

VICEVERJA

GLASILO ZDRUŽENJA PSIHIATROV PRI SLOVENSLEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

številka 62
maj 2017



Glavni urednik

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

Odgovorni urednik

asist.dr. Jurij Bon, dr.med.

Uredniški odbor

prof.dr. Peter Pregelj, dr.med.

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

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

Nataša Potočnik Dajčman, dr.med.

doc.dr. Blaž Koritnik, dr.med.

dr. Marko Pišljarič, dr.med.

prim. Andrej Žmitek, dr.med.

asist. Jure Koprivšek, dr.med.

Kristijan Nedog, dr.med.

Peter Kapš, dr.med.

Programski odbor

prof.dr. Martina Tomori, dr.med.

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

prof.dr. Rok Tavčar, dr.med.

prof.dr. Bojan Zalar, klin.psih.

prim. Gorazd V. Mrevlje, dr.med.

prof.dr. Vesna Švab, dr.med.

Lektoriranje:

Mateja Strbad

Izdajatelj

Slovensko zdravniško društvo; Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu

Naslov uredništva: Dunajska 162, 1000 Ljubljana

Domača stran na internetu: www.zpsih.si

Tisk

T&E d.o.o.

Grafično oblikovanje

Branko Anđel s.p.

Kazalo:

Danila Hriberšek	
Tveganja psihofarmakoterapije v obdobju dojenja	4
Julija Kržišnik, Maja Drobnič Radobuljac	
Motnja pozornosti in aktivnosti na stičišču z bipolarno motnjo razpoloženja	12
Nace Žgavec, Marko Pišljar	
Klinični primer bolnice z nevrosifilisom na sprejemnem oddelku psihiatrične bolnišnice	20
Kristijan Sirnik, Duša Marn Vukadinović, Mirjana Delić	
Celostno zdravljenje odvisnosti od alkohola in prepovedanih drog pri osebi z beriberijem	26
Andreja Čelofiga	
Uporaba pametnih aplikacij v obravnavi pacientov z duševnimi motnjami	32
Špela Breclj:	
Težki problemi, 3. del: Kako ustvariti filozofskega zombija?	40
Breda Jelen Sobočan	
Elektronsko zdravstvo - premislek ob pridnosti in podrejanju avtoritetam in »avtoritetam«	48
Jure Koprivšek, Marina Vrzec, Breda Barbič-Žagar	
Učinkovitost in varnost aripiprazola v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije	52

Tveganja psihofarmakoterapije v obdobju dojenja

Danila Hriberšek

Korespondenca:

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

Uvod

Dojenje je proces hranjenja otroka in navezovanja stika med materjo in otrokom, laktacija pa je postopek nastajanja mleka v mlečnih žlezah. Zaradi uporabe zdravil med laktacijo se matere pogosto odločajo za prekinitev dojenja. Vzrok je največkrat v priporočilu, da je dojenje varneje prekiniti kot otroka izpostavljati zdravilu. Kliničnih raziskav, ki bi potrjevale varnost zdravila med dojenjem ali ovrgle njegovo toksičnost, ni oziroma so opravljene na živalskih modelih. Izkušnje in objavljeni klinični primeri pa kažejo na to, da je v marsikaterem primeru dojenje kljub farmakoterapiji mogoče. (1)

Laktacija in zdravila

Sestava mleka med vrstami je različna. pH vrednost humanega mleka je navadno 7, kravjega pa 6,8. Večina zdravil prehaja v mleko. Kot splošno pravilo velja, da se v mleko izloči 1–2 % materinega odmerka zdravila. Prisotnost učinkovine v mleku je odvisna od številnih dejavnikov, med drugim farmakokinetike same učinkovine. (1, 2, 3)

Materino mleko je suspenzija maščob in beljakovin v vodni raztopini ogljikovih hidratov. Nekatere snovi, ki izhajajo iz materine plazme, se v alveolnih celicah spremenijo v nove snovi, druge pa se nespremenjene prenašajo iz plazme v materino mleko. Laktoza nastaja le v alveolnih celicah mlečne žleze. Podobno velja za mlečne beljakovine, le da se manjši del prenese neposredno iz krvi. Tako si lahko pojasnimo nastanek alergije na kravje mleko pri otroku, čigar mati uživa kravje mleko ali mlečne izdelke. Maščobne kisline lahko nastajajo v mlečni žlezi ali iz krvi prehajajo neposredno v materino mleko. Rudninske snovi in druge sestavine materinega mleka, kot so imunoglobulini, komplement, laktoferin in celice (makrofagi, limfociti), se v mleko izločajo neposredno iz materine krvi. (1, 2, 3) Materino mleko je mešanica žleznih in prenesenih snovi. Vsebuje tudi zdravila in druge učinkovine, s katerimi je mati v stiku in se nahajajo v njeni krvi.

Prehajanje učinkovine v mleko in nazaj

Načini prehajanja ali izločanja učinkovine v mleko so različni. Snovi, ki prehajajo v mleko, morajo prek določenega števila celičnih in drugih lipoproteinskih membran. Prehajanje učinkovine je odvisno tudi od trajanja laktacije. V zgodnjem obdobju (v prvih dneh)

lahko zdravila prehajajo v mleko tudi med alveolnimi celicami. V tem času lahko prehajajo v mleko tudi večje molekule. Kasneje mlečne žleze pod vplivom prolaktina nabreknejo, prehajanje snovi na takšen način pa je manjše. Prehajanje je ovirano za večje molekule, za vodotopne in bolj ionizirane molekule. Majhne molekule prehajajo v mleko s pasivno difuzijo. Večje molekule, kot npr. imunoglobulini, prehajajo v materino mleko s transcelularno difuzijo. Nekatere snovi se v mleko lahko izločijo z aktivnim transportom in se v mleku koncentrirajo. (1, 2, 3) Materino mleko ima nižji pH od materine plazme, zato se učinkovine z višjo pH vrednostjo lahko koncentrirajo v materinem mleku. Kljub temu velja, da acetilsalicilna kislina ni primerna za uporabo med laktacijo, zaradi možnosti pojava reyevega sindroma pri otroku. Molekule, ki so bolj vodotopne, manj prehajajo v materino mleko od lipidotopnih. (3)

Izpostavljenost otroka zdravilu

Izpostavljenost otroka učinkovini prek materinega mleka je odvisna od koncentracije učinkovine v mleku in količine zaužitega mleka. Farmakokinetična parametra, ki odločata o varnosti uporabe zdravila med laktacijo, sta volumen porazdelitve (V_d) in delež vezave učinkovine na plazemske beljakovine matere. (1, 6) V mleko se izloča nevezana in neionizirana učinkovina. Koncentracija učinkovine v materinem mleku je odvisna od materine plazemske koncentracije. Pri učinkovinah, ki imajo večji V_d , je materina plazemska koncentracija nižja. (4) Zdravilo, ki se v višjem deležu veže na plazemske beljakovine, bo manj prehajalo v materino mleko. Zdravila, vezana na plazemske beljakovine v 90 % in več, so z dojenjem načeloma kompatibilna. Višja koncentracija učinkovine v plazmi se navadno kaže kot visoka koncentracija v materinem mleku. Materi se dojenje v času najvišje plazemske koncentracije učinkovine odsvetuje. Tudi zdravila s krajšim razpolovnim časom so z dojenjem kompatibilnejša. Mati zmanjša možnost izpostavljanja otroka zdravilu, če zdravilo vzame takoj po podoju ali tik pred daljšim obdobjem spanja. Takšen primer je zdravilo zolpidem. Porazdeljevanje učinkovine med materino plazmo in mlekom nam poda razmerje med mlekom in plazmo (M/P). M/P je razmerje med koncentracijo zdravila v mleku in v plazmi ob istem času. Kadar je M/P učinkovine in metabolitov nižje od 1, lahko trdimo, da je zdravilo z dojenjem

kompatibilno. Relativni odmerek zdravila ali odstotek materinega odmerka, ki ga prejme otrok z mlekom (RID), računamo kot razmerje med količino zdravila, ki ga otrok prejme z mlekom na telesno maso otroka (absolutni odmerek) in količino zdravila na materino telesno maso. Zdravila, ki dosegajo RID 1 % ali manj, veljajo za varna med laktacijo. Litij ima RID okoli 80 %, zato ni kompatibilen z dojenjem. (3)

Razvrstitve zdravil glede na varnost uporabe med laktacijo

Priročnik Zdravila v nosečnosti in med dojenjem (v originalu *Drugs in Pregnancy and Lactation*, avtor Gerald Briggs) ponuja priporočila, na osnovi katerih lahko določimo stopnjo tveganja posamezne učinkovine za pojav neželenih učinkov zdravila pri dojenem otroku. Priporočila in pojasnila priporočil so zbrana v preglednici 1.

Psihofarmakoterapija po porodu, med laktacijo

Depresija ter anksiozne motnje, vključno s paničnimi motnjami, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivne motnje, posttravmatska stresna motnja, se lahko pojavijo posamično ali pridruženo depresiji. Poporodna psihoza se pojavi pri 0,1–0,2 % žensk po porodu, kar pomeni v Sloveniji 18–36

porodnic letno. (7) Še posebno porodnice, ki imajo že iz preteklosti diagnosticirano bipolarno motnjo I, imajo veliko možnost razvoja poporodne psihoze. Poporodna psihoza se lahko pojavi tudi pri porodnicah brez duševnih motenj v preteklosti.

Ob uvajanju kakršnekoli farmakoterapije po porodu je potrebno skrbno tehtanje med koristnostjo terapije in škodljivostjo, še posebno, kadar želi mati otroka dojiti.

Antidepresivi

Najpogosteje predpisani antidepresivi po porodu so antidepresivi iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Vsi antidepresivi deloma prehajajo v materino mleko. Če je mati med nosečnostjo jemala antidepresiv(e), je tudi v puerperiju terapijo smiselno nadaljevati. (8)

Citalopram, escitalopram in fluoksetin prehajajo v materino mleko v višjih koncentracijah kakor sertralin in paroksetin. (9, 10)

Antipsihotiki

Relativno veliko število porodnic se spopada s poporodnimi psihozami in posledično potrebujejo zdravljenje z zdravili. Nemogoče je zatrditi, da je katerokoli zdravilo popolnoma varno za uporabo med laktacijo. V letu 2012 je bila opravljena raziskava na

PRIPOROČILO	DEFINICIJA
Kompatibilno.	Zdravilo se ne izloča v klinično pomembnih količinah v mleko oziroma ni ali se predvideva, da ni nevarno za dojenčka.
Začasna zaustavitev dojenja.	Materino zdravljenje z zdravilom je pomembno, zato se priporoča zaustavitev dojenja, dokler se zdravilo ne izloči iz materinega telesa.
Ni (premalo) humanih podatkov. Najverjetneje kompatibilno.	Raziskav ni ali jih je premalo. Iz obstoječih podatkov je razvidno, da zdravilo ne predstavlja tveganja za dojenega otroka.
Ni (premalo) humanih podatkov. Potencialno toksično.	Raziskav ni ali jih je premalo. Iz obstoječih podatkov je razvidno, da lahko zdravilo predstavlja potencialno tveganje za dojenega otroka. Dojenje ni priporočljivo.
Ni (premalo) humanih podatkov. Potencialno toksično – mati.	Raziskav ni ali jih je premalo. Dojenje lahko za mater pomeni pomembno tveganje – izgubo esencialnih vitaminov ali hranil, zato dojenje ni priporočljivo.
Kontraindicirano.	Iz obstoječih raziskav in podatkov je razvidno, da lahko zdravilo otroku škodi, zato je dojenje kontraindicirano.

Preglednica 1: Briggs, Priporočila in definicije priporočil uporabe zdravila med dojenjem (5)

PRIPOROČILO	DEFINICIJA
Kompatibilno.	Na voljo je dovolj podatkov, ki dokazujejo, da je relativni odmerek zdravila, ki ga otrok prejme z mlekom, dovolj nizek, da le malo ali sploh ne vpliva na dojenčka.
Previdnost.	Zaradi skopih podatkov o zdravilu ne moremo zagotoviti, da je odmerek, ki ga otrok prejme z mlekom dovolj nizek, da ne vpliva na otroka.
Premalo podatkov. Izogibanje.	Ni zadovoljivih podatkov o prehajanju zdravila v mleko.
Izogibanje.	Plazemske koncentracije zdravila pri dojenčkih, izpostavljenih zdravilu, so previsoke, zato dojenje ni priporočljivo.

Preglednica 2: Priporočila TGA za uporabo zdravila med dojenjem (6)

podlaga baz podatkov Medline (U.S. National Library of Medicine), LactMed (U.S. National Library of Medicine) and Reprotox (Reproductive Toxicology Center). Ugotovili so, da sta med 21 antipsihotiki v klinični uporabi kvetiapin in olanzapin sprejemljiva za uporabo med dojenjem. V kolikor je potrebno, se v tem času lahko uporabljajo tudi haloperidol, risperidon in zuklopentiksol. Odsvetovali pa so uporabo aripiprazola, asepapina, klopapina, flufenazina, flupentiksola, iloperidona, lurazidona, paliperidona, perfenazina, pimozida, ziprazidona in trifluoperazina. (11)

V pregledu varnosti druge generacije antipsihotikov med dojenjem, objavljenem junija 2016 v reviji

Journal of Clinical Pharmacology, ugotavljajo, da velja skupina zdravil za relativno varno za uporabo med dojenjem. Olanzapin, kvetiapin in ziprazidon so zdravila z nizkimi vrednostmi RID, risperidon/paliperidon in aripiprazol s srednjimi vrednostmi in amisulprid z visokimi RID. (12)

Stabilizatorji razpoloženja

Za ženske z diagnosticirano bipolarno motnjo je čas po porodu mnogokrat povezan s ponovnim zagonom bolezni, s pojavom depresije, manije ali psihoze. Profilaksa s stabilizatorjem razpoloženja zmanjša verjetnost pojava simptomov. Odločitev, ali mati

zdravilo	dojenje		
	Lexicomp/(SmPC)	TGA (eTG)	Briggs
agomelatin	Proizvajalec zaradi pomanjkanja podatkov odsvetuje uporabo zdravila med dojenjem.	Premalo podatkov.	Ni podatka.
amitriptilin	Učinkovina prehaja v mleko, dojenje odsvetujejo.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
bupropion	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko, mnenja proizvajalcev so različna.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
citalopram	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Dojenje lahko povzroči pri otroku neželene učinke. Dolgoročnih učinkov zdravila na razvoj in vedenja otroka niso preučevali.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
duloksetin	Učinkovina prehaja v mleko in je bila dokazana v serumu dojenega otroka. Proizvajalec dojenje odsvetuje.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
escitalopram	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Proizvajalec opozarja, da se lahko pri dojenem otroku pojavijo neželeni učinki zaradi uporabe zdravila.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
fluoksetin	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Serumске koncentracije pri dojenem otroku so višje, kakor pri ostalih SSRI, zato lahko pride do pojava neželenih učinkov. Proizvajalec dojenje odsvetuje.	Kompatibilno; drugi SSRI primernejši.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
maprotilin	Učinkovina prehaja v mleko, proizvajalec priporoča previdnost.	Ni podatka.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
mianserin	Proizvajalec ne priporoča dojenja. / (Učinkovina se v mleko izloča v majhnih količinah, uporaba med dojenjem je dovoljena, kadar koristi zdravljenja odtehta tveganje.)	Previdnost. Premalo podatkov.	Ni podatka.
mirtazapin	Učinkovina in metaboliti prehajajo v mleko. Proizvajalec svetuje previdnost.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
moklobemid	Prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Kompatibilno.	Ni podatka.
paroksetin	Učinkovina prehaja v mleko, svetujejo previdnost (skrbno spremljanje razvoja otroka).	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
reboksetin	Prehaja v mleko. Obstaja premalo podatkov, da bi lahko izključili tveganje za otroka.	Kompatibilno.	Ni podatka.
sertralin	Učinkovina in metabolit prehajata v mleko. Pri večini dojenčev učinkovine v serumu niso zaznali. Doječim materam, ki jemljejo sertralin, priporočajo, naj prvo mleko po vzetem odmerku zdravila, ki vsebuje najvišjo koncentracijo zdravila, zavržejo.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
tianeptin	Ni podatka. / (S: Zdravilo se izloča v mleko. Proizvajalec dojenja ne priporoča.)	Ni podatka.	Ni podatka.
trazodon	Učinkovina prehaja v mleko. Potrebna je previdnost in spremljanje neželenih učinkov pri dojenem otroku.	Ni podatka.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
venlafaksin	Učinkovina prehaja v mleko. Potrebna je previdnost in spremljanje neželenih učinkov zdravila pri otroku, če se mati odloči za dojenje. Proizvajalec dojenja ne priporoča.	Kompatibilno.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.

Preglednica 3: Primernost uporabe antidepresiva v času laktacije

z uvedenim stabilizatorjem lahko doji ali raje ne, potrebuje kritično presojo med tveganjem in koristi ter dobro analizo dostopnih podatkov o zdravilih. Dostopni podatki so omejeni na nekontrolirane klinične raziskave in na posamezne klinične primere. Raziskava na podlagi pregleda baz podatkov MEDLINE (1966–1998), Lithium Database, Madison Institute of Medicine, osredotočena na članke o litiju, karbamazepinu, valproatu in lamotriginu zaključuje, da sta karbamazepin in lamotrigin relativno varni zdravili za uporabo med dojenjem. (13)

Anksiolitiki in hipnotiki

Anksioznost in nespečnost se pojavljata pri marsikateri materi v času po rojstvu otroka. Vsa zdravila prehajajo v mleko. Kadar je zdravljenje nespečnosti ali občutkov strahu z zdravili potrebno, lahko na podlagi literaturnih podatkov določimo učinkovine, ki v čim manjšem odmerku prehajajo v mleko. Zdravljenje omejimo na čim krajši čas uporabe zdravila. Na splošno velja, da je varnejša uporaba benzodiazepinov s kratko razpolovno dobo. (13)

zdravilo	dojenje		
	SmPC	TGA (eTG)	Briggs
amisulprid	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje se odsvetuje.	Previdnost. Premalo podatkov.	Ni podatka.
aripiprazol	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec svetuje skrbno spremljanje pojava neželenih učinkov pri otroku, če se mati odloči za dojenje.	Previdnost. Premalo podatkov.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
asenapin	Zaradi pomanjkljivih podatkov o prehajanju učinkovine v mleko proizvajalec dojenje odsvetuje.	Izogibanje.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
flufenazin	Fenotiazini prehajajo v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Previdnost. Premalo podatkov.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
flupentiksol	Pri jemanju terapevtskih odmerkov zdravila prehaja učinkovina v mleko v nizkih koncentracijah. Svetuje se previdnost, če se mati odloči za dojenje.	Previdnost. Premalo podatkov.	Ni podatka.
haloperidol	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec dojenje odsvetuje.	Previdnost. Premalo podatkov.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
klozapin	Proizvajalec dojenje odsvetuje.	Izogibanje.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
kvetiapin	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec dojenje odsvetuje.	Kompatibilno.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
levomepromazin	Proizvajalec dojenje odsvetuje zaradi pomanjkanja podatkov.	Ni podatka.	Ni podatka.
olanzapin	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Kompatibilno.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
paliperidon	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Previdnost. Premalo podatkov.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
risperidon	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Previdnost. Premalo podatkov.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
sulpirid	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Ni podatka.	Ni podatka.
ziprazidon	Učinkovina prehaja v mleko. Proizvajalec dojenje odsvetuje.	Previdnost. Premalo podatkov.	Malo humanih podatkov. Potencialno toksično.
zukupentiksol	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Previdnost. Premalo podatkov.	Ni podatka.

Preglednica 4: Primernost uporabe antipsihotika med laktacijo

zdravilo	dojenje		
	Lexicomp/ (SmPC)	eTG	Briggs
litij	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenja ne priporočajo. Svetujejo previdnost.	Previdnost. Potrebno je spremljanje plazemskih koncentracij učinkovine pri otroku.	Ni (premalo) humanih podatkov. Potencialno toksično.
natrijev valproat	Učinkovina prehaja v mleko. Svetujejo previdnost.	Kompatibilno.	Ni (premalo) humanih podatkov. Potencialno toksično.
lamotrigin	Učinkovina prehaja v mleko. Svetujejo previdnost.	Kompatibilno. Svetujejo spremljanje plazemskih koncentracij učinkovine pri otroku.	Ni (premalo) humanih podatkov. Potencialno toksično.
karbamazepin	Učinkovina prehaja v mleko. Dojenje odsvetujejo.	Kompatibilno.	Kompatibilno.

Preglednica 5: Primernost uporabe stabilizatorja razpoloženja med laktacijo

zdravilo	dojenje		
	Lexicomp/(SmPC)	TGA (eTG)	Briggs
alprazolam	Zaradi prehajanja v mleko dojenje odsvetujejo.	Kompatibilno. Previdnost pri daljši uporabi. Potrebno je spremljanje otrokove hidracije.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
bromazepam	Dojenja ne priporočajo.	Kompatibilno. Previdnost pri daljši uporabi. Potrebno je spremljanje otrokove hidracije.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
diazepam	Zaradi prehajanja v mleko dojenje odsvetujejo.	Kompatibilno. Previdnost pri daljši uporabi. Potrebno je spremljanje otrokove hidracije.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
flurazepam	Ni podatkov o prehajanju učinkovine v mleko.	Ni podatka.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
klobazam	Dojenje zaradi prehajanja v mleko odsvetujejo.	Kompatibilno. Previdnost pri daljši uporabi. Potrebno je spremljanje otrokove hidracije.	Ni podatka.
klometiazol	Ni podatkov. / (Doječe matere lahko jemljejo klometiazol samo, če lečeči zdravnik presodi, da je koristnost jemanja večja od tveganja za dojenčka.)	Ni podatka.	Ni podatka.
lorazepam	Zaradi prehajanja v mleko dojenje odsvetujejo.	Kompatibilno. Previdnost pri daljši uporabi. Potrebno je spremljanje otrokove hidracije.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
medazepam	Ni podatka. / (Zaradi prehajanja učinkovine v mleko dojenje odsvetujejo.)	Ni podatka.	Ni podatka.
nitrazepam	Zaradi prehajanja učinkovine v mleko dojenja ne priporočajo.	Kompatibilno. Previdnost pri daljši uporabi. Potrebno je spremljanje otrokove hidracije.	Ni podatka.
oksazepam	Zaradi prehajanja učinkovine v mleko dojenja ne priporočajo.	Kompatibilno. Previdnost pri daljši uporabi. Potrebno je spremljanje otrokove hidracije.	Premalo humanih podatkov. Potencialno toksično.
midazolam	Učinkovina prehaja v mleko. Ob sočasnem dojenju je potrebna previdnost.	Kompatibilno, v enkratnem odmerku.	Ni (premalo) humanih podatkov. Potencialno toksično.
zolpidem	Učinkovina prehaja v mleko. Ob sočasnem dojenju je potrebna previdnost.	Kompatibilno.	Ni (premalo) humanih podatkov. Najverjetneje kompatibilno.

Preglednica 6: Primernost uporabe anksiolitika in hipnotika v času laktacije

Zaključek

Nekatere učinkovine iz skupine psihofarmakov so relativno varne za uporabo med dojenjem. Dobro vemo, da je dojenje pomembna vez med materjo in otrokom. V psihiatrični bolnišnici težko ponudimo sobivanje matere z otrokom, vendar omogočimo dojenje, če je to mogoče in mati to želi. Pojasnimo

ji možna tveganja in koristi dojenja ob sočasnem farmakološkem zdravljenju. Zavedati se moramo, da vsa zdravila prehajajo v mleko. Kadar se pacientka odloči za dojenje, velja priporočilo, da je njena bolezen obvladovana, če je le mogoče, le z eno učinkovino in v najnižjem še učinkovitem odmerku.

Literatura:

1. Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. *Pliva* 2005; 11–47.
2. Nice FJ, Luo AC. Medication and breastfeeding: Current concepts. *JaPhA* 2012; 52: 1.
3. Barbarić M, Zubović V. Lijekovi u laktaciji. *FG* 2013; 69: 525–538.
4. Nagelj Kovačič N, Mrhar A. Zdravila med dojenjem. *Farm Vestn* 2008; 59: 223–228.
5. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
6. Australian Government, Department of Health. Prescribing medicines in pregnancy database. <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>. Dostop junij 2015–julij 2016.
7. NIJZ. Poporodna psihoza. Dostop avgust 2016. <http://www.nijz.si/sl/poporodna-psihoza>.
8. Kohen D. Psychotropic medication and breast-feeding. *BJPsych Advances* 2005; 11: 371–379.
9. Reprotox online. <http://www.reprotox.org/login>. Dostop 2012–2016.
10. Muzik M. Psychiatric illness during pregnancy. *Current Psychiatry* 2012; 11 (2): 23–32.
11. Klingler G., Stahl B et al. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013; Mar–Apr; 10 (3): 308–17.
12. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2016; 36 (3): 244–52.
13. Lactmed online. <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. Dostop 2012–2016.
14. Reprotox online. <http://www.reprotox.org/login>. Dostop 2012–2016.
15. Lexicomp online. <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>. Dostop 2012–2016
16. CBZ. <http://www.cbz.si/> Dostop: 14-1-2014.
17. EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/> Dostop: 14-1-2014.
18. Parikh T, Goyal D et al. Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. *South Med J.* 2014 Nov; 107(11): 686–8.
19. Genung V. Psychopharmacology Column: A Review of Psychotropic Medication Lactation Risk for Infants During Breastfeeding. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing* 2013; 26: 214–19.
20. Weisskopf E et al. Risk – benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 413.
21. Larsen ER et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2015; 445: 1–28.
22. Geršak K, Bratanič B. Poporodno obdobje in laktacija. *Farm Vestn* 2008; 59 (4): 217–222.

Motnja pozornosti in aktivnosti na stičišču z bipolarno motnjo razpoloženja

Julija Kržišnik

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

Maja Drobnič Radobuljac

Enota za adolescentno psihiatrijo, Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva 44a, 1000 Ljubljana

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za psihiatrijo, Grablovičeva 44a, 1000 Ljubljana

Korespondenca:

julija.krzisnik@psih-klinika.si

Povzetek

V nasprotju s preteklimi prepričanji o izključevanju sočasnega pojavljanja motnje pozornosti in aktivnosti in bipolarnе motnje razpoloženja danes poročajo o visoki stopnji komorbidnosti obeh motenj. Prikazan je klinični primer zdravljenja mladostnice s komorbidno hiperkinetično motnjo in bipolarno motnjo razpoloženja. Sopojavljanje omenjenih motenj je povezano s hujšim bolezenskim potekom in predstavlja večje tveganje za dodatna komorbidna stanja. V prispevku je zbranih nekaj kliničnih dognanj iz literature, povezanih z razmejevanjem obeh motenj, ki prav zaradi prekrivajočih se značilnosti nemalokrat predstavlja diagnostični in terapevtski izziv. Opisane so značilnosti komorbidnega stanja ter priporočila za zdravljenje.

Abstract

In contrast to previous beliefs about the exclusion of simultaneous occurrence of attention deficit hyperactivity disorder and bipolar affective disorder, nowadays a high rate of comorbidity of these two disorders is reported. The paper presents a case report of an adolescent with comorbid hyperkinetic disorder and bipolar affective disorder. Co-occurrence of these disorders is associated with a less favourable course of both illnesses and a higher risk of additional comorbidities. The paper presents relevant literature on the distinction between the two disorders. Due to the overlapping features of the two disorders the distinction often represents a diagnostic and a therapeutic challenge. The characteristics of the comorbid condition and treatment guidance are described.

Uvod

V uvodu je potrebno pojasnilo glede poimenovanja. V prikazu primera pacientke bo uporabljan izraz hiperkinetična motnja (HK), glede na Mednarodno klasifikacijo bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10), ki jo uporabljamo v slovenskem prostoru. Razprava, ki temelji na prevladujoči anglosaksonski literaturi, pa se bo nanašala na motnjo pozornosti in aktivnosti (Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), izhajajočo iz Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-V), ki ga je razvilo Ameriško psihiatrično združenje. Razlika med HK in ADHD se ne nanaša zgolj na poimenovanje, temveč gre pri HK za težjo obliko motnje. Diagnostični kriteriji za HK in ADHD so prikazani v spodnji tabeli.

Odnos med ADHD in bipolarno motnjo razpoloženja (dalje BMR) je kompleksen in so ga v minulih letih proučevali številni raziskovalci. V prispevku bo prikazan klinični primer zdravljenja mladostnice s komorbidno hiperkinetično motnjo in BMR. Sledi razprava, povezana s sopojavljanjem ADHD in BMR.

