

# Usporedba ovisnosti o nikotinu u pacijenata sa shizofrenijom, poremećajima sličnim shizofreniji i sumanutim stanjima na terapiji klasičnim i atipičnim antipsihoticima

---

**Bekavac, Lana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:277476>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-26**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lana Bekavac**

**USPOREDBA OVISNOSTI O NIKOTINU U PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM,  
POREMEĆAJIMA SLIČNIM SHIZOFRENIJI I SUMANUTIM STANJIMA NA  
TERAPIJI KLASIČNIM I ATIPIČNIM ANTIPSIHOTICIMA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020. / 2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. prim. Davor Lasić, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lana Bekavac**

**USPOREDBA OVISNOSTI O NIKOTINU U PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM,  
POREMEĆAJIMA SLIČNIM SHIZOFRENIJI I SUMANUTIM STANJIMA NA  
TERAPIJI KLASIČNIM I ATIPIČNIM ANTIPSIHOTICIMA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2020. / 2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. prim. Davor Lasić, dr. med.**

**Split, srpanj 2021.**

## **SADRŽAJ:**

## **ZAHVALA**

## **POPIS KRATICA**

<b>1. UVOD</b> .....	2
1.1 Shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja .....	2
1.1.1 Epidemiologija.....	3
1.1.2 Etiologija i definicija .....	3
1.1.3 Klinička slika .....	4
1.1.4 Postavljanje dijagnoze .....	7
1.1.5 Podtipovi.....	8
1.1.6 Terapijske mogućnosti.....	9
1.1.7 Shizoafektivni poremećaj .....	11
1.1.8 Perzistirajući sumanuti poremećaji.....	11
1.2 Antipsihotici .....	12
1.2.1 Farmakokinetika i farmakodinamika.....	12
1.2.2 Indikacije i kontraindikacije .....	13
1.2.3 Prva generacija .....	14
1.2.4 Druga generacija.....	14
1.2.5 Zajedničke nuspojave .....	15
1.2.6 Interakcije .....	16
1.3 Ovisnost o nikotinu i pušenje .....	17
1.3.1 Epidemiologija.....	17
1.3.2 Neurofarmakologija.....	18
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	21
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	23
1.4 Ustroj istraživanja i ispitanici .....	24
1.5 Statistička analiza .....	25

<b>4. REZULTATI</b> .....	26
<b>5. RASPRAVA</b> .....	34
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	37
<b>7. LITERATURA</b> .....	39
<b>8. SAŽETAK</b> .....	43
<b>9. SUMMARY</b> .....	46
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	49

*Za sve što jesam i što ću biti, za sve gdje sam, za utjehu, smijeh i podršku, hvala majci i ocu.*

*Hvala mentoru, docentu Davoru Lasiću.*

-

*Omnia mea mecum porto.*

**Popis kratica:**

MKB-10 Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija

DSM-V engl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition,*

Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje

GABA  $\gamma$ -aminobutirična kiselina

CT engl. *computed tomography*, kompjuterizirana tomografija

MR magnetska rezonancija

EKG elektrokardiogram

nAch nikotinski acetilkolinergični receptor

## **1. UVOD**



## 1.1 Shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja

Psihijatrijske bolesti poznat su društveni koncept od pamtivijeka. Status koji im se pripisuje, koliko s razvojem psihijatrije, toliko i s napretkom društva, fluidnoga je tijekom. Kakvu kliničku sliku očekivati, kakvu prognozu dati bolesniku i hoće li poremećaj biti kroničnoga tijeka samo su neka od pitanja koja kruže unutar znanstvene zajednice, a odgovor na njih definira kako će psihički bolesnik biti percipiran od društva tijekom tog vremena. U počecima razvoja modernoga društva, duševni bolesnik bio je stigmatiziran, kažnjen, proganjan i lišen osnovnih ljudskih prava. Zahvaljujući radu dvaju psihijatara, Esquirola i Pinela, u vremenu vladavine Luja Filipa, donesen je zakon kojim se znatno mijenja status duševnoga bolesnika; od 1838. godine započinje izgradnja "posebnih ustanova" za duševne bolesnike, čime su oni oslobođeni (doslovno i metaforički) od metalnih okova i reintegrirani u društvenu zajednicu, gubeći status najnižeg društvenog sloja. Ovakav je potez važan u kontekstu napretka čovječnosti, ali pripisuje mu se i veliki politički značaj. Zakon je vrlo brzo postao konstanta i u ostalim europskim zemljama. No, ne u cjelovitosti i ne zauvijek. Duševna se bolest, i danas, smatra velikim teretom bolesnika i njegove obitelji. Sinonim sintagmi 'duševna bolest' najčešće je shizofrenija pa veliki broj društvenih predrasuda biva vezan za taj poremećaj. Shizofreni bolesnik rijetko kada uspijeva ostvariti svoj puni potencijal: često je financijski ovisan o obitelji, socijalnoj pomoći ili životnom partneru, zbog relativno ranoga početka bolesti ne uspijeva završiti izobrazbu i steći ono što je društveno percipirano kao uspjeh, nije nametljiv, te se teško uklapa s ostalima koji lako savladaju društvena očekivanja. Čak i kada je sigurno da osoba boluje od shizofrenije, oklijeva se s uporabom te dijagnoze; rabe se razni eufemizmi kao što je 'akutna psihoza' i 'nespecificirana psihoza'. Prijašnje vjerovanje, a današnja spoznaja kako je jedan od snažnijih etioloških čimbenika za shizofreniju genetika, dodatan je razlog prikrivanja dijagnoze, štiteći tako status ostalih članova obitelji. Važan utjecaj na kliničko očekivanje prezentacije prodroma i simptoma shizofrenije ostvaruje Emil Krepelin. U svojoj knjizi 1893. godine, među prvima daje višestruke opise bolesnika. Za Krepelina, shizofrenija je *dementia praecox* (mladenačko ludilo). Tek je početkom 20. stoljeća, Eugen Bleuler skovao naziv *schizophrenia* (rascjep duše), time stavljajući naglasak na simptome, ne toliko na tijek bolesti (1). Krepelinov opis upozorava na rani početak bolesti, značajnu deterioraciju ličnosti, progresivno propadanje intelektualnih i psihičkih funkcija po tipu demencije (*dementia praecox*), te kroničan tijek s velikom raznolikošću znakova i simptoma. Naglasak je stavljen na

poremećaj volje i afekta. Eugen Bleuler, s druge strane, proširuje koncept shizofrenije na heterogenu skupinu poremećaja različite etiologije, a naglašava kako do nefunkcioniranja ličnosti dolazi uglavnom zbog rascjepa kognitivnoga i afektivnoga, a ne zbog demencije. Bleuler također ističe kako se bolest može pojaviti i nakon mladenaštva, te da tijek bolesti ne mora uvijek biti kroničan, niti prognoza nepovoljna, a može se očekivati i djelomična regresija simptoma (2).

