravljeni.

**Literatura je na voljo pri avtorici.**

# NEKAJ LABORATORIJSKIH PREDLOGOV KOT POMOČ PRI DIAGNOSTICIRANJU SINDROMA ODVISNOSTI OD ALKOHOLA

*Matej Kravos\*, Ivan Malešič\*\**

## 1. OZNAČEVALCI ODVISNOSTI OD ALKOHOLA IN NJIHOVE KOMBINACIJE

Spremenjene laboratorijske vrednosti označevalcev se večinoma ne pojavljajo zgolj pri odvisnih od alkohola. Od do sedaj znanih označevalcev, ki imajo tudi praktično vrednost, je le transferin z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov (CDT) tisti, katerega vrednosti naj bi bile zvišane zgolj pri odvisnosti od alkohola.

Posamezne spremembe CDT v primerjavi z gama-glutamilttransferazo (GGT) in povprečnim volumnom eritrocita (MCV) so značilno občutljivejše v prid CDT, vendar ne dovolj, da bi jih lahko uporabljali kot presejalne teste.

Odkrivanje odvisnosti od alkohola z laboratorijskimi testi je vsekakor težavno. Pomembno je, da se določi več označevalcev odvisnosti od alkohola. Priporočajo se naslednji: GGT, alanin-aminottransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), MCV in CDT. Sami smo ugotovili in dokazali tudi diagnostično pomembnost GLDH v serumu, za katero so bili dosedanja podatki nasprotujoči.

Upoštevati je treba, da se po vzpostavitvi abstinence CDT povrne v normalo v 2-3 tednih, GGT v 6-8 tednih in MCV v 3 mesecih. V 30 % bolnikov, ki so kronično uživali alkohol, pa se GGT, kljub abstinenci, ne povrne na izhodiščno aktivnost. GLDH se prične nižati takoj po prekinitvi pitja alkoholnih pijač, medtem ko GGT šele po 4 – 5 dneh.

Že leta 1984 je skupina strokovnjakov izdelala smernice za biokemično potrjevanje in izključevanje sindroma odvisnosti od alkohola. V raziskavo je bilo vključenih več kot 17 000 preiskovancev. Patološke vrednosti GGT, AST, MCV, kreatinina in sečnine so bile pri odvisnih od alkohola značilne v več kot 99,9 % v primerjavi z zdravimi abstinenti. Kljub temu je, v primeru diferencialne diagnostike, specifičnost patoloških vrednosti v primerjavi z ostalimi boleznimi premajhna. Zato so sestavljali več kombinacij označevalcev.

Z 85 % verjetnostjo so lahko trdili, da je nekdo odvisen od alkohola (zanesljivost) oziroma s 64 % verjetnostjo da ni (občutljivost), če sta bili **dve ali več** vrednosti sledeči:

---

\* dr. Matej Kravos dr. med.; Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška c.33, 2270 Ormož.

\*\* doc. dr. Ivan Malešič dipl. ing. biokem.; Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.  
*Dr. Matej Kravos, dr. med. je bil na Univerzi v Ljubljani dne 30. 01. 2007 promoviran za doktorja medicinskih znanosti iz disertacije: Glutamat dehidrogenaza kot označevalec sindroma odvisnosti od alkohola. Mentor: doc. dr. Ivan Malešič, somentor: prof. dr. Miloš F. Kopal.*

GGT	zvišan
AST	zvišan
ALT	zvišan
MCV	zvišan
kreatinin	enak ali nižji od 66,3 $\mu\text{mol/l}$

S 96 % verjetnostjo lahko trdimo, da nekdo ni odvisen od alkohola (zanesljivost) oziroma da je 50 % (občutljivost), če so **do tri** vrednosti izven sledečih meja:

GGT	nižji od najvišje referenčne vrednosti
AST	nižji od najvišje referenčne vrednosti
MCV	nižji od najvišje referenčne vrednosti
kreatinin	višji od 66,3 $\mu\text{mol/l}$
sečnina	višja od 5,0 $\text{mmol/l}$

Kadar želimo zanesljivo ločiti med odvisnimi od alkohola in ostalimi bolniki pa lahko s 86 % verjetnostjo potrdimo (občutljivost) in s 87 % zanikamo odvisnost, če je **vsaj pet** vrednosti sledečih:

GGT	enak ali višji od 0,92 $\mu\text{kat/l}$ (moški) oz. 0,63 $\mu\text{kat/l}$ (ženske)
AST	enak ali višji od 0,58 $\mu\text{kat/L}$ (moški) oz. 0,52 $\mu\text{kat/L}$ (ženske)
AST/ALT	enako ali večje od 0,63
MCV	enak ali višji od 89 fl
kreatinin	enak ali nižji od 70,7 $\mu\text{mol/l}$
sečnina	enaka ali nižja od 6,4 $\text{mmol/l}$ (12,13).

V novejših raziskavah številni avtorji domnevajo, da nove kombinacije testov za ugotavljanje prekomernega uživanja alkohola zvišujejo občutljivost, a znižujejo specifičnost. Posebno pomembna je skupna uporaba CDT in GGT, saj sta medsebojno neodvisna in povezana z odvisnostjo od alkohola. Njuna skupna uporaba zagotavlja diagnostično specifičnost.

Kombinacija CDT in GGT ima višjo občutljivost in specifičnost pri ljudeh, ki pijejo več kot 60 g (6 enot) alkohola dnevno. Verjetnost zanesljive potrditve odvisnosti od alkohola je višja kot pri vrednotenju samo posameznega označevalca. Kombinacija CDT in GGT ima 90 odstotno občutljivost za kontrolo abstinence v zadnjih 30 dneh, medtem ko bi naj ponovno zvišanje vrednosti MCV upoštevali pri recidivih po daljših obdobjih abstinence.