Prikaz kliničnega primera

Petnajstletna dijakinja je na prvem pregledu v urgentni psihiatrični ambulanti v spremstvu mame poročala o več travmatskih dogodkih in izgubah v zadnjih treh letih ter dalj časa trajajočem vrstniškem nasilju. Povedala je, da ji »gre vse na živce« ter da ji razpoloženje niha iz hiperaktivnosti, do tega, da sploh ne govori. Moti jo porušen bioritem in nespečnost. Včasih ima občutek, kot da je tri različne osebe, težko se

Hiperkinetična motnja (HK) – MKB-10	Motnja pozornosti in aktivnosti (ADHD) – DSM-V
<p>Skupina motenj, za katere so značilne naslednje lastnosti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zgodnji nastanek – navadno v prvih petih letih življenja, 2. pomanjkanje vztrajnosti pri dejavnostih, ki zahtevajo kognitivno zavzetost, 3. težnja seliti se od ene aktivnosti do druge, ne da bi katero dokončal, 4. dezorganizirana, slabo usmerjena in pretirana aktivnost, 5. brezobzirnost in impulzivnost, pogoste nezgode in disciplinski konflikti zaradi nepremišljenosti, brez namenov namernega kljubovanja, 6. pomanjkanje socialnih zavor, 7. neprijateljnost med ostalimi otroki, izoliranost, 8. pogostejši specifični zaostanki v motoričnem in govornem razvoju, 9. sekundarni zapleti, kot so disocialno vedenje in nizko samospoštovanje. <p>9. <i>Izključeno:</i> anksiozne motnje (F41.–), razpoloženske [afektivne] motnje (F30–F39), pervazivne razvojne motnje (F84.), shizofrenija (F20.–).</p> <p>Delitev:</p> <p>F90.0 Motnja aktivnosti in pozornosti F90.1 Hiperkinetična motnja vedenja F90.8 Druge vrste hiperkinetična motnja F90.9 Hiperkinetična motnja, neopredeljena</p>	<p>A. Vztrajen vzorec nepozornosti in/ali hiperaktivnosti – impulzivnosti, ki ovira delovanje ali razvoj, ter ga označuje (1) in/ali (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nepozornost: šest (ali več) od naslednjih simptomov, ki trajajo vsaj 6 mesecev, do stopnje, ki ni v skladu z razvojno stopnjo in ki negativno vpliva na socialne in šolske ali poklicne dejavnosti: Opomba: Simptomi niso zgolj manifestacija opozicionalnega vedenja, sovražnosti ali nerazumevanja navodil. Pri starejših mladostnikih in odraslih (starih od 17 let dalje) se zahteva najmanj pet simptomov. <ol style="list-style-type: none"> a. Pogosto ne posvečajo pozornosti podrobnostim, delajo površne napake pri šolskem delu, na delovnem mestu ali pri drugih dejavnostih. b. Težave imajo z vzdrževanjem pozornosti pri nalogah in zabavnih aktivnostih. c. Pogosto ne zmorejo poslušati, ko so neposredno nagovorjeni, dajejo občutek, da so z mislimi drugje. d. Pogosto ne sledijo navodilom in ne dokončajo šolskega dela ali nalog na delovnem mestu. e. Pogosto imajo težave pri organiziranju in načrtovanju nalog in dejavnosti, slabo upravljajo s časom, zamujajo roke. f. Pogosto se izogibajo nalogam, ki zahtevajo dolgotrajno miselno aktivnost. g. Pogosto izgubljajo stvari, kot so šolski material, mobilni telefoni, ključi, očala. h. Hitro jih zmotijo zunanji dražljaji ali z nalogo nepovezane misli. i. Pogosto so pozabljivi pri dnevnih aktivnostih. Odrasli pozabljajo na gospodinjska opravila, vračanje klicev, plačevanje računov, sestanke. 2. Hiperaktivnost in impulzivnost: šest (ali več) od naslednjih simptomov, ki trajajo vsaj 6 mesecev, do stopnje, ki ni v skladu z razvojno stopnjo in ki neposredno negativno vpliva na socialne in šolske/poklicne dejavnosti: Opomba: Simptomi niso zgolj manifestacija opozicionalnega vedenja, sovražnosti ali nerazumevanja nalog ali navodil. Pri starejših mladostnikih in odraslih (starih od 17 let dalje) se zahteva najmanj pet simptomov: <ol style="list-style-type: none"> a. Pogosto so nemirni (ang. fidgets), tapkajo z rokami ali nogami ob površino, se presedajo na sedežu. b. Pogosto zapuščajo sedež v situacijah, ko je sedenje pričakovano. c. Pogosto tekajo naokoli ali plezajo v okoliščinah, ko je to neprimerno. (Opomba: Pri mladostnikih in odraslih se lahko to stanje omeji na občutek notranjega nemira.) d. Pogosto se ne morejo vključiti v igro in prostočasne dejavnosti. e. Pogosto »so na poti«, delujejo, kot »bi jih poganjal motor«, ali »bi bili naviti.« (Težko so pri miru dlje časa, npr. v restavracijah in na sestankih. Drugi jim težko sledijo in jih lahko dojemajo kot nemirne.) f. Pogosto preveč govorijo. g. Pogosto povedo odgovor, preden je bilo vprašanje povedano do konca (npr. končujejo povedi drugih, ne pustijo drugim do besede). h. Težko počakajo, da pridejo na vrsto. i. Pogosto motijo druge pri njihovih dejavnostih in se vmešavajo v druge (npr. v pogovorih ali pri igri; lahko uporabljajo stvari drugih brez dovoljenja, težko spoštujejo meje drugih ljudi). <p>B. Več simptomov nepozornosti ali hiperaktivnosti in impulzivnosti je prisotnih pred starostjo 12 let. C. Več simptomov nepozornosti ali hiperaktivnosti in impulzivnosti je prisotnih v dveh ali več okoljih (npr. doma, v šoli ali v službi; pri sorodnikih ali prijateljih, pri drugih dejavnostih). D. Simptomi očitno motijo ali zmanjšujejo učinkovitost socialnega, šolskega in poklicnega funkcioniranja. E. Simptomi se ne pojavijo izključno med potekom shizofrenije ali druge psihotične motnje in jih ni moč pojasniti z nobeno drugo duševno motnjo (npr. motnje razpoloženja, anksiozne motnje, disociativne motnje, motnje osebnosti, zastrupitve ali odtegnitve od psihoaktivnih substanc).</p>

Tabela 1: Diagnostični kriteriji za hiperkinetično motnjo in motnjo pozornosti in aktivnosti. (1, 2)

koncentrira v šoli, sošolci se ji posmehujejo. Spraska se do krvi zaradi sanj, ugaša si cigarete na koži, ima misli na samomor brez načrta. Zanika zlorabo drog in alkohola.

Mama je v heteroanamnezi potrdila navedbe hčerke.

V psihičnem statusu so bile opisane blago znižana razpoloženjska lega, anksioznost s paničnimi napadi, motnje koncentracije, razdražljivost, vsiljive misli z avtoagresivno vsebino, samopoškodovanje, fenomen depersonalizacije, brez akutne suicidalne ogroženosti.

Postavljene so bile delovne diagnoze panična motnja in neopredeljena obsesivno-kompulzivna motnja. Predpisana je bila farmakološka terapija s sertralinom in risperidonom v uvajalnih odmerkih, po čemer je pacientka na kontroli čez tri tedne poročala o izboljšanju spanja, samomorilnih misli in želje po samopoškodovanju ter vztrajanju vsiljivih misli. Napotena je bila v Svetovalni center za otroke, mladostnike in starše, kjer so opravili kliničnopsihološki pregled, ki je pokazal obsežno depresivnost z občutki žalosti in krivde, upad interesov, samoobtoževanje, razdražljivost, samomorilne misli in zmanjšano učinkovitost pri učenju. Potrjena je bila travmatiziranost ob izgubi pomembnih oseb in vrstniškem nasilju ter posledična anksioznost, travmatski spomini, umik in disociacija. Ugotavljali so še obsesivne misli z avtoagresivno vsebino, depersonalizacijo in nanašalnost. Kmalu za tem je sledila prva hospitalizacija na psihiatričnem oddelku, kjer je pacientka poleg dotodanje simptomatike opisovala še nihanja razpoloženja z evforijo, veliko govorjenja, malo spanja, zapravljanje denarja, čemur je sledil upad razpoloženja, ko je bila tiha in tesnobna. Navajala je še težave z zbrano stjo in hitro opuščanje začelih dejavnosti.

V družinski anamnezi je izstopal sindrom odvisnosti od alkohola pri očetu in depresivne epizode pri bratu.

Iz razvojne anamneze je izhajalo, da je kot otrok mamo zahtevala zase, pri skupnih aktivnostih, kot so branje pravljic in igre, je bila pozorna, ob stresih in pričakovanjih pa je imela povišano temperaturo, težave z dihanjem, vrtoglavice in nespecifične bolečine.

Opravljene so bile osnovne krvne preiskave in EEG, katerih izvidi so bili normalni. Ponovljen je bil kliničnopsihološki pregled, ki je pri intelektualno nadpovprečni mladostnici pokazal specifične kognitivne deficite ter motnje na področju čustvovanja in identitete. V ospredju je bila visoka stopnja anksiozno-depresivne simptomatike, s poudarkom na kognitivnih simptomih, ki obsegajo izrazito negativno doživljanje sebe. Ugotovljena je bila še nizka frustracijska toleranca za soočanje s stresnimi

obremenitvami in odzivanje s tesnobo in jezo. Preplavljanje z močnimi čustvi brez ustreznih kapacitet za njihovo prepoznavanje in obvladovanje. Prav zaradi pomanjkanja primerne čustvene regulacije naj bi prihajalo do samopoškodovanja in drugih oblik umika iz težkih čustvenih situacij, kot so disociativna stanja in beg v pasivnost. Potrjeni so bili kognitivni deficiti na področju širšega pozornostnega sistema. Ob klinično ugotovljenem depresivnem razpoloženju, tesnobi in želji po samopoškodovanju ter potrjenih kognitivnih deficitih je sledila prilagoditev farmakološke terapije, in sicer zamenjava sertralina za duloksetin ter uvedba metilfenidata. Funkcioniranje pacientke se je izboljšalo, predvsem v šoli. Poročala je o boljši koncentraciji in usmerjanju pozornosti ter o zmanjšanju anksioznosti in manj pogosti želji po samopoškodovanju. V času štirimesečne hospitalizacije je uspešno zaključila šolsko leto. Odpuščena je bila z diagnozami neopredeljena motnja čustvovanja in vedenja ter hiperkinetična motnja. V ambulantni obravnavi je sledilo izmenjevanje evtimnega razpoloženja z občasnimi blagimi depresivnimi pomiki, ponovno enkratno samopoškodovanje in pojav paničnih napadov, ki mu je sledilo povišanje terapije z duloksetinom in prehodna uvedba alprazolama po potrebi ob hudi anksioznosti. Ob težavah v šoli je bilo izdano mnenje za prilagoditev pouka. Zaradi sledečega popolnoma motenega ritma budnosti in spanja, izostankov iz šole in nerednega prehranjevanja je po osmih mesecih od prve hospitalizacije sledila ponovna hospitalizacija na psihiatričnem oddelku. Pacientka je na oddelku ponovno opisovala izrazita nihanja razpoloženja, pri čemer privzdignjenega razpoloženja na oddelku ni bilo zaznati. Začela je pisati dnevnik razpoloženja ter je ob branju članka o bipolarni motnji razpoloženja prepoznala sebe in svoje težave, kar jo je zelo vznemirilo. Sledila je ponovna prilagoditev farmakološke terapije z nižanjem odmerka duloksetina, uvajanjem lamotrigina ter ob ponovni dolgotrajnejši hipobuliji in anergiji uvedba bupropiona.

Med družinsko terapevtsko obravnavo se je razkrivala očetova odvisnost od alkohola in verjetna materina depresivnost. Mama je imela nejasne zahteve in pričakovanja do nje, dajala ji je dvojna sporočila, ugotovljena je bila pretirana ambivalentna anksiozna navezanost ter nejasne meje med podsistemoma staršev in otrok, čemur je sledilo spodbujanje odmika pacientke iz domačega okolja ter usmeritev družine v obravnavo odvisnosti. Ob evtimiji pacientke je sledil odpust in nadaljevanje zdravljenja v ambulantni

obravnavi z občasnimi manjšimi nihanjem razpoloženja, tudi navzgor, in zadovoljivim funkcioniranjem v šoli. Pacientkina mama je povedala, da si je ob branju literature o bipolarni motnji in o ADHD marsikatero hčerino posebnost pojasnila z diagnozo ADHD, prav tako pa težave razloži diagnoza bipolarni motnje. Dodala je še, da podobne težave prepozna tudi pri sebi in možu. Pacientka je trenutno vodena z diagnozami BMR, hiperkinetična motnja in težave s primarno podporno skupino. Od terapije prejema metilfenidat s podaljšanim sproščanjem, lamotrigin, bupropion v terapevtskih odmerkih in ob nespečnosti nizek odmerek kvetiapina.

Pred pregledom dokumentacije za objavo prikaza primera je bilo pridobljeno pacientkino informirano soglasje.

Razprava

Epidemiologija

Prevalenca ADHD pri otrocih in mladostnikih je ocenjena na 5–10 %, prevalenca spektra BMR pa 1,8 %. Če bi bili entiteti popolnoma nepovezani, bi po izračunu približno 2 % pacientov z ADHD imelo tudi BMR in približno 8 % pacientov z BMR tudi ADHD; oziroma bi trije mladostniki izmed 2000 v splošni populaciji imeli komorbidno ADHD in BMR. V kliničnih vzorcih je komorbidnost višja kot v splošni populaciji, saj so mladostniki z obema motnjama bolj oškodovani in pogosteje iščejo zdravstveno obravnavo. Ocena komorbidnosti v kliničnih vzorcih pri otrocih in mladostnikih je od 0 do 98 %, (3, 4) pri odraslih pa od 16 do 38 %. Po metaanalizah 62 % mladostnikov na bipolarnem spektru izpolnjuje kriterije tudi za ADHD. Iz navedenih podatkov sledi:

1. Sopotavljanje BMR in ADHD je prepogosto, da bi ga lahko pripisovali samo naključnemu sopotavljanju dveh nepovezanih motenj;
2. Široka variabilnost ocenjenega sopotavljanja potrebuje pojasnilo. (5)

Razlogi za nepravilno diagnosticirano komorbidnost

Na prvem mestu je izpostavljena uporaba kategoričnega označevanja motenj, namesto bolj ustreznega, dimenzionalnega. Simptomi, kot je na primer razdražljivost, so na spektru in izhajajo iz skupnega razvoja patološkega procesa ter se šele kasneje bolj jasno diferencirajo v posamezne motnje. Slednje ponazarja metafora drevesa s skupnimi koreninami in deblom, ki se kasneje razveji v različne skupke simptomov, opisane kot posamezne motnje. (5, 6)

Nadaljnje težave pri razmejevanju povzročajo prekrivanje diagnostičnih kriterijev, kot so povečana zgovornost, odkrenljivost oz. »skakanje« iz ene aktivnosti v drugo, povečana aktivnost oz. motorični nemir ter izguba običajnih socialnih zavor. (7) Navedeni prekrivajoči se znaki oz. simptomi so nespecifični in jih najdemo tudi pri številnih drugih duševnih motnjah iz skupine razpoloženjskih, anksioznih, stresnih in vedenjskih motenj. Diagnoza BMR obstane, tudi če odstranimo prekrivajoče se simptome, diagnoza ADHD pa po odstranitvi navedenih kriterijev izgine. Iz navedenega sledi, da se diagnoza ADHD lahko popolnoma skriva znotraj BMR, čeprav je zastopnost ADHD v populaciji veliko pogostejša v primerjavi z BMR. (5, 7) Diagnostični kriteriji za BMR po MKB-10 so prikazani v tabeli 2.

Naslednji mehanizem za lažno komorbidnost bi tako lahko bila prekomerna delitev oziroma formiranje umetnih podvrst sindromov, kot bi recimo pri depresivni motnji dodatno šifrirali še anksiozno motnjo. Pred tem naj bi v primeru ADHD v klasifikaciji DSM-V varoval kriterij E, ki veleva, da ADHD ne sme biti opredeljen, če so simptomi bolj pojasnjeni z drugo motnjo. (2)

Sledi še možnost, da ena motnja predstavlja predstopnjo druge, oziroma domneva, da naj bi ADHD predstavljal prodrom BMR, saj naj bi kar 10 % pacientov z diagnozo ADHD kasneje v življenju razvilo BMR. (8) Vendar longitudinalne kohortne raziskave kažejo, da ADHD in BMR nista samo različni razvojni pojavniki iste motnje. (5)

Motnja, za katero je značilno:

1. dvoje ali več epizod izrazito motene ravni razpoloženja ter aktivnosti, kar se kaže v privzdignjenem razpoloženju ter povečani energiji in aktivnosti (hipomanija ali manija) in v slabem razpoloženju ter zmanjšani energiji in aktivnosti (depresija).
2. Ponavljanje samih epizod hipomanije ali manije je označeno kot bipolarno. Izključeno: bipolarna motnja, posamezna manična epizoda (F30.–) ciklotimija (F34.0)

Delitev:

- F31.0 Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je hipomanična
- F31.1 Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je manična brez psihotičnih simptomov
- F31.2 Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je manična s psihotičnimi simptomi
- F31.3 Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je blaga ali zmerna depresija
- F31.4 Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je huda depresija brez psihotičnih simptomov
- F31.5 Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je huda depresija s psihotičnimi simptomi
- F31.6 Bipolarna afektivna motnja, trenutna mešana epizoda
Izključeno: posamezna mešana afektivna epizoda (F38.0)
- F31.7 Bipolarna afektivna motnja, trenutno v remisiji
- F31.8 Druge bipolarne afektivne motnje
Bipolarna motnja II, Ponavljajoče se manične epizode BDO
- F31.9 Bipolarna afektivna motnja, neopredeljena

Tabela 2: Diagnostični kriteriji za BMR po MKB-10 (1)

Razločevanje med ADHD in BMR

V tabeli 3 so predstavljene ključne razlike, ki so nam pri kliničnem delu lahko v pomoč pri razločevanju med motnjama.

Sopojavljanje ADHD in BMR

Sopojavljanje lahko razumemo kot posledico kombinacije skupnih in za vsako motnjo specifičnih dejavnikov tveganja. Med motnjama je potrjeno nevrokognitivno prekrivanje oziroma obema motnjama skupni primanjkljaji pri inhibiciji odgovora, delovnem spominu in izvršilnih funkcijah. So pa za BMR značilni primanjkljaji v dolgoročnem spominu z intaktnimi intelektualnimi sposobnostmi v nasprotju z ADHD, kjer so bile ugotovljene slabše intelektualne sposobnosti in manj spominskih težav. (10) Dejavniki tveganja, kot so nizka porodna teža, pre- in perinatalne poškodbe, različne oblike zlorabe in izkušnje travmatskih življenjskih dogodkov so dokazano povezani tako z razpoloženjskimi motnjami kot z motnjami pozornosti. (11)

Pomemben etiološki dejavnik za razvoj obeh motenj predstavlja dednost, katere stopnja je za ADHD ocenjena na 80 %, za BMR pa na 36 %. Znano je, da se ADHD pojavlja trikrat pogosteje pri sorodnikih pacientov z BMR in BMR dvakrat pogosteje pri sorodnikih pacientov z ADHD v primerjavi s sorodniki zdravih ljudi. (12) Z raziskavami genoma je bilo potrjeno genetsko prekrivanje med ADHD in BMR pri polimorfizmih, ki so povezani z nevrosignalizacijo prek G-beljakovin, ki ima vlogo pri hiperaktivnosti in motnjah čustvovanja v patofiziologiji tako ADHD kot BMR. (13) Sorodniki pacientov s komorbidno ADHD/BMR imajo višje tveganje za komorbidno stanje kot za posamezno motnjo. (7)

ADHD	BMR
Pojav v otroštvu ali zgodnji adolescenci	Pojav v adolescenci ali v odrasli dobi
Značilnosti, podobne značajskim potezam, brez jasnih razlik v primerjavi s premorbidnim stanjem	Epizodični potek z značilnimi razlikami v primerjavi s premorbidnim stanjem
Razburljivost, brez grandioznosti	Grandioznost, privzdignjenost
Poročanje o nezmožnosti funkcioniranja	Poročanje o visoki stopnji funkcioniranja
Kronično slaba samopodoba	Depresivne epizode
Navadno prisoten uvid	Večkrat odsoten uvid
Težave pri uspanju	Zmanjšana potreba po spanju
Pritožbe o nezmožnosti koncentracije	Subjektivni občutek povečanih miselnih sposobnosti
Nemir, nezmožnost biti pri miru	Povečana aktivnost, agitacija

Tabela 3: Ključne razlike med ADHD in BMR, povzeto po Kooij et al. in DSM-V. (2, 6, 9)

Čustvena disregulacija pomeni pretirano izražanje in doživljanje čustev s hitrimi in slabo kontroliranimi čustvenimi preskoki ter pretirano posvečanje pozornosti čustvenim dražljajem, in je ena skupnih značilnosti ADHD in BMR. Glede na izsledke slikovnih preiskav čustveno disregulacijo pojasnimo s slabšim delovanjem amigdale v povezavi z drugimi pomembnimi možganskimi centri, kot so lateralni prefrontalni korteks, anteriorni cinguladni girus in orbitofrontalni korteks. (14) Višja stopnja ugotovljene čustvene disregulacije pri BMR napoveduje večje število relapsov in težje simptome, njeno prisotnost pa je zaznati tudi v obdobjih evtimije. (15) Število diagnosticiranih BMR pri otrocih in mladostnikih se je v ZDA v zadnjih dvajsetih letih povečalo za 500 %. Ob ugotovitvah, da so pretirano diagnosticirali BMR in posledično pretirano predpisovali zdravila pri otrocih z resno razdražljivostjo brez jasnega epizodičnega pojavljanja, je DSM-V vpeljal novo diagnostično kategorijo – sindrom čustvene disregulacije (disruptive mood dysregulation disorder – DMDD). (16) Na drugi strani vse več avtorjev pri ADHD, poleg hiperaktivnosti in motenj pozornosti, podpira tretjo kategorijo – slabo čustveno regulacijo, in sicer neodvisno od komorbidnosti z drugimi duševnimi motnjami. Klasifikacija DSM-V v seznamu pridruženih značilnosti ADHD navaja razdražljivost, labilnost razpoloženja in nizko frustracijsko toleranco. Čustvena disregulacija naj bi bila pri ADHD, podobno kot pri mejni osebnostni motnji, pri kateri predstavlja jedrni simptom, prek epigenetskih mehanizmov povezana z zlorabami in travmo v otroštvu. (17) Čustvena disregulacija naj bi torej kot marker in prekursor predstavljala dimenzijo, ki jo je potrebno spremljati skozi razvoj kot zgodnji dejavnik tveganja tako za razvoj ADHD kot BMR. (14)

Glede na navedene izsledke nevrobioloških in epidemioloških študij se večina avtorjev strinja, da med ADHD in BMR obstaja določena korelacija ter da komorbidni ADHD/BMR predstavlja specifični podtip oziroma posebno klinično stanje. Komorbidnost naj bi bila posebej značilna za BMR, ki se pojavi v otroštvu. Temeljne značilnosti komorbidne ADHD/BMR so: zgodnejši pojav, resnejši potek razpoloženjske motnje (večja verjetnost BMR tip 1), večje število depresivnih epizod v primerjavi z izolirano BMR, krajše remisije, slabša complianca, nižja funkcionalnost, nižja stopnja izobrazbe, manj partnerstev, večja stopnja samomorilnosti, več kriminalnih dejanj ter večje tveganje za komorbidna stanja, kot so aksioznost,

bolezni odvisnosti in mejna osebnostna motnja. (6, 7, 18) Klinično so pomembne kronična hiperaktivnost, impulzivnost in motnje pozornosti z dodatnimi epizodičnimi poslabšanji. Glede zdravljenja komorbidne ADHD/BMR je na voljo omejeno število podatkov. Velja priporočilo, da najprej zdravimo BMR, ker je hujša motnja in ker je znano, da lahko zdravila za ADHD brez kritja s stabilizatorjem poslabšajo simptome BMR. V primeru vztrajanja simptomov ADHD je po priporočilih ustrezno dodatno zdravljenje z atomoksetinom oziroma stimulanse, svoje mesto pa ima tudi bupropion. V primeru intenzivnih simptomov ADHD brez specifičnih simptomov BMR, ki jih lahko obravnavamo kot prodrom BMR, je sprejemljivo začeti zdraviti ADHD, kjer imajo prednost nestimulanse. Ob tem pa je nujno redno sledenje zdravljenja pacientov in informiranje pacientov in njihovih svojcev o možnem pojavu manije ter pripravljenost za takojšnjo uvedbo stabilizatorja razpoloženja. Poleg psihoedukacije je pomembna še vedenjsko-kognitivna terapija. (15, 6)

Zaključek

Za ustrezno zdravljenje BMR in ADHD tako v otroštvu in mladostništvu kakor tudi v odraslem obdobju je potrebno dosledno diagnostično razlikovanje med navedenima motnjama, ki je zaradi spremenljive narave obeh motenj skozi razvoj v praksi lahko še posebej težavno. Pozornost velja nameniti ugotovljeni čustveni disregulaciji, saj ta lahko napoveduje komorbidno ADHD/BMR in dodatne zaplete, kot so mejna osebnostna motnja in boleznin odvisnosti. Pri ugotovljeni komorbidni ADHD/BMR je potrebna velika previdnost pri farmakološkem zdravljenju in ostalih ukrepih, saj gre za kompleksno stanje z zaenkrat pomanjkljivimi podatki o učinkih kratkotrajnega in dolgotrajnega zdravljenja.

Literatura

1. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih pblemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni. Šesta izdaja. 2008.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
3. Hurtig T, Ebeling H, Taanila A, et al. ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(6),362–369.
4. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, et al. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1995; 34, 867–876.
5. Youngstrom EA, Arnold LE, Frazier TW. Bipolar and ADHD Comorbidity: Both Artifact and Outgrowth of Shared Mechanisms. *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 2010; 17, 350–359.
6. Asherson P, Young AH, Eich-Höchli D, et al. Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 30, 1657–72.
7. Klassen LJ, Katzman MA, Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2010; 124, 1–8.2. Kitsune GL, Kuntsi J, Costello H, et al. Delineating ADHD and bipolar disorder: A comparison of clinical profiles in adult women. *J. Affect. Disord.* 2015; 192, 125–133.
8. Wilens TE, Biedermann J, Wozniak J, et al. Can adults with attention- deficit hyperactivity disorder be distinguished from those with comorbid bipolar disorder? Findings from a sample of clinically referred adults. *Biol. Psychiatry.* 2003; 54: 1–8.
9. Kooij JJ, Huss M, Asherson P, et al. Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *J Atten. Disord.* 2012; 16: 3–19S.
10. Joseph M, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology.* 2008; 18: 595–605.
11. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics.* 2004; 114: 932–940.
12. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: a familial subtype? *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 1997; 36: 1378–87.
13. Hulzen KJE Van, Scholz CJ, Franke B, et al. Archival Report Genetic Overlap Between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol. Psychiatry.* 2016; 1–8.
14. Broome, MR, He Z, Iftikhar M, et al. Neurobiological and behavioural studies of affective instability in clinical populations: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 51: 243–254.
15. Richard-Lepouriel H, Etain B, Hasler R, et al. Similarities between emotional dysregulation in adults suffering from ADHD and bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 2016; 198, 230–236.
16. Krieger FV, Stringaris A. Bipolar disorder and disruptive mood dysregulation in children and adolescents: assessment, diagnosis and treatment. *Evid. Based. Ment. Health.* 2013; 16, 93–4.
17. Perroud N, Zewdie S, Stenz, L, et al. Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood mal- treatment. *Depression Anxiety.* 2016; 33: 45–55.
18. Udal AH, Egeland J, Oygarden B, et al. Differentiating between comorbidity and symptom overlap in ADHD and early onset bipolar disorder. *Dev Neuropsychol.* 2014;39(4): 249–261.

Klinični primer bolnice z nevrosifilisom na sprejemnem oddelku psihiatrične bolnišnice

***Clinical case of a patient with neurosyphilis in the admitting
department of a psychiatric hospital***

Nace Žgavec, dr. med.

Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

Dr. Marko Pišljari, dr. med., spec. psih.

Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

Korespondenca:

nace.zgavec@gmail.com

marko.pisljar@pb-idrija.si

Izveček

Nevrosifilis je končni stadij poznega, nezdravljenega ali slabo zdravljenega sifilisa. Zaradi dobrega obvladovanja in kontrole bolnikov z zgodnjo obliko bolezni je nevrosifilis postal tako redek, da ga v zadnjih 50 letih vidimo le sporadično. Majhno število bolnikov z nevrosifilisom je seveda pomemben uspeh medicine, zastavlja pa nove diagnostične probleme – na bolezen redkeje pomislimo, saj jo v množici drugih prav lahko spregledamo. Zaradi ponovnega porasta primerov bolezni ter variabilne in neznačilne klinične slike nevrosifilisa potekajo diskusije o ponovni uvedbi rutinskega serološkega testiranja za sifilis ob sprejemih na psihiatrične oddelke. V prispevku predstavljamo klinični primer 50-letne bolnice, pri kateri je bila po pojavu spoznavnih in razpoloženskih motenj postavljena diagnoza nevrosifilisa.

