

Julija Kržišnik<sup>1</sup>, Mojca Zvezdana Dernovšek<sup>2</sup>

# Ali je uporaba kognitivnih modulatorjev smiselna pri zdravljenju bipolarnе motnje razpoloženja?

*Is the Use of Cognitive Modulators Reasonable in Treatment of Bipolar Mood Disorder?*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** terapevtsko rezistentna bipolarna motnja razpoloženja, kognitivni modulatorji, donepezil, memantin, galantamin, kognitivni upad, terapevtska rezistenca

Pomemben delež bolnikov z bipolarno motnjo razpoloženja se ne odziva zadovoljivo na konvencionalno farmakološko zdravljenje z litijem, antiepileptiki, antipsihotiki in antidepresivi. Številne študije opozarjajo na veliko tveganje za kronični potek bolezni in ponovitve epizod bolezni kljub prejemanju razpoložljive terapije. Ta trenutek niti nimamo enotne definicije za terapevtsko rezistentno bipolarno motnjo razpoloženja, zaradi česar je ocenjevanje števila na zdravljenje neodzivnih bolnikov zelo oteženo. Za potrebo po dopolnjevanju ustaljenih oblik zdravljenja poleg terapevtske rezistence govorijo tudi dokazi o prisotnosti kognitivnega upada pri kroničnih bolnikih. Kognitivni modulatorji, kot so donepezil, galantamin, rivastigmin in memantin, so zdravila, ki jih primarno uporabljamo pri zdravljenju različnih oblik demenc. V prispevku so zbrani podatki, ki so trenutno na voljo o njihovi uporabi pri avgmentaciji zdravljenja terapevtsko rezistentne bipolarnе motnje razpoloženja in pri zdravljenju kognitivnega upada pri tej bolezni. Vzpodbudni rezultati raziskav in študij primerov kažejo na smiselnost nadaljnje raziskovanja na področju uporabe kognitivnih modulatorjev pri bipolarni motnji razpoloženja, in sicer predvsem v smislu kontroliranih randomiziranih dvojno slepih raziskav.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** treatment-resistant bipolar disorder, cognitive modulators, donepezil, memantine, galantamine, cognitive decline, therapeutic resistance

A significant proportion of patients with bipolar disorder do not respond satisfactorily to conventional pharmacological treatment with lithium, anticonvulsants, antipsychotics and antidepressants. Several studies point to high risk for chronic illness and relapse despite receiving available therapy. At this moment we do not even have a common definition for treatment-resistant bipolar disorder, which makes assessing the number of patients refractory to treatment very difficult. Not only resistance to treatment, but also the evidences of cognitive decline in chronic patients speak for the need for complementary therapies. Cognitive modulators such as donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine are drugs that are primarily used in treating various forms of dementia. This paper collects currently available data on

---

<sup>1</sup> Julija Kržišnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; julija.krzisnik@gmail.com

<sup>2</sup> Izr. prof. dr. Mojca Zvezdana Dernovšek, dr. med., Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana

the use of cognitive modulators as augmentation therapy of treatment-resistant bipolar disorder and in treatment of cognitive decline in this disease. Encouraging results of studies and case reports suggest that further research into the use of cognitive modulators in bipolar mood disorder is reasonable, primarily in terms of controlled randomized double-blind studies.

## IZHODIŠČA

Bipolarna motnja razpoloženja (BMR) je duševna motnja, ki povzroča nepredvidljiva nihanja razpoloženja iz čustveno privzdignjenega stanja izjemnega veselja in pretirano dobrega počutja (manija) v čustveno stanje žalosti in brezvoljnosti (depresija). Pojavi se običajno med 20. in 40. letom starosti. Tretjina ljudi z BMR ima simptome vse življenje. Ocenjujejo, da bolezen prizadene 1,2–1,6 % populacije. V Sloveniji naj bi tako imelo bipolarno motnjo 24.000 ljudi. V Evropi naj bi leta 2011 za bipolarno motnjo trpelo 2,2 milijona ljudi (1). Poznamo dva osnovna tipa bolezní (tabela 1).