Vrednosti CDT v kombinaciji s samoocenjevalnimi lestvicami Michigan Alcohol Screening Test (MAST) in Cut-down, Annoyed, Guilt, Eye-opener test (CAGE) so dovolj občutljive, da bi jih lahko uporabljali kot presejalni test.

Po 15 letih zlorabe je merjenje aktivnosti ADH in GGT tudi učinkovit diagnostični in terapevtski označevalec odvisnosti od alkohola.

Vendar so zaključki velikokrat nasprotujoči, kar je odvisno tudi od zahtev, ali naj bosta oba označevalca pozitivna, oz. kako vrednotiti lažno pozitivne in lažno negativne rezultate. Odstopanja so velika.

## 2. DIAGNOSTIČNI POMEN AKTIVNOSTI GLDH

Po navedbah nekaterih avtorjev, predvsem pa na osnovi lastnih raziskav, je GLDH kot označevalec zlorabe alkohola veliko bolj občutljiv in specifičen od GGT, saj ga odlikuje nagel padec aktivnosti po prenehanju uživanja alkohola. GLDH je v visoki korelaciji z aktivnostjo drugih encimov, ki so označevalci jetrnih poškodb. Aktivnost GLDH v serumu se, po prenehanju pitja, povprečno zmanjša za 35,8% (mediana) oz. povprečna aktivnost se v 24 urah zmanjša na 80,76 % prvotne in na 31,99 % po 7 dneh. Avtorji, ki so navajali nasprotujoče si aktivnosti GLDH odvisnih od alkohola in njeno nezanesljivost za dokazovanje alkoholne okvare jeter, niso upoštevali hitre kinetike padanja aktivnosti GLDH po prekinitvi pitja alkohola, oseb odvisnih od alkohola. Med kroničnimi jetrnimi obolenji je njena aktivnost zvišana le pri kronični biliarni cirozi.

## 3. NAMESTO REZULTATOV

### 3.1. Specifičnost in občutljivost označevalcev pri kontrolnih osebah in preiskovancih

Ugotovili smo, da je najvišja specifičnost aktivnosti GLDH v serumu le nekoliko manjša pa pri AST. Aktivnosti obeh encimov sta povezani, ker izhajata iz mitohondrijev po verjetno enakem mehanizmu, del pa se ju nahaja tudi v citosolu.

Visoko občutljivost MCV zniža nizka specifičnost, medtem ko ima GLDH v serumu najvišjo specifičnost (tabela 5.1.).

Občutljivost kinetike GLDH v serumu v prvih 24 urah je najvišja in narašča še teden dni, a počasneje od AST v drugi polovici tedna (tabela 5.2.).

### 3.2. Kombinacije označevalcev

Za odločanje o laboratorijskem diagnosticiranju odvisnosti od alkohola smo preverjali posamezne kombinacije označevalcev. Zajetih je bilo 196 kontrolnih oseb (od 245), za katere smo imeli vse podatke in 180 preiskovancev (od 238), za katere smo imeli vse podatke ob vseh treh odvzemih vzorcev (24 ur oz. 7 dni po prvem odvzemu ob sprejemu v bolnišnico). Upoštevani so sledeči označevalci: GGT, AST, MCV in GLDH v serumu vseh kontrolnih oseb ter CDT, GGT, AST, MCV in GLDH v serumu preiskovancev, padec aktivnosti GLDH v serumu med 1. in 2. ter 1. in 3. odvzemom in padec aktivnosti AST v serumu med 1. in 2. ter 1. in 3. odvzemom. Upoštewane so bolezenske aktivnosti/vrednosti označevalcev. Kot bolezenska je upoštevana pozitivna razlika med dvema odvzemoma za GLDH v serumu ali med dvema odvzemoma za AST (oziroma znižanje aktivnosti). Diagnostično uporabne smo določili kombinacije, kjer je najmanj eden od označevalcev bolezenski oz. najmanj dva pri kombiniranju treh označevalcev. Izračunali smo specifičnost kombinacij [(kontrolne osebe brez patoloških označevalcev) x 100 / vse kontrolne osebe] in občutljivost kombinacij [(preiskovanci z 2 patološkima označevalcema + preiskovanci z 1 patološkim označevalcem) x 100 / vsi preiskovanci] oz. [(preiskovanci s 3 patološkimi označevalci + preiskovanci z 2 patološkima označevalcema) x 100 / vsi preiskovanci].

### 3.2.1. Kombinacije dveh označevalcev

Med kombinacijami dveh označevalcev ima najvišjo specifičnost (82,65 %) kombinacija aktivnosti GLDH in AST. V ostalih je nižja, zato je določanje specifičnosti kombinacij brezpredmetno, saj so nižje kot specifičnosti posameznih označevalcev (tabela 5.3.).

Pri kombiniranju dveh označevalcev ob enkratnem odvzemu vzorcev so kombinacije CDT in MCV, MCV in GGT, AST in MCV ter GLDH in MCV z več kot 90 odstotno občutljivostjo najbolj zanesljive, če smo postavili pogoj, da je vsaj eden od označevalcev nad referenčnimi. Ostale kombinacije so manj zanesljive (tabela 5.4.).

Pri kombiniranju dveh označevalcev in dveh odvzemih vzorcev, v presledku 24 ur, ima kombinacija enkratnega določanja GGT in razlike serumske aktivnosti GLDH z 97,78 % visoko občutljivost. Pomembno izstopa še kombinacija enkratnega določanja MCV in kinetike AST, saj predstavljata visoko patognomoničnost nad 95 %. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 90 odstotno občutljivostjo (tabela 5.5.).

Pri kombiniranju dveh označevalcev in dveh odvzemih vzorcev, v presledku 7 dni, imata kombinaciji enkratnega določanja MCV in razlike serumske aktivnosti AST oziroma GLDH v serumu v 97,22 % primerov vsaj en označevalec bolezenski, pri čemer je prva kombinacija ugodnejša, ker ima več dvojnih bolezenskih označevalcev. Kombinaciji enkratnega določanja GGT s kinetikama GLDH oz. AST sta mejno patognomonični. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 90 odstotno občutljivostjo (tabela 5.6.).