Ključne besede: nevrosifilis, demenca, depresija, elektroencefalografija

Abstract

Neurosyphilis is the final stage of late, untreated or poorly treated syphilis. Because of well managed patients with early forms of the disease neurosyphilis has become extremely rare, over the last 50 years only sporadic cases have been reported. A small number of patients with neurosyphilis is a major achievement of medicine, but it sets new diagnostic problems – we rarely think of neurosyphilis and, in a host of other diseases, can easily overlook it. Lately the incidence of primary syphilis has been on the rise and taking into account the variable and uncharacteristic presentation of neurosyphilis, there are discussions in place about the potential reintroduction of routine serological testing for syphilis upon admission to psychiatric treatment. The paper presents a clinical case of a 50-year-old woman that presented with cognitive and behavioural disorders and was later diagnosed with neurosyphilis.

Key words: neurosyphilis, dementia, depression, electroencephalography

Uvod

Sifilis je spolno prenosljiva bolezen, ki jo povzroča spiroheta *Treponema pallidum*. Izraz nevrosifilis se navezuje na okužbo centralnega živčevja, ki predstavlja končni stadij poznega, nezdravljenega ali slabo zdravljenega sifilisa. Že pri sekundarnem sifilisu – v 4 do 10 tednih po izbruhu čankra – se večkrat pojavijo znamenja blagega sifilitičnega meningitisa, ki pa hitro minejo in nimajo nobenega pomena za nadaljnji potek in prognozo bolezni. (1) Sekundarni sifilis spontano mine v 3 do 12 tednih, pozneje pa bolezen preide v asimptomatsko latentno fazo, iz katere se potem razvije v eno od poznih oblik sifilisa. Pozne oz. terciarne oblike sifilisa se delijo na gumatozni sifilis (prizadene 15 % bolnikov), meningovaskularni sifilis (prizadene 10 % bolnikov) in nevrosifilis (prizadene 7 % bolnikov). Ožje gledano se parenhimalni nevrosifilis nadalje deli še na tabes dorzalis in progresivno paralizo. (2)

Tabes dorzalis (ali lokomotorna ataksija) je bolezen posteriornih kolumn hrbtenjače in dorzalnih korenin. Pred odkritjem antibiotikov je bila to najpogostejša oblika nevrosifilisa, sedaj pa je redkejša. Tabes dorzalis se najpogosteje kaže s senzorno ataksijo in napadi zbadajoče bolečine, občasno tudi s parestezijami in prebavnimi motnjami. (3)

Progresivna paraliza (ali paralitična demenca) je progresivna oblika demence. V prvi polovici 20. stoletja je ta oblika nevrosifilisa predstavljala 10 % vseh sprejemov v psihiatričnih bolnišnicah. V zgodnji fazi bolezni se progresivna paraliza kaže kot pozabljivost in osebnostne spremembe. Pri večini bolnikov se pojavijo hitre progresivne motnje spomina in razsoje, ki napredujejo v obširen upad spoznavnih sposobnosti in lahko posnemajo sliko drugih tipov demence. Redkeje se pri bolnikih pojavijo tudi simptomi depresije, manije ali psihoze. Med nevrološkim pregledom lahko najdemo dizatrijo, hipotonijo obraza in okončin, intencijski tremor obraza, jezika ali rok ter abnormalnosti refleksov. (3)

Pred odkritjem antibiotikov je 25–35 % obolelih s sifilisom zbolelo za eno od oblik nevrosifilisa. (3) Zaradi dobrega obvladovanja in kontrole bolnikov z zgodnjo obliko bolezni je nevrosifilis postal tako redek, da ga v zadnjih 50 letih videvamo le sporadično. Majhno število bolnikov z nevrosifilisom je seveda pomemben uspeh medicine, zastavlja pa nove diagnostične probleme – na bolezen dosti redkeje pomislimo, saj jo v množici drugih abnormalnosti prav lahko spregledamo. (4) Okužbe s sifilisom so

v zadnjih 15 letih ponovno v porastu. Največ okužb je odkritih med obolelimi z virusom HIV ter odvisniki od drog, ki živijo v neurejenih razmerah, v porastu pa je tudi neonatalni sifilis. (5)

Zaradi ponovnega porasta primerov bolezni ter variabilne in neznačilne klinične slike nevrosifilisa potekajo diskusije o ponovni uvedbi rutinskega serološkega testiranja za sifilis ob sprejemih na psihiatrične oddelke. (6) Diagnostika sifilisa je sicer osnovana na bolnikovi anamnezi, psihičnem in somatskem statusu ter laboratorijski diagnostiki, kjer uporabljamo direktne detekcijske metode, serološke preiskave ter analizo cerebrospinalne tekočine. (7)

Prikaz primera

50-letno bolnico je osebna zdravnica napotila na obravnavo v psihiatrično bolnišnico zaradi pol leta trajajočih težav z neješčnostjo, jokavostjo in kognitivnim upadom. Napotna diagnoza je bila huda depresivna epizoda brez psihotičnih simptomov. Ob sprejemu smiseln pogovor z bolnico ni bil mogoč. Skopo heteroanamnezo je podal mož, ki je povedal, da žena že dalj časa brez pravega razloga ne je in pogosto joka. Ženo je spoznal v Ukrajini, po poroki sta se preselila v Slovenijo, kjer živita 15 let. Do pojava težav je bila zdrava. V zadnjih mesecih naj bi postala vse bolj pozabljiva in je večkrat padla, zavesti ob padcih ni izgubila. Pred pričetkom težav je bilo z njo mogoče komunicirati v slovenščini.

Ob sprejemu je v psihičnem statusu izstopal dizartričen in slabo artikuliran govor, bolnica je bila emocionalno labilna, odgovarjala je vsebinsko nesmiselno, govorila je zelo glasno in piskajoče, v mešanici ukrajinske in slovenščine. Ob okvirnem nevrološkem pregledu sta bila groba moč in tonus vseh udov primerna, teste koordinacije (peta-koleno in prst-nos) je bolnica izvajala ataktično, Babinski test in Rombergov test sta bila negativna (mogoče korektnije plantarni odziv je bil v fleksiji, Rombergov test je bil negativen), preizkus hoje je bil brez posebnosti. Hemogram, osnovni biokemijski in vnetni parametri ter analiza urina so bili znotraj referenčnih vrednosti.

Bolnica je na oddelku zaradi agitacije prejela olanzapin v dveh odmerkih ter po potrebi lorazepam. Bila je dezorganizirana, bizarnega vedenja, večkrat je brez posebnega razloga pričela jokati in kričati. Večkrat je brez posebnega razloga tudi padla, ob tem so bile vitalne funkcije v mejah normale. Pogosto je tavalala, ni našla svoje postelje, napačno je prepoznavala ostale bolnice, večkrat je napačno

prepoznavala tudi predmete ostalih bolnic kot svoje. Od zdravnikov iz regionalne bolnišnice smo izvedeli, da je bila bolnica v preteklosti že večkrat v obravnavi, zato smo zaprosili za posredovanje dokumentacije. Prejeli smo izvide treh radioloških preiskav. Bolnica je bila aprila 2015 prvič v obravnavi pri nevrologu, ki jo je zaradi parestezij napotil na CT-slikanje glave. Izvid je takrat pokazal širše likvorske prostore frontotemporalno in parietalno ter okcipitalno levo, glede na starost bolnice je bila opisana že precej izražena atrofija. Junija 2015 jo je osebni zdravnik napotil še na MR-slikanje glave zaradi suma na migreno brez avre. Izvid je pokazal razširjene ventrikle supra- in infratentorialno ter blage degenerativne spremembe možganov. Novembra 2016 je bila bolnica zaradi padca in poškodbe glave pregledana v regionalnem urgentnem centru, opravljen je bil tudi CT glave, ki je pokazal razširjen ventrikularni sistem in subarahnoidni likvorski prostor girusnih brazd. Taka kortikalna in periventrikularna atrofija sta bili opredeljeni kot že precej izraženi glede na starost bolnice.

Zaradi suma na organski vzrok bolezni je bolnica opravila preiskavo EEG, ki je pokazala centralno, temporalno in frontotemporalno intermitentno ritmično theta in delta aktivnost s frekvenco 2–4 Hz, parietalno in temporalno desno pa so bili zabeleženi konstantno počasni delta valovi ter pogosti ostri valovi. Zaradi suma na avtoimuni encefalitis je bila bolnica za nadaljnjo nevrološko obravnavo premeščena v regionalno bolnišnico, načrtovana je bila lumbalna punkcija ter MR glave. Ker je bolnica postala agitirana, nepredvidljiva, razburjena in begava, je bila napotena na Nevrološko kliniko Univerzitetnega kliničnega centra, kjer bi lahko potrebne preiskave opravila v splošni anesteziji.

Na Nevrološki kliniki so opravili obširno slikovno in laboratorijsko diagnostiko. V prvih dneh hospitalizacije so zaradi pojava ekstrapiramidne simptomatike, ki se je izražal z rigidnostjo vratu in okončin ter dizatrijo, iz redne terapije odstranili olanzapin. Na MR glave je bila vidna patološka ojačitev signala na FLAIR in T2 obteženi sekvenci v področju večjega dela desnega temporalnega režnja, delno tudi okcipitalnega po desni strani, zadnjega dela frontalnega režnja ter v obeh frontalnih režnjih visoko na konveksiteti. V osnovnih preiskavah likvorja so izstopale visoke vrednosti proteinov (1,09 g/L), protitelesa proti *Treponema pallidum* pa so bila v visokih titrih pozitivna tako v krvi (protitelesa VDRL-RPR kvantitativno 1:16, protitelesa TPHA: > 1:81920, IgG in IgM z EIA:

pozitiven, Sifilis LIA protitelesa: pozitiven) kot v likvorju (protitelesa VDRL-RPR kvantitativno: 1:2, protitelesa TPHA: 1:40960, Sifilis LIA protitelesa: pozitiven). Ostale laboratorijske preiskave na mikroorganizme, paraneoplastična protitelesa in protitelesa proti nevronske površinske antigenom so bile negativne. Po posvetu z infektologom so pričeli uvažati intravenozno zdravljenje z benzilpenicilinom, in sicer 4 milijone mednarodnih enot na 4 ure. Bolnico so v delno izboljšanem stanju za nadaljnje zdravljenje premestili na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra. Bolnica je bila že ob premestitvi dezorientirana in agitirana, kar se je ponoči še stopnjevalo – bila je fizično in verbalno agresivna do sobolnice in osebja, umirila se je šele po aplikaciji diazepama in haloperidola intramuskularno. Ker je bila še naprej nevedljiva in agresivna, osebje pa ni moglo zagotavljati optimalnega nadzora ter primerne psihiatrične terapije, so jo po predhodnem dogovoru ponovno premestili v psihiatrično bolnišnico, kjer je nadaljevala zdravljenje nevrosifilisa. Po zaključenem intravenoznem antibiotičnem zdravljenju je bolnica prejela še tri odmerke benzilpenicilina intramuskularno, in sicer 2,4 milijona mednarodnih enot enkrat tedensko. Bolnica je bila po zadnjem prejetem odmerku antibiotika odpuščena v domačo oskrbo, naročena je na kontrolni pregled pri infektologu. Ob odpustu je bila klinična slika bolnice delno izboljšana – na oddelku je postala bolj organizirana in sodelujoča, govor je postal nekoliko manj dizartričen, v pogovoru je uporabljala manj ukrajnščine, pri hoji je bila bolj stabilna, ostala pa je čustveno labilna ob minimalnih dražljajih, občasno je bila še jokava.

Pred pregledom dokumentacije za objavo opisa kliničnega primera smo od bolnice pridobili informirano soglasje.

Razprava

Klinični primer nazorno prikazuje nespecifično klinično sliko ter dolgotrajno pot bolnika z nevrosifiliosom do postavitve prave diagnoze. Bolnica je bila zaradi parestezij v nevrološki obravnavi že leta 2015. Takratne težave so bile najverjetneje že prvi znak nevrosifilisa, čeprav so parestezije med redkejšimi opisanimi simptomi ob začetku bolezni. (8) Bolnica je bila nato čez nekaj mesecev napotena na MR glave zaradi suma na migreno brez avre. V preteklosti so bili že opisani primeri migrene kot prvi znak nevrosifilisa. (9) Najpogostejše radiološke značilnosti

nevrosifilisa so sicer atrofija, lezije bele možgano-vine, cerebralna ishemija in možganski edem. (10) Posnetek EEG pri nevrosifilisu sicer ni specifičen, a v našem primeru nas je usmeril v nadaljnje iskanje organskega vzroka bolezni. V procesu diagnostike je potrebno izključiti nevrosifilis, če imamo opravka z bolnikom, pri katerem je v ospredju kognitivna ali vedenjska problematika, na EEG pa odkrivamo periodično generalizirano aktivnost. (11) Analize posnetkov EEG pri obolelih z nevrosifilisom so pokazale, da je pojavnost nenormalnosti na posnetkih EEG odvisna od oblike nevrosifilisa, lokacije prizadetega področja osrednjega živčevja, obsega okužbe, hitrosti napredovanja bolezenskega procesa ter starosti bolnika – pri mlajših bolnikih so nenormalnosti na posnetkih bolj izražene kot pri starejših. (12) Kontrolni posnetki EEG so pokazali izboljšanje, ko so bolniki prejeli ustrezno terapijo. (12)

Nevrosifilis so poimenovali tudi veliki imitator, saj lahko zaradi nespecifične klinične slike posumimo na številne druge bolezni. Bolniki z nevrosifilisom so na psihiatrično zdravljenje običajno sprejeti zaradi izgube kratkotrajnega spomina ali simptomov demence, lahko pa tudi zaradi bizarnega ali agresivnega vedenja, zato je delovna diagnoza ob sprejemu večkrat katera od psihotičnih motenj, (13) lahko pa tudi razpoloženske motnje. (14) Nevrosifilis lahko posnema tudi različne vnetne bolezni centralnega živčevja, npr. akutni virusni meningitis, bazalni meningitis, povzročen s tuberkulozo, encefalitis, povzročen z virusom herpes simplex, (15, 16) lahko pa se izraža celo s simptomi cerebrovaskularnih bolezni. (17) Na nevrosifilis je potrebno pomisliti, ko se pri bolniku prepleta več simptomov z različnih področij medicine, največkrat psihiatrije in nevrologije, občasno pa tudi endokrinologije, (18) oftalmologije (19) ali otorinolaringologije. (20)

V zadnjih desetletjih se je nekoliko spremenila klinična manifestacija nevrosifilisa. Vse večkrat se namreč pojavljajo tako imenovane atipične oz. maskirane klinične slike bolezni, kar otežuje diagnozo. Vzroke za to se pripisuje povečani uporabi antibiotikov, ki jih bolniki jemljejo za druge okužbe, ter neučinkovitemu zdravljenju primarne oblike sifilisa. Prevladujoči simptomi pri atipičnih oblikah so psihične spremembe in kognitivni upad. (8) V zadnjih desetletjih se je spremenila tudi demografija obolelih s primarnim sifilisom, saj se vse večkrat pojavlja pri obolelih z virusom HIV, vedno pogosteje pa se pojavlja v urbanih okoljih, predvsem pri mladih in ljudeh

z nižjim socialno-ekonomskim statusom. (21)

Zaradi izboljšane diagnostike in uporabe penicilina je incidenca primarnega sifilisa po letu 1950 v Sloveniji upadla, s tem pa tudi incidenca nevrosifilisa. (22) Poznih oblik nevrosifilisa zaradi učinkovite diagnostike in uspešnega zdravljenja primarnega sifilisa v Sloveniji skoraj ne vidimo več. (23) V 90. letih prejšnjega stoletja so rutinsko serološko testiranje za *Treponema pallidum* ob sprejemu v psihiatrično bolnišnico zaradi nizke incidence nevrosifilisa sčasoma opustili. V tem času je bil primarni sifilis zopet v porastu – v letu 1994 je incidenca znatno porastla in nato nihala. (22) V zadnjih 13 letih je število prijavljenih primerov sifilisa nihalo od najnižjega, 13 primerov v letu 2004, do najvišjega, 79 primerov v letu 2011. (22) Največ primerov okužb je običajno odkritih pri moških, ki so imeli spolne odnose z moškimi, ter pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV. (22) Z uspešno mikrobiološko diagnostiko in učinkovitim zdravljenjem se pozni nevrosifilis v stadiju terciarne oblike bolezni pri nas pojavlja zelo redko, opažamo pa primere zgodnjega nevrosifilisa, predvsem pri bolnikih, ki so okuženi s HIV. (23) Pri teh bolnikih je zdravljenje nevrosifilisa večkrat neuspešno, prihaja pa tudi do spontanih reaktivacij bolezni. (22) V zadnjem obdobju narašča pojavnost primarnega sifilisa predvsem med populacijo HIV-pozitivnih bolnikov, zato lahko čez nekaj let pričakujemo tudi porast incidence nevrosifilisa. (22) Po zaključku akutnega zdravljenja so potrebne nadaljnje kontrole pri infektologu, saj lahko ostane okužba s *Treponema pallidum* prisotna tudi po priporočenem režimu zdravljenja s penicilinom. (24)

Bolniki z nevrosifilisom so pogosto deležni številnih premestitev med zdravstvenimi zavodi, podobno kot pri bolnici v našem primeru. Zaradi potrebe po dodatni diagnostiki, ki je v psihiatričnih bolnišnicah ni mogoče izpeljati, se bolnike zato premešča v terciarne ustanove, kjer se izvajajo dodatni diagnostični postopki in intenzivno zdravljenje. Bolniki z nevrosifilisom so pogosto agitirani in bizarnega vedenja, osebje izven psihiatričnih ustanov pa nima dovolj izkušenj in ustaljenih postopkov, ki so potrebni za izvedbo posebnih varovalnih ukrepov. V zadnjem času se tako poudarja pomembnost sodelovanja med ustanovami pri zdravljenju bolnikov z nevrosifilisom. (25)

V zadnjih letih se zaradi ponovnega porasta primerov nevrosifilisa pojavlja vse več diskusij o ponovni uvedbi rutinskega serološkega testiranja za okužbo s *Treponema pallidum*. V študijah se predlaga testiranje, ko imamo opravka z bolniki, pri katerih se

v klinični sliki pojavljajo atipične motnje gibanja, (26) bizarno vedenje z nestabilno hojo, (27) ob hkratnih nevrokognitivnih in psihiatričnih spremembah pri mlajših bolnikih, (28) večkrat pa se posebej izpostavlja pomembnost testiranja pri moških, okuženih z virusom HIV. (29) Analize stroškov in koristi so pokazale, da bi bilo zaradi izjemno nizke incidence nevrosifilisa potrebno pripraviti podrobne smernice, na podlagi katerih bi se zdravniki odločali o rutinskem serološkem testiranju za *Treponema pallidum*. (30)

Zaključek

Opisan je primer 50-letne bolnice, pri kateri je bila po pojavu nespecifičnih kognitivnih in razpoloženskih motenj postavljena diagnoza nevrosifilisa. Kljub izjemno nizki incidenci te bolezni je potrebno pri obravnavi psihiatričnih bolezni diferencialno diagnostično pomisliti nanjo, še posebej ob hkratni prisotnosti nevrološke simptomatike. Zaradi ponovnega porasta primerov nevrosifilisa se v zadnjih letih pojavlja vse več diskusij o ponovni uvedbi rutinskega serološkega testiranja za okužbo s *Treponema pallidum*.

Literatura

1. Fettich J. Sifilis. V: Betetto M, Fettich J, urednika. Mala dermatovenerologija: z atlasom kožnih in spolnih bolezni, Ljubljana, Založba Mihelač, 1993: 304–19.
2. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* 2016; 27 (6): 421–46.
3. Marra, CM. Neurosyphilis. V: UpToDate [online]. 2017 [ogled 15. 2. 2017]. Dostopno na: <http://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis>
4. Kobal M. Progresivna paraliza. V: Milčinski L, urednik. Psihijatrija, Ljubljana, Državna založba Slovenije, 1986: 220–3.
5. Mattei PL, Beachofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician* 2012; 86 (5): 433–40.
6. Ayuso-Mateos JL. Psychiatric aspects of infections. V: Gleder MG, Andreasen NC, Lopez-Ibor JJ, Geddes JR, uredniki. *New Oxford Textbook of Psychiatry, Second edition, Volume 2*, New York, Oxford University Press, 2012: 1093–94.
7. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis), Ženeva, World Health Organization, 2016.
8. Mitsonis CH, Kararizou E, Dimopoulos N, Trantafyllou N, Kapaki E, Mitropoulos P et al. Incidence and clinical presentation of neurosyphilis: a retrospective study of 81 cases. *Int J Neurosci* 2008; 118 (9): 1251–7.
9. Kararizou E, Dimitrios N, Konstantinos G, Kapaki E, Demetrios V. An unusual presentation of neurosyphilis as a probable migraine. *J Headache Pain* 2010; 11 (6): 543–5.
10. Czarnova-Cubala M, Wiglusz MS, Cubala WJ, Jakuszkowiak-Wojten K, Landowski J, Krysta K. MR findings in neurosyphilis – a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. *Psychiatr Danub* 2013; 25 suppl 2: S153–7.
11. Anghinah R, Camargo ECS, Braga NI, Waksman S, Nitrini R. Generalized periodic EEG activity in two cases of neurosyphilis. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (1): 122–4.
12. Niedermayer E. Cerebrovascular Disorders and EEG. V: Niedermayer E, Lopes da Silva FH, urednika. *Electroencephalography: Basic principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 3rd ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1993: 299–300.
13. Lair L, Naidech AM. Modern neuropsychiatric presentation of neurosyphilis. *Neurology* 2004; 63 (7): 1331–3.
14. Barbosa IG, Vale TC, de Macedo DL, Gomez RS, Teixeira AL. Neurosyphilis presenting as mania. *Bipolar Disord* 2012; 14 (3): 309–12.
15. Otto B, Hermans M, Seifried C, Buchkremer M, Lanfermann H, Sitzer M. Neurosyphilis: important differential diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Nervenarzt* 2007; 78 (8): 944–7.

16. Vieira Santos A, Matias S, Saraiva P, Goulao A. Differential diagnosis of mesiotemporal lesions: case report of neurosyphilis. *Neuroradiology* 2005; 47 (9): 664–7.
 17. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *Int J Stroke*. 2011; 6 (2): 136–43.
 18. Noblett J, Roberts E. The importance of not jumping to conclusions: syphilis as an organic cause of neurological, psychiatric and endocrine presentations. *BMJ Case Rep* 2015.
 19. Hong MC, Sheu SJ, Wu TT, Chuang CT. Ocular uveitis as the initial presentation of syphilis. *J Chin Med Assoc* 2007; 70 (7): 274–80.
 20. Pulec JL. Meniere's disease of syphilitic etiology. *Ear Nose Throat J* 1992; 76 (8): 508–10.
 21. Friedrich F, Aigner M. Psychiatric manifestations of neurosyphilis. V: Sato NS, urednik. *Syphilis - recognition, description and diagnosis*. Rijeka, InTech, 2011: 59–70.
 22. Potočnik M, Smičič S. Sifilis – pregled diagnostike. V: Golle A, urednik. 6. Baničevi dnevi: Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni: zbornik prispevkov; 2014 Nov 21.–22.; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Medicinski razgledi; 2014. p. 159–67.
 23. Biasizzo H, Simčič S, Saje A, Potočnik A, Tomažič J. Mikrobiološka diagnostika nevrosifilisa v Sloveniji. V: Golle A, urednik. 6. Baničevi dnevi: Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni: zbornik prispevkov; 2014 Nov 21.–22.; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Medicinski razgledi; 2014. p. 169–76.
 24. Tramont EC. Persistence of *Treponema pallidum* following penicillin G therapy. *JAMA* 1976; 236 (19): 2206–7.
 25. Friedrich F, Geusau A, Greisenegger S, Ossege M, Aigner M. Manifest psychosis in neurosyphilis. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31 (4): 379–81.
 26. Tong ML, Lin LR, Zhang HL, Huang SJ, Liu GL, Zheng WH et al. Spectrum and characterization of movement disorders secondary to neurosyphilis. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19 (4): 441–5.
 27. Wahab S, Md Rani SA, Sharis Othman S. Neurosyphilis and psychosis. *Asia Pac Psychiatry* 2013; 5 Suppl 1: 90–4.
 28. Costiniuk CT, MacPherson PA. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis. *CMAJ* 2013; 185 (6): 499–503.
 29. Bissessor M, Fairley CK, Leslie D, Howley K, Chen MY. Frequent screening for syphilis as part of HIV monitoring increases the detection of early asymptomatic syphilis among HIV-positive homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (2): 211–6.
 30. Friedrich F, Aigner M, Fearn N, Friedrich ME, Frey R, Geusau A. Psychosis in neurosyphilis -- clinical aspects and implications. *Psychopathology* 2014; 47 (1): 3–9.
-

Celostno zdravljenje odvisnosti od alkohola in prepovedanih drog pri osebi z beriberijem

Comprehensive treatment of alcohol and drugs addiction in a person with beriberi

Kristijan Sirnik

Center za zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva 48, 1000 Ljubljana

Duša Marn Vukadinović

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča
Linhartova 51, 1000 Ljubljana

Mirjana Delić

Center za zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva 48, 1000 Ljubljana

Korespondenca:

mirjana.delic@psih-klinika.si

Izvleček

Beriberi je bolezen, ki nastane kot posledica pomanjkanja tiamina. Pomanjkanje tiamina v razvitem svetu je najpogosteje posledica sindroma odvisnosti od alkohola, motenj hranjenja ali stanja po gastrektomiji. Klinično se pomanjkanje tiamina lahko kaže kot sindrom Wernicke-Korsakoff, suhi ali mokri beriberi. Suhi beriberi se najpogosteje kaže v obliki periferne nevropatije, pri mokrem beriberiju pa gre za šokovno stanje zaradi nenadnega srčnega popuščanja.

V prispevku predstavljamo klinični primer celostnega zdravljenja odvisnosti od alkohola in prepovedanih drog pri 31-letni bolnici, pri kateri se je zaradi odvisnosti od alkohola, slabih prehranskih navad in življenjskega sloga razvil mokri in suhi beriberi. Za predstavitev primera smo se odločili, saj pregled podatkovnih baz (COBISS in PubMed) kaže, da v slovenskem prostoru še ni bilo objavljenega primera beriberija v strokovnih revijah.

Ključne besede: pomanjkanje tiamina, beriberi, sindrom odvisnosti od alkohola in prepovedanih drog

Uvod

Beriberi je bolezen, ki nastane kot posledica pomanjkanja tiamina (vitamina B1) in se danes v razvitem svetu redko pojavi. Najpogostejši vzroki pomanjkanja tiamina v razvitem svetu so sindrom odvisnosti od alkohola, (1) motnje hranjenja (2) in bariatrične operacije. (3) Klinično se pomanjkanje tiamina lahko kaže kot Wernickejeva encefalopatija, sindrom Wernicke-Korsakoff, suhi beriberi in mokri beriberi. Suhi beriberi se najpogosteje kaže v obliki periferne nevropatije, pri mokrem beriberiju pa gre za šokovno stanje z laktatno acidozo zaradi nenadnega srčnega popuščanja. V prispevku predstavljamo klinični primer celostnega zdravljenja odvisnosti od alkohola in prepovedanih drog pri 31-letni bolnici, pri kateri se je zaradi odvisnosti od alkohola, slabih prehranskih navad in življenjskega sloga razvil mokri in suhi beriberi.

Prikaz primera

31-letna bolnica z večletno anamnezo odvisnosti od alkohola in prepovedanih drog je bila drugič bolnišnično zdravljena v Centru za zdravljenje odvisnih od prepovedanih drog (CZOPD) Univerzitetne psihiatrične klinike Ljubljana (UPK Ljubljana), kamor je bila premeščena z Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Soča (URI Soča). Bolnica je sicer pri 15-ih letih prvič poskusila marihuano, ki jo je od tedaj redno kadila. Pri 21-ih je prvič poskusila heroin, nato je bila pri 24-ih letih prvič bolnišnično zdravljena v CZOPD zaradi odvisnosti od opioidov. Po zaključku zdravljenja v CZOPD je v nekaj tednih recidivirala s heroinom. Zadnjih 7 let je bila brezdomka, vodila se je pri Kraljih ulice. V zadnjih petih letih je pričela uživati večje količine alkohola, popila je tudi po 7 litrov vina na dan.