Zdravljenje BMR ima precej dolgo zgodovino; prva poročanja o učinkovitem zdravljenju BMR z litijem segajo že v leto 1949. Od takrat dalje so strokovnjaki dokazovali učinkovitost zdravljenja s prenekaterimi predstavniki različnih farmakoloških skupin zdravil. Poleg litija se je uveljavilo kombinirano zdravljenje z antiepileptiki, antipsihotiki in antidepresivi. Kljub široki paleti zdravil zdravljenje BMR ostaja nezadovoljivo, saj bolniki po epizodah akutnih simptomov predolgo okrevajo in kljub prejemanju vzdrževalne terapije pogosto trpijo zaradi ponovitev epizod bolezní. V obsežni raziskavi so z uporabo različnih lestvic razpoloženja opazovali 146 bolnikov z BMR tipa I in 86 bolnikov z BMR tipa II med naturalističnim zdravljenjem, povprečno 13 let. Bolniki z BMR tipa I so bili simptomatsko bolni 47 % tednov, bolniki z BMR tipa II

pa 54 % opazovanih tednov, kar potrjuje ugotovitve, da razpoložljiva terapija v daljšem časovnem obdobju bolnikom ne more zagotoviti trajnega evtimnega razpoloženja (2, 3). Bolniki imajo kljub rednemu prejetju terapije v primerjavi z zdravo populacijo več težav v socialnih odnosih, pri zaposlovanju, slabše se ocenjuje njihova splošna kvaliteta življenja in funkcioniranje v družbi.

## DEFINICIJA TERAPEVTSKO REZISTENTNE BIPOLARNE MOTNJE RAZPOLOŽENJA

Za terapevtsko rezistentno obliko bipolarné motnje razpoloženja (RBMR) trenutno še nimamo enotne definicije. Strokovnjaki so predlagali dejavnike, ki bi se upoštevali pri diagnosticiranju RBMR. Najprej je treba določiti fazo bolezní. Večina definicij RBMR v fazah akutne manije ali depresije vključuje neodzivnost na določeno število poskusov zdravljenja, ki so navadno učinkovita. O neodzivnosti v fazi vzdrževalne terapije pa govorimo, ko kljub zdravljenju s prej učinkovitimi zdravili pri bolniku prihaja do obratov med depresivno in manično fazo (4). Nadalje je pomembno število neuspešnih poskusov zdravljenja; večinoma o rezistentnosti govorimo po od dveh do treh neuspešnih poskusih zdravljenja. Ob tem je posebej pomembno število kombiniranih zdravljenj in odmerki zdravil, ki naj bi bili terapevtski. Poleg tega nekateri avtorji zahtevajo izključitev zdravljenja z antide-

Tabela 1. Značilnosti dveh osnovnih oblik bipolarné motnje razpoloženja. BMR – bipolarna motnja razpoloženja.

Oblika bolezní	BMR tipa I	BMR tipa II
Temeljne značilnosti	Izmenjevanje epizod manije s psihotičnimi znaki ali brez njih in katerekoli vrste depresije.	Vsaj ena epizoda hipomanije (blažja oblika manije) in katerekoli vrsta depresije.

Tabela 2. Najpomembnejši dejavniki za diagnosticiranje terapevtsko rezistentne oblike bipolarnе motnje razpoloženja.

**Dejavniki za diagnosticiranje terapevtsko rezistentne bipolarnе motnje razpoloženja**

Določitev faze bolezni – akutna manija ali depresija, ponovna epizoda med vzdrževalnim zdravljenjem.

Določitev stopnje odziva na zdravljenje.

Določitev števila neuspešnih poskusov zdravljenja – kombinirano zdravljenje, minimalni terapevtski odmerki zdravil (izključitev zdravljenja z antidepressivi). Izključitev bolnikov, ki iz kakršnikoli razlogov slabo sodelujejo pri zdravljenju.