Kombinacije enkratnega določanja MCV z razlikami aktivnosti GLDH oz. AST so za prvih 24 ur bolj občutljive, kot z razmaki na 7 dni. Vendar so slednje, kljub nekoliko nižji občutljivosti, bolj zanesljive. AST lahko izvira tudi iz drugih tkiv in ne samo iz jeter, zato je GLDH bolj specifičen in boljši označevalec.

### 3.2.2. Kombinacije treh označevalcev

Pri kombiniranju treh označevalcev ob enkratnem odvzemu vzorcev je kombinacija MCV, GGT in CDT z 82,22 % najbolj občutljiva, če smo postavili pogoj, da sta vsaj dva od označevalcev nad referenčnimi vrednostmi (tabela 5.7.)

Če kombiniramo tri označevalce na osnovi dveh odvzemov vzorcev, ima kombinacija enkratnega določanja MCV in CDT ter razlike serumske aktivnosti GLDH (med prvim odvzemom in po 24 urah) po vsaj dva bolezenska označevalca v 83,89 % primerov. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 80 odstotno občutljivostjo, ki pa se medsebojno neznatno razlikujejo (tabela 5.8.).

Če kombiniramo tri označevalce na osnovi dveh odvzemov vzorcev, imata kombinaciji MCV z razlikama serumskih aktivnosti AST oz. GLDH ter MCV, CDT in razlika aktivnosti AST (med prvim odvzemom in po 7 dneh) po vsaj dva bolezenska označevalca v 88,33 % primerih, pri čemer je prva kombinacija ugodnejša, ker ima več trojnih bolezenskih označevalcev. Navedene so še ostale kombinacije z več kot 80 odstotno občutljivostjo (tabela 5.9.).

Kombinacije z tremi označevalci (dva ob enkratnem odvzemu krvi in ena s kinetiko) dosegajo visoke, vendar nižje občutljivosti, kot kombinacije z dvema.



### 3.3. Odločitveni model za pomoč pri diagnosticiranju sindroma odvisnosti od alkohola (algoritem odločanja in ukrepanja)

Odločitveno drevo je bilo zgrajeno na osnovi učne množice kontrolnih oseb in preiskovancev (n=483), ki je vsebovala 2/3 naključno izbranih vzorcev (n=322) iz originalne baze podatkov. Preostalih 161 vzorcev se je uporabilo za testiranje izgrajenega modela. Vsaka od oseb je bila opisana s tremi označevalci: GLDH, MCV in GGT, od tudi še možnih AST in ALT, ki so bili zajeti v bazi podatkov, a za to drevo niso bili izbrani.

Odločitveno drevo se je izkazalo kot zelo uspešno za klasifikacijo odvisnih od alkohola in oseb, ki niso odvisne, saj je vzorce iz testne množice klasificiralo s 84,5 % natančnostjo. Natančneje: natančnost klasifikacije odvisnih od alkohola (senzitivnost) na testnih primerkih je bila 79,3 %, natančnost klasifikacije oseb, ki niso odvisne od alkohola (specifičnost) pa 90,5 %.

Vodilni atribut je prva meritev MCV, vrednost, ki se je izkazala za zelo pomembno. Vendar je pri vrednotenju potrebna previdnost zaradi nizke specifičnosti MCV. Zato so potrebni dodatni diagnostični koraki pred postavitvijo biokemične osnove odvisnosti od alkohola, zlasti v smislu diferencialne diagnostike visokih vrednosti MCV. Nadaljnji potek je prikazan v tabeli 5.10.

## 4. RAZPRAVA

Stamm je do sedaj poskušal najbolj sistematično najti primerno kombinacijo označevalcev, s katero bi bilo mogoče z veliko verjetnostjo potrjevati odvisnost od alkohola. Bolj uspešen je bil pri izključevanju kot pri dokazovanju. Salaspuro se je bolj posvetil metaanalizam, a s podobnim uspehom. Žajel je vse kontrolne osebe ne glede na ostale laboratorijske označevalce, tako kot Stamm.

V naši raziskavi je imela za dokazovanje zdravih kombinacija AST in GLDH v serumu z več kot 82 % največjo specifičnost, ki pa je nižja od specifičnosti posameznih označevalcev. Pri preiskovancih so najvišjo občutljivost dosegle kombinacije z MCV in aktivnostjo jetrnih encimov, ko sta vključena dva različna organska sklopa. Najvišjo občutljivost dosega kombinacija CDT in MCV s 93,89 %, ki pa je ni mogoče primerjati s kontrolnimi osebami zaradi pomanjkanja podatkov, ker pri kontrolnih osebah, zaradi omejenih sredstev, nismo določali CDT. MCV je pri diagnosticiranju lahko pomemben nespecifičen označevalec, ker je v sestavi vseh najboljših kombinacij.

Pri kombiniranju dveh označevalcev in upoštevanju kinetike so se kot najbolj zanesljive izkazale kombinacije MCV, ki se zelo počasi vrača v referenčno območje in GLDH v serumu, ki s svojim hitrim upadanjem aktivnosti dopolnjuje diagnostično vrednost. Prijemališči sta dva različna in neodvisna organska sistema. Občutljivost je v primeru MCV in kinetike GLDH v serumu po tednu dni 97,22 % in s tem patognomonična za odvisnost od alkohola. Podobno visoko občutljivost dosega še kombinacija MCV z GLDH v serumu po 24 urah, a ni tako zanesljiva, predvsem zaradi nižje občutljivosti kinetike GLDH v serumu na 24 ur v primerjavi na 7 dni in velikega deleža preiskovancev, pri katerih se aktivnost po 24 urah ni znižala. Visoko občutljivost dokazuje tudi velik del kombinacij z vsaj enim patološkim označevalcem od dveh v več kot 90 % osebkov.