V začetku leta 2016 je bila bolnica prek Internistične prve pomoči (IPP) Univerzitetnega kliničnega Centra Ljubljana (UKC Ljubljana) sprejeta na Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni (KOEDPB). Na dan sprejema je bolnica šla po nadomestno opioidno terapijo z metadonom v Center za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog Ljubljana (CPZOPD Ljubljana), kjer so medicinske sestre opazile, da je komaj hodila, težko je dihala, navajala je slabše počutje. Poročala je o dlje časa trajajočem odvajanju tekočega smrdčega blata, pomanjkanju apetita in izgubi telesne teže, tri tedne je opazala, da ima zlatenico, imela je pasaste bolečine v spodnjem delu trebuha in žlički ter bolečine v prsnem košu in kašelj. Pred novim letom je bila pri osebnem zdravniku zaradi okužbe

spodnjih sečil, zaradi česar je prejemala uroantiseptik (kombinacija sulfametoksazola in trimetoprima). Na KOEDPB so ugotovili, da gre pri bolnici za akutno poslabšanje kroničnega kalkuloznega pankreatitisa. Po devetih dneh zdravljenja z analgezijo in hidracijo na KOEDPB je bolnica postajala vedno bolj zmedena, vse slabše je hodila, poročala je o občutku mravljinčenja po okončinah, videla je dvojne slike, nato je postala še hipotenzivna in anurična, razvil se je šok z laktatno acidozo, zaradi česar je bila za dva dni premeščena na Klinični oddelek za intenzivno interno medicino (KOIIM) iste klinike. Na KOIIM so ugotovili, da gre pri bolnici za Wernickejevo encefalopatijo, ki se je razvila v sklopu sindroma ponovnega hranjenja (angl. refeeding syndrome), in mokri beriberi. Njeno stanje se je po aplikaciji tiamina hitro popravilo, zato je bila premeščena nazaj na KOEDPB. Na KOEDPB je bila nato bolnišnično zdravljena še štiri tedne, saj so se pojavili različni somatski zapleti (pleuralni izliv, ascites, odvajanje krvavega blata, steatohepatitis po obremenitvi s hrano). V tem času je bila konziliarno obravnavana pri psihiatru, vendar je odklanjala zdravljenje v CZOPD. S KOEDPB je bila premeščena na URI Soča, kjer je bila šest tednov vključena v proces bolnišnične rehabilitacije in je dosegla samostojnost pri opravljanju osnovnih vsakodnevnih opravil. Ob odpustu je hodila z nizko potisno hoduljo, še ataktično-paretično (v mišičnem statusu spodnjih udov prevladujejo ocene med -3 in -4), a hitreje (0,6 m/s) in bolj gotovo (z Bergovo lestvico ravnotežja je dosegla 39 od 56 točk) kot ob sprejemu. V tem času je bila dvakrat konziliarno obravnavana pri psihiatru.

Nato je bila z URI Soča premeščena v CZOPD na Oddelek za detoksikacijo z namenom stabilizacije na opioidni nadomestni terapiji z metadonom, detoksikacije od benzodiazepinov, vzpostavitve trajnejše abstinence od alkohola in marihuane ter nadaljevanja rehabilitacije. Ob premestitvi je bila lucidna, umirjena, brez produktivne psihopatološke simptomatike, disforična, brez znakov globlje depresije. V redni terapiji je imela metadon 80 mg, holekalciferol (vitamin D3) 35 kapljic zv. 1x tedensko, kompleks vitaminov B (3x2 tablete), kvetiapin 100 mg zv., alprazolam 0,5 mg zv., ob tem je poleg žolčne diete prejemala 2 napitka Ensure Plus Advance na dan.

Kmalu po sprejemu se je bolnica odločila za detoksikacijo od metadona, kot razlog je navedla logistične ovire (težave s hojo bi jo ovirale pri rednem obiskovanju CPZOPD), a so se ob tem pojavile hude bolečine v predelu meč, zato smo zniževanje

metadona zaustavili. Kasneje smo na pacientkino željo ponovno začeli zniževati metadon, a smo zaradi močnih generaliziranih bolečin nižanje ustavili pri 40 mg metadona dnevno. Bolnici smo predlagali povišanje odmerka metadona z namenom omilitve bolečinske simptomatike, vendar tega ni sprejela.

Pacientka je med zdravljenjem redno dvakrat tedensko obiskovala fizioterapijo v Centru za klinično psihiatrijo (CKP) UPK Ljubljana, po kateri je pogosto poročala o težko vzdržnih mišičnih bolečinah. Na oddelku smo opazili tudi, da bolnica pogosto odklanja hrano, kar je argumentirala s tem, da je hrana slabega okusa. Glede možnosti spremembe diete (z žolčne diete na običajno bolnišnično prehrano) smo konzultirali tudi internista, z bolnico smo opravili tudi več pogovorov, v katerih smo jo skušali motivirati za spremembo prehranskih navad, vendar pri tem nismo bili uspešni. Teža pacientke je v času zdravljenja nihala med 45 in 48 kg, kar ob telesni višini 160 cm predstavlja podhranjenost (indeks telesne mase okoli 18).

Med šesttedensko hospitalizacijo je bil sklican timski sestanek v navzočnosti bolnice skupaj s predstavnikom Centra za socialno delo, URI Soča, Društva Kralji ulice in CZOPD z namenom iskanja možnosti za namestitev bolnice po dokončanju bolnišničnega zdravljenja. Sklep sestanka je bil, da bomo povabili bolničine starše in preverili, ali obstaja možnost, da bolnico sprejmejo po dokončanju zdravljenja v CZOPD; oddaja vloge za namestitev v Center za usposabljanje, delo in varstvo Dolfke Boštjančič, Draga (CUDV Draga); oddaja prošnje za izredno denarno pomoč. Bolnica je v prisotnosti terapevte opravila sestanek s starši, ki ji zaradi objektivnih okoliščin niso mogli ponuditi namestitve. Kasneje je pacientka na pogovoru s socialno delavko v CZOPD povedala, da si ne želi namestitve v CUDV Draga, saj bi tam morala imeti osemurno terapijo, kar je bilo zanj preveč. Na željo pacientke smo preverili še možnost namestitve v varni hiši Stigma in Sonček – Zveza društev za cerebralno paralizo Slovenije, vendar nam namestitve ni uspelo najti. Pred predvidenim odpustom smo predstavili pacientko na sestanku CZOPD, kjer smo sprejeli sklep, da bo bolnica po odpustu opravila razširjen psihološki pregled, načrtovali smo možnost vključitve v skupnostno obravnavo, pomoč pri vzpostavljanju zdravih prehranskih navad in nadaljevanje fizikalne terapije oz. kinezioterapije.

Pacientka je bila ob odpustu lucidna, hodila je s pomočjo potisne hodulje, zaskrbljena, negotova glede samostojnega življenja, brez znakov odtegnitve

od benzodiazepinov in alkohola, brez produktivne psihopatološke simptomatike, razpoloženska lega je bila blizu srednje, prepričljivo je zanikala suicidalne misli, pomanjkljivo kritična je bila do bolezni odvisnosti, nekritična do kajenja marihuane in pitja alkohola. V redni terapiji je imela metadon 40 mg, holekalciferol (vitamin D3) 35 kapljic zv. 1x tedensko, kompleks vitaminov B 3x2 tablete, kvetiapin 175 mg zv. + 3x25 mg p.p. ob nemiru, natrijev metamizol do 3x1000 mg p.p. ob bolečinah, paracetamol 4x500 mg p.p. ob bolečinah, omeprazol 40 mg zv., tietilperazin do 3x6.5 mg p.p. ob slabosti, 2 napitka Ensure Plus Advance na dan.

Po odpustu iz CZOPD se je preselila v najemniško stanovanje, kar ji je uredila socialna delavka iz Društva Kralji ulice. Prišla je še na kliničnopsihološki pregled v CZOPD, kjer so bile ugotovljene velike težave pri funkcioniranju, ob čemer je verbalizirala potrebo po pomoči, zaradi česar ji je bila priporočena vključitev v terapevtsko obravnavo z namenom podpore, razumevanja, učenja bolj konstruktivnega spoprijemanja z zanj neprijetnimi občutki in problemskimi situacijami. Po tem se v CZOPD ni več oglasila.

Pred pregledom dokumentacije za objavo opisa kliničnega primera smo od bolnice pridobili informirano soglasje.

Razpravljanje

Klinični primer prikazuje celostno obravnavo bolnice s sindromom odvisnosti od alkohola in več drog, pri kateri se je ob anamnezi pogostega bruhanja (po besedah bolnice zaradi slabosti ob pitju alkohola) in slabih prehranskih navad zaradi pomanjkanja tiamina (vitamina B1) razvila Wernickejeva encefalopatija, suhi in mokri beriberi.

Ljudje tiamina ne moremo sami sintetizirati, zato ga moramo v ustreznih količinah zaužiti s hrano. Med živila, ki so bogata s tiaminom, sodijo meso (predvsem pusta svinjina, perutnina), jetra, jajca, ribe, pšenični kalčki, fižol, grah, oreški in polnozrnat žita. (4) Pomanjkanje tiamina se pojavi pri nezadostnem vnosu in absorpciji vitamina, npr. pri anoreksiji, (2) kroničnem alkoholizmu, (1) po bariatričnih operacijah, (3) povečani izgubi tiamina, npr. pogosto bruhanje, lahko v sklopu hyperemesis gravidarum, (5) povečanih metabolnih potrebah, npr. sindromu ponovnega hranjenja (*angl. refeeding syndrome*). (6) Pri predstavljeni bolnici se je pomanjkanje tiamina pojavilo zaradi kombinacije nezadostnega vnosa, saj je bila bolnica odvisna od alkohola in je imela slabe prehranske navade, povečane izgube tiamina, saj je bolnica

pogosto bruhalo, in povečanih metabolnih potreb, saj je Wernickejeva encefalopatija nastopila v sklopu sindroma ponovnega hranjenja.

Pomanjkanje tiamina se klinično v zgodnji fazi lahko kaže kot neješčnost in skupek nespecifičnih simptomov, npr. splošne oslabelosti, razdražljivosti, motenj kratkoročnega spomina, (7) kasneje kot Wernickejeva encefalopatija z značilno triado oftalmoplegije, zmedenosti, ataksije, ki se ji pogosto pridruži še nistagmus; sindrom Wernicke-Korsakoff, kjer so poleg zgoraj naštetih znakov prisotne še motnje spomina in konfabulacije, (8) suhi beriberi ali akutna motorično-senzorična nevropatija, ki nastane nenadno v nekaj dneh in se kaže z mišično šibkostjo (predvsem v spodnjih okončinah), parestezijami in nevropatsko bolečino, ki pogosto spominja na sindrom Guillain-Barre, (9–11) in mokri beriberi, kjer se pojavi srčno popuščanje z edemi, ki se lahko stopnjuje do kardiogenega šoka z laktatno acidozo. (12). Pri bolnici smo lahko prepoznali pojav prodromalne simptomatike zaradi pomanjkanja tiamina, Wernickejevo encefalopatijo, suhi in mokri beriberi.

Pri zdravljenju posledic pomanjkanja tiamina je v prvi fazi pomembno nadomeščanje tiamina. Pri vsakem bolniku, kjer posumimo na Wernickejevo encefalopatijo, je smiselno parenteralno nadomeščanje tiamina. Priporočila glede ustreznega odmerka pri zdravljenju posledic pomanjkanja tiamina se zelo razlikujejo, najpogostejši odmerki se gibljejo med 100 in 1500 mg tiamina dnevno, vsaj tri dni, pri čemer se pogosto priporoča dajanje tiamina v kontinuiranih počasnih infuzijah večkrat dnevno. (1, 8) Po vsaj treh dneh parenteralnega nadomeščanja tiamina se svetuje dlje časa trajajoče jemanje kompleksa vitaminov B trikrat dnevno. Ko se bolnik ponovno prične hraniti, je smiselno nadomeščati vitamine, vključno z 200 do 300 mg tiamina dnevno, vsaj prvih deset dni, s čimer skušamo preprečiti nastanek beriberija v sklopu sindroma ponovnega hranjenja. (6) Predstavljena bolnica je na KOIIM prejela 400 mg tiamina in 200 mg vitamina B6 trikrat dnevno v počasni infuziji, kasneje so na KOEDPB v terapijo uvedli folno kislino 5 mg dnevno in kompleks vitaminov B 3x1 tableta dnevno, na URI Soča so ukinili folno kislino in kompleks vitaminov B povečali na 3x2 tableti dnevno, kar je prejela tudi v CZOPD.

Posledice akutnega zagona suhega beriberija so pogosto dolgotrajne, izboljšanja so zelo počasna, (2, 9, 10) zaradi česar je redna in dolgotrajna fizikalna rehabilitacija zelo pomembna. Predstavljena bolnica je fizikalno rehabilitacijo začela že na KOEDPB, od

koder je bila premeščena na URI Soča, kjer so opazili pomembno izboljšanje hoje, ki pa je bila ob odpustu še vedno ataktično-paretična. Po premestitvi v CZOPD je rehabilitacijo nadaljevala po navodilih specialista fizikalne in rehabilitacijske medicine, ob čemer je potrebno poudariti, da tudi ob dokončanju zdravljenja v CZOPD ni zmogla samostojne hoje brez pripomočkov, ampak si je pomagala s potisno hoduljo.

Pri obravnavi oseb z beriberijem v razvitem svetu, kjer sta kot najpogostejša vzroka za pojav bolezni izpostavljena odvisnost od alkohola in anoreksija, je ključnega pomena zdravljenje primarne psihiatrične bolezni. Bolnica je bila zaradi odvisnosti od alkohola in drog bolnišnično zdravljena v CZOPD, kjer smo poskušali, glede na objektivno gibalno oviranost in potencialno življenjsko ogroženost, zdravljenje bolnici čim bolj prilagoditi. Bolnica je redno hodila na fizioterapijo, na oddelku je telovadila po prilagojenem programu pod vodstvom profesorja športne vzgoje. Pri bolnici, ki je bila sprva za zdravljenje odvisnosti nezainteresirana, nam je z več konziliarnimi pregledi in med zdravljenjem na oddelku uspelo vzpostaviti določeno stopnjo ambivalence do odvisnosti, a opaznega povečanja kritičnosti do bolezni odvisnosti pri bolnici nismo zaznali. Prav tako smo bolnico večkrat educirali o pomenu zdravega načina prehranjevanja, jo za to motivirali, vendar objektivno opaznih sprememb med zdravljenjem na oddelku ni bilo.

Poleg farmakološkega zdravljenja, psihoterapevtskih intervenc, fizioterapije idr. je bilo pri bolnici veliko časa namenjenega iskanju ustrezne razrešitve socialne problematike. Brezdomne osebe pogosteje trpijo zaradi kroničnih telesnih bolezni in duševnih motenj ter zlorabe alkohola in drugih drog. (13) Po drugi strani omogočanje varne namestitve osebam, ki zlorablajo psihoaktivne snovi (PAS), privede do zmanjšanja uživanja le-teh, njihov zaslužek se poveča in manj jih prestaja zaporno kazen. (14) Čeprav nekatere študije kažejo, da omogočanje varne namestitve ne vpliva bistveno na zmanjšanje zlorabe PAS, gre kljub temu vsaj za stroškovno učinkovito intervenco, saj je cenejša od intenzivnih bolnišničnih zdravljenj, ki jih pogosto prepreči. (15) Bolnici smo med zdravljenjem na oddelku predstavili več možnosti namestitve, vendar se ni odločila za nobeno. Kasneje ji je s pomočjo socialne delavke Društva Kralji ulice uspelo najti zeleno podnajemniško sobo.

Zaključek

Beriberi predstavlja relativno redko posledico sindroma odvisnosti od alkohola in drog, pogosteje pa se pojavlja, če je temu pridružena še motnja hranjenja in slabe socialne razmere. Pri bolnikih s telesnimi posledicami odvisnosti od več drog in alkohola je potrebno individualno prilagoditi program obravnave glede na njihove trenutne sposobnosti, posku-

siti vzpostaviti (ponoven) stik s svojci in vzpostaviti sodelovanje s predstavniki različnih služb, tj. zdravstvom, socialnimi službami in nevladnimi organizacijami. Če pacient ni dosegel stabilne abstinence od alkohola in drog, je sodelovanje v procesu rehabilitacije oteženo, kar pomeni, da je obravnavo treba zastaviti čim bolj celostno.

Literatura:

1. Brown TM. A case of Shoshin Beriberi: lessons old and new for the psychiatrist. *Psychosomatics*. 54(2):175–80.
2. Renthal W, Marin-Valencia I, Evans PA. Thiamine deficiency secondary to anorexia nervosa: an uncommon cause of peripheral neuropathy and Wernicke encephalopathy in adolescence. *Pediatr Neurol*. 2014 Jul;51(1):100–3.
3. Stroh C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery - review of the literature. *Obes Facts*. 2014;7(4):246–52.
4. Lonsdale D. Thiamin(e): The spark of life. *Subcell Biochem*. 2012;56:199–227.
5. Kantor S, Prakash S, Chandwani J, Gokhale A, Sarma K, Albahrani MJ. Wernicke's encephalopathy following hyperemesis gravidarum. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Mar;18(3):164–6.
6. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition*. 30(11-12):1448–55.
7. Krishna P, Ahmed S, Chepuri V. Mixed beriberi: Sub acute cardiac beriberi with neurological involvement. *J Dr NTR Univ Heal Sci*. 2014;3(4):273.
8. Sharp CS, Wilson MP, Nordstrom K. Psychiatric Emergencies for Clinicians: Emergency Department Management of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Emerg Med*. 2016 Aug 20;
9. Murphy C, Bangash IH, Varma A. Dry beriberi mimicking the Guillain-Barre syndrome. *Pract Neurol*. 2009 Aug;9(4):221–4.
10. Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, et al. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition*. 24(7-8):776–80.
11. Howard AJ, Kulkarni O, Lekwuwa G, Emsley HC. Rapidly progressive polyneuropathy due to dry beriberi in a man: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4:409.
12. Imamura T, Kinugawa K. Shoshin Beriberi With Low Cardiac Output and Hemodynamic Deterioration Treated Dramatically by Thiamine Administration. *Int Heart J*. 2015;56(5):568–70.
13. Hwang SW. Homelessness and health. *CMAJ*. 2001 Jan 23;164(2):229–33.
14. Jason LA, Olson BD, Ferrari JR, Lo Sasso AT. Communal housing settings enhance substance abuse recovery. *Am J Public Health*. 2006 Oct;96(10):1727–9.
15. Rosenheck R, Kaspro W, Frisman L, Liu-Mares W. Cost-effectiveness of supported housing for homeless persons with mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):940–51.

Uporaba pametnih aplikacij v obravnavi pacientov z duševnimi motnjami

Andreja Čelofiga

Korespondenca:

asist. Andreja Čelofiga, dr.med., spec. psihiatrije, Oddelek za psihiatrijo, UKC Maribor
andreja.celofiga@ukc-mb.si

Izveček

V obravnavi pacienta z duševno motnjo je najpomembnejši terapevtski odnos med zdravnikom in pacientom, vendar nezadržen razvoj informacijske tehnologije vodi v pojav novih tehnološko inovativnih pristopov. V zadnjem desetletju so se na tržišču pojavile številne pametne aplikacije, namenjene pacientom z duševnimi motnjami. Uporaba pametnih aplikacij lahko olajša dostop do informacij o duševnih motnjah in možnih oblikah zdravljenja, izboljša dostopnost do zdravljenja, spodbuja paciente k aktivnejšemu sodelovanju v obravnavi in pomaga pri vzdrževanju remisije. V prispevku podajamo pregled možnih načinov uporabe pametnih aplikacij v obravnavi pacientov z duševno motnjo. Predstavljeni so primeri pametnih aplikacij in možnosti uporabe v klinični praksi, etične in varnostne dileme pri uporabi ter nekatere prednosti in pomanjkljivosti tovrstnih aplikacij.

Ključne besede: duševne motnje, pametne aplikacije, informacijska tehnologija, telepsihiatrija

Abstract

Relationship between the doctor and the patient is still the most important part in management of the patient with mental disorders, but the unstoppable development of information technology leads to the emergence of technologically innovative approaches in the treatment. Over the last decade, a rapid growth in the use of mobile phone applications has been observed. Use of mobile applications among patients with mental disorders has the potential to enable information about mental disorders and treatment options, increase access to the treatment, promote patient participation in the treatment process and helps in the maintenance of remission.

In this article, we provide an overview of the potential uses of mobile applications for patients with mental disorders. Examples of mobile applications and the possibilities of their use in clinical practice are described. Some ethical and safety aspects and possible advantages and disadvantages of mobile applications are discussed.

Keywords: mental disorders, smart applications, information technology, telepsychiatry

Uvod

Duševne motnje so med najpogostejšimi zdravstvenimi problemi, njihova prevalenca narašča. Trenutno vsaj eden izmed petih ljudi trpi zaradi duševne motnje. (1) Kljub različnim učinkovitim oblikam zdravljenja ostaja delež posameznikov z duševno motnjo, ki se zdravijo v specializiranih psihiatričnih ustanovah, nizek, pogosto so zdravljenja deležni pozno v poteku bolezni. (2) V Združenih državah Amerike ustreznega zdravljenja ne prejema približno 67 %, v državah Evropske unije (EU) pa kar 74 % oseb z duševnimi motnjami. (3, 4) Razlogi za to so različni, med drugim tudi pomanjkanje ustreznih strokovnjakov, dolge čakalne dobe in visoki stroški obravnave. (5) Dostopnost do ustrezne zdravstvene oskrbe za ljudi z duševnimi motnjami bo eden izmed perečih javnozdravstvenih problemov tudi v bližnji prihodnosti, ob tem pa pomanjkanje finančnih sredstev predstavlja močan argument za raziskovanje alternativnih in cenejših možnosti pomoči. (6) Mobilno zdravje (m-Health) je del e-zdravja (e-Health), ki se osredotoča na razvoj pametnih aplikacij, z namenom izboljšanja obravnave in dostopnosti do zdravstvene oskrbe. (7) V zadnjem desetletju opažamo na tržišču pojav številnih pametnih aplikacij, namenjenih obravnavi pacientov z duševnimi motnjami. Najpogosteje so namenjene obravnavi pacientov z depresijo in anksioznimi motnjami, ki predstavljajo najpogostejše duševne motnje v populaciji. (8)

Pametne aplikacije na področju duševnega zdravja

Razširjenost uporabe informacijske tehnologije (pametni telefoni, tablični računalniki) je pri pacientih z duševnimi motnjami podobna kot v splošni populaciji. (9) Digitalna tehnologija ponuja nove možnosti oskrbe na področju duševnega zdravja s povezovanjem pacientov in zdravstvenih služb ter dostopa do zdravstvenih informacij. Digitalne spletne in mobilne aplikacije lahko omogočijo pacientom boljše in hitrejšo dostopnost do informacij, dodatno okrepijo klinično obravnavo in pomagajo pri zgodnjem ukrepanju v primeru poslabšanja psihičnega stanja. (10) Aplikacije na področju mobilnega zdravja so v zadnjih letih v izrazitem porastu. Leta 2012 je bilo na voljo okoli 13.600 pametnih aplikacij s področja zdravja, okoli 6 % jih je vsebinsko pokrivalo področje duševnega zdravja, dodatnih 18 % pa zajemalo sorodne zdravstvene teme (spanje, stres, različne oblike odvisnosti). (11) Trenutno je na tržišču že prek 100.000 zdravstvenih pametnih

aplikacij. (12) Najpogostejše vsebine, ki jih ponujajo aplikacije s področja duševnega zdravja, so namenjene spremljanju in beleženju simptomov, spremljanju napredka v zdravljenju, treningu socialnih veščin, motivacijski podpori, dvosmerni komunikaciji med pacientom ter ponudnikom storitve ali ustreznimi strokovnjaki in psihoedukaciji. (13) Številne aplikacije temeljijo na vedenjsko-kognitivnih pristopih v smislu kognitivne terapije in vedenjske aktivacije, kar je uporabno predvsem na področju depresivnih in anksioznih motenj. (8) Pametne aplikacije so lahko tudi pomemben vir informacij o duševnih motnjah, tako za paciente kot strokovnjake s področja duševnega zdravja. (13) Vendarle pa trenutno obstaja precejšnja vrzel na področju z dokazi podprtih (evidence-based) podatkov o učinkovitosti tovrstnih aplikacij. (10) V »poplavi« pametnih aplikacij s področja duševnega zdravja je potrebna previdnost, saj gre v mnogih primerih za komercialne aplikacije, le majhen delež je takih, ki temeljijo na jasnih strokovnih, z dokazi podprtih vsebinah. Večini aplikacij manjkajo znanstveni dokazi za učinkovitost, saj je na tem področju opravljenih malo ustreznih študij, večinoma so nekontrolirane, nerandomizirane in opravljene na majhnih vzorcih. (8, 14) V obsežni metaanalizi 5464 objavljenih prispevkov na temo pametnih aplikacij za področje duševnega zdravja so ugotovili, da uporaba aplikacij, ki so zasnovane na podlagi znanstvenih dokazov (na primer »The Mobilyze«, »Mobile Stress Management«, »DBT Coach«), lahko pomembno vpliva na zmanjšanje depresivnih simptomov, stresa, anksioznosti in tudi rabe psihoaktivnih substanc. (8) Leta 2014 je ameriška Agencija za zdravila (Food and Drug Administration, FDA) pripravila priporočila za oceno varnosti, učinkovitosti in kakovosti pametnih aplikacij s področja zdravja. (15) Na Nizozemskem so vzpostavili platformo, ki pomaga opredeliti aplikacije, ki so izdelane v skladu s strokovnimi smernicami oziroma z dokazi podprtimi podatki. (7) Nekateri svetujejo, da uporabniki preverijo ponudnika oziroma proizvajalca aplikacije, kar lahko poda določen vpogled v kakovost. (13) Pametne aplikacije so doslej vključili v klinično obravnavo pacientov z duševno motnjo v Avstraliji, na Novi Zelandiji in v nekaterih državah EU (Nizozemska, Velika Britanija in skandinavske države). (6) Določene pametne aplikacije so natančno ocenjene in priporočene s strani neodvisnih znanstvenih organizacij, kot je NICE (National Institute for Health and Care Excellence). NICE je leta 2014 odobril uporabo nekaterih aplikacij, ki ponujajo kognitivno-vedenjski

pristop obravnave depresije in anksioznih motenj, na primer »Beating the Blues«, ki je aplikacija, namenjena obravnavi pacientov z depresijo, anksioznimi motnjami in fobijami, ter »Fear Fighter«, namenjena pacientom z anksioznimi motnjami, zlasti paničnimi napadi. Aplikacije, ki so zasnovane na »evidence-based« podatkih, so še »BluePages«, namenjena pacientom z depresijo, podobno »The MoodGYM«, ki temelji na principih vedenjsko-kognitivne terapije, »The e-Couch«, ki ponuja informacije in trening veščin, uporabnih za paciente z depresijo, socialno anksiozno motnjo in generalizirano anksiozno motnjo, ter »Blue Board«, ki je moderiran »peer to peer« podporni portal za paciente z depresijo, bipolarno motnjo in anksioznimi motnjami. (6)

Uporaba pametnih aplikacij v klinični praksi

Aplikacije za pametne telefone lahko predstavljajo uporaben pripomoček, ki dopolnjuje konvencionalno obliko zdravljenja. (13) Pametne aplikacije lahko spodbujajo in izboljšajo proces zdravljenja, izboljšajo dostop do zdravljenja in sodelovanje pacientov v obravnavi in pomagajo pri vzdrževanju doseženega izboljšanja. (16) Aplikacije so lahko samostojen pripomoček za ocenjevanje in spremljanje simptomov duševne motnje, pogosteje pa se uporabljajo kot dodatna pomoč k redni psihiatrični obravnavi, nekatere omogočajo terapevtovo vodenje ali posredovanje (na primer prek telefona, elektronskih sporočil ali SMS-kratkih sporočil). (7) Mobilne aplikacije omogočajo pacientom, da ves čas spremljajo in beležijo svoje razpoloženje, vedenje in aktivnosti. (10) Aplikacije za samoocenjevanje simptomov pomagajo pacientu, da zazna prisotnost morebitnih simptomov, oceni njihovo jakost in jih spremlja. S pomočjo vizualnega prikaza (npr. tabele ali grafične podobe) lahko oceni prisotnost simptomov v določenem obdobju, prav tako lahko potek zdravljenja in napredek bolje ovrednoti lečeči zdravnik. S pomočjo aplikacije lahko pacient zazna simptome prej in z ustreznim ukrepanjem prepreči dodatne zaplete (npr. nujni pregledi, hospitalizacija). Nekatere aplikacije je mogoče programirati na način, da prepoznajo in pacienta opozorijo na kritičen dejavnik v samooceni, ki kaže na morebitno poslabšanje. Aplikacija za paciente z bipolarno afektivno motnjo »eMoods Bipolar Mood Tracker« vsakodnevno spremlja stanje pacienta v obliki elektronskega dnevnika razpoloženja, ki ga izdelava na podlagi vnesenih subjektivnih ocen razpoloženja. Ob tem pacient beleži trajanje spanja, nivo anksioznosti, jemanje zdravil, poročilo pa lahko posreduje lečečemu zdravniku. (13)