### **1.1.1 Epidemiologija**

Registar za psihoze, kao jedan od populacijskih registara, specijalni je zdravstveno-statistički instrument putem kojega se dugoročno prate oboljeli od shizofrenije ili shizoafektivnoga poremećaja (MKB šifre F20.- i F25.-) s prebivalištem u Republici Hrvatskoj. Podaci se skupljaju od početka šezdesetih godina prošloga stoljeća. Muškarci pokazuju višu stopu incidencije od ženskoga dijela populacije. Dob prve hospitalizacije tijekom posljednjih godina najviše je bila registrirana u dobi od 25 do 29 godina te između 30 i 34 godine, iako ukupan broj hospitalizacija opada. U razdoblju 2016. – 2017. prosječno je godišnje hospitalizirana 4671 osoba, od kojih je prvi puta primljena 651 osoba, a cjelogodišnje hospitaliziranih osoba prosječno su bile 202. Prosječna prevalencija shizofrenije i shizoafektivnih poremećaja iznosi 5,0 na 1000 stanovnika starijih od 15 godina (3).

Svake se godine bilježi oko dva milijuna novih slučajeva shizofrenije u svijetu. Rijetko se javlja prije desete, odnosno nakon četrdesete godine života. Viša je prevalencija u nižim socioekonomskim skupinama i u gradskim sredinama. No, prema incidenciji, socioekonomska klasa nije bitna. Prema teoriji propadanja, osoba sa dijagnozom shizofrenije neupitno propada u nižu socioekonomsku klasu zbog velikih oštećenja koje ima. Viša incidencija zabilježena je zimi i u rano proljeće (razdoblje od siječnja do travnja na sjevernoj hemisferi, odnosno od srpnja do rujna na južnoj hemisferi) (4).

### **1.1.2 Etiologija i definicija**

U Hrvatskoj, kao i u većem dijelu europskih država, koristi se MKB-10 klasifikacijski sustav; druga klasifikacija koja se često koristi je DSM-V. Obzirom da je riječ o nejasnoj etiologiji, patoanatomiji i patofiziologiji, u definiranju shizofrenije nema jasnih kriterija; nedovoljno poznavanje biologije istu definira kao poremećaj obilježen psihotičnim simptomima koji znatno oštećuju svakodnevno funkcioniranje i smetaju u osjećanju, mišljenju

i ponašanju (1, 4). Naglasak je na riječi 'smetaju'. Naime, psihotičan bolesnik jednim dijelom egzistira i u realitetu, uz svoj sumanutu svijet, u istome vremenu i na istome mjestu. Njegova sjećanja su košmarna tako da u stanju remisije ne može definirati niti razumjeti sebe iz stanja akutne psihotične epizode (1). Shizofrenija je tipično katastrofična bolest koja počinje u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi (2).

Multipli su etiološki čimbenici mogući, no niti jedan se samostalno ne smatra uzročnim. Stoga se najčešće rabi model stres – dijateza prema kojemu osoba u koje se razvije shizofrenija ima specifičnu biološku osjetljivost precipitiranu vanjskim stresovima (4). Danas se zna da je shizofrenija češća pojava među krvnim srođnicima, pa to upućuje na genetičke čimbenike, no još nisu definirani točni lokusi na genomu. Virusna teorija podrijetla shizofrenije predlaže da se genom mijenja pod utjecajem retrovirusne infekcije tijekom ili neposredno nakon poroda; bilo da retrovirus mijenja genom, bilo da infekcija sama uzrokuje poremećeni imunološki odgovor pa organizam napada samoga sebe i uništava neurone ili mijenja neurotransmisiju. Danas je opravdano smatrati shizofreniju neurorazvojnim, ali i neurodegenerativnim poremećaj (1).

Za praksu, najbitnije je razumjeti farmakodinamiku shizofrenije; prvotne spoznaje potječu iz odgovora na terapiju (*ex iuvantibus*). 1951. godine klorpromazin postaje osnovni lijek. Kasnije se saznalo da antagonizira dopaminsku transmisiju pa je tako nastala dopaminska teorija shizofrenije. Uporabom klopazina, risperidona, olanzapina, kvetiapina i ostalih serotoninskih antipsihotika, utemeljena je spoznaja da i serotonin ima važnu ulogu. U novije vrijeme fokus pada na poremećaj glutamata i GABAergične transmisije. Opisane promjene, doduše, nisu dovoljno specifične te se mogu pronaći i kod nekih drugih psihičkih poremećaja (1).

### **1.1.3 Klinička slika**

Shizofrenija je poremećaj koji je kroničan. Obično se dijeli na prodromalnu fazu, aktivnu fazu sa sumanutostima i/ili halucinacijama, te rezidualnu fazu u kojoj je poremećaj u remisiji. Dijagnoza se postavlja temeljem promatranja i susljednog opisa bolesnika (4). Prema suvremenom shvaćanju, kojega je originalno postavio John Hughlings Jackson, simptomi shizofrenije dijele se na pozitivne i negativne; pozitivni predstavljaju iskrivljenje normalnih djelatnosti (halucinacije i sumanute misli, smeteni govor), a negativni simptomi kao što su

alogija, osjećajna zaravnjenost, anhedonija i avolicija odražavaju gubitak normalnih djelatnosti (2).

Pozitivni ili psihotični simptomi nazivaju se takvima jer su suvišni; nisu prisutni u osoba koje nemaju poremećaj mentalnoga zdravlja. Karakterizirani su čvrstim uvjerenjem u nešto za što stvarni podražaj iz okoline ne postoji. Psihotično podrazumijeva veliki otklon od onoga što se uistinu događa, mada za osobu s poremećajem izgleda vrlo stvarno. Kod halucinacija oboljeli vjeruje da je ono što doživljava, čuje i osjeća ujedno i ono što se događa, a zapravo je sve samo u njegovoj glavi i inicijator čudnoga ponašanja. Osoba u psihotičnoj fazi kompletno pada pod utjecaj svojih misli. Apsolutno je nemoćna, pogotovo u prvoj takvoj epizodi, odvojiti svoje doživljaje od realiteta. Mnogi pacijenti nakon liječenja mogu razumjeti što im se događa, razumjeti da su halucinacije dio bolesti i stoga neće reagirati kao da su istiniti. Psihotični simptomi najčešći su uzrok neadekvatnog postupanja prema drugima i česti uzrok nesporazuma. Poseban je problem što pri prvoj pojavi ovih simptoma, mnogi bolesnici ništa ne govore, dok ne postane neizdrživo jer se boje da će ih se proglasiti ludima (5).