Pri tem lahko kombinacije MCV in kinetike GLDH v 24 urah oz. kinetike AST v 24 urah ter MCV in kinetiko GLDH v 7 dneh oz. kinetiko AST v 7 dneh, uporabimo kot patognomonične.

V kombinaciji MCV in kinetika AST po 7 dneh je imelo 72,22 % preiskovancev patološka oba označevalca, v kombinaciji MCV in kinetika GLDH v serumu po 7 dneh pa 70 %, vendar zaradi nespecifičnosti AST priporočamo uporabo bistveno bolj specifične GLDH.

Pri kombiniranju s tremi in več označevalci ocenjujemo, da je občutljivost dokazovanja visoka, posebno kadar je vključena kinetika aktivnosti po prenehanju pitja alkohola in je dobra že s preverjanjem 24 ur po prvem določanju. Vključevanje sprememb aktivnosti predvsem GLDH v serumu in AST bi lahko bila učinkovita pomoč v odkrivanju oseb, odvisnih od alkohola v vsakodnevni praksi.

Odločitveni model drevesa, ki smo ga izbrali za pomoč pri diagnosticiranju sindroma odvisnosti od alkohola, je iz celotne baze podatkov med več milijoni možnosti izbral tudi vrednosti/aktivnosti MCV, GGT in GLDH v serumu. Da uporabimo to odločitveno drevo, smo se odločili, ker je enostavno, pregledno in za izvedbo cenovno sprejemljivo. Odločitveno drevo se je izkazalo kot uspešno, saj je ustvarilo model s 84,5 % natančnostjo. Specifičnost je bila visoka z več kot 90 %, medtem ko je bila občutljivost skoraj 80 %. Model je zanesljiv in enostaven, ker sloni le na treh označevalcih. Kvalitetno pa odločitveno drevo ponuja drugačen pristop in odstopa od utečene prakse, saj ne sloni na splošno sprejetih ali postavljenih referenčnih vrednostih/aktivnostih, ampak ima lastne meje in kriterije na osnovi dobljenih podatkov vseh kontrolnih oseb in preiskovancev. Pri uporabi je zato pomembna diferencialno diagnostična previdnost in izključitev morebitnih drugih vzrokov za npr. zvišane vrednosti MCV. Vsi trije označevalci so za uporabo dostopni in ekonomsko ugodnejši od drugih, npr. CDT. Visoka natančnost omogoča uporabo klasifikacijskega modela tudi v praksi, kot eno od metod za pomoč pri odločanju in ugotavljanju sindroma odvisnosti od alkohola, seveda ob upoštevanju izključitvenih kriterijev za GLDH (akutna desnostranska odpoved srca, septični šok, obstruktivna zlatenica, huda odpoved pljuč, akutni virusni hepatitis, huda akutna zastropitev in hipovolemični šok) in ob diferencialno diagnostični previdnosti pri zvišanih vrednostih MCV.

Eden od bistvenih diagnostičnih kriterijev za postavitev odvisnosti od alkohola je čas. Tudi za spremembo fizioloških mehanizmov v bolezenske je čas pomemben. Menimo, da je v primeru ugotavljanja zlorabe alkohola dimenzija časa zapostavljena. Verjetno tudi zaradi manjše možnosti nadzоровanja prekinitve pitja, saj je za GGT potrebnih vsaj 5 dni oz. za CDT 14 dni, medtem ko na osnovi akutne vinjenosti ni moč soditi o odvisnosti od alkohola. GLDH v serumu je iz časovnega vidika idealen označevalec, ker se aktivnost znižuje (serum) le pri odvisnih od alkohola in to takoj oz. hitro po prenehanju pitja, ter sprememba traja dovolj dolgo.

V kontroli abstinence sta za sedaj dokazano najbolj uporabna GGT in CDT, medtem ko bo morebitno uporabnost zvišanja aktivnosti GLDH kot označevalca prekinitve abstinence potrebno še raziskati. Preiskave GGT, AST, ALT, ADH, MCV in GLDH v serumu so enostavne, učinkovite in bistveno cenejše od CDT in nekaterih novejših, še ne v splošnem sprejetih testov.

### Kratice:

ALT – alanin-aminotransferaza, AST – aspartat-aminotransferaza, CAGE – Cut-down, Annoyed, Guilt, Eye-opener test, CDT – transferin z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov, DSM – Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, GGT – gama-glutamilttransferaza, MCV – povprečni volumen eritrocita, MAST – Michigan Alcohol Screening Test, MKB – Mednarodna klasifikacija bolezni.

Literatura je na voljo pri dr. Mateju Kravosu.

### Tabele

**Tabela 5.1. Specifičnosti in občutljivosti označevalcev pri kontrolnih osebah in preiskovancih**

Označevalci	Specifičnost kontrolne osebe	Občutljivost 1. meritev preiskovanci	Občutljivost 2. meritev preiskovanci	Občutljivost 3. meritev preiskovanci
MCV	71,7%	87,2%	/	/
AST	89,3%	68,9%	61,8%	34,9%
ALT	86,1%	55,5%	50,0%	40,1%
GGT	84,9%	77,3%	75,9%	72,9%
GLDH S	89,8%	65,5%	53,0%	34,4%

**Tabela 5.2. Specifičnosti kinetik označevalcev pri preiskovancih**

Označevalci	Občutljivost I-II	Občutljivost I-III
GLDH S	76,29%	81,25%
AST	68,10%	83,33%

Opomba: I = prvi odvzem, II = drugi odvzem, III = tretji odvzem

**Tabela 5.3. Kombinacije dveh označevalcev pri vseh kontrolnih osebah (n=196)**

Označevalec	Št. kontr. oseb z 2 patol. označ.	Št. kontr. oseb z 1 patol. označ.	Št. kontr. oseb z 0 patol. označ.	Specifičnost kombinacije
GLDH-S, AST	10	24	162	<b>82,65</b>
GGT, AST	9	35	152	<b>77,55</b>
GLDH-S, GGT	12	41	143	<b>72,96</b>
AST, MCV	6	64	126	<b>64,29</b>
GLDH-S, MCV	7	64	125	<b>63,78</b>
GGT, MCV	10	67	119	<b>60,71</b>