presivi, saj lahko le-to poslabša klinično sliko manije oziroma vodi v razpoloženjsko nestabilnost (5). Treba je natančno določiti stopnjo odziva na zdravljenje in pri tem razločevati med bolniki, ki so na zdravljenje dejansko neodzivni, in tistimi, ki iz takih ali drugačnih razlogov ne prenašajo zdravljenja (so npr. preobčutljivi na določene substance zdravil). V definicijah rezistentne depresije ta pojav imenujemo psevdorezistentnost. Ker je pri BMR zlasti v fazi vzdrževalnega zdravljenja pogosto prisotno slabo sodelovanje bolnikov, je treba izključiti tudi bolnike, ki so brez predhodnega posvetovanja z zdravnikom delno ali popolnoma prekinili jemanje zdravil. Pri definiranju RBMR je nenazadnje pomembno tudi dejstvo, da odsotnost simptomov še ne pomeni odsotnosti bolezni, saj so ključni predvsem funkcionalni izidi zdravljenja, kot so delovna sposobnost bolnika in splošno funkcioniranje v socialnih odnosih (4). Najpomembnejši dejavniki za diagnosticiranje RBMR so povzeti v tabeli 2.

## KOGNITIVNI UPAD PRI BOLNIKIHZ BIPOLARNO MOTNJO RAZPOLOŽENJA

V zadnjem času narašča število študij, ki potrjujejo prisotnost kognitivnega upada pri bolnikih z BMR; dokazujejo primanjkljaje na področjih, kot so pozornost, delovni, epizodični in verbalni spomin. Pri bolnikih prihaja do zmanjšanja hitrosti procesiranja podatkov, sposobnosti reševanja problemov, slabšajo se izvršitvene funkcije (6–8). Do naštetih kognitivnih sprememb prihaja zaradi disfunkcije fronto-subkortikalnega področja. Spominske motnje pa so posledica ekscitotoksičnih poškodb v področju hipokampusa. Vzrok za poškodbe naj bi bila povečana aktivnost kortizola v možganih, zaradi prekomerno aktivirane

hipotalamo-hipofizne osi med spreminjajočimi se afektivnimi epizodami (9). Obseg kognitivnega upada se tako veča z naraščanjem števila afektivnih epizod oziroma s številom bolnišničnih zdravljenj. Kljub temu da ni povsem znano, kako in v kolikšni meri na kognitivne primanjkljaje vplivajo zdravila za zdravljenje BMR, poročajo, da valproat in karbamazepin lahko povzročata težave s pozornostjo, antipsihotiki pa so povezani s primanjkljaji v vzdrževani pozornosti in pri izvršitvenih funkcijah (10, 11). Treba je poudariti, da imajo zaradi kognitivnih motenj bolniki težave pri socialnem funkcioniranju in pri poklicnem udejstvovanju tudi v obdobjih evtimnosti, kar še dodatno slabša njihovo kvaliteto življenja, tudi ko jim bolezen z osnovnimi simptomi prizanaša.

## ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE RAZPOLOŽENJA S KOGNITIVNIMI MODULATORJI

Kognitivni modulatorji, kot so donepezil, galantamin, rivastigmin in memantin, so zdravila, ki jih primarno uporabljamo pri zdravljenju različnih oblik demenc (npr. Alzheimerjeva bolezen, žilna demenca, demenca Lewyjevih teles). Po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji zdravil so to zdravila skupine N06D oziroma »zdravila, za zdravljenje demence« (12). Podana sta bila dva koncepta zdravljenja BMR s kognitivnimi modulatorji, in sicer pri zdravljenju kognitivnega upada pri BMR in kot avgmentacija zdravljenja RBMR. Donepezil, galantamin in rivastigmin preko inhibicije acetilholinesteraze zvišujejo koncentracijo acetilholina v centralnem živčnem sistemu (CZŠ), kar naj bi po holinergično-adrenergični teoriji preprečevalo manijo (13). Donepezil ima ugoden profil delovanja, saj deluje selektivno v skorji CZŠ in ima zato malo

Tabela 3. Kognitivni modulatorji glede na profil delovanja. NMDA – N-metil-D aspartat.