Nekatere aplikacije so namenjene izboljšanju terapevtskega odnosa in spodbudi pacienta k aktivnejšemu sodelovanju v obravnavi, terapevt ima možnost pacientu posredovati datume obiskov, domače naloge, opozorila in spodbude. (17) Večinoma imajo pametni telefoni vgrajene različne senzorje (mikrofoni, giro-skopi in pospeškomeri), kar omogoča kontinuirano spremljanje in zbiranje podatkov, ki nam omogočijo dodaten vpogled v pacientovo vedenje in aktivnosti v vsakodnevnem okolju. (10) Zmožnost pridobitve ustreznih informacij glede funkcioniranja pacienta v vsakodnevnem življenju je namreč s konvencionalnimi metodami obravnave omejena, uporaba pametnih aplikacij pa lahko omogoči pridobitev podatkov, ki so doslej temeljili zgolj na pacientovi pripovedi. (13, 17) Mnoge pametne aplikacije temeljijo na pristopih kognitivno-vedenjske terapije. Virtualni terapevt lahko vodi pacienta z avdio- ali videonavodili, kar je uporabno pri učenju tehnik relaksacije, avtogenega treninga in učenju določenih veščin. (13) Študije kažejo, da so vodeni programi v obliki pametnih aplikacij primerljivo učinkoviti s konvencionalno obliko zdravljenja. (19) Pacienti ob uporabi vodene mobilne vedenjske terapije kot prednost izpostavljajo dostopnost in večji občutek varnosti. (20) Z uporabo mobilne tehnologije lahko veščine, ki se jih pacient nauči med obravnavo v ambulanti, prenesemo v resnične življenjske situacije, tako z uporabo virtualne realnosti kot spremljanjem pacientovega vedenja v resničnih življenjskih situacijah. (17) Pri pacientih z demenco so uporabne tudi aplikacije, ki vključujejo spremljanje lokacije (GPS), kar pomaga svojcem ali skrbnikom v primeru, če pacienti odtavajo. (13) Paciente s težavami z odvisnostjo od psihoaktivnih substanc lahko aplikacije, ki spremljajo lokacijo, opozarjajo na tvegana območja. (16)

Z uporabo biosenzorjev lahko pridobimo dodatne objektivne podatke (na primer frekvenco srca, ritem spanja, podatke o telesni aktivnosti), ki jih primerjamo s subjektivno oceno počutja, razpoloženja in drugih simptomov. Na ta način je možno preučevati povezavo med vedenjskimi, psihološkimi in telesnimi simptomi, kar je pomembno predvsem na področju anksioznih in depresivnih motenj. (18) Aplikacija »PsychLog« omogoča pridobitev podatkov glede psihičnega stanja (samoocena) in hkrati posnetek EKG ter kaže variabilnost srčnega utripa kot odziv na določena čustvena in kognitivna stanja. (17) Aplikacije, namenjene pasivnemu zbiranju podatkov (prek detektorja luči, GPS, pospeškometra, spremljanja ključev in sporočil), lahko dajejo podatke o pacientovem

stanju in morebitni potrebi po intervenciji. Tovrstne aplikacije so manj intruzivne, vendar zberejo veliko količino osebnih podatkov, s čimer mora biti pacient seznanjen in se s tem strinjati. Pasivno zbiranje podatkov bi lahko bilo uporabno pri določenih duševnih motnjah, na primer pri stanjih hipomanije in manije v okviru bipolarnе motnje. Povišan nivo energije in posledično aktivnosti bi namreč lahko zabeležili biosenzorji, preden postane to vedenje moteče za okolico ali pacienta. (21) Pametni telefoni z vgrajeno videokamero omogočajo tudi neposredno komunikacijo med pacientom in terapevtom, kar predstavlja alternativo klasičnim videokonferencam in prednost na račun fleksibilnosti, cenovne ugodnosti in mobilnosti. Telepsihiatrija je uporabna zlasti v primerih, ko je dostopnost do ustreznega specialista otežena, ponekod je v uporabi pri obravnavi vojakov, ki so na misijah v odročnih predelih. (13, 22)

V zadnjih dveh letih so se pojavile nove tehnološke metode tudi za spremljanje adherence pri pacientih s psihotičnimi motnjami, zlasti shizofrenijo. »Proteus Digital Health feedback system« je aplikacija, s katero lahko spremljamo redno uživanje zdravila. Pacienti zaužijejo tableto, ki vsebuje majhen užiten marker, ta v stiku z želodčno tekočino oddaja signal, ki se prenaša prek telesnega tkiva v majhen sprejemnik v obliži, ki ga pacient nalepi na površino kože. Sprejemnik nato pošlje signal v aplikacijo na mobilnem telefonu, ki spremlja čas in datum zaužitja zdravila. Spremljanje rednega jemanja terapije omogoča tudi »Xhale SMART«, ki vsebuje opomnik, kdaj mora pacient vzeti tableto, po zaužitju tablete pa lahko s pomočjo naprave (v katero pacient izdihne zrak) zaznamo marker, ki je vgrajen v zdravilo. »AiCure« je aplikacija, ki omogoča prepoznavanje izraza na obrazu, programska oprema in tehnologija pa omogočata zaznavanje premikov v realnem času in posledično spremljanje, ali pacient vzame zdravila, kot je predpisano. Otsuka Pharmaceuticals in Proteus Digital Health sta skupaj začela razvijati novo »digitalno zdravilo«, ki je v postopku odobritve s strani FDA. Gre za atipični antipsihotik z vgrajenim markerjem, ki ga zazna senzor v obliži. Če bo izdelek odobren za uporabo, bo omogočal spremljanje adherence in nekaterih fizioloških parametrov (počitek, aktivnost) s pomočjo obliža s senzorjem, ki posreduje informacije v program, nameščen na pametnem telefonu. (23) Tovrstne aplikacije so seveda tehnološko dovršene in inovativne, se pa postavlja vprašanje dejanske uporabnosti v klinični praksi. Potrebno je namreč aktivno sodelovanje pacientov, ki ga je pri

pacientih, ki so nezaupljivi in nesodelujoči, težko zagotoviti, pri pacientih, ki so sodelujoči in imajo dober uvid, pa takšno spremljanje adherence najbrž ni potrebno.

Nekateri pacienti imajo težave z dostopom do psihiatrične službe, kar lahko predstavlja oviro v obravnavi. Lahko gre za geografsko oddaljenost, območja z oteženim dostopom ali druge razloge, kot v primeru zapornikov ali vojakov na misijah. V teh primerih je lahko uporaba pametnih aplikacij ustrezna, kot začetna intervencija ali dodatek k ustaljeni obliki terapije. Sodelovanje v zdravljenju je pogosto slabo zaradi pacientovega nepoznavanja simptomov duševne motnje in napačnih pričakovanj, kar je pogosto predvsem pri tistih, ki so prvič v psihiatrični obravnavi. S pomočjo pametnih aplikacij lahko pridobijo ustrezne informacije že pred prvim stikom s terapevtom. Uporaba pametnih aplikacij je priporočljiva tudi v primerih, ko imajo pacienti negativna stališča do psihiatrije in zdravljenja, saj je velika verjetnost, da klasične oblike zdravljenja ne bodo poiskali oziroma ne bodo vztrajali v obravnavi. (16)

Mnoge pametne aplikacije vključujejo tako edukativni kot terapevtski del in so namenjene preventivi in kot pomoč v samem procesu zdravljenja. »MoodGYM« je avstralska pametna aplikacija, namenjena preventivi in zdravljenju depresije (razvita s strani Centre for Mental Health Research v okviru Australian National University). Temelji na principih kognitivno-vedenjske in interpersonalne terapije. Program vsebuje informacije o bolezni, prikaz primerov, vprašalnike in vaje, namenjene treningu veščin na področjih reševanja problemov, kognitivnega prestrukturiranja, asertivnosti in izboljšanja samopodobe. »Beating the Blues« je program za zdravljenje depresije, zasnovan v Veliki Britaniji, ki zajema osem petdesetminutnih seans. Namenjen je takojšnji intervenciji pri depresiji, preden pacient dobi termin za obravnavo pri specialistu. Uporabo aplikacije običajno pacientom predlaga izbrani osebni zdravnik. Aplikacija je prosto dostopna in brezplačna za približno 70 % ljudi, ki živijo v Veliki Britaniji, predpogoj za dostop je, da je v program prijavljen pacientov izbrani osebni zdravnik v sklopu svoje prakse. (24)

Pametne aplikacije so primerne za uporabo tudi po zaključenem zdravljenju, kot pomoč pri vzdrževanju remisije. Mobilne aplikacije predstavljajo sredstvo, ki pacientom omogoča stalen dostop do intervencij, ki so jih začeli s terapevtom. Pacienti z anksioznimi motnjami, zlasti fobijami, lahko to koristno uporabijo

ob soočanju z novimi situacijami, ki jim vzbujajo anksioznost. Ob tem lahko sistematično vstopajo v take situacije z uporabo pristopov, ki so se jih naučili s terapijo. Zaključek terapije lahko predstavlja stres in negotovost, mobilne aplikacije pa ponujajo edinstveno možnost, da pacient zaključi terapijo postopoma, ko se je zdravljenje v klasičnem smislu že zaključilo, prav tako lahko aplikacije omogočijo pomoč takoj, ko se pojavi določena stresna situacija, ki bi lahko poslabšala psihično stanje. (16)

Spletne strani, namenjene psihoedukaciji in pridobivanju informacij o duševnih motnjah

V Sloveniji obstaja več različnih spletnih strani, kjer lahko uporabniki najdejo informacije s področja duševnih motenj. Spletna stran »e-zdravje« zajema tudi nekatera področja duševnega zdravja, predstavljeni so anksioznost, depresija, demenca, psihoza in nespečnost. (25) Aktualna dogajanja in informacije o duševnih motnjah so dostopne tudi na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje. Tu lahko uporabniki najdejo tudi nekatere publikacije na temo duševnih motenj. (26) Informacije s področja duševnega zdravja lahko pacienti dobijo tudi na spletni strani društva DAM (Društvo za pomoč osebam z depresijo in anksioznimi motnjami), kjer so objavljeni tudi nekateri članki s področja depresije in anksioznosti, seznam ambulantnih psihiatrov in psihologov, obstaja tudi forum, kjer lahko uporabniki izmenjajo informacije. (27) Podroben opis duševnih motenj lahko pacienti najdejo na spletni strani »Psihatrija – informacije za vsakogar«, ki jo ureja specialist psihiatrije, tu so navedene tudi podrobne informacije o zdravljenju in drugih oblikah zdravljenja. (28) Nekatero uporabno informacijo o duševnih motnjah in zdravljenju lahko najdemo tudi na spletnih straneh psihiatričnih bolnišnic. (29) Pacientom z demenco in njihovim svojcem je na voljo spletna stran društva Spominčica, z natančnimi informacijami o bolezni in možnih oblikah pomoči, tako za paciente kot svojce oziroma skrbnike. (30) Področje uporabe in odvisnosti od prepovedanih drog zajema spletna stran DrogArt, kjer najdejo uporabniki natančne opise različnih vrst psihoaktivnih substanc, njihovih učinkov in nevarnosti, prav tako so objavljeni podatki glede pojava novih substanc na tržišču, dostopno pa je tudi internetno svetovanje in forum, namenjen izmenjavi informacij med uporabniki. (31) Nevladne organizacije s področja duševnega zdravja prav tako ponujajo nekatere e-storitve. Društvo Altra v okviru svoje spletne strani ponuja e-svetovalnico,

društvo Šent pa blog, kjer lahko uporabniki najdejo novice, mnenja in informacije, povezane z duševnim zdravjem. (32, 33)

Prednosti in pomanjkljivosti »mobilnega zdravja«

Prednosti uporabe »mobilnega zdravja« so enostavna in hitra, 24-urna dostopnost do pomoči, potreba po aktivnem sodelovanju pacienta ter posledično višja motivacija, fleksibilnost obravnave in večja aderenza v zdravljenju. (8) Uporaba pametnih aplikacij lahko predstavlja učinkovit in stroškovno ugoden način spremljanja pacientov z nekaterimi duševnimi motnjami, prispeva k zmanjšanju čakalnih dob za obravnavo in poveča dostopnost ter enakost obravnave pacientov z duševnimi motnjami v svetovnem merilu. (7) Prav tako je omogočeno kontinuirano spremljanje visoko rizičnih pacientov in pravočasno ukrepanje v primeru poslabšanja. Pametne aplikacije predstavljajo uporaben pripomoček tudi za paciente, ki se soočajo s stigmo, diskriminacijo in socialno izolacijo. Vendarle pa je potrebna ustrezna klinična presoja, za katere paciente je uporaba pametnih aplikacij v okviru obravnave smiselna in varna. (6, 13)

Morebitno slabost uporabe pametnih aplikacij lahko predstavljajo tehnične težave (nedostopnost ali slaba dostopnost omrežja, prazna baterija), vprašanje varnosti in zasebnosti ter morebitno neustrezno ukrepanje v primeru pojava akutnega poslabšanja ali samomorilnosti. (8) Slabost predstavlja tudi pomanjkljiva regulacija na tem področju, v mnogih primerih gre za komercialne izdelke, večini aplikacij manjkajo znanstveni dokazi za učinkovitost. Tako obstaja možnost, da vsebujejo netočne ali napačne informacije. (8, 13)

Etične in varnostne dileme pri uporabi pametnih aplikacij s področja duševnega zdravja

Pri uporabi informacijske tehnologije na področju duševnega zdravja je potrebno posebno pozornost nameniti zasebnosti in varnosti. (13) Pogosto imamo opravka z zelo občutljivimi osebnimi podatki, kar spremljajo določene etične dileme. (10) Poraja se vprašanje zbiranja podatkov s strani nepooblaščenih oseb (proizvajalci in ponudniki storitev in naprav). (7) Raziskave kažejo, da več kot polovica razpoložljivih aplikacij zbira in pošilja določene podatke nepooblaščenim osebam oziroma podjetjem. Pomembno je, da so uporabniki seznanjeni, katere informacije se zbirajo in kako se uporabljajo. Smiselna bi bila tudi

uporaba informiranega pristanka, ki bi uporabniku pojasnil prednosti in tveganja, povezana z uporabo določene mobilne aplikacije. (13)

Zaključek

Digitalna tehnologija predstavlja velik potencial, kar zadeva uporabo na področju duševnega zdravja, vendar so zaenkrat podatki glede varnosti in predvsem učinkovitosti tovrstnih aplikacij omejeni. Razvoj pametnih aplikacij za duševno zdravje je v prvi vrsti temeljil na komercialnih in ekonomskih interesih in ne na znanstvenih motivih, kar lahko predstavlja problem za uporabnike. Strokovnjaki s področja duševnega zdravja so tisti, ki lahko pacientom ustrezno

svetujejo in pomagajo pri izbiri ustrezne aplikacije, predpogoj pa je, da so sami dobro seznanjeni z aplikacijami, ki jih ponuja tržišče. Uporaba nove tehnologije ne more nadomestiti terapevtskega odnosa med pacientom in zdravnikom, vendar lahko pripomore k bolj produktivnemu terapevtskemu odnosu in izboljša kakovost obravnave. V Sloveniji imamo na voljo relativno veliko strokovno ustreznih spletnih strani, ki ponujajo informacije o duševnih motnjah. Področje pametnih aplikacij pa zaenkrat še ni prodrlo v klinično prakso, tudi na račun jezikovne ovire. V slovenskem jeziku namreč ni na voljo nobene strokovno ustrezne pametne aplikacije s področja duševnega zdravja, ki bi bila primerna za širšo uporabo.

Literatura:

1. OECD. Sick on the Job? Myths and Realities about Mental Health and Work. Paris: OECD 2012. Dostopno 11.12.2016 na: <https://www.oecd.org/els/emp/49227189.pdf>
2. Gilbody SM, Whitty PM, Grimshaw JM, Thomas RE. Improving the detection and management of depression in primary care. *Qual Saf Health Care* 2003; 12 (2): 149–55.
3. Kessler RC, Demler O, Frank RG et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med*. 2005; 352 (24): 2515–23.
4. Alonso J, Codony M, Kovess V et al. Population level of unmet need for mental healthcare in Europe. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 299–306.
5. World Health Organization. Atlas: Mental Health Resources in the World. Geneva: WHO; 2001.
6. Moock J. Support from the Internet for Individuals with Mental Disorders: Advantages and Disadvantages of e-Mental Health Service Delivery. *Front Public Health* 2014; 2: 65.
7. Olf M. Mobile mental health: a challenging research agenda. *Eur J Psychotraumatol*. 2015; 6: 27882.
8. Donker T, Petrie K, Proudfoot J et al. Smartphones for Smarter Delivery of Mental Health Programs: A Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2013; 15(11): e247
9. Ennis L, Rose D, Denis M et. al. Can't surf, won't surf: The digital divide in mental health. *J Ment Health* 2012; 21(4): 395–403.
10. Hollis C, Morriss R, Martin J et al. Technological innovations in mental healthcare: harnessing the digital revolution. *Br J Psychiatry* 2015; 206(4): 263–65.
11. Mobi Health News. Report: 13K iPhone consumer health apps in 2012. Dostopno 11.12.2016 na: <http://www.mobihealthnews.com/13368/report-13k-iphone-consumer-health-apps-in-2012>
12. M-Health. Dostopno 11.12.2016 na: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/mhealth>
13. Luxton DD, McCann RA, Bush NE. et al. mHealth for Mental Health: Integrating Smartphone Technology in Behavioral Healthcare. *Prof Psychol Res Pr*. 2011; 42(6): 505–12.
14. Fiordelli, M, Diviani, N, Schulz PJ. Mapping mHealth Research: A Decade of Evolution. *J Med Internet Res*. 2013; 15(5): e95
15. FDA Federal Drug Administration. Mobile Medical Applications – Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff 2013. Dostopno 11.12.2016 na: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/./UCM263366.pdf>
16. Price M, Yuen EK, Goetter EM et al. M Health: A Mechanism to Deliver More Accessible, More Effective Mental Health Care. *Clin Psychol Psychother*. 2014; 21(5): 427–36.
17. Gaggioli A, Riva G. From Mobile Mental Health to Mobile Wellbeing: Opportunities and Challenges. *Stud Health Technol Inform*. 2013; 184: 141–7.
18. Gaggioli A, Pioggia G, Tartarisco G. et al. A mobile data collection platform for mental health research. *Pers Ubiquit Comput*. 2013; 17(2): 241–51.
19. Powell J, Hamborg T, Stallard N et.al. Effectiveness of a web-based cognitive-behavioral tool to improve mental well-being in the general population: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2013; 15(1): e2.
20. Ly KH, Janni E, Wrede R et al. Experiences of a guided smartphone-based behavioral activation therapy for depression: A qualitative study. *Internet Interv*. 2015; 2(1): 60–8.
21. Torous J, Powell AC. Current research and trends in the use of smartphone applications for mood disorders. *Internet Interv*. 2015; 2(2): 169–73.
22. Yellowlees P, Burke MM, Marks SL et al. Emergency telepsychiatry. *J. Telemed Telecare* 2008; 14: 277–81.
23. Kalali A. Technology offers tools for ensuring adherence to medical therapy. *Curr Psychiatr*. 2016; 15(4): 24–26.
24. Barak A, Grohol JM. Current and Future Trends in Internet-Supported Mental Health Interventions. *J Technol Hum Serv*. 2011;29:155–96.
25. eZdravje: Pot do zdravega življenja! Dostopno 11.12.2016 na: <http://www.ezdravje.com/dusevno-zdravje/>

26. NIJZ Nacionalni inštitut za javno zdravje. Informatika v zdravstvu. Dostopno 11.12.2016 na:
<http://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/moj-zivljenjski-slog/dusevno-zdravje>
 27. Društvo DAM. Dostopno 11.12.2016 na: http://www.nebojse.si/portal/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=50&Itemid=86
 28. Psihijatrija. Informacije za vsakogar. Dostopno 11.12.2016 na:
http://psihiater-leser.com/dusevne_motnje/depresija_obsirno/
 29. PB Idrija. Dostopno 11.12.2016 na:
<http://www.pb-idrija.si/zdravljenje-in-pomoc/katere-bolezni-zdravimo/depresija>
 30. Spominčica - Alzheimer Slovenija. Dostopno 11.12.2016 na: http://www.spomincica.si/?page_id=166
 31. DrogArt. Dostopno 11.12.2016 na: <http://www.drogart.org/>
 32. Društvo Altra - odbor za novosti v duševnem zdravju. Dostopno 11.12.2016 na:
<http://www.altra.si/e-svetovalnica>
 33. ŠENT Slovensko združenje za duševno zdravje. Dostopno 11.12.2016 na: <http://www.sent.si/blog/>
-

Težki problemi, 3. del: Kako ustvariti filozofskega zombija?

Špela Breclj

Korespondenca:

Špela Breclj, dr. med.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

breclj.spela@gmail.com

Kaj, za vraga, je filozofski zombi?

Filozofski zombi je otrok miselnega eksperimenta, ki – če zamisljivost¹ pomeni tudi metafizično možnost² – dokazuje, da fizikalizem ne more zadovoljivo razložiti fenomenalne zavesti. Filozofski zombi je namreč bitje, ki je do zadnje molekule enako svojemu človeškemu dvojniku, le da mu manjka zavestno doživljanje v smislu Nigelovega »kako je biti«. (1) Tak zombi je nadgradnja Descartesovega avtomatona, ki nas – v nasprotju s slednjim, ki je preneumen – v vsem uspe prepričati, da je človek: ne le, da ima organe, ki delujejo tako kot naši, tudi jezik uporablja z enako spretnostjo in inteligentno deluje v svetu tako, da se primerno odziva na kompleksne in vnaprej neznane situacije, opravlja poklic, navezuje stike in vzdržuje odnose, čeprav ničesar od tega ne doživlja. Je torej idealni Turingov stroj, ki bi v vsakem trenutku prestal njegov test; je najskrajnejša oblika tistega, kar Fromm pripisuje povprečnemu zahodnjaškemu človeku, ki živi v stanju polbudnosti.

Filozofski zombi je voda na mlin nasprotnikom fizikalizma, vseh sort dualistom, med njimi tudi epifenomenalistom, ki trdijo, da se zavestna stanja ne vključujejo v vzročno-posledično verigo fizikalnega sveta; sicer res obstajajo, a nimajo nobenega učinka in torej, kot pravi Stout, (2) naš svet in svet zombijev navzven ne bi bila v ničemer različna. Če parafraziramo Stouta, tudi zombiji bi gradili stanovanjske soseke, sadili rože, organizirali vojne, gledali nanizanke in se prerekli po internetu.

Ideja je torej ta, da se zombi molekularno, funkcionalno in vedenjsko v ničemer ne razlikuje od svojega človeškega dvojnika, manjkajo mu le kvalije. Nima fenomenalne zavesti, ki bi mu omogočila doživeti vonj sveže opranega perila ali bolečino vnetega slepiča. Če sprejmemo, da je tak molekularno-nevrofiziološki dvojnik brez fenomenalne zavesti mogoč, smo v isti sapi sprejeli, da tovrstna zavest ni identična ne z molekulami, ne z nevrofiziološko napeljavo, ne z vedenjem.

1 Zamisljivost kot lastnost nečesa, da si to lahko zamislimo.

2 Metafizična možnost je pojem znotraj epistemologije in jo po standardnem modelu razlagamo kot podmnožico logične možnosti, vsebuje pa še ožjo podmnožico nomološke možnosti. Logično možno je vse tisto, kar ni logično nemogoče (npr. logično možno je, da je Špela Brecelj nosorog; ni pa logično možno, da je samska ženska poročena); metafizično možno je vse, kar je logično možno in obenem upošteva naravo entitet, o katerih govori (npr. metafizično možno je, da je Špela Brecelj Nezemljanka v preobleki; ni pa metafizično možno, da je nosorog); nomološko možno pa je vse tisto, kar je možno pod dejanskimi naravnimi zakoni tega sveta (nomološko možno je, da je Špela Brecelj specializantka psihiatrije, ni pa nomološko možno, da je Nezemljanka v preobleki).

Zombiji odpirajo vrsto vprašanj, ne le na bojnem polju fizikalizma z dualizmom, temveč tudi glede razmerja med zamisljivostjo in metafizično možnostjo ter glede epistemološkega problema drugih umov. V tem sestavku se ne bomo ukvarjali ne z enim, ne z drugim, ne s tretjim – iz metafizične možnosti sveta zombijev bomo pobegnili v naš svet in v okviru nomoloških možnosti raziskovali, kako postopati, če bi hoteli iz realnega človeka – denimo sitnega soseda – narediti zombija brez fenomenalne zavesti. Postopek se zdi enostaven: 1) lociraj izvor fenomenalne zavesti, 2) blokiraj ga, 3) delaj se, kot da se ni nič zgodilo.

Lociraj izvor fenomenalne zavesti

Sodobni večinski konsenz zahodnjaške misli iskalce izvora fenomenalne zavesti usmerja k izsledkom nevroznanosti. Ta se je v zadnjih desetletjih na področju raziskovanja duševnosti s ponovnim oživljanjem nekaterih starodavnih, pretežno vzhodnjaških, modrosti nekoliko humanizirala in postala privlačnejša, za marsikoga prepričljivejša, celovitejša, predvsem pa lažje berljiva. S tem po mojem mnenju ni izgubila svoje zahodnjaške ostrine, temveč je s poskusom sinteze intuitivnega in racionalnega postala še bolj kredibilna. Suhoparno znanost oživlja tudi dialog s filozofijo in eno takih polj srečevanja nevroznanosti, filozofije in mistike je prav vprašanje fenomenalnih zavestnih stanj, po mnenju mnogih avtorjev osrednje skrivnosti univerzuma.

Iskanja lokacije izvora fenomenalne zavesti se je V. S. Ramachandran, eden od vodilnih raziskovalcev na področju kognitivnih znanosti in delovanja možganov, lotil tako, da si je za izhodišče postavil »tri zakone kvalij«, kot to sam imenuje. (3) To so trije kriteriji, ki jih morajo izpolnjevati možganske strukture, če naj veljajo za verjetne kandidate izvora fenomenalne zavesti in s tem manjkajoči povezovalni člen, ki premosti pojasnjevalno vrzel med možgani in mentalnimi stanji (vrzel, ki je za Ramachandrana v osnovi varljiva jezikovna iluzija oziroma vrzel tistega, kar se izgubi s prevodom iz jezika nevrofiziologije v vsakdanji jezik). (3) Te tri ključne lastnosti kvalij so: *neprekljivost vhodne informacije* (angl. irrevocable input), *odprtost izhodne informacije* (angl. flexible output) in *zadržanost* (vsaj) v kratkoročnem spominu. (3) Močne kvalije, ki jih sproži senzorični dražljaj pri zavestnem človeku, imajo torej enoznačno definirano vhodno informacijo dražljaja, se obdržijo vsaj v kratkoročnem spominu, ki omogoča izbiro glede izhodne informacije, ta pa je zato odprta, nedefinirana. Primer, ki ga navede Ramachandran, je stabilna

vhodna informacija o rumeni barvi (stabilna, nepreklicna v smislu, da o njej ne moremo dvomiti, ko jo enkrat zaznamo), ki ostane na voljo za nadaljnje procesiranje v kratkoročnem spominu, tako da lahko sproži asociacije na odprto vrsto rumenih reči – banano, rumenkasto kožo pri zlatenici, rumeno obarvane zobe. (3) Za Ramachandrana je bistvena ločnica med zombijem in zavestnim bitjem v odprtosti izhodne informacije, ki sledi določeni vhodni informaciji (zombiji za Ramachandrana delujejo po principu vnaprej določenega refleksa, zavestna bitja pa izbirajo svoje reakcije – zombiji zanj torej sploh niso molekularno-nevrofiziološko identični dvojniki). (3)

Opisane tri lastnosti kvalij Ramachandran vzame kot kriterije za lokacijo struktur, ki so odgovorne za tovrstne procese. Kot pravi, v nasprotju z večinskim prepričanjem frontalni režnji velikih možganov nimajo veliko opraviti s fenomenalno zavestjo – če se poškodujejo, se sama zavest in sposobnost tvorjenja kvalij ne spremenita, čeprav se osebnost poškodovanca lahko krepko spremeni. Boljši kandidati se mu zato zdijo temporalna režnja in limbični sistem (posebno amigdala), kjer poteka vmesna stopnja med percepcijo in akcijo. V podporo svoji hipotezi navaja izkušnje iz nevrologije in nevrokirurgije: epileptični napadi v temporalnem režnju povzročajo hude motnje zavesti z možnimi sočasnimi živimi slušnimi in olfaktornimi halucinacijami, medtem ko epileptični napadi v drugih regijah zavesti ne prizadenejo v tolikšni meri in tudi ne vzbujajo tako živahnih fenomenalnih doživljajev. Električna stimulacija temporalnih režnjev, posebno pa amigdale, prav tako povzroča avtentična fenomenalna stanja (od senzoričnih zaznav zvokov in vonjev do bolečine in čustev), ki so po pričevanju bolnikov veliko bolj živa in prepričljiva kot zgolj spomini nanje. (3)

Kot dodaten argument za to, da se prestol zavesti in izvir kvalij nahajata v temporalnem režnju in njemu sosednjih, globljih strukturah, Ramachandran navaja dejstvo, da se v levem temporalnem režnju nahaja tudi pretežni del reprezentacije jezika. Da sadež na svojem krožniku prepoznam kot jabolko, je naloga inferotemporalnega korteksa, amigdala mi pove, da je jabolko dobro zame, Wernickejevo in sorodna področja temporalnega režnja pa me opozorijo na vse pomene, ki jih mentalna podoba jabolka (tudi sama beseda »jabolko«) evocira – jabolko lahko pojem, lahko ga povoham, iz njega lahko naredim jabolčno pito, posadim njegova semena, eno jabolko na dan bo pregnalo zdravnika stran, jabolko je premamilo Evo itd. Ramachandran zaključuje, da imajo vsi

atributi, ki jih pripisujemo zavesti, zavedanju, fenomenalni zavesti, korelat v strukturah temporalnega režnja, saj le poškodba v tem delu možganov sočasno »izklopi« več tovrstnih atributov, medtem ko lezije v drugih možganskih področjih kvečjemu »izklopijo« le posamezne delce sestavljanke. (3)

Ramachandranova hipoteza je sicer prepričljiva, a nikakor ni edina; njegovi kolegi, sodobni znanstveniki (fiziologi, nevrologi, psihologi, psihiatri), k problemu fenomenalne zavesti pristopajo z več različnih smeri, pa tudi njihove končne destinacije so precej različne. Ramachandran se na primer kljub hindujski vzgoji hahlja ob misli, da bi mravljam ali čebelam pripisali zavest, medtem ko psihiater in nevroznanstvenik Tononi (4) v le nekaj let mlajši teoriji integrirane informacije (IIT) zagovarja panpsihizem. Ta vsakemu materialnemu delcu pripisuje količino zavesti, ki je premosorazmerna s količino informacij, ki jih delec integrira.