Oboljeli od shizofrenije često imaju uvjerenja i stavove nepodložne promjeni; stvarni podražaji iz okoline, primjerice zvuk automobilske trube može biti protumačen kao znak direktno upućen njima, što je donekle usporedivo s tumačenjima praznovjernih ljudi. Tumačenje situacije shizofrena osoba ne dijeli ni sa kim drugim. Druge sumanute ideje uključuju raznu tematiku – od vjerovanja da ih se progoni, da njima netko upravlja, da su značajne osobe (megalomanija) do posve bizarnih deluzija da imaju stotine djece, da mogu letjeti ili da im je netko ugradio daljinski upravljač u mozak. Osnovna pretpostavka da bismo nešto nazvali bolesnom idejom je da za istu nema nikakvih dokaza. Somatske deluzije podrazumijevaju krivo tumačenje funkcije nekoga organa ili organskoga sustava, ali ne kao posljedica neznanja nego bolesnoga uvjerenja. Obzirom da deluzije za oboljeloga imaju karakter stvarnosti, ne preporučuje ga se uvjeravati da je u krivu, nego afirmirati njegovo mišljenje i naglasiti kako drugi to mišljenje ne dijele (5).

Govor može biti nerazumljiv, naročito u akutnoj fazi kada može biti toliko zbrkan da ga je nemoguće pratiti; posljedica je poremećaja u mišljenju koje je izrazito nelogično, a oboljeli nemaju pojam o tome. Nekada pacijent koristi potpuno iskrivljene riječi, nove riječi ili pridaje novo značenje 'starim' riječima (neologizmi). Također može biti prisutan i blok misli: nastaje

pauza usred rečenice, a osoba kompletno izgubi tijek i svrhu govora. Halucinacije valja razlikovati od iluzije: iluzija je pogrešno tumačenje stvarno prisutna podražaja, a halucinacija, koja je simptom poremećaja, jest pogrešna percepcija uz odsustvo ikakvoga podražaja. Slušne su halucinacije vrlo tipične za shizofreniju, ali mogu biti i taktilne, vidne i njušne. U psihotične simptome ubraja se i katatonija – ekstremno uzbuđenje i nemir, zauzimanje neprirodnih položaja tijela koji mogu potrajati satima, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor. Ovi simptomi su vrlo rijetki. Podjednako rijetki simptomi su i umetanje misli, oduzimanje misli, glasne misli i širenje misli (5).

Negativni simptomi, s druge strane, posljedica su oscilacije energije, motivacije i interesa u tolikoj mjeri da osoba ne može normalno svakodnevno funkcionirati; pasivizacija, nedostatak inicijative, bezvoljnost, asocijalnost i potpuna nebriga za vlastitu higijenu i izgled znatno utječu na niz životnih aktivnosti. Mnogi oboljeli od shizofrenije imaju poteškoća sa izražavanjem emocija pa mogu ostavljati dojam emocionalno hladnih osoba nezainteresiranih za okolinu. Osjećajna zaravnjenost očituje se u nedostatku kontakta očima uz smanjenu mimiku lica i potpunu indiferentnost za događaje oko njih. Negativni simptomi predstavljaju veći terapijski izazov. Često zaostaju nakon povlačenja psihotičnih simptoma, koji pak dobro odgovaraju na terapiju. Za negativne simptome bolesti treba često i rehabilitacija psihosocijalnim metodama kojima se potiče obnova životne rutine. Negativne simptome treba razlikovati od stanja koja mogu uzrokovati slične simptome kao što su: psihološka reakcija na bolest, depresija ili nedostatak stimulacije iz okoline (5).

Početak poremećaja može biti postepen ili nagao; u manjeg broja pacijenata bolest se polako ušuljava pa će i sami roditelji retrogradno posvjedočiti kako je njihovo, sada očito shizofreno dijete već od rođenja drugačije, "u svome filmu". No, u većeg broja pacijenata bolest nastupa abruptno – do tada zdravi odlikaši, marljivi i vrlo uspješni u svemu što rade, negdje u pubertetu ili nakon odvajanja od primarne obitelji zbog bilo kojega razloga postaju dijametralna suprotnost: neorganizirani, dezorijentirani, povučeni, zapušteni i neuspješni u svemu. Dolazi do naglog zaokreta životnoga tijeka, što se lakše prepoznaje kao bolest, odnosno anomalija. Kada se bolest lagano razvija, teže ju je primijetiti i odvojiti od karaktera djeteta. Prognoza je tada lošija, uglavnom zato što se zakasni s početkom terapije (1).

#### 1.1.4 Postavljanje dijagnoze

Ne postoji nikakav laboratorijski test za dijagnozu shizofreniju pa se ista postavlja temeljem anamneze, kliničke slike i psihijatrijskoga razgovora (intervjua), s ciljem određivanja prisutnosti dijagnostičkih kriterija. U MKB-10 klasifikaciji ubrajaju se kompleksniji simptomi negoli u DSM-V, te uključuje i nepsihotične forme shizofrenije kao što je *shizophrenia simplex*, shizotipni i shizofreniformni poremećaj. U Hrvatskoj, službena klasifikacija je MKB-10 (2).

Postoji nekoliko podtipova shizofrenije: paranoidni, hebefreni, katatoni, shizofrenija simpleks i nediferencirani tip, a posebno je odvojena postshizofrena depresija (2, 5).

Dijagnostički kriteriji prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti za shizofreniju zahtijevaju da minimalno jedan simptom skupine 1 ili najmanje dva simptoma skupine 2 budu prisutni tijekom barem mjesec dana. Prva skupina simptoma uključuje: jeku misli (nametanje ili oduzimanje misli), sumanuta opažanja i sumanutosti kontrole i utjecaja ili pasivnosti koje se odnose na tijelo, misli, ponašanje ili osjećaje; halucinacije (često slušne) i naposljetku, trajne sumanutosti koje su potpuno nesukladne bolesnikovoj kulturi i intelektu. Druga skupina simptoma uključuje: uporne halucinacije različitog modaliteta praćene sumanutim uvjerenjima s neadekvatnom emocijom u pratnji ili kada su halucinacije prisutne tijekom čitavoga dana tjednima i mjesecima, potom, nasumično umetanje riječi i/ili stvaranje neologizama, katatonija, negativni simptomi i naposljetku, kvalitativna promjena ličnosti koja se očituje kao promjena ponašanja. Važno je znati i kriterije isključenja – ako pak postoje paralelno simptomi koji zadovoljavaju kriterije za dijagnozu F30 (maničnu epizodu) ili F32 (depresivnu epizodu), da bismo ipak postavili dijagnozu u skupini F20, simptomi moraju prethoditi afektivnom poremećaju. Shizofrenija nije poremećaj koji nastaje kao posljedica intoksikacije ili neke neurološke bolesti. Rutinski se učiniti i slijedeće pretrage: kompletna krvna slika, analiza urina, testovi funkcije štitnjače, jetrene transaminaze, elektrokardiogram, elektroencefalogram, CT i MR, te neuropsihološko testiranje. Rezultati tih pretraga olakšavaju diferenciranje nekih organskih poremećaja koji se mogu prezentirati sličnim simptomima, što je osobito važno kada se sumnja na shizofreniju u dobi koja nije specifična za njezinu prvotnu prezentaciju. Neuropsihološkim testiranjem dobiva se uvid u stupanj kognitivnoga i intelektualnoga funkcioniranja bolesnika, stupanj oštećenja mišljenja i konceptualne dezorganizacije, što je važno za postupak rehabilitacije (2).