**Tabela 5.4. Kombinacije dveh označevalcev pri preiskovancih (n=180)**

Označevallec	Št. preiskovancev z 2 patol. označ.	Št. preiskovancev z 1 patol. označ.	Št. preiskovancev z 0 patol. označ.	Občutljivost kombinacije
CDT, MCV	112	57	11	<b>93,89</b>
GGT, MCV	129	35	16	<b>91,11</b>
AST, MCV	113	50	17	<b>90,56</b>
GLDH-S, MCV	107	55	18	<b>90,00</b>

**Tabela 5.5. Kombinacije dveh označevalcev (s kinetiko na 24 ur) pri preiskovancih (n=180)**

Označevallec	Št. preiskovancev z 2 patol. označ.	Št. preiskovancev z 1 patol. označ.	Št. preiskovancev z 0 patol. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, GLDH-S I-II	114	52	4	<b>97,78</b>
MCV, AST I-II	107	64	9	<b>95,00</b>
GGT, GLDH-S I-II	105	63	12	<b>93,33</b>
GGT, AST I-II	94	73	13	<b>92,78</b>
CDT, GLDH-S I-II	97	67	16	<b>91,11</b>
AST, GLDH-S I-II	94	68	18	<b>90,00</b>
GLDH, AST I-II	75	87	18	<b>90,00</b>

I = prvi odvzem, II = odvzem

**Tabela 5.6. Kombinacije dveh označevalcev (s kinetiko na 7 dni) pri preiskovancih (n=180)**

Označevallec	Št. preiskovancev z 2 patol. označ.	Št. preiskovancev z 1 patol. označ.	Št. preiskovancev z 0 patol. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, AST I-III	130	45	5	<b>97,22</b>
MCV, GLDH-S I-III	126	49	5	<b>97,22</b>
GGT, AST I-III	118	52	10	<b>94,44</b>
GGT, GLDH-S I-III	114	56	10	<b>94,44</b>
CDT, AST I-III	107	63	11	<b>93,89</b>
AST I-III, GLDH-S I-III	131	34	15	<b>91,67</b>
GLDH-S, AST I-III	101	62	17	<b>90,56</b>

I = prvi odvzem, III = tretji odvzem

**Tabela 5.7. Kombinacije treh označevalcev pri preiskovancih (n=180)**

Označevalec	Št. preisk. s 3 pat. označ.	Št. preisk. z 2 pat. označ.	Št. preisk. z 1 pat. označ.	Št. preisk. z 0 pat. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, GGT, CDT	98	50	25	7	<b>82,22</b>
MCV, GGT, GLDH-S	102	38	25	15	<b>77,78</b>
MCV, GLDH-S, CDT	85	57	32	8	<b>77,78</b>

**Tabela 5.8. Kombinacije treh označevalcev (s kinetiko na 24 ur) pri preiskovancih (n=180)**

Označevalec	Št. preisk. s 3 pat. označ.	Št. preisk. z 2 pat. označ.	Št. preisk. z 1 pat. označ.	Št. preisk. z 0 pat. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV,CDT, GLDH-S I-II	86	65	28	1	<b>83,89</b>
GGT, MCV, GLDH-S I-II	99	51	29	1	<b>83,33</b>
GGT, MCV, GLDH-S I-II	90	60	26	4	<b>83,33</b>
MCV, GLDH-S, AST I-II	72	78	29	1	<b>83,33</b>
MCV, AST I-II, GLDH-S I-II	72	78	29	1	<b>83,33</b>
MCV, CDT, AST I-II	80	68	28	4	<b>82,22</b>

I = prvi odvzem, II = odvzem

**Tabela 5.9. Kombinacije treh označevalcev (s kinetiko na 7 dni) pri preiskovancih (n=180)**

Označevalec	Št. preisk. s 3 pat. označ.	Št. preisk. z 2 pat. označ.	Št. preisk. z 1 pat. označ.	Št. preisk. z 0 pat. označ.	Občutljivost kombinacije
MCV, AST I-III, GLDH I-III	114	45	19	2	<b>88,33</b>
MCV, CDT, AST I-III	95	64	18	3	<b>88,33</b>
GGT, MCV, GLDH I-III	111	44	22	3	<b>86,11</b>
GGT, MCV, GLDH I-III	107	48	22	3	<b>86,11</b>
MCV,CDT, GLDH I-III	94	61	23	2	<b>86,11</b>

I = prvi odvzem, III = tretji odvzem

**Tabela 5.10. Odločitveni model za pomoč pri diagnosticiranju**

Korak	vrednost označevalca	ugotovitev
1. če je	MCV > 111,0 fL	odvisen od alkohola
2. če je	MCV ≤ 92,0 fL	ni odvisen od alkohola
3. če je	MCV >92,0 in <111,0 fL	preveri GLDH
4. če je	GLDH > 167,75 nkat/L	odvisen od alkohola
5. če je	GLDH ≤ 167,75 nkat/L	preveri GGT
6. če je	GGT > 0,86 μkat/L	odvisen od alkohola
7. če je	GGT < 0,86 μkat/L	ni odvisen od alkohola

Pri vsakem od navedenih korakov oseb, ki izpolnijo pogoj, pri nadaljnjih odločitvah več ne upoštevamo.

## OBRAMBE

### KLASIFIKACIJA OBRAMBNIH MEHANIZMOV

#### *NARCISTIČNE OBRAMBE*

##### \* **Projekcija**

Percipiranje in reagiranje na nesprejemljive notranje impulze in iz njih izvedene dražljaje, kot bi bili izven osebe, izven celote, ki jo predstavlja self. Prenešeno na drugo osebo predstavlja projekcija preganjavico. Impulzi lahko prihajajo iz Ida ali Superega, vendar se v psihičnem procesu lahko preoblikujejo. V izvornem tekstu omenjajo Freudovo izhodišče, da gre za projekcijo nesprejemljivih homoseksualnih libidinoznih impulzov na drugo osebo, ki postane predmet sovraštva (izhodišče se kritizira). (Praper 172: projekcija).