Tudi med nevroznanstvenimi hipotezami izvora (fenomenalne) zavesti je torej mogoče izbirati, saj so reči še dovolj nedorečene, da se razmišljanja in raziskave kljub enotnemu nevrofiziološkemu temelju razpredajo razmeroma daleč vsaksebi. Ena od najbolj svežih teorij, ki ji bomo zdaj sledili do konca poglavja, ima konceptualne zametke pri Descartesu. (5) Ta velikan sedemnajstega stoletja je gnezdo duše iskal v češariki, po njegovem videnju edini neparni strukturi v možganih. Kot se je še večkrat pozneje izkazalo za koristno, je iz strukture sklepal na funkcijo, bivališče zavesti, ki je nedeljiva, pa iskal v tej drobni žlezi, epifizi, ki je za razliko od večine drugih možganskih struktur ena sama in ne dvojna (leva in desna). Descartesu moramo oprostiti nevednost, da mikroskopsko češarika vendarle kaže podvojenost. Še stoletja pozneje mu sodobni nevroznanstveniki priznavajo smotrnost raziskovalnega postopka; tako kot je Francis Crick s svojim doktorjem Watsonom (6) iz dvojnovijačne strukture deoksiribonukleinske kisline deduciral njeno funkcijo, tako je ta isti genialni Crick v jeseni življenja zagrizel še v iskanje sedeža zavesti. (7) S sodelavcem Christofom Kochom, ki danes uspešno popularizira njune nevroznanstvene napore v filozofskih in laičnih krogih, sta izhajala iz enotnosti zavestnega doživljanja in predpostavljala, da je odgovor na »težek problem« treba iskati v strukturi, ki bi tako enotnost zagotavljala.

Ko trdita, da so kvalije (posamezni fenomenalni doživljaji) enotne, pri tem mislita na nedeljivost doživetja npr. pitja prve jutranje kave. Doživetje vroče skodelice, značilnega vonja, grenko-sladkega okusa,

mlečnorjave barve, zlitja poživiljajočega napitka po požiralniku do želodca, širjenja toplote iz trebuha po vsem telesu in od skodelice navzgor po rokah, ugodje in veselje – vse to doživimo hkrati, zvarjeno v eno samo čutno-čustveno bogato izkušnjo. Ključna lastnost zavestnih doživljavaev je njihova integrirana narava. (8)

Večinski konsenz sodobnih iskalcev nevronskega korelata zavesti (angl. neuronal correlate of consciousness, dalje NCC) je, da je treba NCC fenomenalne zavesti iskati v strukturi, ki prek električnih in kemičnih stikov združuje impulze z vseh različnih območij možganske skorje in talamusa, ki so zadolženi za procesiranje posameznih aspektov (vid, sluh, vonj, tip, spomini, čustva ipd.) naposled integrirane zavestne izkušnje. (8) Išče se tisto nekaj, kar Tononi in Edelman (9) opisujeta kot »dinamično jedro« in kar Baars (10) imenuje »globalno nevronske delovišče«, torej kontinuirano interakcijo med številnimi skupinami piramidnih živčnih celic sprednjih možganov.

Crick in Koch sta kandidata za tako integracijsko vozlišče našla v klavstrumu. Klavstrum je parna struktura, prisotna pri vseh do danes raziskanih sesalskih možganih, ki se skriva med zunanjo površino putamna (del bazalnih ganglijev) in insulo skorje velikih možganov. Klavstrum je tanka, največ nekaj milimetrov debela plast sive možganovine nepravilne oblike (pri vsaki sesalski vrsti je nekoliko drugače oblikovana in povezana z drugimi deli možganov), ki je ime dobila prav zaradi svoje skritosti, zaprtosti med druge, večje in manj skrivnostne strukture (clavstrum – klavstrum – klošter, klavstrofobija).

Posebno zanimiva pri klavstrumu je njegova mikrostruktura, se pravi organizacija in anatomija njegovih nevronov, ki kaže na to, da:

- A. lahko z možgansko skorjo »komunicira« dvo-smerno, se pravi od nje dobiva signale in jih pošilja nazaj, in to iz obeh polovic možganov, čeprav je desni klavstrum obilneje povezan z desno hemisfero, levi pa z levo;
- B. ima veliko interneuronov oz. povezovalnih nevronov, ki s svojimi aksoni ostajajo znotraj klavstruma in »komunicirajo« med seboj, in sicer prek presledkovnih stikov, ki omogočajo instantno električno sinhronizacijo; to pa nadalje pomeni, da lahko celotna populacija nevronov naenkrat »izstrelje« svoj akcijski potencial nazaj v korteks in na ta način časovno sinhronizira tudi razne dele korteksa;
- C. ima presenetljivo homogeno zgradbo, brez hierarhije (v nasprotju z drugimi strukturami v možganih, ki imajo različne tipe nevronov razporejene v ločene sloje), brez funkcionalne segregacije;

D. je večina njegovih povezav z možgansko skorjo, hipokampusom, amigdalo, kavdatnim jedrom in še drugimi strukturami dvosmerna, da se poveže z raznih področij (npr. centrov za vid, voh, tip) združujejo v skupine interakcij, ki so med seboj intenzivno povezujejo, nekoliko manj intenzivne pa so povezave med samimi skupinami. (8)

Iz vsega tega je mogoče postaviti delovno hipotezo – Crick in Koch sta iz strukture sklepala na funkcijo – da je klavstrum odgovoren za časovno sinhronizirano integracijo informacij različnih modalitet. Nesinhronizirano proženje nevronov sicer lahko proizvaja raznovrstno obnašanje, a šele do milisekunde natančno sinhronizirano proženje nevronov je po njuni hipotezi ključno za zavestni doživljaj. (11) Kaj to pomeni? V skladu z njuno hipotezo sta naš levi in desni klavstrum odgovorna za to, da se proženja nevronov, ki jih v vidnem korteksu sproži svetloba, odbita od skodelice kave, v somatosenzornem korteksu kinetična energija vroče tekočine itd. časovno-prostorsko sinhronizirajo, integrirajo, povežejo v šopek enovite fenomenalne izkušnje pitja kave. Ni namreč dovolj, da se vidna zaznava in dotik zgodita v objektivno istem času in prostoru – da dojamemo to izkušnjo kot resnično enovito, ne pa kot kolaž slike, vonja, okusa in otipa, morajo to naši možgani šele povezati v enoten, čeprav zelo kompleksen in diferenciran doživljaj, nekakšen nevronske dogodek. (8)

Na žalost je v znanosti treba biti bolj neizprosen do svojih zaključkov, kot bi si včasih želeli. Ker je klavstrum tako tanek, nepravilno oblikovan in obilno prekrvljen z vseh strani, je njegovo dejansko funkcijo izjemno težko določiti tako s poskusi kirurške kot farmakološke inaktivacije kot s slikovnimi metodami funkcionalne magnetne resonance (fMRI) in pozitronske emisijske tomografije (PET). V naravi je poškodba klavstruma, ki bi bila zanj selektivna in obojestranska, zelo malo verjetna, zato tak primer, pri katerem bi lahko klinično opazovali posledice »pozombljenja«, še ni bil opisan.

Na srečo je februarja 2014 nevrokirurg Koubeissi s sodelavci (12) opisal izjemno zanimiv primer, prvi svoje vrste v strokovni literaturi. Njegova pacientka, 54-letna gospa, je trpela za hudo epilepsijo, katere izvora ni bilo mogoče najti drugače kot z mapiranjem z električno stimulacijo možganov. Poseg je potekal tako, da je bila pacientka med operacijo pri zavesti, glasno je brala neko besedilo, po dogovoru pa vsakokrat, ko so jo pozvali, tudi premaknila roko. Na ta način so preverjali, kakšen vpliv na njeno

funkcioniranje ima stimulacija posameznih delov možganov. Iskali so namreč tisto žarišče obolelega možganskega tkiva, ki ob stimulaciji proizvede prekomerne impulze in povzroči epileptični napad. Med iskanjem tega epileptogenega žarišča so eno od elektrod postavili tudi v področje klavstruma. Kljub desetletjem tovrstnega električnega mapiranja po vsem svetu stimulacija nobene druge točke ni izzvala take reakcije, kot se je zgodila v tem primeru pri stimulaciji klavstruma.

Blokiraj ga

V desetih od desetih poskusov stimulacije z elektrodo, potisnjeno med levi klavstrum in anterodorzalno insulo (elektroda A14), je gospa pri budnem stanju izgubila zavedanje tako zunanjega kot notranjega dogajanja. V trenutku, ko so aktivirali elektrodo A14, je gospa izgubila zavedanje, prenehala brati, postala neodzivna na vidne ali slušne ukaze, z zmedenim izrazom na obrazu je strmela v prazno, njeno spontano dihanje se je nekoliko upočasnilo. V trenutku, ko so stimulacijo prenehali, se je gospa ovedla, za čas izgube zavesti pa je bila povsem amnestična. Ob nadaljnjih poskusih so izločili možnost, da je nenavadna neodzivnost posledica epileptičnega napada (ta bi trajal dlje od trajanja stimulacije, pokazal pa bi se tudi na elektroencefalogramu), motorične zavore ali afazije. Če so namreč še pred stimulacijo pacientki naročili, naj izvaja gibe z jezikom ali roko, jih je pojemajoče izvajala še 4 sekunde med stimulacijo (ki je trajala do 10 sekund). Tudi besede je pacientka lahko izgovarjala, če je navodila dobila pred stimulacijo. Besede je izgovarjala nekoliko nerazločno in po 2 sekundah stimulacije utihnila. Poskus so ponovili naslednjega dne na istem mestu in konsistentno ugotovili, da stimulacija v tej točki ponovljivo, reverzibilno in v trenutku prekine zavedanje v budnem stanju (angl. conscious awareness during wakefulness). Elektrode izven klavstruma, ki so bile le 2,7 mm stran od A14, niso imele tega učinka. (12)

Rezultati teh poskusov kažejo, da je izguba zavedanja notranjih in zunanjih dražljajev, ki je časovno povsem sočasna s stimulacijo in reverzibilna v trenutku prenehanja stimulacije, neposredna posledica stimulacije v regiji klavstruma. To je prvi opisan primer izgube zavedanja, povzročen s stimulacijo ene same, točno določene točke v možganih. Raziskovalci tako zaključujejo, da opisan primer govori v prid teoriji, da je klavstrum kot posrednik in usklajevalec različnih kortikalnih regij dober kandidat za NCC. (12)

Delaj se, kot da se nič ni zgodilo

Če bi iz sitnega soseda želeli narediti filozofskega zombija, bi se morali po posegu obnašati, kot da se ni nič zgodilo, kajti tudi od soseda zombija bi pričakovali, da se bo tako obnašal. Torej, da med njegovim prejšnjim in novim stanjem ne bo opazljive razlike. Filozofski zombi je navsezadnje funkcionalno neločljiv od človeka s fenomenalno zavestjo. Zgoraj opisan primer 54-letne gospe z epilepsijo (epileptogeno žarišče so naposled našli v amigdali in jo vsaj začasno pozdravili) pa priča o tem, da poseg, ki v budnem stanju izključi zavedanje, iz človeka ne naredi polno funkcionalnega filozofskega zombija, temveč zombija, ki je strašljivo podoben tistim hollywoodskim spakam s praznim pogledom in dizatrijo. A ne le rezultat, tudi sama metoda (stimulacija možganskega tkiva) poskusa ukinitve kvalitativne, tj. fenomenalne zavesti je takšna, da vnaprej onemogoči stvaritev molekularnega dvojnika (izključitev zavedanja namreč dosežemo ravno prek spreminjanja molekularnega stanja).

Koubeissiev primer odpira mnogo vprašanj, prvo pa je, ali sprejmemo, da je pri gospe res šlo za izključitev tistega, o čemer govorimo, ko imamo v mislih fenomenalno zavest, tj. kvalije. Če stopimo v medicinske čevlje, bi rekli, zagotovo. Pod krovnim pojmom zavesti se namreč v kliniki skriva več fenomenov in ni vsakršna odsotnost zavesti tisto, kar bi radi dosegli, ko skušamo ustvariti zombija. Zombi namreč ni človek v komi ali v vegetativnem stanju ali v stanju sindroma zaklenjene zavesti. Zombi, na katerega ciljamo, spontano diha, deluje mu avtonomno živčevje in možganski centri za ohranjanje homeostaze, je buden, sposoben sensorike (ne pa tudi zavestne percepcije) in motorike. To, kar so pri gospe opisali, se zdi s kliničnega stališča najbolj destilirana, najbolj specifična izključitev kvalitativne vrste zavesti (angl. awareness) ob ohranitvi tiste druge, kvantitativne vrste zavesti (angl. wakefulness), ki se stopnjuje od kome, stuporja, spanca, zaspanosti do budnosti. Ko spimo in v sanjah doživljamo vse vrste reči, smo v stanju zavedanja brez budnosti; kar se zgodi ob stimulaciji klavstruma, pa je očitno ravno obratno. Gospa v času »odsotnosti« ni dajala nobenih znakov, da dojema, kaj se okrog nje dogaja, in to ne zato, ker ji ne bi delovale mišice in ne bi zmogla ničesar reči. Potem ko se je ovedla, tudi ni imela nobenega spomina na to, kar se je pravkar zgodilo. Lahko sicer ugovarjamo, da je pač prišlo do motnje v spominu, – a če se je to dejansko zgodilo, da med stimulacijo

klavstruma ni imela nobenega fenomenalnega doživljanja, potem moramo pričakovati, da tudi nobena spomina nanj nima. Tudi Chalmers vidi v psihološkem izrazu »zavedanje« tisto, kar gre z roko v roki s filozofskim izrazom »fenomenalna zavest«. (13)

Če torej predpostavimo, da ob stimulaciji klavstruma dejansko selektivno izklopimo fenomenalno zavest, medtem ko preostali del telesa, vključno s korteksom, limbičnim sistemom in nižjimi možganskimi strukturami, ostane nedotaknjen, potem lahko predpostavimo naslednje: i) neovirano delovanje obeh (?) klavstrumov je nujni pogoj za fenomenalno zavest; ii) fenomenalna zavest je nujni pogoj za procesiranje množice dražljajev in oblikovanje odgovora nanje; iii) fenomenalna zavest torej ima neko funkcijo, in to celo ključno funkcijo pri tem, da se človek obnaša kot človek in iv) filozofski zombi ne le ni zamišljiv (kot pravi Dennett (14)), temveč tudi ni mogoč, saj izklop fenomenalne zavesti zahteva poseg v molekularno-nevrološko sestavo, povzroči pa precejšnjo motnjo v funkcioniranju človeka.

A medicinski čevlji so povsem drugačni od filozofskih. Takoj ko prve zamenjamo za druge, se

vsuje kup ugovorov v slogu nejevernega Tomaža. S tem poskusom ni bila niti približno vzpostavljena nobena identiteta med tanko plastjo sive substance nekje v sredini glave in fenomenalno zavestjo. 54-letna gospa z epilepsijo ni postala filozofski zombi, ampak nekaj drugega, zato iz prvega ne moremo sklepati na drugo. Če bi kdaj med stimulacijo (recimo kake druge točke v možganih) postala filozofski zombi, tega ne bi vedeli ne kirurgi ne ona sama. Sploh pa že sama stimulacija pomeni, da posegamo v molekularno strukturo in tako a priori vzpostavljamo pogoje, v kateri filozofski zombi nikakor ne more nastati, če naj bo svojemu človeškemu dvojniku enak do zadnjega atoma.

Vse kaže, da oreh, s katerim smo se igrali v treh prispevkih o težkih problemih, ostaja nedotaknjen; želim pa si, da bi po vsem povedanem bralec bolje razumel njegovo trdost, bolje poznal gube na njegovi površini in – tako kot Camusev Sizif, ki zaljubljeno opazuje svojo skalo – užival v vijugah njegove lupine.

Literatura:

1. Nigel, T. (1974). »What Is It Like to Be a Bat?«. *The Philosophical Review*, 83/4. Dostopno na: <http://www.jstor.org/discover/10.2307/2183914?uid=3739008&uid=2&uid=4&sid=21106153270791> (dostop 15. 8. 2016).
2. Stout, G. F. (1931). *Mind and Matter*. Cambridge: Cambridge University Press. Dostopno na: http://books.google.si/books?id=qzVSYoeOn10C&printsec=frontcover&hl=sl&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false (dostop 15. 8. 2016).
3. Ramachandran, V. S., Blakeslee, S. (1999). *Phantoms in the Brain. Probing the Mysteries of the Human Mind*. New York: Quill Corporation.
4. Tononi, G. (2012). »Integrated information theory of consciousness: an updated account«. *Archives Italiennes de Biologie*, 150, str. 290–326.
5. Descartes, R. (1649). *Passions of The Soul*. Dostopno na: <http://www.earlymoderntexts.com/pdfs/descartes1649.pdf> (dostop 15. 8. 2016).
6. Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953). »Molecular Structure of Nucleic Acids«. *Nature* 17, str. 737-738. Dostopno na: <http://www.nature.com/scitable/content/Molecular-Structure-of-Nucleic-Acids-16331> (dostop 15. 8. 2016).
7. Crick, F. H. C. (1994). *The Astonishing Hypothesis. The Scientific Search for the Soul*. London: Simon & Schuster.
8. Crick, F. C., Koch, C. (2005). »What is the function of the claustrum?«. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 360, str. 1271–1279.
9. Edelman, G. M., Tononi, G. (2000). *Consciousness: How Matter Becomes Imagination*. London: Allen Lane Penguin Press.
10. Baars, B. J. (1990). *A Cognitive Theory of Consciousness*. Cambridge: Cambridge University Press.
11. Koch, C., Crick, F. (2001). »On the Zombie Within«. *Nature*, 411, str. 893.
12. Koubeissi, M. Z., Bartolomei, F., Beltagy, A., Picard, F. (2014). »Electrical Stimulation of a Small Brain Area Reversibly Disrupts Consciousness«. *Epilepsy & Behaviour*, 37, str. 32–35.
13. Chalmers, D. J. (1996). *The Conscious Mind: In Search of a Fundamental Theory*. New York and Oxford: Oxford University Press.
14. Dennett, D. C. (1995). »The Unimagined Preposterousness of Zombies«. *Journal of Consciousness Studies*, 2/4, str. 322–326.

Elektronsko zdravstvo - premislek ob pridnosti in podrejanju avtoritetam in »avtoritetam«

Breda Jelen Sobočan

Korespondenca:

Breda Jelen Sobočan, dr. med., specialistka psihiatrije
Specialistična psihiatrična ordinacija, Zihherlova 38, Ljubljana
breda.sobocan@gmail.com

Človeku, sicer relativno nebogljeni živalski vrsti, so kortikalne strukture možganov omogočile, da se je dokopal do statusa najmogočnejše živali na planetu. Naši možgani so narejeni za hitro procesiranje številnih podatkov, za primerjanje in oceno, izbiro in izvedbo odločitve za akcijo, ki je najprimernejša ta hip. V bistvu, seveda, služijo možgani preživetju osebkov. Akcija je lahko ponovitev že ustaljene poti reagiranja ali iznajdba popolne novosti. Ta izbira med starim in poznanim ter novim in morebiti inovativnim je velika reč. Ljudje pa smo obenem sesalci – visoko socialna bitja. Pogosto smo premalo začudeni nad sposobnostjo inovativnosti, ki jo zmora naša vrsta. In prepogosto se povsem prepustimo udobju rutinskega ali ležernosti prepuščanja odgovornosti za akcijo drugim. To je iz vidika osebne energetske ekonomike posameznikovih možganov kratkoročno zelo razumljivo. Možgani, ki procesirajo po novih, neutrjenih poteh, so izjemen potrošnik energije in hranjenje energije je ena od evlucijskih priorit. Zato se združujemo v jate, črede, plemena ... Biti v zavetju je udobno ... Socialne strukture so služile preživetju posameznika.

Pogosto pa spregledamo, da kognitivne mreže (posameznika in družbe) niso (samo) razumske in nevtralne. V ozadju mišljenja se skriva motivacijska avtoriteta – »bog«, nezavedna (ali kdaj tudi zavestna) motivacija. Ta je vedno krmiljena iz bolj skritih izstrelišč. Damasio o tem piše zanimive knjige. Motivacija za to, kaj od mnogih možnosti bo prišlo v fokus zanimanja, obdelave in akcije, je v bistvu emocionalno obeležena tema, ki izhaja iz »srečanja« posameznika in zunanjega sveta. Globoko v sebi je motivacija vedno nekje na območju zveznega razpona med egoizmom in altruizmom.

Nevarne živali imajo v svojem »socialnem« kodu vpisan zadržek. Ko drugega – predstavnika lastne vrste – premagajo, v njih deluje zadržek in ga ne uničijo, ne ubijejo. Vrste, ki niso »nevarne«, tega zadržka nimajo. V medsebojnih spopadih za ozemlje, hrano, vodo, paritev ... se borijo do smrti. Močnejši brez zadržka uniči šibkejšega. Ogroženost in maščevalnost jim je v krvi. Ljudje evlucijsko nismo bili »načrtovani« kot »nevarna« žival. Nimamo zadržka uničiti – vedno znova – vsakega, ki nam pride »na pot«. Evlucijsko smo gola in bosa žival brez atributov premoči. Šele orodja, ki smo jih izumili, so nas naredila najbolj nevarne plenilce na planetu, naš socialni kod pa nima vpisanega zadržka ...

Neverjeten razvoj računalništva, zmogljivi aparati, ki so sposobni hrambe nepojmljive količine podatkov,

in sestavljanje algoritmov po modelu nevronske mreže, si zaslužijo neverjetno spoštovanje. Sami računalničarji so vzhičeni. In marsikateri od njih izraža bojzani, ki smo jim bili do sedaj priča le v znanstveni fantastiki. Umetna inteligenca, ki preraste svoje programerje. Frankenstein brez zadržka, ki ga je naredil stvarnik brez zadržka. Pomanjkanje zadržka na potenco ...

Včasih se zdi, da holokavst po 80 letih pozabljamo – kot ljudje radi pozabljamo, ker tudi spominjanje terja napor. Včasih pa se zdi, da se beseda holokavst prehitro uporabi, se banalizira in se s tem zmanjšuje resnična tragika tega dela človekove zgodovine. Vendar je holokavst, kot modus vivendi sredi Evrope v 30. in 40. letih prejšnjega stoletja, nujno imeti nenehno v mislih, da razumemo kontekst človeškega, evropskega, nedavnega ... Ljudje, Evropa in sodoben čas nismo ničesar spremenili na nivoju motivacij niti na nivoju spopadanja za teritorij, moč in privilegije. Sodoben čas skozi retoriko spreminja samo naličje. Prijazne besede in nove parole so samo emblemi. Ali smo Slovenci zares enakovredni in enakopravni znotraj Evrope? Ali pa smo pridni in poligon za preizkušanje novih teorij – ekonomskih, družbenih, socialnih ...

Kaj ima to z naslovom elektronskega zdravstva? Vse! Podatki so v sodobnem času najbolj dragocena »surovina«. Rudarjenje v velikanskih količinah zbranih podatkov je ob sodobnih računalniških orodjih relativno enostavno. Stroji skoraj v hipu opravijo izredne mentalne operacije zbiranja, primerjanja, vzorčenja, povezovanja ... celo sklepanja in predvidevanja na podlagi starih »izkušenj«, ki jih stroj nikoli ne pozabi. Stroj pa nima motivacije, zato deluje tako »varen«. Seveda je neumno misliti, da za »tipkami« ni neviden »nekdo«, ki pa ima ali bo imel motivacijo. Kdo so ljudje, ki so skriti za vsemi poimenovanji služb, komisij ...

Kaj je torej motivacija zbiranja podatkov v zdravstvu?

Seveda, brez podatkov, zbirke velikih vzorcev, medicina ne bi niti nastala kot znanost niti obstala. Medicina od nekdanj zbirala podatke! To nas je najbrž zavedlo, da sploh nismo bili pozorni na to, kdaj, kako in h komu so začele bežati množice podatkov iz naših računalnikov. Osebni, demografski podatki, diagnoze, izvidi, zdravila ... so iz naših računalnikov dostopni službam, ki nimajo osebnih imen, so emblemi, nalepke za (najbrž) žive ljudi.

Nekje pod gladino tehnologije in poenostavljanja delovanja je rasla ledena gora zbiranja podatkov o vseh nas. Sedaj smo trčili šele v majhen vrh, ki štrli

iz gladine in se pokaže, da ničesar ne moremo spre-
meniti, ker smo že vklenjeni. Za njim rastejo ledene
gore podatkov in namenov... Namigi na nanašalnost
so samo slab manever, ki želi, da zapremo oči in ne
gledamo, kaj se dogaja! Ponosna sem na to, da se
kot strokovnjaki nismo vdali, da smo se povezali s
kolegi kliničnimi psihologi in smo skupaj stopili s
kolegi, ki se ukvarjajo z otroki in mladostniki. Želimo
biti ledolomilec? Velikanski čevlji! Če ne bomo dobili
podpore, bomo samo glas, ki se je artikuliral. Že to
je mnogo več kot tišina in pasivnost!

Ko se na Ministrstvu za zdravje o tem poskušamo
pogovarjati o nevarnosti preveč izobešenih podat-
kov o naših bolnikih, sogovornice skočijo v zrak, ker
mi bi pa morali zaupati vsem tem »deležnikom«. Ki
pa mimogrede ne zaupajo nam zdravnikom in psi-
hologom, da zares delamo dovolj in pravično. In da
se v naših ambulantah ne skriva še enormna količina
rezervnega časa in zmožnosti, da skrajšamo čakalne
dobe. Kdor se bo upiral elektronskemu naročanju,
ne bo deležen »enkratne« nagrade za skrajševanje
čakalnih vrst. Se čudijo, zakaj nismo navdušeni nad
njihovo »velikodušno« metodo korenčka. In seveda
tako pokažejo velikansko butaro palic, s katerimi nas
čakajo. Zbiranje podatkov je zanimivo za ministrstvo
– politični organ, ki je »predalo« – spet samo emblem
– nadzor NIJZ-ju, zaradi nadzora izvajalcev. Popolna
neusklajenost z ZZZS je potem še dodatna nevšeč-
nost, ki se izrazi v posamezni ambulanti. Dopadljivi
zakoni o bolnikovih pravicah, ki so nam kot bolni-
kom zelo všeč, pa postanejo v ambulanti strangula-
cija prve vrste. Stalno smo v nekem prekršku.