Istraživanja pokazuju kako shizofreni bolesnici imaju morfološke promjene mozga u smislu reduciranoga volumena, najčešće ventrikularno povećanje, što, doduše, nije patognomonično. Promjene su i funkcionalnoga karaktera – smanjen je protok krvi u cerebralnom krvotoku, posebice u prefrontalnom korteksu; suvremene morfološke i funkcionalne studije (pogotovo MR) izrazito su korisne za isključenje organskih uzroka psihoza kao što je tumor mozga. Navedene pretrage se nipošto ne koriste za postavljanje dijagnoze shizofrenije (1).

### **1.1.5 Podtipovi**

Nekoć se smatralo kako će se jednom dijagnosticirani tip shizofrenije tijekom svake iduće akutne epizode opetovati, no danas se zna da ista osoba za života može imati različite tipove shizofrenije.

Paranoidni je najčešći tip shizofrenije, pogotovo u osoba pikničke konstitucije. Obično počinje naglo, u ranijoj životnoj dobi, osjećajem da je nastupila velika promjena u odnosu okoline prema bolesniku, da ga prate, te da se njemu posvećuje posebna pažnja. Izražene su ideje proganjanja, megalomanske ideje, ideje odnosa i halucinacije. Negativni i kognitivni simptomi nisu prisutni ili su blaže izraženi. Odgovarajućom terapijom, ovaj tip se stavlja pod kontrolu, uz višegodišnju remisiju i odgovarajući afektivitet iako je tijekom bolesti recidivirajući. Prognoza je bolja od hebefrenog i simpleks tipa (1, 5).

Hebefreni ili dezorganizirani tip počinje u kasnijoj adolescenciji. Karakteristike su infantilno ponašanje, neodgovornost, bizarna maštanja, neprimjereni komentari i šale uz izraženu emocionalnu površnost tako da osobe djeluju lakše retardirano čak i kada imaju normalni kvocijent inteligencije. Česta je depersonalizacija koja s vremenom biva sve gora i teža negoli kod ostalih tipova shizofrenije. Hebefreni tip loše odgovara na terapiju i ima nepovoljan klinički tijek (1).

Katatonni tip počinje obično u adolescenciji i ima dobar odgovor na terapiju i dobru prognozu. Često zna prijeći u hebefreni tip, što kompletno mijenja i prognozu i terapijski uspjeh. Uz osnovne simptome shizofrenije, ovaj tip karakteriziraju motorički fenomeni, upornost i automatska poslušnost. Razlikujemo dvije kliničke slike: katatono uzbuđenje i katatonni stupor. Katatonni stupor je stanje potpunog gubitka odnosa s realitetom. Bolesnik satima

sjedi, leži ili stoji u neuobičajenom položaju satima te odbija jesti, kompletno mutiran. Ovakva klinička slika danas je jako rijetka, čak i u psihijatrijskim ustanovama. Katatoni stupor ponekad može naglo prijeći u katatono uzbuđenje, stanje izrazite motoričke aktivnosti, nesuradljivosti i logoreje. Bolesnik je također sklon odbijanju hrane jer je agitiran (1).

Simpleks tip relativno rijetko se viđa, najčešće samo u prvoj epizodi. Kasnije prelazi u hebefreni ili paranoidni tip. Počinje u adolescenciji tako da se ušuljava pa je ponekad teško reći je li u pitanju adolescentna kriza ili shizofrena epizoda. Osoba se mijenja: povlači se, zakazuje u učenju, sluša glazbu satima, teško prilagodljiva, disoforična, pati od nesаницe, postaje anksiozna i nesuradljiva. Terapijski odgovor je loš, pa stanje vrlo brzo prelazi u kronični tijek (1).

Rezidualna shizofrenija stanje je nakon akutne epizode ili između njih, s oskudnim simptomima ili različitom kombinacijom simptoma smanjena intenziteta (1).

Ako se u kliničkoj slici ne nalazi dostatno simptoma za određivanje podtipa shizofrenije, uputno je postaviti dijagnozu F20.9, nespecificirane shizofrenije. Zbog mogućnosti mijenjanja tipa iz akutizacije u akutizaciju, nikada se ne smije samo automatski prepisati dijagnoza od prethodnoga boravka (1).

### **1.1.6 Terapijske mogućnosti**

Uspješno liječenje shizofrenije predmnijeva razumijevanje i dobru procjenu utjecaja simptoma na život oboljeloga; uključuje procjenu potrebe za farmakoterapijom, utjecaja psihosocijalnih faktora na akutizaciju poremećaja, samim time otežavajući oporavak. Obzirom da shizofrenija najčešće počinje u doba adolescencije, biološki faktori vulnerabilnosti povezani su s promjenama u pubertetu i vrlo visokim rizikom uzimanja psihoaktivnih tvari. Konačan odabir dominantnog terapijskog pristupa ovisi o razumijevanju doprinosa bioloških, psiholoških i socijalnih faktora u nastanku poremećaja. Važno je ustanoviti što pacijent može i ne može učiniti, koja su njegova ograničenja i kapaciteti; stoga je procjena proces i ne znači da je fiksna – dodatna evaluacija može se napraviti u različitom vremenskom intervalu, opetovano. Plan liječenja predstavlja osobni cilj pacijenta pa se bez njegove suradnje ništa ne može postići. Planirani su različiti psihobiosocijalni postupci: lijekovi, psihoterapija, psihosocijalni postupci, s ciljem realističnoga oporavka od psihičkoga poremećaja (5).



Bolničko liječenje neupitno je potrebno u akutnoj fazi bolesti, kada izostaje vlastiti uvid u psihičko stanje, kada postoji veliki nemir i nemogućnost liječenja kod kuće. Hospitalizacija može biti i prisilna; liječenje je regulirano Zakonom o zaštiti osoba s duševnim poteškoćama i postoji određena procedura kako se ono obavlja (5).

Liječenje antipsihoticima spada u značajniji napredak medicine, poboljšava kliničku sliku značajno i utječe na prognozu. Upravo zbog lijekova većina pacijenata ne treba dugotrajnu hospitalizaciju, liječenje postaje humanije i otvara mogućnost učinkovitije primjene psihosocijalnih postupaka. Svi lijekovi u kategoriji antipsihotika uspješni su u umanjivanju psihotičnih simptoma, ali razlikuju se po neželjenim, više i manje tolerabilnim nuspojavama. U 90% slučajeva farmakoterapija dovodi do povlačenja simptoma, ali postupno, tijekom šest do osam tjedana, iako se pacijent može subjektivno bolje osjećati ranije. Današnje smjernice favoriziraju započinjanje liječenja atipičnim antipsihoticima. Preporuka je nakon akutne epizode nastaviti farmakoterapiju sa svrhom prevencije ponovne psihotične epizode; tada je rizik reduciran na polovicu i iznosi 10-45% (5).

Elektrostimulativna (elektrokonvulzivna) terapija učinkovita je u teškim, ali malobrojnim slučajevima. Za odluku o liječenju tada je potrebno mišljenje dvaju psihijatarata. Metoda je bezbolna i obavlja se u općoj anesteziji uz primjenu miorelaksansa. Možda djeluje paradoksalno, ali indicirana je kod shizofrenih trudnica jer se za dijete smatra manje opasnom od antipsihotika (1, 5).