Profil delovanja kognitivnih modulatorjev	Inhibicija acetilholinesteraze	Antagonistično delovanje na NMDA-receptorje
Predstavniki kognitivnih modulatorjev (skupaj s pomožnimi profili delovanja)	Donepezil Galantamin (modulacija presinaptičnih nikotinskih receptorjev) Rivastigmin (inhibicija butirilholinesteraze)	Memantin

stranskih učinkov ter je zaradi dolgega plazemskega razpolovnega časa varen za uporabo. Galantamin ob inhibitornem delovanju na acetilholinesterazo deluje tudi kot alosterični modulator presinaptičnih nikotinskih receptorjev, kar ima za posledico sproščanje večje količine acetilholina. Deluje terapevtsko na okvarjene holinergične in nikotinske funkcije, ki so povezane s kognitivnimi upadi pri Alzheimerjevi bolezni. Predpostavlja se, da prihaja do podobnih holinergičnih disfunkcij tudi pri BMR (14). Rivastigmin je tretji predstavnik zaviralcev acetilholinesteraze, ki deluje tudi na butirilholinesterazo. Njegova vloga v zdravljenju BMR ni posebej opisana. Četrti predstavnik kognitivnih modulatorjev je memantin, nizkoafinitetni, napetostno odvisni nekompetitivni antagonist glutamatnih N-metil-D aspartatnih (NMDA) receptorjev. Ker se na NMDA-receptorje veže z večjo afiniteto kot  $Mg^{2+}$ , inhibira podaljšan prehod  $Ca^{2+}$  v notranjost nevrona in tako inhibira osnoven princip ekscitotoksičnosti. Ideja o NMDA-receptorjih kot tarči zdravljenja izhaja iz dognanj, da aktivacija NMDA-receptorjev z antidepresivi povzroča senzitivizacijo dopaminskih receptorjev tipa 2 ( $D_2$ ) in posledično manjše ter hitro spreminjanje razpoloženja. Iz tega pa lahko sklepamo, da blokada NMDA-receptorjev te pojave preprečuje (15). V tabeli 3 je podana razvrstitev omenjenih kognitivnih modulatorjev glede na profil delovanja.

V nadaljevanju sledi pregled raziskav in prikazov primerov poskusov zdravljenja BMR z navedenimi kognitivnimi modulatorji.

## DONEPEZIL

Uporaba donepezila je bila preizkušena tako pri avgmentaciji zdravljenja RBMR kot tudi

pri zdravljenju kognitivnih primanjkljajev. Pri poskusu avgmentacije zdravljenja RBMR so uvedli donepezil (najprej 4 tedne 5 mg/dan, nato 10 mg/dan) pri 11 bolnikih, starih 20–54let, ki ob uvedbi zdravila niso imeli psihotičnih simptomov. Pri 54,5% preiskovancev so dosegli znatno izboljšanje simptomov, to je  $\geq 2$  stopnji po lestvici *The Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S). CGI-S je 7-stopenjska lestvica, po kateri lečeči zdravniki subjektivno ocenjujejo resnost duševne bolezni pri bolniku, v primerjavi z drugimi bolniki z isto diagnozo. Tudi splošno funkcioniranje bolnikov se je v povprečju izboljšalo za 11,5 stopnje po lestvici *The Global Assessment of Functioning* (GAF). GAF je 100-stopenjska subjektivna številčna lestvica, s pomočjo katere ocenjujemo splošno psiho-socialno funkcioniranje bolnika in parametre, kot so zaposlitvena zmožnost ter sposobnost reševanja vsakodnevnih problemov. Pet od 11 bolnikov je poročalo o stranskih učinkih, kot so nespečnost, slabost, driska in blaga sedacija. Od tega se je en bolnik odločil za prekinitve jemanja donepezi-la, pri enem bolniku pa je zmanjšanje odmerka omogočilo nadaljevanje zdravljenja (13).

V poskusnem zdravljenju kognitivnega upada so donepezil uvedli pri 7 bolnikih z BMR tipa I, pri 43 bolnikih z BMR tipa II in pri 8 bolnikih z BMR, ki ni drugače določena. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 42 let. Izboljšanje so beležili pri 81% bolnikov z BMR tipa II in pri 50% bolnikov z BMR, ki ni drugače določena. Pri bolnikih z BMR tipa II je bilo povprečno izboljšanje ocenjeno na 1,8 stopnje po lestvici *The Clinical Global Impression – Improvement* (CGI-I), pri bolnikih z BMR brez dodatne oznake pa na 2 stopnji po CGI-I. CGI-I je 7-stopenjska lestvica, s pomočjo katere ocenjujemo stopnjo bolnikovega napredovanja oziroma nazado-

vanja glede na stanje pred zdravljenjem. Pri bolnikih z BMR tipa I zdravljenje z donepezilom ni imelo vidnih pozitivnih učinkov na kognicijo. Skupno 19 bolnikov je predčasno zaključilo poskusno zdravljenje, od tega 9 zaradi stranskih učinkov, 7 zaradi poslabšanja simptomov in 3 zaradi neučinkovanja zdravila (16).