Povedale so gospe, da je zanimanje za psihiatrične
podatke še posebej zanimivo za vse naše medicinske
kolege. Razumljivo, obenem pa skriva ta vidik
tudi kar nekaj pasti za naše bolnike. Večina njih je
ranljiva skupina, ki se težko postavi zase, zato smo
psihiatri in klinični psihologi njihovi varuhi. Zdrav-
nica družinske medicine mi je pripovedovala o napor-
nem dežurstvu. Kako pomembno je bilo, da so sedaj
podatki na bolnikovi kartici. Nepoznan človek pride
in ti vidiš, da jemlje npr. Cymbalto, Lyrico in nizke
doze Kventiaxa – mirno veš, da je »psihiatrični« in se
ne ukvarjaš tako zelo s pritožbami o bolečini, s kate-
rimi je prišel v dežurno službo. Nič nisem ugovarjala.
Defenzivna medicina je za osebne zdravnike samo-
zaščitna! Kako naj sicer preživijo ob izjemno slabih
pogojih dela, ki so si jih v dveh desetletjih sami
povzročili ...

Na ministrstvu seveda nočejo slišati, da je ta skrajno
ranljiva, na »par vagonov« spakirana rudarska

nacionalna zbirka podatkov, zanimiva še morebiti za
koga, ki ima drugačne potrebe. Mala stvar je iz zbra-
nega, prečiščenega gradiva dobiti patologije, ki obvla-
dujejo neko skupnost, ki ima organiziran (javni???)
zdravstveni sistem. To postanejo jasli brez dna za eko-
nomske tokove. Kaj je boljši vir farmacevtskim korp-
oracijam? Ko veš za ranljive točke in povečane potrebe
po določenih zdravilih, opremi ... dobiš nadzor nad
ponudbo, ceno ... Dovolj tega sedaj vidimo že pri bolj
poceni zdravilih – koga zanima bolnik, dajte no,
parole ... Ideja, da je Evropa prerasla otroške bolezn
nacionalnih, sovražnih, kolonizatorskih, imperialistič-
nih, fašističnih, jeder, je iluzija.

Ko na Ministrstvu govorimo o stigmi, gospe skačejo
do stropa in trdijo, da mi povzročamo stigmo, ko
poskušamo zadrževati vse mogoče podatke o bolni-
kih. Po naših – ambulantnih – izkušnjah se stigma
povečuje. Bolj ko je družba navznoter tekmovalna in
istočasno navzven podredljiva, več je zlorab diagnoz,
ki so v našem strokovnem (predvsem ambulantnem)
področju pogosto bolj nalepke kot dejstva ... Ambu-
lantna psihiatrija je pogosto odlagališče, pribežališče,
zlom ... Kdaj pa kdaj seveda tudi zlorabljen izmik ...
ljudi, ki ne zmorejo. Vse sorte potrdil, ki birokratsko
veržijo predajanje odgovornosti, pogosto izgubijo
zrno zdrave pameti in samo posameznost, ki spomi-
nja na to, da je nekdo »psihiatrični«, ga lahko pahne
v kolesje iskanja potrdil, da sme voziti avto, opravljati
neko delo... Moj večdesetletni bolnik s psihozo
v dežurstvu dobi ob pritožbah o bolečini Lekadol. Dia-
gnosticiran ima karcinom želodca. »Mi psihični krajše
živimo, a ne gospa doktor?«, mi je rekel včeraj. Kaj sem
mogla kot povedati po resnici, da je res. Velik del tega
krajšanja življenja je na račun tega, da se jim ne ver-
jame na isti način kot tistim brez psihiatrične diagnoze-
-stigme. Tako je obravnava njihovih somatskih pri-
tožb pozna, bolj površna. Take so pač moje ambulantne
izkušnje po 30 letih. Skratka, stigma je in je celo v pora-
stu in na ministrstvu smo predlagali, da oni (politično)
»ukrepajo« proti temu ...

V zadnjih mesecih smo kolegi s pobudo, ki smo jo
podpisovali ter poslali ministrici, dosegli to, da smo
se povezali, se pogovarjali o našem delu in izkušnjah.
Naše delovne okoliščine so zelo različne. Res je
pomembno za tvoje delo, v katerem delu Slovenije
je tvoja ambulanta, kakšna je mreža psihiatrov, kakšna
je populacija, ki prihaja k tebi ... Ob tem imamo spe-
cifična zanimanja in subspecializirana znanja. Razlike
so številne. Mnogo pa je podobnosti. Sposobnost,
da se slišimo in si povemo o svojem delu, da imamo
v mislih ohranjanje stroke in podpiranje širjenja mreže

in dostopnosti za bolnike, da sodelujemo »otroški« in »odrasli« psihiatri, klinični psihologi, ambulantni in bolnišnični kolegi ... je velika reč.

Na Ministrstvu za zdravje so povedali, da nam ne zaupajo, da ne verjamejo našim podatkom. Želim si, da bi mi lahko zaupali drug drugemu in verjeli, da skrajša čakalne dobe samo in edino več strokovnjakov v mreži ... Kako jih bodo plačali, pa je stvar politike, ne stroke!

Učinkovitost in varnost aripiprazola v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije

***Efficacy and safety of aripiprazole
in patients with schizophrenia and bipolar mania***

Asist. Jure Koprivšek, dr. med.

Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Marina Vrzel, mag.farm.

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

Breda Barbič-Žagar, dr. med.

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

IZVLEČEK

Shizofrenija in bipolarna motnja spadata med hude duševne motnje, ki poslabšajo vsakodnevno funkcioniranje posameznika. Namen neintervencijskega spremljanja bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo je bil potrditi klinično učinkovitost in varnost zdravljenja z aripiprazolom (Aryzalera®) v klinični praksi ter preveriti zadovoljstvo bolnikov z zdravljenjem. Vključenih je bilo 321 bolnikov, starih $41,8 \pm 13,3$ leta. Po osmih tednih smo s kliničnim globalnim kazalnikom resnosti bolezni (Clinical Global Impression - Improvement scale, CGI-I), ki vrednoti spremembe bolnikovega stanja med zdravljenjem, potrdili statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšanje kliničnega stanja bolnikov. Med spremljanjem se je klinično stanje zaradi učinkovitega zdravljenja izboljšalo (izrazito, srednje ali neznatno izboljšanje po CGI-I) pri 80,7 % bolnikov. Zdravniki so izrazito izboljšanje ocenili pri tretjini bolnikov (33,0 %). Klinično stanje se je statistično značilno izboljšalo tudi pri bolnikih, ki so se že zdravili z novejšimi, atipičnimi antipsihotiki, in pri bolnikih, ki so ob uvedbi aripiprazola že jemali drug antipsihotik in so se z dvema antipsihotikoma zdravili še vsaj dva meseca. Ob koncu raziskave je bilo 69,2 % bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Zdravljenje so dobro prenašali, saj 78 % bolnikov med spremljanjem ni imelo neželenih učinkov. Na podlagi pridobljenih rezultatov iz neintervencijskega spremljanja lahko potrdimo, da je Aryzalera® učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje shizofrenije in bipolarne manije.

Ključne besede: shizofrenija, bipolarna motnja, zdravljenje, učinkovitost, varnost, aripiprazol

ABSTRACT

Schizophrenia and bipolar disorder are severe mental disorders, which may impair the patient's everyday functioning. Non-interventional study was conducted to demonstrate the safety and efficacy of aripiprazole (Aryzalera®) in clinical practice and to assess patient satisfaction with the treatment. The study included 321 patients aged 41.8 ± 13.3 years. After eight weeks of treatment, a significant clinical improvement was observed ($p < 0.0001$) relative to previous visit, as demonstrated by the Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) rating scale. At the end of the study, a clinical improvement (very much, much or minimally improved on the CGI-I scale) was observed in 80.7% of the patients. One third of the patients met the criterion of very much improved. Besides, a significant clinical improvement was observed in patients previously treated with newer, atypical antipsychotics as well as in patients whom aripiprazole was prescribed in combination with another antipsychotic and remained on the therapy with both antipsychotics at least two months. At the end of the study, 69.2% of the patients were satisfied or very satisfied with the treatment with aripiprazole. The patients tolerated the treatment with aripiprazole very well, and 78% of them were without adverse events. The results of this non-interventional clinical study have demonstrated that Aryzalera® is an effective and safe medicine for the treatment of schizophrenia and bipolar mania.

Keywords: schizophrenia, bipolar disorder, treatment, efficacy, safety, aripiprazole

Uvod

Shizofrenija in bipolarna motnja spadata med najhujše duševne motnje, saj pomembno in dolgotrajno vplivata na človekovo duševnost ter njegovo spremljanje sebe in okolice, okrnjeno pa je tudi njegovo vsakodnevno funkcioniranje. Bolnikom povzročata pomembno nezmožnost. Na izid zdravljenja pomembno vplivajo soodvisni dejavniki: hitro in natančno prepoznavanje simptomov, pravilna diagnoza in takojšnje zdravljenje. Uspešnost zdravljenja in sodelovanja teh bolnikov pri zdravljenju je prav tako pomembno povezana s prenašanjem zdravila. (1, 2, 3)

Bipolarna motnja spada med razpoloženske motnje. V zadnjem desetletju jim ponovno name-

najo večjo pozornost, zlasti po raziskavah, ki so pokazale, da so pogostejše, kot so ugotavljali pred tem. Bipolarna motnja je dvakrat bolj razširjena kot shizofrenija, a je kljub temu slabo prepoznana in zato pogosto manj učinkovito zdravljena. (4)

Številne raziskave so dokazale učinkovitost antipsihotikov pri zdravljenju shizofrenije in bipolarne motnje tako v fazi bipolarne manije kot bipolarne depresije. Pri zdravljenju shizofrenije imajo prednost atipični antipsihotiki, ki postopoma zamenjujejo starejše, klasične. Atipični antipsihotiki imajo v primerjavi s tipičnimi manjšo afiniteto do dopaminskih D2-receptorjev in večjo afiniteto do serotoninjskih 5-HT_{2A}-receptorjev. Tako poleg zdravljenja pozitivnih

simptomov omogočajo tudi učinkovito zdravljenje negativnih simptomov, izboljšanje kognitivnega funkcioniranja in boljše prenašanje. (5, 6)

Aripiprazol je prvi atipični antipsihotik, ki deluje kot delni agonist dopaminskih D2-receptorjev in serotoninskih 5-HT1A-receptorjev. Kot delni agonist lahko na omenjenih receptorjih deluje kot antagonist ali agonist, odvisno od koncentracije endogenega dopamina. Omenjena sposobnost stabilizacije dopaminskega in serotoninskega sistema je posebnost aripiprazola pri zdravljenju bolnikov z duševnimi motnjami. V kliničnih raziskavah je bila dokazana uporabnost aripiprazola tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugimi antipsihotiki pri zdravljenju bolnikov s shizofrenijo. (6, 7, 8)

V neintervencijskem spremljanju smo spremljali učinkovitost in varnost zdravila Aryzalera® (aripiprazol) pri zdravljenju bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo.

Metode

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti aripiprazola v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije je potekalo v Sloveniji od oktobra 2015 do septembra 2016.

Namen spremljanja je bil potrditi učinkovitost in varnost zdravljenja shizofrenije in bipolarnе manije z aripiprazolom v klinični praksi ter preveriti zadovoljstvo bolnikov z zdravljenjem. V preiskavo so bili vključeni bolniki obeh spolov s shizofrenijo ali zmerno do hudo manično epizodo pri bipolarni motnji, stari

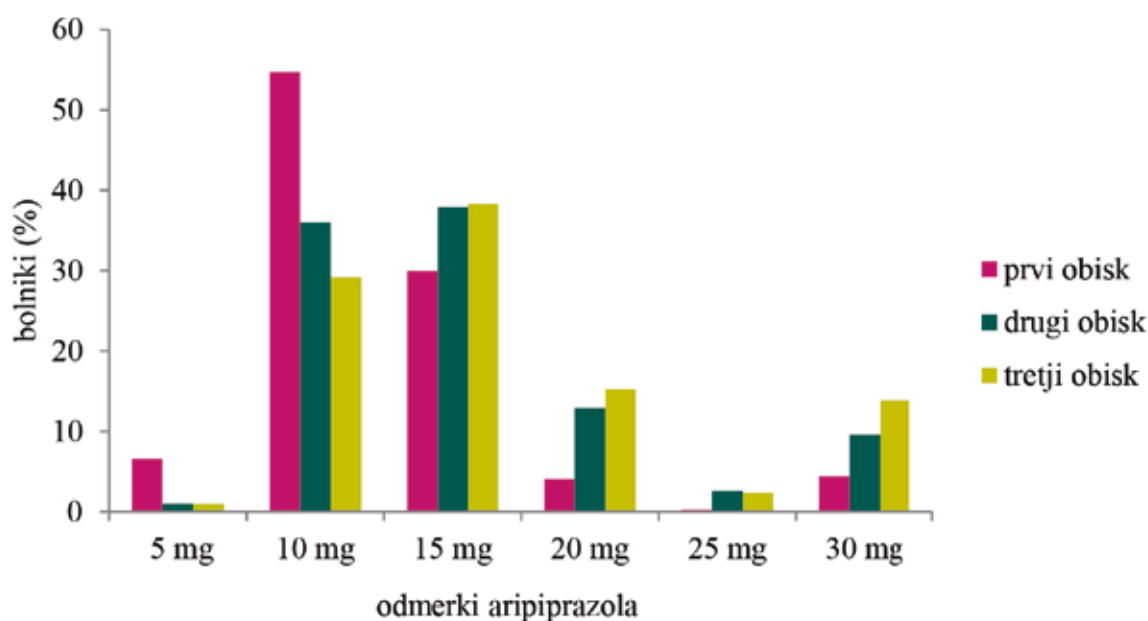
več kot 18 let. Postopek obravnave je bil standarden, kakršnega uporabljajo v vsakdanji klinični praksi. Bolniki so opravili tri obiske: začetni obisk ob uvedbi zdravila (prvi obisk), kontrolni obisk (drugi obisk) po enem mesecu in zaključni obisk (tretji obisk) po dveh mesecih. Vključenih je bilo 321 bolnikov.

Na prvem obisku smo jakost bolezni ocenjevali na podlagi kliničnega globalnega kazalnika resnosti bolezni (Clinical Global Impression - Severity scale, CGI-S), na drugem in tretjem obisku pa klinično stanje bolnika s kazalnikom izboljšanja bolezni (CGI-I). Na tretjem obisku smo beležili tudi zadovoljstvo bolnika z zdravljenjem. Neželene učinke smo beležili na kontrolnem in zaključnem obisku.

Parameter učinkovitosti je bil štet za razmernostno naključno spremenljivko. Zaradi velikega vzorca je bil za ugotavljanje statistično značilne razlike med povprečema dve meritev pri isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalne ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja (IZ).

Rezultati

V statistično analizo smo vključili vseh 321 bolnikov – 151 (47,5 %) žensk in 167 (52,5 %) moških. Na tretji obisk ni prišlo 10 bolnikov, vendar smo jih zaradi zadostne količine pridobljenih podatkov vključili v analizo rezultatov. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila $41,8 \pm 13,3$ leta. 233 (72,6 %) bolnikov je imelo diagnozo shizofrenija, 79 (24,6 %) bolnikov pa diagnozo bipolarna manija. Za 9 (2,8 %) bolnikov nismo imeli podatka o diagnozi. V spremljanje je bilo



Slika 1. Odstotek bolnikov, ki so se z aripiprazolom zdravili na prvem, drugem in tretjem obisku. 84,7 % bolnikom je bil aripiprazol uveden v odmerku po 10 mg oz. 15 mg.

vključenih 63 (19,6 %) na novo diagnosticiranih bolnikov in 258 (80,4 %) bolnikov, ki so predhodno že bili na antipsihotični terapiji.

Dodatno smo izvedli dve podanalizi, in sicer analizo bolnikov, ki so predhodno (pred prvim obiskom) jemali atipični antipsihotik, ter analizo bolnikov s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripiprazola že jemali drug antipsihotik in so do konca zdravljenja jemali vsaj dva antipsihotika.

V prvo podanalizo je bilo vključenih 239 (74,5 %) bolnikov. Z olanzapinom se jih je zdravilo 37,6 %, z risperidonom 20,9 %, s klozapinom 14,7 % in s kvetiapiinom 13,2 %. Bolniki so se lahko zdravili z več antipsihotiki hkrati.

V drugo podanalizo je bilo vključenih 59 bolnikov s shizofrenijo, ki so jim sočasno najpogosteje predpisovali olanzapin – 19 (32,2 %) bolnikom v povprečnem dnevnom odmerku po 12,5 mg, klozapin – 15 (25,4 %) bolnikom v povprečnem odmerku po 196,4 mg, kvetiapin – 10 (16,9 %) bolnikom v povprečnem odmerku po 245 mg ter risperidon – 7 (11,9 %) bolnikom v povprečnem odmerku po 5,1 mg. Ostali antipsihotiki so bili predpisani redkeje.

Med vsemi bolniki z bipolarno manijo so 29 (36,7 %) bolnikom aripiprazol predpisali v monoterapiji, 50 (63,3 %) bolnikom pa so ga poleg stabilizatorja razpoloženja uvedli na prvem obisku. Med bolniki z bipolarno manijo, ki so jim aripiprazol uvedli v kombinaciji s stabilizatorjem razpoloženja, je bil lamotrigin predpisan 14 (17,8 %) bolnikom, valprojska kislina 11 (13,8 %) bolnikom in litij 4 (5,1 %) bolnikom.

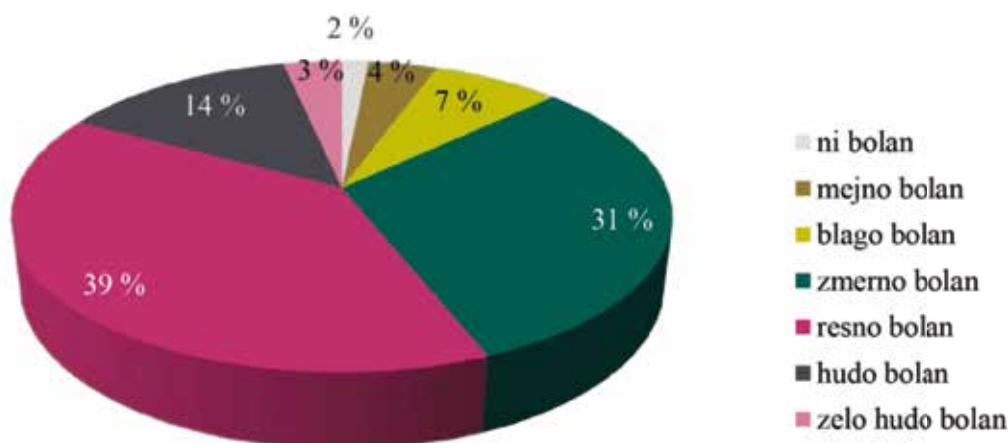
Kot razlog za izbiro aripiprazola so zdravniki navajali učinkovitost pri 208 (64,8 %) bolnikih, varnost pri 154 (48 %) bolnikih, izboljšanje negativnih simptomov

pri 120 (37,4 %) bolnikih, izboljšanje kognicije pri 117 (36,4 %) bolnikih in jemanje enkrat na dan pri 112 (34,9 %) bolnikih. Zdravniki so navajali tudi več razlogov hkrati. Tudi v obeh dodatnih podanalizah so zdravniki kot razlog za izbiro najpogosteje navajali učinkovitost, v prvi podanalizi pri 58,2 % bolnikih, v drugi podanalizi pa pri 50,8 % bolnikih.

S slike 1 je razvidno, kakšne odmerke aripiprazola so bolniki jemali ob posameznem obisku. Več kot polovici bolnikov (54,7 %) so aripiprazol uvedli v odmerku po 10 mg, 30 % bolnikov pa v odmerku po 15 mg. 14 (4,4 %) bolnikom so aripiprazol uvedli v dnevnom odmerku po 30 mg. Povprečni odmerek na prvem obisku je bil 12,5 mg, na drugem obisku 15,45 mg, na tretjem obisku 16,53 mg. Skupni povprečni dnevni odmerek aripiprazola se je med spremljanjem zdravljenja zaradi titracije zdravila pričakovano povečeval.

V podanalizi bolnikov s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripiprazola že jemali drug antipsihotik in so dva antipsihotika jemali vsaj dva meseca, je bil aripiprazol najpogosteje uveden v odmerku po 10 mg, in sicer 31 (52,5 %) bolnikom, 17 (28,8 %) bolnikom pa v odmerku po 15 mg.

Za oceno jakosti bolezni je bila uporabljena lestvica CGI-S, po kateri so zdravniki bolezenske znake pri bolniku ovrednotili z ocenami od 1 (ni bolan) do 7 (zelo hudo bolan). Na prvem obisku so zdravniki resnost bolezni po CGI-S ocenili s povprečno vrednostjo $4,56 \pm 1,14$ (IZ 4,43–4,69). Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-S na prvem obisku prikazuje slika 2. Pri 84 % bolnikov je bila resnost bolezni ocenjena kot resno bolan, hudo bolan ali zelo hudo bolan. Pri 2 % bolnikov so ocenili, da niso bolni, pri 4 % bolnikov, da so mejno bolni. 180 (56,1 %)



Slika 2. Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-S na prvem obisku. 56,1 % bolnikov je bilo zelo hudo, hudo oz. resno bolnih.

bolnikov je bilo zelo hudo, hudo oz. resno bolnih, 99 (30,8 %) bolnikov zmerno bolnih, 24 (7,5 %) bolnikov blago bolnih. 18 (5,6 %) bolnikov je bilo mejno bolnih oz. niso bili bolni, saj so že bili na antipsihotični terapiji. Pri tej skupini bolnikov so kot glavni razlog za zamenjavo terapije navajali slabšo učinkovitost ali prisotnost neželenih učinkov predhodne terapije ter možnost enostavnejšega režima jemanja.

Za ocenjevanje klinične učinkovitosti zdravljenja so zdravniki uporabili lestvico CGI-I in spremembo bolnikovega kliničnega stanja med zdravljenjem vrednotili z ocenami od 1 (izrazito izboljšanje) prek vmesne stopnje za nespremenjeno stanje do 7 (izrazito poslabšanje). Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-I na drugem in tretjem obisku prikazuje slika 3. Do konca raziskave se je klinično stanje izboljšalo (izrazito, srednje in neznatno izboljšanje po CGI-I) pri 78,2 % bolnikih. Med drugim in tretjim obiskom se je zelo povečalo število bolnikov z izrazitim izboljšanjem – s 34 na 101. Vrednost kazalnika CGI-I se je med drugim in tretjim obiskom statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšala (povprečno z 2,6 na 2,19), za absolutno vrednost $0,38 \pm 0,92$ (IZ 0,28–0,48) in za relativno vrednost $10,04 \% \pm 54,17 \%$ (IZ 4,01–16,07 %).

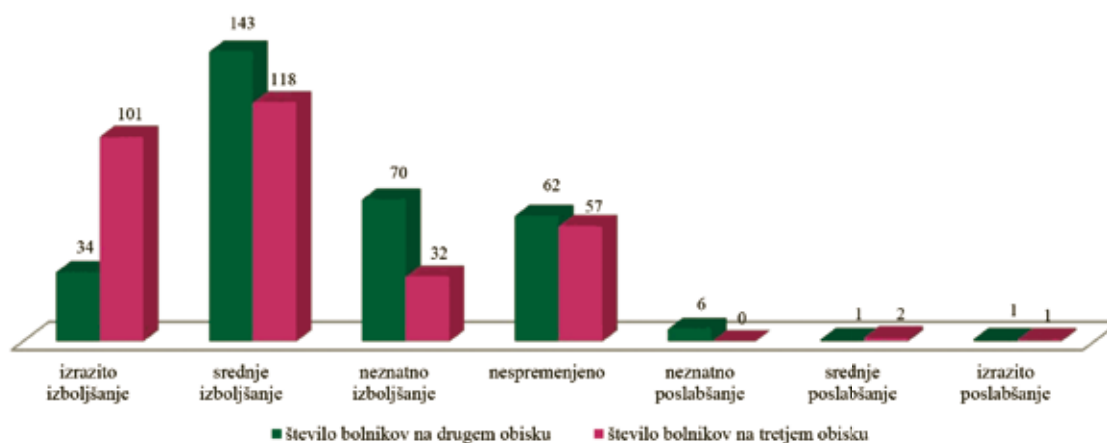
Pri bolnikih, ki so bili predhodno na atipični antipsihotični terapiji, smo podobno kot pri analizi vseh bolnikov po osmih tednih zdravljenja s kazalnikom CGI-I potrdili statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšanje kliničnega stanja. Povprečna vrednost kazalnika CGI-I se je med drugim in tretjim obiskom statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšala (povprečno z 2,73 na 2,35) za absolutno vrednost $0,35 \pm 0,95$ (IZ 0,22–0,47) in za relativno vrednost $7,58 \% \pm 59,82 \%$ (IZ 0,15–15,31 %). Na koncu raziskave se je klinično stanje izboljšalo (izrazito, srednje, neznatno

izboljšanje po CGI-I) pri 174 (72,8 %) bolnikih. Podobno kot pri spremljanju vseh bolnikov se je na tretjem obisku v primerjavi z drugim izdatno povečalo število bolnikov, ki so navajali izrazito izboljšanje po lestvici CGI-I, in sicer z 20 na 66 bolnikov.

Tudi v podanalizi bolnikov s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik in so dva antipsihotika jemali vsaj dva meseca, smo s kazalnikom CGI-I potrdili statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšanje kliničnega stanja bolnikov. Povprečna vrednost kazalnika CGI-I se je med drugim in tretjim obiskom statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšala (povprečno z 2,75 na 2,34) za absolutno vrednost $-0,41 \pm 0,97$ (IZ $-0,66$ – $-0,16$) in relativno vrednost $-9,58 \% \pm 52,76 \%$ (IZ $-23,04$ – $-3,88$ %). Do konca raziskave se je klinično stanje izboljšalo (izrazito, srednje, neznatno izboljšanje po CGI-I) pri 43 bolnikih (72,9 %).

Zadovoljstvo z zdravljenjem so bolniki ocenjevali z ocenami od 1 do 5, pri čemer je vrednost 1 pomenila zelo nezadovoljen, vrednost 5 pa zelo zadovoljen. Porazdelitev bolnikov glede na zadovoljstvo z zdravljenjem prikazuje slika 4. Po dveh mesecih zdravljenja je bilo 222 (76,5 %) bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih, od tega je bilo 112 (34,9 %) bolnikov z zdravljenjem zelo zadovoljnih. Za 31 bolnikov nismo imeli podatka o zadovoljstvu.

V podanalizi skupine bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z atipičnimi antipsihotiki, je bilo po dveh mesecih zdravljenja 157 (65,7 %) bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih, od tega je bilo kar 75 (31,4 %) bolnikov z zdravljenjem zelo zadovoljnih. Za 23 (9,7 %) bolnikov nismo imeli podatka o zadovoljstvu. Podobno je bilo v skupini bolnikov, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik in so dva antipsihotika jemali vsaj dva



Slika 3. Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-I, ki ocenjujejo spremembo bolnikove bolezni oz. stanja, na drugem in tretjem obisku. Do konca raziskave se je klinično stanje izboljšalo pri 78,2 % bolnikih.

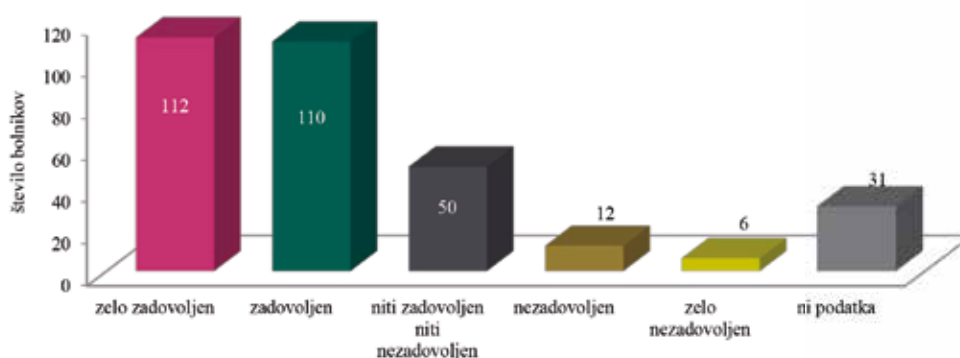
meseca. Na tretjem obisku je kar 32 (55,9 %) bolnikov navajalo, da so z zdravljenjem zelo zadovoljni oz. zadovoljni. 18 (30,5 %) bolnikov iz te podanalize je bilo z zdravljenjem zelo zadovoljnih. Za 4 (6,8 %) bolnike nismo imeli podatka o zadovoljstvu.