Dok lijekovi stabiliziraju koncentraciju neurotransmitera, psihosocijalne metode i rehabilitacija također dovode do povoljnih promjena u mozgu, usklađujući njegov rad. Pod psihosocijalne metode ubrajamo: koordinirano liječenje, psihoedukaciju, individualnu ili grupnu psihoterapiju, kognitivno-bihevioralnu terapiju, rad s obitelji, trening socijalnih vještina i kognitivnu remedijaciju. Rehabilitacija je usmjerena izgradnji vještina i samopouzdanja, temeljena na oporavku i osnaživanju te postizanju autonomije. Smanjuje rizik egzacerbacije shizofrenije učeći pacijente kako se bolje nositi sa stresnim situacijama. Lijekovi sami neće utjecati na to kako osoba percipira vlastitu bolest, kako reagira na dijagnozu i kako doživljava svijet oko sebe. Psihosocijalne metode poglavito su uspješne u redukciji suicidalnog ponašanja (5).

### **1.1.7 Shizoafektivni poremećaj**

Shizoafektivni poremećaj dijagnostička je kategorija definirana kao F25 u aktualnoj desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije. Nekoć je smatran kao jedna od kliničkih slika shizofrenije. U istoj epizodi, ovaj poremećaj uključuje simptome shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja (bilo depresivne, manične ili miješane epizode). Dijeli se na podkategorije: manični, depresivni, mješoviti, neodređeni i drugi tipovi. Dijagnozu shizoafektivnoga poremećaja treba postaviti ukoliko shizofreni i afektivni simptomi koegzistiraju ili se pojave jedni za drugima unutar nekoliko dana. Obzirom da se promatra akutna klinička slika, ne radi se o životnoj dijagnozi, već dijagnozi epizode psihičkoga stanja. Kriteriji se ne razlikuju od onih za dijagnozu shizofrenije i bipolarnoga poremećaja, pa tako ni liječenje; preporučeno je započeti s atipičnim antipsihoticima i/ili stabilizatorima raspoloženja. Farmakoterapija je osnova terapije kojom dolazi do uklanjanja i/ili ublažavanja simptoma, čime se otvara prostor psihoterapijskim i socioterapijskim postupcima. Shizoafektivni poremećaj češći je od shizofrenije, ali rjeđi od afektivnoga poremećaja. Uz odgovarajuće liječenje, tijek bolesti je povoljan. U odnosu na shizofreniju, mnogo rjeđe dolazi do kronificiranja poremećaja, ali jači je defekt ličnosti (1).

### **1.1.8 Perzistirajući sumanutni poremećaji**

Perzistirajući sumanutni poremećaji obuhvaćaju heterogenu skupinu poremećaja kojima je zajedničko obilježje što se ne mogu svrstati ni u jednu od drugih postojećih dijagnostičkih kategorija. U heterogenoj skupini razlikujemo sumanutni poremećaj (paranoja), sumanutni involutivni poremećaj, parafreniju, kverulantnu paranoju, ali i stanja početne shizofrenije (posebno paranoidni tip), shizoafektivnoga poremećaja u nekim fazama, atipične slike manije, postpartalne psihoze, postoperacijske psihoze i organski uvjetovane psihoze. Često početne slike shizofrenije svrstavamo pod ovu dijagnozu kako bi se postupno uvelo obitelj i bolesnika u pravu dijagnozu. Od sviju navedenih, sumanutni je poremećaj relativno čest; kliničku sliku definiraju sistematizirane sumanutosti koje ne smiju biti bizarne, već osobne, a traju najmanje tri mjeseca. Najčešće je riječ o persekutornim sumanutostima, a rjeđe megalomanskim, somatskim idejama ili idejama ljubomore. Zbog sadržaja sumanutosti, bolesnici često ulaze u sukob s okolinom. Katkada se mogu javiti i auditorne halucinacije, ali bolesnik nije za njih vezan, te prolaze spontano. Sumanuti poremećaj obično ima kronični tijek, usprkos liječenju. Farmakoterapija nije posebno uspješna ukoliko se ne kombinira sa bihevioralnom terapijom;

bolesnici nisu skloni liječenju i nemaju uvid u svoje stanje pa dijagnoza uslijedi tek u kaznenom postupku (1).

## **1.2 Antipsihotici**

U liječenju shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja primjenjuje se skupina lijekova kojima je cilj ublažiti i/ili ukloniti psihotične simptome. Antipsihotici su nekoć bili poznati pod nazivom neuroleptici i 'veliki trankvilizatori', no ti su nazivi danas opsolentni. Neurofarmakološki, riječ je o heterogenoj skupini lijekova. Najčešća podjela je na klasične ili stare antipsihotike i nove ili atipične antipsihotike, odnosno dvije generacije antipsihotika. Potreba za drugom generacijom proizašla je iz niza nuspojava koje se pojavljuju u terapijskom rasponu prve generacije, poglavito simptomatologije lokomotornoga sustava (1).

Smatra se kako liječenje treba započeti već u prodromalnoj fazi kako bi se spriječila akutizacija i neurodegeneracija. Potomci shizofrenih bolesnika imaju sličnu kliničku sliku i terapijski odgovor na pojedine psihofarmake (1). Antipsihotici ciljaju ispraviti poremećaj ravnoteže neurotransmitera u mozgu. Određeni dijelovi mozga osoba sa shizofrenijom proizvode velike količine dopamina, a dopamin u suvišku može uzrokovati psihotične simptome, odnosno u osobe potpuno poremetiti doživljaj stvarnosti. Manjak dopamina uzrokuje negativne simptome, ali i poremećaj pažnje, pamćenja i obrade informacija. Psihofarmaci ove skupine također utječu na koncentraciju serotonina, acetilkolina i  $\gamma$ -aminobutirične kiseline makar antagoniste dopaminskih receptora smatramo antipsihoticima u užem smislu riječi. Jako je mala mogućnost zlouporabe antipsihotika. Molekularno gledajući, razlikujemo osam skupina lijekova: fenotijazini (klorpromazin, flufenazin), tioksantene (tiotiksen), dibenzoksazepini (piperazin), dihidroindoli, butirofenoni (haloperidol), difenilbutilpiperidini (pimozid), benzamidi (sulpirid) i benzisoksazoli (risperidon). Uz risperidon je vezano manje nuspojava i bolji učinak na negativne simptome u odnosu na druge antipsihotike (5, 6).