\* **Projekcijska identifikacija** (Praper 174: v skupini obramb ob procesu separacije in individualizacije).

Del osebnosti, navadno agresiven in boleč (po pravilu nezaveden), je mentalno prenešen z izvorne osebe na drugo osebo, ki je doživljana ali označevana agresivno in boleče, čeprav so takšne »lastnosti« zgoj prenešene nanjo in pomenijo vrinjanje izvornih lastnosti v drugo osebo (druga oseba dejansko teh značilnosti nima!)

MILČINSKI: Obrambni mehanizem, pri katerem človek nezavedno premesti lastne predstave, želje in čustva, katerih pri sebi ni prepoznal, v drugo osebo.

Projekcijska identifikacija (M. Klein): s preložitve lastnih osebnostnih lastnosti v drugega človeka.

##### **Zanikanje**

Predvsem kot psihotično zanikanje zunanje realnosti. Na psihotični ravni se zanikanje nadomešča s fantazijo ali blodnjo. Čeprav je to pretežno psihotična obramba, jo srečamo tudi v nevrozi ali celo v adaptivnem smislu. Zanikanje preprečuje, da bi bili svesti kakšnih bolečih vidikov realnosti. (Praper 172: zanikanje).

V ta krog bi lahko sprejeli tudi obrambo »**napraviti, kot da se ni zgodilo**« (MILČINSKI: »Umgeschehenmachen«). Freud: Preprečevanje, previdnost, da se kaj ne bi zgodilo, ali se ne ponovilo... je še normalna. Dejavnost pa, ki naj bi napravila neki dogodek, kot da se ni pripetil (zanikanje!), je iracionalna, magične narave, ker s tem želimo preteklost samo preklicati, motorično izriniti, oziroma s prisilnim ponavljanjem nasprotne akcije, uperjene proti vznikajočim in zavračanim predstavam in vzgibom le te napraviti, kot da se niso pojavili.

## **Distorzija – popačenje**

Izkrivljenje, zlasti realnosti v smislu megalomanskih, nerealističnih verovanj in prepričanj, skupaj z iluzijskimi pričakovanji, občutki veličine in pomembnosti.

## *NEZRELE OBRAMBE*

### **\* Preboji (»acting-out«)**

Direktno izražanje nezavedne želje ali impulza v akciji, izogibajoč se zavestnemu prepoznavanju spremljajočega čustva (zlasti afekta kot močnega kratkotrajnega čustva) Na kronični ravni pomeni, da se s prebojem izogibljemo napetostim, ki izhajajo iz neizražene impulza.

MILČINSKI : Agiranje

### **Blokada**

Tudi inhibicija, običajno časovno omejena, posebno afekta (definicija v zgornjem smislu), pa tudi misli ali impulza. Zato je blizu represiji (potlačevanju, izrinjenju), vendar jo spremlja tesnoba, ki izvira iz impulza, afekta ali misli.

### **Hipohondričnost**

Transformacija očitkov o zanemarjanju in osamljenosti ter nesprejemljive lastne »agresivnosti« v tožbo nad samim seboj, na pritožbo glede bolečin, telesnih bolezni, živčne oslabelosti (nevrastenije) itd. Resnična bolezen je pretirano doživljana, to pa omogoči regres. Zmanjša se odgovornost, krivda se lahko obide, impulzi se lahko izključijo.

MILČINSKI: Trdovratna zaskrbljenost za svoje zdravje in življenje, brez stvarne osnove za tako skrb

### **\* Introjekcija**

#### **\* Introjekcija (ljubljenega objekta)**

#### **Introjekcija (objekta, ki vzbuja strah)**

#### **Introjekcija (zmanjševanja krivde: identifikacija z žrtvijo)**

Introjekcija ljubljenega objekta pomeni internalizacijo značilnosti objekta z vzpostavljanjem tesne navezave z njim in/ali njegove stalne prisotnosti.

Introjekcija v smislu obrambe pomeni prisvojitve ljubljenega objekta in zlivanje z njim, kar zmanjšuje separacijske bojzani in ambivalentnost, odpravlja posledice dejanske ali psihološke izgube objekta, ker kot introjekt ohranja njegove značilnosti. Če objekt ni izgubljen, pomeni prenos energije nanj (kateksa) značilno oškodbo v objektivnih odnosih.



Introjekcija objekta, ki vzbuja strah, pomeni zmanjšanje anksioznosti s pomočjo internalizacije njegovih nasilniških značilnosti in doseganje lastne kontrole nad njimi. Nasilje se ne doživlja več kot bi prihajalo »od zunaj«, marveč pomeni, da se subjektova slabotna, pasivna pozicija pretvarja v aktivno in močno. Klasični primer je identifikacija z agresorjem.

Pri pojavljanju ali zmanjševanju samokaznovalnosti pomeni introjekcija simptom ali osebno potezo v njeni ambivalentnosti: hkratnem uničevanju in ohranjanju objekta. Lahko jo razumemo kot identifikacijo z žrtvijo. (Praper 174: opozarja na identifikacijo, glej tudi obračanje proti sebi /175/ v smislu samokaznovalnosti).

**MILČINSKI:** Nekdo v osebni jaz prevzame osebni lik (ljubljenega ali osovražnega) človeka

Pri identifikacijah: 1. nezavedno dogajanje, ki pomeni stremenje, da bi postal podoben komu drugemu. 2. introjektivna identifikacija (M. Klein): pri kateri je druga oseba v celoti vključena v JAZ 3. (projektivna identifikacija) 4. identifikacija z agresorjem (A. Freud): prevzemajo se lastnosti, vedenjski vzorci, način mišljenja, agresija in simboli oblasti določene osebe, ki se doživlja kot sovražna oseba.