V podobni študiji, kjer so delovanje donepezila opazovali na področju kognitivnega funkcioniranja in instrumentalnih dnevnih aktivnosti pri 12 bolnikih z BMR tipa I in tipa II, starih nad 60 let in brez predhodno diagnosticirane demence, po treh mesecih niso ugotavljali dokazljivega izboljšanja, je pa 58 % preiskovancev izrazilo željo po nadaljevanju zdravljenja z donepezilom (17).

## GALANTAMIN

Opisani so rezultati poskusnega zdravljenja kognitivnega upada pri BMR z galantaminom, medtem ko opisov uporabe galantamina v avgmentaciji zdravljenja RBMR ni bilo moč najti. V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so ugotavljali učinkovanje galantamina na kognitivni upad pri bolnikih z BMR z minimalnimi simptomi. Od 30 bolnikov, starih 18–60 let, je po randomizacijskem nevropsihološkem testiranju izbranim kriterijem ustrezalo 16 bolnikov, od katerih jih je naključnih 6 prejelo galantamin (prvi mesec 8 mg/dan, drugi mesec 16 mg/dan, tretji mesec 24 mg/dan), ostali placebo. Poročali so o pozitivnem učinku delovanja zdravila na epizodični spomin, medtem ko pri zdravljenju upočasnjene hitrosti procesiranja v primerjavi s placebom ni bilo uspehov (14).

Učinke galantamina na kognitivne disfunkcije so preiskovali tudi v korelaciji z viabilnostjo nevronov v hipokampusu. Postavili so hipotezo, da imajo bolniki z BMR primanjkljaje v pozornosti in v verbalnem spominu, ki se bodo izboljšali po galantaminu. Vzoredno so testirali nevroprotektivne učinke galantamina, in sicer s pomočjo protonske magnetnoresonančne spektroskopije. V hipokampusu so merili vsebnost N-acetilaspargata (NAA), označevalca nevronske viabilnosti in vsebnost ključnih komponent metabolizma fosfolipidne membrane, to je gradnikov, ki vsebujejo holin. Predpostavljali so, da

bodo imeli bolniki z BMR nižjo vsebnost NAA in višjo vsebnost holina, v primerjavi z zdravimi. Po zdravljenju z galantaminom pa naj bi se vrednost NAA zvišala in vrednost holina znižala. Od 19 bolnikov, starih 18–65 let, ki niso imeli drugih psihiatričnih oz. nevroloških bolezni, jih je 11 dokončalo 16-tedensko poskusno zdravljenje z galantaminom (8–24 mg/dan). Deset zdravih oseb, primerljivih po letih in spolu, je sodelovalo v kontrolni skupini. V primerjavi z zdravimi osebami so imeli bolniki ob začetnem ocenjevanju nižje subjektivne ocene kognitivne sposobnosti in slabše uspehe pri testih pozornosti (Connerjev test) ter testih verbalnega epizodičnega spomina (*California Verbal Learning Test*). Na končnih testiranjih po zdravljenju so beležili občutno izboljšanje na vseh treh področjih. V nasprotju s hipotezo je bila začetna vsebnost NAA v hipokampusu pri bolnikih v primerjavi z zdravimi višja in se je po zdravljenju še povišala. Povišane vrednosti pripisujejo nevroprotektivnim učinkom litija, ki so ga bolniki sočasno prejemali. So se pa v skladu s hipotezo znižale vsebnosti holina. Rezultati raziskave so torej potrdili, da je galantamin učinkovit pri zdravljenju kognitivnih primanjkljajev in da pozitivno vpliva na viabilnost nevronov in normalizacijo membranskega metabolizma v hipokampusu (18).