### **1.2.1 Farmakokinetika i farmakodinamika**

Farmakokinetička svojstva antipsihotika variraju, no za sve registrirane vrijedi da se mogu dati u jednoj dnevnoj dozi kada je bolesnik u potpuno stabilnom stanju i kada je prilagođen na štetne učinke. Nepotpuno se apsorbiraju nakon peroralne primjene, djelomično metaboliziraju u jetri, a potom se vežu na bjelančevine u plazmi. Imaju veliki distribucijski

volumen i liposolubilni su, što omogućava prodor kroz hematoencefaličnu barijeru. Terapijska koncentracija se može istitirati nakon pet do deset dana. Snaga antipsihotika direktno ovisi o afinitetu prema ciljnim receptorima, što su uglavnom dopaminski D2-receptori; vežući se, antagoniziraju vezanje endogenog dopamina odmah po primjeni lijeka, no potpuni antipsihotični učinak nastupi tjednima nakon jer treba doći do homeostatskih promjena mozga. Premda antipsihotike možemo kategorizirati po snazi vezanja za receptore, svi su podjednako učinkoviti u liječenju psihoza. Izuzetak su klopazin i pimozid koji su terapija izbora kod shizofrenih bolesnika s naglašenim negativnim simptomima. Pretjerano visoke doze uzrokuju neurološke nuspojave poput akatizije i akinezije, što je teško razlikovati od pogoršanja psihoze, te mogu, paradoksalno, biti neuspješne u smanjivanju simptoma. Prilikom promjene terapije, poželjno je postepeno smanjivati dozu kako bi se izbjegao *rebound* učinak. Bolesnici nikada ne razvijaju toleranciju na antipsihotični učinak ove skupine lijekova (6).

### 1.2.2 Indikacije i kontraindikacije

Propisivanje antipsihotika preporučeno je u svrhu liječenja primarnih i sekundarnih psihoza. Primarne psihoze poput shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja, shizofreniformnog poremećaja, manije i kratkotrajnog psihotičnog poremećaja poželjno je, kratkotrajno i/ili dugotrajno liječiti antipsihoticima, u kombinaciji s antidepresivima ili stabilizatorima raspoloženja, ovisno o primarnoj dijagnozi. No, nastavak liječenja preporuča se samo za skupinu shizofrenija i shizoafektivnog poremećaja. Sedativni učinak postiže se sat vremena nakon intramuskularne primjene, a za osnovni terapijski učinak treba čekati i do šest mjeseci. Sekundarne se psihoze kupiraju snažnim antipsihoticima zbog slabije kardiotoksičnosti i nižeg epileptogenog potencijala. Antipsihotici nisu lijek izbora kod intoksikacija i sindroma sustezanja, uz iznimku psihoza uzrokovanih amfetaminima kod kojih se odmah poseže za antipsihoticima. Poneki liječnici prakticiraju niske doze antipsihotika u liječenju teške anksioznosti (6).

Kontraindikacije za propisivanje ovih lijekova bile bi: alergijske reakcije u anamnezi, uporaba psihoaktivnih tvari s depresivnim učinkom na središnji živčani sustav, srčane smetnje, glaukom zatvorenoga kuta i tardivna diskinezija u anamnezi. Prije propisivanja potrebno je provjeriti krvnu sliku i elektrokardiogram, poglavito u žena iznad 40 godina i muškaraca iznad 30 godina. Stariji i djeca osjetljiviji su na nuspojave. Istraživanja pokazuju kako neugodna

reakcija koju bolesnik doživi prilikom prvotnog uzimanja lijeka govori u prilog daljnjeg slabijeg terapijskog odgovora (6).

Ne postoji određena doza koja je uputna za liječenje zato što različiti bolesnici mogu reagirati na široki raspon doza antipsihotika. Započinje se s manjom dozom i zatim se povećava po potrebi, dok se ne postigne terapijski učinak (6).

### **1.2.3 Prva generacija**

Prva generacija antipsihotika registrirana u Hrvatskoj su flufenazin, haloperidol, zyklopentiksol i promazin. Jako su učinkoviti protiv produktivnih simptoma poput halucinacija, sumanutih misli, agitiranosti i poremećaja percepcije, te straha, nemira i nesanice općenito. Imaju i velik broj nuspojava, zbog čega je *compliance* (suradljivost) bolesnika niska. Flufenazin, haloperidol i zyklopentiksol imaju dominantan antipsihotični učinak, dok promazin ima snažan anksiolitički učinak. Dostupni su u više oblika: promazin se može primjenjivati peroralno i parenteralno s kratkim djelovanjem, dok su ostali dostupni i u depo-obliku s produženim učinkom od oko četiri tjedna. Glavne su nuspojave sedacija i parkinsonizam. Medikamentni parkinsonizam izazivaju snažniji antipsihotici, posebice haloperidol. Klinička slika uključuje: tremor, smanjene kretnje, oslabljenu mimiku, tardivnu diskineziju, nevoljne pokrete i rigiditet po tipu zupčanika. Obzirom da dovode do izgleda poput zombija, prethodno navedeni simptomi i znakovi dio su "Zombijevog sindroma". Nastaje zbog antidopamnergičkog učinka, primarno u nigrostrijatalnom putu, što se može umanjiti antiparkinsonicima. S druge strane, sedaciju i somnolentnost češće uzrokuje promazin. Diskutabilno je jesu li one nuspojava ili poželjan učinak antipsihotične terapije, pogotovo u agitiranih pacijenata ili onih koji pate od nesanice. Promazin, kao slabiji antipsihotik, ima niz nuspojava: izraženi periferni antikolinergični učinci, plavo-sivkaste pigmentacije kože na mjestima izloženima suncu, bijelo-smeđe zrnate nakupine u prednjem dijelu leće i stražnjem dijelu rožnice (u pacijenata koji su tijekom života uzeli 1-3kg klorpromazina), produljenje QT i PR intervala, tupi T-valovi i depresija ST-spojnice u EKG zapisu, bezazlena žutica uz gripozni sindrom i agranulocitoza (1).

### **1.2.4 Druga generacija**

Zbog slabijeg podnošenja, a time i lošije suradljivosti bolesnika, te težeg postizanja remisije, razvijena je nova generacija antipsihotika. U Hrvatskoj su registrirani: klopazin,

risperidon, olanzapin, kvetiapin i ziprazidon. Većina ih je podjednako učinkovita kao i prva generacija u liječenju psihoza, ali uz manju učestalost "Zombijevog sindroma" u terapijskom rasponu. Nakon dulje primjene mogu uzrokovati metaboličke poremećaje kao što su povećanje tjelesne mase, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, porast prolaktina, izmjena krvne slike i kardiološki poremećaji. Bolesnik ima subjektivni osjećaj boljitka, zbog čega je skloniji redovitom uzimanju terapije. Stoga, novi antipsihotici znatno poboljšavaju kvalitetu života shizofrenog bolesnika. Risperidon je serotoninergično-dopaminski antagonist koji pokazuje veću učinkovitost od haloperidola u liječenju negativnih simptoma shizofrenije (1).