#### \* **Pasivno agresivno vedenje**

Indirektna agresija, recimo z opuščanjem nujne aktivnosti

#### \* **Projekcija**

Pripisovanje nespoznanih občutij drugim: kaže se v sumničavosti, pretiravanju z zunanjo nevarnostjo, z zbiranjem pravih in namišljenih krivic. Na višjem nivoju se lahko kaže v obliki napačnega pripisovanja in napačne razlage motivov, navad občutij, namenov drugih oseb.

Večinoma se tudi tu uporablja pojem projekcijske identifikacije.

#### **Regres**

Povratak na prejšnje razvojno obdobje, da bi se izognili anksioznosti in sovražnosti v obstoječi razvojni fazi (Praper 174).

**MILČINSKI:** vrnitev na zgodnejši osebni (libidinozni) razvojni štadij in nižjo raven prilagoditve.

#### \* **Shizoidna fantazija**

Uporaba fantazije in avtističnega umika za razrešitev konflikta in doživetje zadovoljstva.

Podobno tudi v sanjah in/ali sanjarjenju: pušča energiji dvomljivega vzgiba le nekaj odvoda in ga ne zapira tako kompletno, kot to velja za izrinjenje.

## **Somatizacija**

Obrambna pretvorba sestavnih delov psihičnega v telesne simptome (konverzija). Otrok somatizira. Pozneje nadomeščamo telesno obrambo z mislimi in čustvi (desomatizacija). Pri regresu na zgodnje še telesne načine ali odgovore lahko pride do resomatizacije, kar pomeni nerazrešene konflikte in pomembno vlogo v psihofizioloških reakcijah.

## *NEVROTICNE OBRAMBE*

### **Kontrola**

Prekomeren poskus obvladati ali uravnati dogodke ter objekte v okolju zaradi minimaliziranja anksioznosti in razrešitve notranjih konfliktov.

### **\* Premeščanje**

Nezavedno premeščanje od enega objekta do drugega zaradi razrešitve konflikta. Čeprav je objekt spremenjen, instinktivna (gonska) narava začetnega impulza in njegov namen ostaneta nespremenjena. (Praper 173).

MILČINSKI: premik: Verschiebung: Energija ogrožujoče nezavedne težnje se prenese na podoben cilj, ki mogoče simbolično lahko pomeni prvotni objekt nagonskega vzgiba (simbolizacija).

Kot premik bi obravnavali lahko tudi razne **nadomestne dejavnosti** npr. če si kdo pri zadrževanju agresivnih teženj grize nohte, stiska čeljusti.

### **\* Disociacija**

Začasna ali drastična sprememba karakterja ali osebnostne identitete: fuge in druge konverzivne reakcije.

Vedenje, ki pomeni biti tuj samemu sebi, delom telesa (psevdropareze), spominu (disociacijska amnezija) ali okolju (fuga).

MILČINSKI: 1. razpad asociativnih miselnih povezav 2. cepitev osebnosti, navadno kot konverziven pojav. Oseba nesprejete gone takorekoč izolira in zalupini zunaj svojega akceptiranega duševnega sveta. Ti izolirani goni in predstavniki svet, ki se nanje veže, se včasih osamosvojijo in rezultirajo potem patološka stanja, kot je podvojitve osebnosti, somnamluna stanja in fuge.

Konverzija: naj bi bila oblika premika. Tu dobe zavračani goni simbolični izraz v različnih telesnih manifestacijah

### **Eksternalizacija**

Splošen pojem, nasproten internalizaciji, pomeni percepcijo zunanjega sveta in objektov

v njem kot komponente lastne osebnosti, vključno s konflikti, impulzi, razpoloženji navadami, življenjskim stilom in načinom razmišljanja. Širši pojem kot projekcija, ki je v povezavi s specifičnim introjektom.

### **Inhibicija**

Nezavedna omejitev ali odrekanje specifičnim funkcijam Ega, posameznim ali v kombinacijah, zaradi izogibanja anksioznosti, ki nastaja bodisi iz konflikta z instinktivnimi impulzi, bodisi iz superega ali iz zunanjih sil oz. dejavnikov.

### **\* Intelektualizacija**

Kontrola čustev na splošno in afektov ter impulzov na način, da o njih razmišljamo, namesto, da bi jih preiskusili v resničnem doživljanju. Gre za sistematično ekscesivno premišljevanje, z zmanjševanjem čustvenega pritiska, da bi se ubranili anksioznosti, ki jo povzročajo nesprejemljivi impulzi (Praper 174).

MILČINSKI: podajanje svojih notranjih konfliktov in čustev kot abstraktnih problemov

### **\* Izolacija**

Intrapsihično cepljenje (splitting) ali separacija afekta od vsebine, pri čemer pride do izrinjenja ideje same ali afekta ali pa za premeščanje afekta na različne ali nadomestne vsebine. (Praper 172)

MILČINSKI: Neljube miselne vsebine sicer še ostanejo v zavesti, jim je pa odvzet ustrezen čustveni poudarek.

### **\* Racionalizacija**

Opravičevanje navad, prepričanj ali vedenja na sploh, ki bi bilo drugače nesprejemljivo – z netočno uporabo sicer opravičujočih razlogov ali pa z izmišljanjem vsaj navidezno prepričljivih zvijač.