V poročilu o poskusnem zdravljenju kognitivnega upada pri 4 bolnikih z BMR tipa I sta dva bolnika, stara 59 in 46 let, napredovala za  $\geq 2$  stopnji po CGI-I lestvici, dva bolnika, stara 34 in 38 let, sta predčasno zaključila zdravljenje zaradi neučinkovanja zdravila pri manjših dozah. Izboljšanje kognitivnih funkcij ni koreliralo z nihanjem razpoložena (19).

## MEMANTIN

Uporabo memantina so preizkušali pri bolnikih z RBMR. Od 18 bolnikov s povprečno starostjo 42 let, ki so se relativno neuspešno zdravili v povprečju 9 let, jih je 13 imelo psihotične simptome, 10 pa hitrokrožno obliko BMR; tj. zaplet bolezni, ki ga opredeljujemo z več kot štirimi epizodami bolezni v enem letu. Stanje bolnikov je bilo pred uvedbo zdravila ocenjeno po lestvici Clinical Global Impression (CGI). Pri 72,2 % bolnikov so po

24 tednih zdravljenja z memantinom opazili najboljše ocene, torej »zelo velik napredek« in »velik napredek« na lestvici splošnega vtisa bolnikov z BMR. Med 10 bolniki s hitrokrožno obliko jih je kar 6 doseglo stabilno stanje razpoloženja. Od vseh bolnikov sta le 2 poročala o stranskih učinkih, kot sta vrtočevica in zaprtost (15).

O uspehih memantina pri zdravljenju bolnikov z RBMR tako pri vzpostavljanju stabilnega razpoloženja kot tudi pri zmanjševanju kognitivnega upada poročajo tudi v več prikazih primerov. Opisan je primer 42-letnega bolnika, ki je bil zelo netoleranten na različne kombinacije standardnih zdravil za zdravljenje BMR, na zdravljenje se je odzival z delirijem. Po avgmentaciji terapije z memantinom pa je lahko prejemal predpisana zdravila v ustreznih dozah. Memantin je bil učinkovit tudi pri stabilizaciji simptomov, ko so se ti poslabšali kljub zdravljenju s klozapinom (20). Bolnikovo kognitivno funkcioniranje se v tem primeru ni vidno izboljšalo, poročajo pa o dveh drugih primerih bolnikov, kjer so se poleg osnovne bolezenske simptomatike težkih oblik RBMR izboljšale tudi kognitivne funkcije. 29-letna bolnica, ki je vse življenje rada brala in pisala kratke zgodbe, je po zdravljenju z memantinom, po poprejšnjem dvoletnem neuspešnem zdravljenju s standardnimi zdravili, ko je dneve večinoma preživljala v postelji, spet zmogla brati in pisati zgodbe (21).

## ZAKLJUČKI

Uspehi pri poskusnem zdravljenju, ki so jih beležili pri večini navedenih kliničnih raziskav in študijah primerov, kažejo na smiselnost nadaljnega raziskovanja na področju uporabe kognitivnih modulatorjev pri BMR. Donepezil je bil učinkovit pri zdravljenju RBMR, medtem ko so si rezultati raziskav o zdravljenju kognitivnega upada z donepezilom neenotni. Za galantamin, katerega delovanje je bilo preizkušeno izključno pri zdravljenju posledic kognitivnega upada pri bolnikih