### **1.2.5 Zajedničke nuspojave**

Opasna nuspojava antipsihotika, ali opisana i kod drugih psihofarmaka, je maligni neuroleptički sindrom (MNS) s potencijalno smrtnim ishodom. Izglednija je opasnost od MNSa ukoliko bolesnik uzima dva ili više antipsihotika istovremeno ili dva antipsihotika bez razdoblja ispiranja. Počinje visokim febrilitetom, mišićnim rigiditetom, a zatim slijedi poremećaj svijesti, poremećaj vegetativnih funkcija i inkontinencija; u laboratorijskim nalazima uz leukocitozu, dolazi do drastičnog porasta kreatinin-fosfokinaze. Terapija za MNS je neusuglašena; najbitnije je što prije prestati uzimati antipsihotike (1).

Pravilo je da slabiji antipsihotici uzrokuju većinu neneuroloških nuspojava, a snažniji većinu neuroloških. Prva u nizu neneuroloških nuspojava je ortostatska hipotenzija. Najčešće se događa kod uporabe visokih doza slabih antipsihotika (poput promazina) intramuskularno. Tijekom prvih nekoliko dana liječenja, a zbog adrenergične blokade, bolesnik doživljava presinkopalne ili sinkopalne epizode nakon čega se kompletno prilagodi. Treba biti izrazito oprezan u srčanih bolesnika; postepeno povećavati dozu, tako da rijetko kada postoji potreba za uporabom plazma ekspandera i vazopresora. Nadalje, periferni antikolinergični učinci su česti. Suhoća ustiju i nosa, zamagljeni vid, opstipacija, retencija urina i midrijaza najčešći su simptomi. Antikolinergični učinci bivaju potencirani ako se slabi antipsihotici koriste paralelno sa tricikličkim antidepressivima. Oba spola imaju smanjeni libido, a zbog povećanog lučenja prolaktina problem su i impotencija uz inhibirani orgazam. Alergijski dermatitis i fotosenzitivnost javljaju se u malom postotku bolesnika, najčešće kod uporabe slabih antipsihotika. Ireverzibilne pigmentacije retine komplikacija su koja se veže u visoke dnevne doze antipsihotika. Slabiji antipsihotici kardiotoksičniji su od snažnih. Leukopenija je ozbiljna

nuspojava i česta je unutar prva tri mjeseca terapije, poglavito kada se bolesnik žali na grlobolju i vrućicu. Smrtnost je i do 30%. Predoziranje antipsihoticima nije ozbiljno, osim ako se uz njih ne uzmu i drugi depresori središnjeg živčanog sustava poput alkohola i benzodiazepina; zjenice su proširene, duboki tetivni refleksi smanjeni, a prisutna je tahikardija i hipotenzija. Ako je ikako moguće, u prvome tromjesečju trudnoće potrebno je izbjegavati antipsihotike, osim ako dobrobit nije ispred rizika (6).

Od neuroloških nuspojava spominje se epileptogeni učinak, sedacija, središnji antikolinergični učinak, akutna distonija, parkinsonizam, akatizija, tardivna diskinezija (6).

Antipsihotici snižavaju prag podražljivosti neurona što je izvrsna podloga za ekscitacije po tipu epilepsija ili, na periferiji, grčeva u mišićima. Sedativni učinak posljedica je snažne blokade histaminskih H1-receptora, dok se središnjom antikolinergičnom aktivnosti uzrokuje agitaciju, dezorijentaciju, halucinacije i proširene zjenice (6).

Akutnu distoniju doživi oko 10% pacijenata u prvim satima ili danima liječenja, pogotovo mladi muškarci. Akutna akatizija subjektivni je osjećaj nelagode u mišićima koji može iznervirati bolesnika te ga tjerati na neprestano koračanje i stalno ustajanje i sjedanje; može se dogoditi bilo kada tijekom liječenja (6).

Tardivna diskinezija odgođeni je učinak antipsihotika, javlja se čak nakon šest mjeseci. Riječ je o sindromu nenormalnih, nevoljnih i koreoatetotskih pokreta mišića glave, trupa ili udova. Što se duže uzimaju antipsihotici, to je izglednija tardivna diskinezija; veća je vjerojatnost pri postupnom snižavanju doze (6).

Različiti se lijekovi mogu koristiti za smanjivanje neuroloških nuspojava, a nije još sigurno je li ih opravdano uzimati profilaktično. Jednom kad pacijent započne s antipsihotičnom terapijom, treba se liječiti minimalno četiri do šest tjedana prije negoli počne postupno smanjivanje doze (6).

### **1.2.6 Interakcije**

Pušenje cigareta može smanjiti koncentracije antipsihotika u plazmi zbog čega je uputno prilagođavati dozu lijeka tijekom akutnoga pogoršanja i hospitalizacije kada bolesnik ne može toliko pušiti. Antacidi i antikolinergici mogu smanjiti apsorpciju antipsihotika.

Antikonvulzivna terapija može ubrzati njihovo metaboliziranje, dok antidepresivi obrnuto utječu na farmakokinetiku. Antipsihotici uzrokuju dodatnu depresiju središnjeg živčanog sustava ukoliko se piju sa sličnim lijekovima, osobito u bolesnika s oštećenim respiratornim sustavom. Antipsihotici smanjuju koncentracije varfarina u krvi (6).

### **1.3 Ovisnost o nikotinu i pušenje**

Ovisnost o nikotinu najraširenija je od svih ovisnosti. Nikotin je prisutan u biljci *nicotiana tabacum*. Kada je biljka prenesena iz Amerike u Europu, proširilo se uzgajanje duhana u mnogim zemljama i u njemu prisutan nikotin korišten je kao psihoaktivna tvar. Proizvodi duhana obično se konzumiraju pušenjem lule, kao cigare i cigarete, te šmrkanjem i žvakanjem. Nakon apsorpcije, nikotin doseže vrhunac djelovanja za 30 do 60 minuta. Nikotin djeluje na periferni i središnji živčani sustav: pojačava salivaciju, aktivnost i sekreciju želuca te modulira razgradnju kateholamina. Nikotin djeluje i na mozak dovodeći do porasta koncentracije, pažnje i budnosti, a smanjuje apetit. Stalno konzumiranje nikotina proizvodi toleranciju i ovisnost. Znakovi sustezanja započinju nekoliko sati nakon prekida pušenja i traju oko tjedan dana. Žudnja za duhanom i porast tjelesne mase mogu potrajati tjednima (7).

Važno je shvatiti kako pušenje ima veliku i mnogobrojnu ulogu – može biti uzročni faktor za nastanak psihičke bolesti, može izazvati interakciju sa već započetom patofiziologijom, modulirajući ishod psihičke bolesti ili može mijenjati učinke psihotropnih lijekova. Pušenje utječe na tijek bolesti i moždanu funkciju (8).

#### **1.3.1 Epidemiologija**

Pušenje i duhanski dim izvor su izrazito štetnih kemijskih spojeva i jedan od najčešćih uzroka bolesti uzrokovanih aktivnom i/ili pasivnom izloženošću. Usprkos novim proizvodima na tržištu koji zagrijavanjem umjesto sagorijevanjem duhana reduciraju broj toksina, jako je mala vjerojatnost da će se pušenje ikada smatrati sigurnim (9).