MILČINSKI: ustvari za površno logiko sprejemljivo opravičilo, ko gre za ravnanje iz nezavednih motivov

### **\* Reaktivna formacija**

Ovladovanje nesprejemljivih impulzov na način, da jim dovolimo izražanje v nasprotni, antitetični obliki. Lahko se formirajo tudi v smislu negativa. Če je instinktivni konflikt vztrajen ali trajen, postane reaktivna formacija del karakternih potez na trajni osnovi, običajno kot obsesivni karakter (Praper 173: Obračanje v nasprotje)

MILČINSKI: presuk v nasprotje: nagon, čustvo, želja – če so egu nevarni- obrnejo v prav nasprotno smer npr. poudarjene agresivne težnje v ljudomilo ideologijo  
Oblikovanje reakcije: ko se v značaju osebe pojavi poteza ali sistem vrednot, ki je prav obraten izrinjeni težnji (npr. seksualni ali agresivni)

### \* Izrinjenje

(represija). Izganjanje iz zavesti ali prikrivanje določene ideje ali čustva. Lahko deluje tako, da izrinemo doživeto idejo ali čustvo (sekundarna represija) ali pa se upognejo take »ideje« ali »čustva«, predno so sploh dosegle zavestno raven (primarna represija). »Pozabljanje« izrinjenega je edinstveno in pogosto spremljano z visoko simboličnim vedenjem, kar dokazuje, da izrinjeno nikakor ni pozabljeno. Osrednje mesto v psihoanalitični teoriji, posebej še proti drugim obrambnim načinom. (Praper 173: potlačevanje).

MILČINSKI: izrivanje: v pozabljanje se potopijo vsebine vznemirjajočih doživetij, zadrže pa svoj dinamični potencial in posredno vplivajo na človekovo doživljanje in vedenje

### Seksualizacija

Katerikoli objekt ali funkcijo oddati s seksualnim pomenom, čeprav je ta prvobitno nima ali pa le v manjši meri, z namenom preprečiti anaksioznost, povezano s prepovedanimi impulzi.

### Kompenzacija in nadkompenzacija po MILČINSKEM

pogosto pomaga prek frustracij (npr. zaradi manjvrednostnih občutij) in je po Adlerju eden pglavitnih mehanizmov pri oblikovanju karakterja (npr. oblastno in agresivno nastopanje oseb nižje telesne rasti).

## ZRELE OBRAMBE

### \* Altruizem

Nadomestna, vendar konstruktivna in instinkte (gone) zadovoljujoča dejavnost za drugega ali druge. To je treba razlikovati od altruističnega predavanja v skladu z instiktivno podlago na škodo lastne osebnosti (glej introjckija ljubljenege objekta).

MILČINSKI: Človek se lastnim željam odpove, pa enake težnje pri drugem vneto podpira.

### \* **Anticipacija**

Realistično predvidevanje morebitnih prihodnjih nevšečnosti. Vsebuje izrazito planiranje, zaskrbljenost in anticipiranje grdega in skrajno neprijetnega izida dogodkov,

### \* **Šegavost**

Odkrito izražanje čustev brez osebnega neugodja ali osebne imobilizacije in brez neugodnega učinka na druge. Šegavost dovoljuje človeku, da prenaša stvari, ki jih je težko prenašati, v nasprotju z duhovitostjo ali dovtipom, ki vselej vsebuje distrakcijo (odkrenljivost) ali pa premeščanje od obremenjujoče čustvene vsebine (Praper 176: Humor).

### **Asketizem**

Izločitev neposredno prijetnih učinkov, povezanih z določeno izkušnjo. Poudarjen je moralni moment pri ocenjevanju določenih vrednot. Asketstvo je usmerjeno proti vsem »osnovnim« zavestno doživljanim prijetnostim, zadovoljitev pa prihaja od njihove zavrnitve (Praper 176).

MILČINSKI: prostovoljna odpoved seksualnim ali/in tudi drugačnim užitkom, navadno v zvezi z določenim svetovnim nazorom. Ob nevrotični motivaciji – obrambni mehanizem.

### \* **Sublimacija**

Cilj impulza je zadržan in pretvorjen v socialno sprejemljiv objekt oz. vrednoto. Sublimacija agresivnih impulzov v prijetnih igrah in športu, vendar s skromno zadovoljitvijo gonov (instinktov). (Praper 174,176).

MILČINSKI: seksualna nagona energija se usmeri in izoblikuje v družbeno visoko ocenjene ali vsaj sprejemljive oblike aktivnosti, po tem vzorcu se preobraža neposredno seksualna sla v erotske težnje v duhovnem smislu (Plato). Smer nesprejemljivega gona se zasuka k socialno konstruktivnim ciljem

Mehanizem je za vključevanje v družbeno skupnost zelo dragocen. Po njem se oblikuje zelo velik del človekovih estetskih, religiozних, socialnih in podobnih vrednot.

### \* **Supresija**

Zavestna ali polzavestna odločitev za odložitev pozornosti do zavestnega konflikta ali impulza (Praper 173: zavestno prizadevanje proti represiji).

*Avtorji: Semrad (1967), Bibring et al. (1961) in Vaillant (1971).*

Z \* so označene obrambe, ki jih navaja tudi DSM IV: 755 – 757.

## **Uporabljena literatura:**

- 1 Kaplan H. I., Sadock B.J. (eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry. IV/VI Volume. Baltimore: Williams and Wilkins, 1985, 389–390.
- 2 Milčinski L. Psihiatrično izrazje. Ljubljana: SAZU in Psihiatrična klinika, 1993
- 3 Praper P. Narava kontrolnih mehanizmov. In: Praper P. Razvojna analitična psihoterapija. Ljubljana: Inštitut za klinično psihologijo, 1999, 170–179.

*(Pripravil prof. dr. Miloš F. Kobal)*

***Iz Creda Johnson & Johnson, 1943:***

*“Menimo, da smo najprej odgovorni zdravnikom, sestram in bolnikom, materam in očetom ter vsem drugim, ki uporabljajo naše izdelke in storitve.*

*Ko poskušamo zadostiti njihovim potrebam, mora biti zelo kakovostno vse, kar naredimo ...”*

# odgovorni ljudem

*Sledimo poslanstvu Creda  
in z inovativnimi zdravili  
ustvarjamo boljšo prihodnost.*



**JANSSEN-CILAG**  
farmaceutski del *Johnson & Johnson* d.o.o.