z BMR, je bila potrjena uspešnost pri zdravljenju okrnjene pozornosti in epizodičnega spomina. Memantin je bil zelo učinkovit pri zdravljenju RBMR, tudi pri hitrokrožnih oblikah bolezni, ki veljajo za napovednik manj ugodnega poteka zdravljenja bolezni. V poročilih primerov zdravljenja opisujejo tudi pozitivne učinke memantina na kognitivne primanjkljaje. Glede na izpostavljene uspehe lahko sklepamo, da bi bilo v prihodnje najbolj smiselno nadaljnje preizkušanje delovanja donepezila in memantina pri bolnikih z RBMR ter galantamina pri zdravljenju posledic kognitivnega upada, in sicer predvsem v smislu kontroliranih randomiziranih dvojno slepih raziskav. Ekstrapolacija nekaterih izsledkov raziskav je namreč omejena zaradi premajhnega števila preiskovancev, neuporabe placeba in velikih razlik v standardni farmakološki terapiji, ki so jo bolniki prejemali med poskusnim zdravljenjem. Poleg tega v raziskavah ni dovolj natančno navedeno, ali so pred poskusnim zdravljenjem pri preiskovancih izključili druge nevrološke oziroma duševne motnje, ki bi poleg BMR še lahko vplivale na kognitivne funkcije. V literaturi ni poročil o poskusnem zdravljenju z drugimi, podobno delujočimi kognitivnimi modulatorji, npr. rivastigminom, ki bi bilo morda smiselno. Na poti do boljših rezultatov zdravljenja RBMR bi bilo najprej treba sprejeti enotno definicijo RBMR in smernice zdravljenja z avgmentacijsko terapijo. Ker postaja neizpodbitno, da pri bolnikih z BMR prihaja do kognitivnega upada, bi bilo v poteku zdravljenja morda smiselno v klinično prakso uvesti spremljanje kognitivnih funkcij bolnikov s testi kognitivnih sposobnosti ter glede na rezultate razmišljati o uvedbi terapije. Farmakološko zdravljenje kognitivnega upada bi bilo nujno dopolnjevanje še z ostalimi metodami izboljševanja kognitivnih funkcij, npr. s kognitivno remediacijo. Na ta način bi bolnikom pomagali pri večji samostojnosti in boljšem funkcioniranju v družbi, ki je sedaj okrnjeno tudi v obdobjih evtimnosti.

## LITERATURA

1. Ezdravje: Bipolarna motnja [internet]. Novo mesto: Krka, d. d., Novo mesto; 2010 [citirano 2010 Dec 19]. Dosegljivo na: <http://www.ezdravje.com/si/zivcevsje/bipolarna/>
2. Judd JL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59 (6): 530–7.
3. Judd JL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (3): 261–9.
4. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Focus*. 2007; 5 (1): 49–63.
5. Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996; 19 (2): 215–36.
6. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*. 2000; 48 (7): 674–84.
7. Wasserstein J, Wolf LE, Solanto M, et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder: basic and clinical issues. In: Morgan JE, Ricker JH, eds. *Textbook of clinical neuropsychology*. New York: Taylor and Francis; 2008.
8. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006; 189 (9): 254–9.
9. Altshuler LL, Conrad A, Hauser P, et al. Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48 (5): 482–3.
10. Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsive drugs and cognitive functions. *Epilepsia*. 1982; 23 (5): 531–4.
11. King DJ. Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994; 380: 53–8.
12. Register zdravil Republike Slovenije XII. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010.
13. Burt T, Sachs GS, Demopulos C. Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999; 45 (8): 959–64.
14. Ghaemi SN, Gilmer WS, Dunn RT, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of galantamine to improve cognitive dysfunction in minimally symptomatic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29 (3): 291–5.
15. Koukopoulos A, Reginaldi D, Serra G, et al. Antimanic and mood-stabilizing effect of memantine as an augmenting agent in treatment-resistant bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010; 12 (3): 348–9.
16. Kelly T. Is donepezil useful for improving cognitive dysfunction in bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2008; 107 (1–3): 237–40.
17. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, et al. A 12-week open-label study of donepezil for cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23 (7): 693–8.
18. Iosifescu DV, Moore CM, Deckersbach T, et al. Galantamine-ER for cognitive dysfunction in bipolar disorder and correlation with hippocampal neuronal viability: a proof-of-concept study. *CNS Neurosci Ther*. 2009; 15 (4): 309–19.
19. Schrauwen E, Ghaemi SN. Galantamine treatment of cognitive impairment in bipolar disorder: four cases. *Bipolar Disord*. 2008; 8 (2): 196–9.
20. Agarwal V, Tripathi A. Memantine in management of a clinically challenging case of bipolar disorder. *Indian J Psychiatry*. 2009; 51 (2): 137–8.
21. Teng TC, Demetrio FN. Memantine can acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006; 28 (3): 252–4.

Prispelo 24. 1. 2011