Varnost aripiprazola je bila ocenjena na podlagi spremljanja in vrednotenja neželenih učinkov. Zdravljenje z zdravilom Aryzalera® so bolniki dobro prenašali, saj jih 250 (77,9 %) ni imelo neželenih učinkov. Slednji so se pojavili pri 66 bolnikih, kar predstavlja 20,6 % bolnikov. Za 5 bolnikov nismo imeli podatkov o neželenih učinkih. Od teh jih je imelo 62 (19,3 %) vzorčno povezane neželene učinke (povezane z zdravljenjem z aripiprazolom). Najpogosteje so se pri bolnikih z vzročno povezanimi neželenimi učinki pojavili nemir (7,8 %), nespečnost (5,9 %), zaspanost (5,3 %), anksioznost (4,4 %), utrujenost (3,4 %) in akatizija (3,1 %). 10 (3,1 %) bolnikov je zaradi vzročno povezanih neželenih učinkov prekinilo zdravljenje.

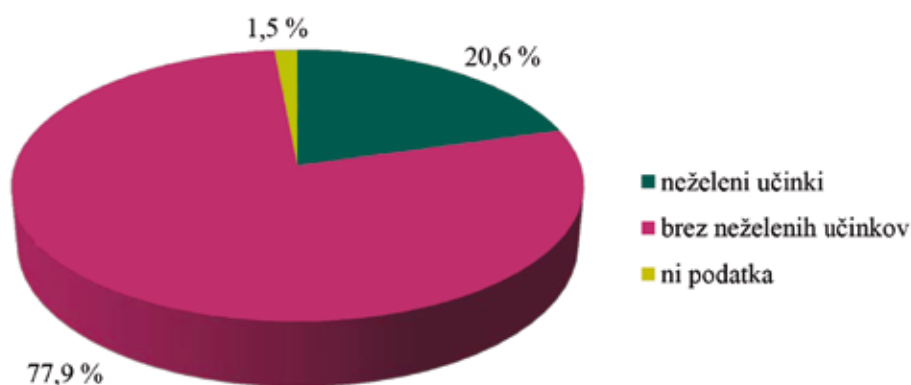
Razprava

Aripiprazol je indiciran za zdravljenje shizofrenije in bipolarnе manije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več. (9) V neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti je bilo vključenih 321 bolnikov, starih 18 let in več. Vključena je bila relativno mlada populacija, stara povprečno $41,8 \pm 13,3$ leta.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila je priporočeni začetni odmerek zdravila Aryzalera® 10 mg ali 15 mg na dan, vzdrževalni pa 15 mg na dan. (9) Pri skoraj 85 % bolnikov je bilo zdravilo Aryzalera® uvedeno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (to je v odmerkih 10–15 mg na dan), pri ostalih bolnikih pa v večjih odmerkih (tudi po 30 mg na dan). Na tretjem obisku je največ bolnikov še vedno jemalo 15 mg na dan (38,3 %), pričakovano pa so najpogosteje predpisovali 25 mg in 30 mg (s 4,7 % bolnikom na začetnem obisku in na 16,3 % na zaključnem obisku). Delež predpisanih odmerkov kaže, da titracija



Slika 4. Porazdelitev bolnikov v razrede glede na zadovoljstvo z zdravljenjem. Po dveh mesecih zdravljenja je bilo 76,5 % bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih.



Slika 5. Prenašanje aripiprazola. Bolniki so zdravljenje z aripiprazolom dobro prenašali, saj jih 78 % ni imelo neželenih učinkov.

aripirazola pri odraslih bolnikih pogosto ni potrebna.

Postopek obravnave bolnikov je bil standarden, kakršnega uporabljajo v vsakdanji klinični praksi. Pri bistveno več vključenih bolnikih (> 70 %) je bila diagnosticirana shizofrenija kot pa bipolarna manija. Zdravilo Aryzalera® je bilo učinkovito pri zdravljenju bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo, tudi pri tistih, ki so se že zdravili z drugim antipsihotikom, in pri bolnikih s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik. Rezultati spremljanja so v skladu z rezultati predhodnih raziskav, kjer se je pokazalo, da aripirazol učinkovito zdravi bolnike s shizofrenijo, shizoafektivno motnjo in bipolarno motnjo. (10, 11)

Čeprav je bilo več kot 80 % bolnikov predhodno na antipsihotični terapiji, so zdravniki na prvem obisku pri 85 % stanje po CGI-S ocenili kot zelo hudo, hudo ali resno. Po podatkih iz literature antipsihotiki učinkovito izboljšujejo psihopatologijo bolezni, zmanjšujejo pogostost ponovitev in izboljšujejo funkcioniranje bolnika, problem pa ostaja sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Ocenjujejo, da do 50 % bolnikov s shizofrenijo in več kot 40 % bolnikov z bipolarno motnjo ne sodeluje pri zdravljenju. Bolniki, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, naj bi zaradi ugodnejšega varnostnega profila bolje sodelovali kot bolniki, ki se zdravijo s klasičnimi antipsihotiki. Aripirazol kot antipsihotik tretje generacije pa omogoča

izboljšanje kliničnega stanja pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manijo tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugim antipsihotikom oz. s stabilizatorjem razpoloženja. (3, 12, 13)

Učinkovitost in varnost zdravljenja z aripirazolom lahko podkrepimo s podatkom o zadovoljstvu bolnikov z zdravljenjem. Po dveh mesecih spremljanja je bilo več kot 75 % bolnikov zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Dokazali smo tudi, da so bili z zdravljenjem zadovoljni tako bolniki, ki so se predhodno zdravili z atipičnim antipsihotikom, kot bolniki, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik. K njihovem zadovoljstvu je prispevalo tudi dobro prenašanje aripirazola, saj je bilo 78 % bolnikov brez neželenih učinkov, samo 3 % bolnikov pa so zdravljenje prekinili zaradi vzročno povezanih neželenih učinkov.

Zaključek

Na podlagi rezultatov neintervencijskega spremljanja lahko potrdimo klinično učinkovitost zdravila Aryzalera®, ki se kaže v izboljšanju povprečne ocene klinične učinkovitosti zdravljenja (CGI-I). Po osmih tednih zdravljenja se je klinično stanje pri večini bolnikov izboljšalo, prav tako so bili z zdravljenjem zadovoljni. Bolniki so zdravilo Aryzalera® dobro prenašali. Zaključimo lahko, da je zdravilo Aryzalera® učinkovito in varno za zdravljenje shizofrenije in bipolarnе manije.

Literatura

1. Kores Plesničar B. Shizofrenija – patofiziologija, etiologija, epidemiologija. Farmaceutski vestnik 2015; 66: 145–51.
2. Bačar Bole C. Farmakoterapija shizofrenije. Farmaceutski vestnik 2015; 66: 152–63.
3. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP et al. Adherence to Treatment With Antipsychotic Medication and Health Care Costs Among Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (4): 692–9.
4. Terzič D. Bipolarne afektivne motnje danes. *Farm vestn* 2015; 66: 125–29.
5. Bipolar disorder: assessment and management. Guidance and guidelines NICE [Internet]. [Citirano 6. 3. 2017]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>
6. Winans E. Aripiprazole. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60 (23): 2437–45.
7. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: A Comprehensive Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability. *Clin ther* 2004; 26 (5): 649–66.
8. Shajahan P, MacRae A, Bashir M. Who responds to aripiprazole in clinical practice? An observational study of combination versus monotherapy. *Journal of Psychopharmacology* 2008; 22 (7): 778–83.
9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aryzalera® (aripiprazol, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg) Slovenija
10. Tandon R, Marcus RN, Stock EG et al. A prospective, multicenter, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA). *Schizophr Res* 2006; 84 (1): 77–89.
11. Fagiolini A, Maina G. Aripiprazole: a discussion on its clinical use in mania associated with bipolar I disorder. *Drugs Ther Perspect* 2008; 24 (7).
12. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (7): 813–25.
13. Muzina DJ. Treatment and prevention of mania in bipolar I disorder: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 279–88.

Aryzalera®

aripiprazol
tablete, 5 mg, 10 mg, 15 mg

Korak naprej v zdravljenju psihoz

NOVO!



KLINIČNO
PREIZKUŠENO

Sestava Ena tableta vsebuje 5 mg, 10 mg ali 15 mg aripiprazola. **Indikacije** Shizofrenija pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več. Zmerne do hude manične epizode pri bipolarni motnji I ter preprečevanje novih maničnih epizod pri odraslih bolnikih, ki so imeli pretežno manične epizode, ki so se odzivale na zdravljenje z aripiprazolom. Zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji I pri mladostnikih, starih 13 let in več, lahko traja največ 12 tednov. **Odmernjanje in način uporabe Shizofrenija (odrasli)** Priporočeni začetni odmerek je 10 ali 15 mg na dan, vzdrževalni odmerek pa 15 mg na dan, bolnik ga jemlje enkrat na dan ne glede na obroke. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg. **Shizofrenija (mladostniki, stari 15 let in več)** Priporočeni odmerek je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke. Zdravljenje je treba uvesti z odmerkom po 2 mg, ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato se odmerek poveča na 5 mg in bolnik ga jemlje naslednja 2 dni. Nato začne jemati priporočeni dnevni odmerek po 10 mg. Odmerek se lahko po potrebi povečuje po 5 mg, vendar ne sme preseči največjega dnevnega odmerka po 30 mg. **Manične epizode pri bipolarni motnji I (odrasli)** Priporočeni začetni odmerek je 15 mg enkrat na dan ne glede na obroke, in sicer kot samostojno zdravilo ali kot del kombiniranega zdravljenja. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 30 mg. **Manične epizode pri bipolarni motnji I (mladostniki, stari 13 let in več)** Priporočeni odmerek je 10 mg enkrat na dan ne glede na obroke. Zdravljenje je treba uvesti z odmerkom po 2 mg, ki ga bolnik jemlje 2 dni, nato se odmerek poveča na 5 mg in bolnik ga jemlje naslednja 2 dni. Nato začne jemati priporočeni dnevni odmerek po 10 mg. Zdravljenje naj traja najkrajši čas, ki je potreben za obvladane simptomov, in ne sme trajati dlje kot 12 tednov. Pri mlajših bolnikih je tveganje za pojav neželenih učinkov večje, zato se ne priporoča, da zdravilo jemljejo bolniki, mlajši od 13 let. **Preprečevanje ponovitve maničnih epizod pri bipolarni motnji I (odrasli)** Za preprečevanje ponovitve maničnih epizod pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom samostojno ali v sklopu kombiniranega zdravljenja, se zdravljenje nadaljuje z enakim odmerkom. **Bolniki z jetrno okvaro** Odmerka ni treba prilagajati. **Starejši bolniki** Učinkovitost zdravlja pri zdravljenju shizofrenije in bipolarni motnji I pri bolnikih, starih 65 let in več, ni bila ugotovljena. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožni snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas skrbno nadzorovati. S psihozami in razpoložljivimi motnjami je povezan tudi pojav samomorilnega vedenja. Aripiprazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (anamnezo miokardnega infarkta ali ishemično boleznijo srca, srčnim popuščanjem ali prevodnimi motnjami), cerebrovaskularno boleznijo ali stanji, ki ustvarjajo nagnjenost k hipertenziji (dehidracija, hipovolemija in zdravljenje z antihipertenzivi) ali hipertenziji, vključno s pospešeno in maligno hipertenzijo. Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije. Incidenca podaljšanja intervala QT je bila v kliničnih preizkušanjih aripiprazola primerljiva s placebo. Če se pri bolniku, ki dobi zdravilo Aryzalera, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. V kliničnih preizkušanjih aripiprazola so pri pediatričnih bolnikih opazili pojav akatizije in parkinsonizma. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi malignega nevroleptičnega sindroma (MNS) ali če ima nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo brez drugih kliničnih znakov MNS, je treba ukiniti vsa antipsihotična zdravila. Aripiprazol je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo anamnezo konvulzivnih motenj ali bolezni, povezane s konvulzivnimi napadi. Zdravilo Aryzalera ni indicirano za zdravljenje psihoze, povezane z demenco. Pri bolnikih, zdravljenih z atipičnimi antipsihotiki, vključno z aripiprazolom, so poročali o hiperglikemiji. Med dejavniki tveganja, ki lahko povečajo bolnikovo nagnjenost k hudim zapletom, sta debelost in družinska anamneza diabetesa. Pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manjjo je povečanje telesne mase pogosto zaradi sočasne bolezni, jemanja antipsihotikov, za katere je znano, da povzročajo povečanje telesne mase, in zaradi neurejenega življenjskega sloga. Pri mladostnikih z bipolarno manjjo je treba spremljati povečanje telesne mase. Če je klinično pomembno, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka. Z zdravljenjem z antipsihotiki, tudi z aripiprazolom, so bile povezane motnje motilitete požiralnika in aspiracije. Ključni pogosti sočasni bolezenski vzroki za bipolarno motnjo I in motnjo pomanjkanja pozornosti je na voljo zelo malo podatkov o sočasnem jemanju aripiprazola in stimulantov. Ob sočasnem jemanju je zato potrebna izjemna previdnost. V kliničnih preizkušanjih in v obdobju trženja aripiprazola so pri odobrenih indikacijah opazili tako povečanje kot zmanjšanje serumskega prolaktina v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Zdravilo Aryzalera vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze in/ali galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Aripiprazol deluje antagonistično na adrenergične receptorje α_1 , zato lahko stopnjuje učinek nekaterih antihipertenzivnih zdravil. Glede na primarne učinke aripiprazola na osrednje živčevje je potrebna previdnost pri jemanju aripiprazola v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje in imajo podobne neželenne učinke. Če se aripiprazol jemlje sočasno z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo elektrolitsko neravnovesje, je potrebna previdnost. Če se aripiprazol jemlje sočasno s močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. s kinidinom, fluoksetinom in paroksetinom) ali močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, itrakonazolom, zaviralci proteaz HIV), je treba odmerek zmanjšati približno na polovico predpisane. Med sočasnim jemanjem aripiprazola in šibkih zaviralcev CYP3A4 (npr. diltiazema ali escitaloprama) ali CYP2D6 je mogoče pričakovati zmerno povečanje koncentracije aripiprazola. Med sočasnim jemanjem aripiprazola in močnih induktorjev CYP3A4 (npr. karbamazepina, rifamicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitala, primidona, efavirenza, nevirapina in šentjanževke) je treba odmerek zdravila Aryzalera podvojiti. Pri bolnikih, ki so se zdravili z aripiprazolom, so poročali o primerih serotoninskega sindroma. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Predpisovanje aripiprazola med nosečnostjo je upravičeno samo, če je predvidena korist večja od morebitnega tveganja. Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesežju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnjenimi simptomi. Bolnicam, ki jemljejo aripiprazol, je treba odsvetovati dojenje. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Tako kot velja za druge antipsihotike, je treba bolnike opozoriti, naj ne upravljajo nevarnih strojev, vključno z motornimi vozili, dokler niso zares prepričani, da aripiprazol nanje ne vpliva neugodno. **Neželeni učinki** Pogosti neželeni učinki so nemir, nespečnost, anksioznost, ekstrapiramidne motnje, akatizija, tremor, omotica, zaspanost, sedacija, glavobol, zamegljen vid, sladkorna bolezen, dispneja, bruhanje, navzeja, zaprtost, čezmerno izločanje sline in izpraznjenost. Ostali neželeni učinki se pojavljajo občasno, redko ali zelo redko. Pri mladostnikih s shizofrenijo so neželeni učinki po vrsti in pogostosti podobni kot pri odraslih razen naslednjih neželenih učinkov, ki so pogostejši kot pri odraslih: somnolenca/sedacija in ekstrapiramidne motnje (zelo pogosti), suha usta, povečan tek, ortostatska hipotenzija, zmanjšanje telesne mase, povečana vrednost insulina v krvi, aritmija in levkopenija (pogosti). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 28 tablet po 5 mg, 10 mg in 15 mg aripiprazola. **Datum zadnje revizije besedila** 23. 2. 2017.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je na www.krka.si.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, www.krka.si



Svojo inovativnost in znanje posvečamo zdravju. Zato odločnost, vztrajnost in izkušnje usmerjamo k enemu samemu cilju – razvoju učinkovitih in varnih izdelkov vrhunske kakovosti.

Duloksetin Sandoz

Duloksetin v primerjavi s SSRI
primerljivo učinkovito zdravi
depresijo in anksioznost,
hkrati pa **UČINKUJE** tudi na
BOLEČE FIZIČNE SIMPTOME,
povezane z depresijo.^{1,2}

Duloksetin Sandoz 30 mg
trde gastrorezistentne kapsule

Duloksetin Sandoz 60 mg
trde gastrorezistentne kapsule

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Duloksetin Sandoz 30 mg trde gastrorezistentne kapsule Duloksetin Sandoz 60 mg trde gastrorezistentne kapsule

SESTAVA: Ena kapsula Duloksetin Sandoz 30 mg trde gastrorezistentne kapsule vsebuje 30 mg duloksetina (v obliki duloksetinijevega klorida) ter 1,95 mg laktose (v obliki laktose monohidrata) in 0,167 mg barvila alurno rdeče AC (E129) kot pomožni snovi z znanim učinkom. Duloksetin Sandoz 60 mg trde gastrorezistentne kapsule vsebuje 60 mg duloksetina (v obliki duloksetinijevega klorida) ter 3,9 mg laktose (v obliki laktose monohidrata), 0,152 mg barvila sončno rumeno FCF (E110) in 0,390 mg barvila alurno rdeče AC (E129) kot pomožne snovi z znanim učinkom. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1. SmPC-ja.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Zdravljenje velikih depresivnih motenj. Zdravljenje bolečine diabetične periferne nevropatije. Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje. Zdravilo Duloksetin Sandoz je indicirano za zdravljenje odraslih. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Omerjanje: *Velike depresivne motnje:* Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerka je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan. Vendar pa ni kliničnih dokazov, ki bi kazali, da lahko bolnikom, ki se na priporočeni začetni odmerka ne odzovejo, povišanje odmerka koristi. Terapevtski odziv običajno opazimo po 2–4 tednih zdravljenja. Po ustaljenem odgovoru na antidepressivno zdravljenje je priporočljivo nadaljevati zdravljenje še nekaj mesecev, da se izognemo relapsu. Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje z duloksetinom in imajo v anamnezi ponavljajoče epizode velikih depresij, lahko razmislimo o nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju z odmerkom od 60 do 120 mg na dan. *Generalizirana anksiozna motnja:* Priporočeni začetni odmerka pri bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo je 30 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom moramo odmerka zvišati na 60 mg, kar je običajen vzdrževalni odmerka pri večini bolnikov. Pri bolnikih s sočasnimi velikimi depresivnimi motnjami je začetni in vzdrževalni odmerka 60 mg enkrat na dan (prosimo glejte tudi priporočila za odmerjanje zgoraj). Odmerki do 120 mg na dan so učinkoviti in na podlagi ocene kliničnih preskušanj tudi varni. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom na 60 mg odmerka lahko razmislimo o zvišanju odmerka do 90 mg ali 120 mg. Zvišanje odmerka mora biti osnovano na kliničnem odgovoru in prenosljivosti. Po ustaljenem odgovoru je za preprečitev relapsa priporočeno nadaljevanje zdravljenja še nekaj mesecev. *Bolečina diabetične periferne nevropatije:* Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerka je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan, dajanega razdeljeno na enake odmerke. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko različnost med posamezniki. Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na 60 mg odmerka ne odzovejo zadostno, koristi višji odmerka. Odziv na zdravljenje je treba ovrednotiti po 2 mesecih. Pri bolnikih, ki imajo nezadosten uvodni odziv, dodatni odziv po preteku tega obdobja ni verjeten. Terapevtsko korist je treba redno ponovno ocenjevati (vsaj enkrat na vsake tri mesece). *Posebne populacije: Starejši bolniki:* Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa je, kot pri vseh zdravljenjih, pri zdravljenju starejših bolnikov potrebna previdnost, posebno z odmerkom 120 mg duloksetina na dan za zdravljenje velike depresivne motnje ali generalizirane anksiozne motnje, za kar je na voljo malo podatkov. *Okvarjeno delovanje jeter:* duloksetina pri bolnikih z obolenjem jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter, ne smemo uporabljati. *Okvarjeno delovanje ledvic:* Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Duloksetina ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min). *Pediatrična populacija:* Duloksetin se ne sme uporabljati za zdravljenje velike depresivne motnje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkljivosti glede varnosti in učinkovitosti. Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje pri pediatričnih bolnikih, starih od 7 do 17 let, nista bili ugotovljeni. Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje bolečine periferne diabetične nevropatije nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. *Prekinitve zdravljenja:* Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z duloksetinom je treba odmerka zdravila v vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI. Sočasno uporabo duloksetina z moksibemidom odsvetujemo. Antibiotika linezolid bolniki, zdravljeni z duloksetinom, ne smejo prejemati. *Zaviralci CYP1A2:* sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 (npr. fluvoksamin) povzroči višje koncentracije duloksetina. *Zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje:* pri jemanju duloksetina v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, vključno z alkoholom in pomirjevali (npr. benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbitalom, sedativnimi antihistaminiki), je potrebna previdnost. *Serotonergična zdravila:* pri uporabi duloksetina sočasno s serotonergičnimi zdravili (SSRI, SNRI, s tricičnimi antidepressivi, kot je kломipramin ali amitriptilin, z MAOI, kot je moksibemid ali linezolid, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom in triptanom) priporočamo previdnost. *Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6:* če se duloksetin daje sočasno z zdravili, ki jih presnavlja CYP2D6 (risperidon, tricični antidepressivi in zdravila, ki imajo ozek terapevtski indeks (kot flekainid, propafenon in metoprolol), svetujemo previdnost. *Antikoagulantni in anti-trombotična zdravila:* zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulantni ali anti-trombotičnimi zdravili. **NEŽELENI UČINKI:** *Zelo pogosti so:* glavobol, zaspanost, navzea, suha usta. *Pogosti so:* zmanjšanje apetita, nespečnost, agitacija, zmanjšanje libida, anksioznost, nenormalen orgazem, nenavadne sanje, omotica, letargija, tremor, parestezija, zamegljen vid, tinitus, palpitanje, zvišan krvni tlak, rdečica, zehanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, bruhanje, dispepsija, napačenje, povečano znojenje, izpuščaji, mišično-skeletna bolečina, mišični krči, disurija, polakiurija, erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, zapoznela ejakulacija, padci, utrujenost, zmanjšanje telesne mase. Drugi manj pogosti neželeni učinki so navedeni v SmPC. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **OPREMA:** 28 trdih gastrorezistentnih kapsul v pretisnem omotu, v škatli. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Sandoz d.d., Ljubljana, Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** januar 2017 (ref.: 18.12.2015). **Pred predpisovanjem ali izdajanjem zdravila Duloksetin Sandoz, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na www.lek.si/vademekum.**

(npr. navzejo, bruhanje, drisko). Pri sočasnem zdravljenju z duloksetinom in drugimi serotonergičnimi zdravili, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zviševanju odmerkov. Šentjanževka: Ob sočasni uporabi pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši. *Samomor:* *Velike depresivne motnje in generalizirana anksiozna motnja:* depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti. Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. V zgodnji fazi izboljšanja, se tveganje za samomor lahko poveča. *Druga psihiatrična stanja:* lahko so povezana z večjim tveganjem za pojav dogodkov povezanih s samomorom. Ta stanja so lahko sočasna z veliko depresivno motnjo. Bolnike s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikov, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti je treba pred uvedbo zdravljenja, med zdravljenjem in pri vsaki spremembi odmerka skrbno spremljati in nadzirati. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom. *Bolečina diabetične periferne nevropatije:* med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o posameznih primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja. *Krvavitve:* pri zdravljenju z duloksetinom so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpore in krvavitve iz prebavil. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, ki vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAID) ali acetilsalicilna kislina), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam, je potrebna previdnost. *Hiponatremija:* je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja anti-diuretičnega hormona. Previdnost je potrebna pri starejših bolnikih, bolnikih s cirozo, dehidriranim bolnikih ali bolnikih, ki jemljejo diuretike. *Prekinitve zdravljenja:* ob nenadni prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnjeni simptomi. Svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja odmerka duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov. *Starejši bolniki:* Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna previdnost pri maksimalnem odmerjanju. *Akatični/psihomotoični nemir:* Za bolnike s simptomi akatičije/psihomotoičnega nemira je večanje odmerka lahko škodljivo. *Zdravila, ki vsebujejo duloksetin:* Izogibati se je treba sočasni uporabi več kot enega od zdravil, ki vsebujejo duloksetin. *Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov:* Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. *Zdravilo Duloksetin Sandoz 30 mg in 60 mg vsebuje laktazo:* Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktose ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. *Zdravilo Duloksetin Sandoz 30 mg in 60 mg vsebuje barvilo alurno rdeče (E 129), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Zdravilo Duloksetin Sandoz 60 mg vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let: Duloksetin pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. **MEDESOBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** *Zaviralci monoaminoooksidaze (MAOI):* zaradi nevarnosti za serotoninski sindrom duloksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminoooksidaze (MAOI), v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Po prenehanju jemanja duloksetina mora preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI. Sočasno uporabo duloksetina z moksibemidom odsvetujemo. Antibiotika linezolid bolniki, zdravljeni z duloksetinom, ne smejo prejemati. *Zaviralci CYP1A2:* sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 (npr. fluvoksamin) povzroči višje koncentracije duloksetina. *Zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje:* pri jemanju duloksetina v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, vključno z alkoholom in pomirjevali (npr. benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbitalom, sedativnimi antihistaminiki), je potrebna previdnost. *Serotonergična zdravila:* pri uporabi duloksetina sočasno s serotonergičnimi zdravili (SSRI, SNRI, s tricičnimi antidepressivi, kot je kломipramin ali amitriptilin, z MAOI, kot je moksibemid ali linezolid, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom in triptanom) priporočamo previdnost. *Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6:* če se duloksetin daje sočasno z zdravili, ki jih presnavlja CYP2D6 (risperidon, tricični antidepressivi in zdravila, ki imajo ozek terapevtski indeks (kot flekainid, propafenon in metoprolol), svetujemo previdnost. *Antikoagulantni in anti-trombotična zdravila:* zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulantni ali anti-trombotičnimi zdravili. **NEŽELENI UČINKI:** *Zelo pogosti so:* glavobol, zaspanost, navzea, suha usta. *Pogosti so:* zmanjšanje apetita, nespečnost, agitacija, zmanjšanje libida, anksioznost, nenormalen orgazem, nenavadne sanje, omotica, letargija, tremor, parestezija, zamegljen vid, tinitus, palpitanje, zvišan krvni tlak, rdečica, zehanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, bruhanje, dispepsija, napačenje, povečano znojenje, izpuščaji, mišično-skeletna bolečina, mišični krči, disurija, polakiurija, erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, zapoznela ejakulacija, padci, utrujenost, zmanjšanje telesne mase. Drugi manj pogosti neželeni učinki so navedeni v SmPC. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **OPREMA:** 28 trdih gastrorezistentnih kapsul v pretisnem omotu, v škatli. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Sandoz d.d., Ljubljana, Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** januar 2017 (ref.: 18.12.2015). **Pred predpisovanjem ali izdajanjem zdravila Duloksetin Sandoz, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na www.lek.si/vademekum.***

Vira: 1. Cipriani A et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression (Review). 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.: 1-193. 2. Gaynor PJ. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. Current Medical Research and Opinion; Vol. 27, No. 10, 2011: 1859-1867.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
Informacija pripravljena: januar 2017 | S11701575289



član skupine Sandoz



7 let razvoja

www.lek.si



Brintellix® (vortiooksetin)

omogoča bolnikom, da čutijo, mislijo in delajo bolje^{1-5,7-8}



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



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



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



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



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

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

✓ Samo za strokovno javnost.

✓ Datum priprave materiala: maj 2017

✓ SI-BRIN-2017-05-0001

Kratka strokovna informacija:

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

pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. **Interakcije:** Zdravilo Brintellix je treba previdno uporabljati v kombinaciji s selektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO-B, z zdravili s serotonergičnim učinkom, z zdravili, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov, z močnimi inhibitorji CYP2D6 in CYP3A4, z antikoagulantni in antitrombotičnimi zdravili. V teh primerih bo morda potrebna prilagoditev odmerka. **Nosečnost:** Zdravila Brintellix se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z vortiooksetinom. **Dojenje:** Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Brintellix, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Vpliv na plodnost pri človeku doslej še ni bil opažen. **Povzetek neželenih učinkov:** Najpogostejši neželeni učinki so: navzea, nenormalne sanje, omotica, diareja, zaprtje, bruhanje, srbenje, vključno z generaliziranim srbenjem. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Razvrstitev na listo:** pozitivna lista (P70*) z naslednjo omejitvijo predpisovanja: Le za zdravljenje hude depresije, ko zdravljenje z vsaj enim antidepresivom v zadostnem času in terapevtskem odmerku ni učinkovito; le na osnovi izvida psihiatra. **Imetnik dovoljenja za promet:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danska. **Predstavnostvo:** Lundbeck Pharma d.o.o., Titova c. 8, 2000 Maribor. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 01/2017. **Datum priprave materiala:** Maj 2017.



Koliko vaših bolnikov s shizofrenijo ima možnost oblikovati svojo prihodnost?



Preprečuje relaps, omogoča prihodnost

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

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

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

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

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