Pušenje je uzrokom sve većeg porasta mortaliteta i morbiditeta zbog kojega svake godine u svijetu umre preko pet milijuna ljudi. Istraživanje *Global Tobacco Surveillance System* (GTSS) provedeno u Republici Hrvatskoj 2015. godine uz pomoć Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), svjedoči kako 31,1% stanovništva puši (27,5% svakodnevno, a 3,6% povremeno). Najveća incidencija prisutna je u



dobi od 25 do 44 godine i to u muškaraca. Broj popušenih tvornički proizvedenih cigareta dnevno iznosi 15-24 cigarete (10).

Ovisnost o duhanu učestalija je u osoba sa psihičkim bolestima: shizofrenijom, depresijom, bipolarnim poremećajem, anksioznošću, posttraumatskim stresnim poremećajem, alkoholizmom i drugima. Što je teži psihički poremećaj, to je veća vjerojatnost ovisnosti o nikotinu, a teže je i postići prekid pušenja usprkos prisutnoj motivaciji (11).

### **1.3.2 Neurofarmakologija**

Od svih sastojaka duhana, nikotin smatramo odgovornim za održavanje ovisnosti o pušenju. Nikotin je tercijarni amin sastavljen od piridinskog i pirolidinskog prstena. Stereoizomer S-nikotin kojeg pronalazimo u duhanu stereoselektivno stimulira nikotinske kolinergične receptore, a R-nikotin se nalazi u manjim količinama u duhanskome dimu i smatra se slabim agonistom istih receptora. Direktnim i indirektnim porastom koncentracije acetilkolina u sinapsama povećana je učestalost ekscitacije postsinaptičke membrane, temeljem povećanja permeabilnosti membrane za kalcij; inicira se kompleksna promjena ukupne neurotransmisije u mozgu pušača, a što se klinički očituje kao fizička i psihička ovisnosti o pušenju (12). Sagorijevanjem duhana i udisanjem nastaloga dima, akutno u prefrontalnome korteksu, talamusu i optičkom putu, te kortikobazalnim neuralnim putevima dolazi do aktivacije i snažnije neurotransmisije acetilkolinom i dopaminom. Navedene promjene u središnjem živčanom sustavu utječu na ponašanje pušača tako da nakon udaha duhanskoga dima dolazi do povećanja njihove pozornosti, brzine reagiranja, te smanjenja anksioznosti, iritabilnosti i promjene depresivnog raspoloženja (13).

Paljenjem nekoliko cigareta za redom nastaje kolinergična desenzitizacija, odnosno smanjeni učinak, smanjeno zadovoljstvo; razvija se određeni stupanj akutne tolerancije. Koliko snažna tolerancija i koliko brzo nastupa nije moguće predvidjeti; ovisi o podvrsti nikotinskih receptora kao i o svakom neuronu zasebno. Kronično pušenje uzrokuje paradoks, povećanje broja nACh receptora. Mozak je time u konstantnoj potrazi za bilo kakvom količinom nikotina u krvotoku. Prestankom pušenja uklanja se desenzitizacija i kolinergične sinapse postaju hiperekscitabilne. Klinički, osoba postaje agitirana i usmjerava svoje ponašanje ka samo jednom cilju – što prije zapaliti cigaretu. Mozak se s novom 'prvom' cigaretom vraća na početne postavke, sada dolazi do smanjenja prevelike količine nACh receptora. Međutim, acetilkolin

nije jedini neurotransmiter odgovoran za složeno ponašanje i stupanj ovisnosti o duhanu. Dopaminergična aktivnost u nucleus accumbensu važna je za osjećaj ugone i nagrade (14).

Ovisnost o nikotinu nije puno drugačija od ovisnosti o drogama ili alkoholu. Opetovana stimulacija mezolimbičkog dopaminergičnog sustava definira psihičku ovisnost. Mozak se kondicionira na jednu vrstu ponašanja, jednu vrstu ugone; s time se povezuje i velika vjerojatnost relapsa u periodu prestanka takvog ponašanja (15). Otpuštanje dopamina indirektno je ovisno o nikotinu; akutno dolazi do promjene glutamatergične aktivnosti, a dugoročno dolazi do dezinhibicije smanjenim otpuštanjem GABAe (16). Pušenje također smanjuje moždanu aktivnost monoaminoksidaze, proteina u vanjskoj membrani mitohondrija odgovornih za deaminaciju kateholamina, a time dolazi do smanjenja razine serotonina, dopamina i noradrenalina u sinapsama. Postoje dvije izoforme enzima, A i B, s različitom distribucijom, ali obje imaju nižu aktivnost u pušača duhana. Nikotin može dovesti do navedene inhibicije, ali u izrazito visokim koncentracijama koje postižu samo teški kronični pušači; inhibicija se povezuje s ostalim sastojcima duhanskoga dima. Smanjena razgradnja kateholamina, dovodi do pojačane razine stimulacije kateholaminskih sinapsi, time pridonoseći psihičkoj komponenti ovisnosti, ali i porastu krvnoga tlaka, tahikardiji, vazokonstrukciji kožnih i koronarnih arterija, a vazodilataciji svugdje drugdje, uključujući i mišiće (17).

Nikotin je osnovna komponenta duhanskog dima koja stvara ovisnost. Koliko cigareta ili duhana dnevno pušač konzumira, ovisi o brzini metaboliziranja nikotina. Cilj je tijekom dana održati konstantne razine nikotina u krvi (18).

U ljudi, nikotin se degradira u kotinin, a za tu pretvorbu, u 90% udjelu koncentracije odgovoran je enzim CYP2A6 (18). Prema tome, pušenje utječe na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Policiklični aromatski hidrokarboni u duhanskom dimu induciraju sustav citokrom P450 oksidaza: CYP1A1 koji je izrazito induciran u nekim od najčešćih tumora pluća, te CYP1A2 i CYP2E1 koji su odgovorni za metabolizam lijekova i aktivaciju nekih prokarcinogena. Time je induciran metabolizam teofilina, kofeina, imipramina, haloperidola, pentazocina, propranolola, flekainida i estradiola. Farmakodinamske interakcije uključuju slabiji učinak beta blokatora (slabije spuštanje arterijskog tlaka i srčane frekvencije), slabiji sedacijski učinak benzodiazepina i slabiji analgetski učinak za neke opioide (19). Dok osoba aktivno puši i uzima psihotropne lijekove, pogotovo antipsihotike kao što su klozapin,

olanzapin, haloperidol i klorpromazin ili antidepresive (fluvoksamin), klirens lijekova povećan je u rasponu od 20 do 50%, a ponekad i više, što će u ovih pacijenata zahtijevati povećanje doze. Promjenom režima pušenja, zbog bilo kojega razloga, u ovih pacijenata dolazi do deindukcije jetrenih enzima, čak unutar prvoga dana hospitalizacije. Zbog toga dolazi do porasta koncentracije antipsihotika, pogotovo klozapina, čime se povećava vjerojatnost nuspojava. Preporuka je sniziti dozu antipsihotika za 20-50% odmah po hospitalizaciji, odnosno čim osoba ne može više održavati režim pušenja, čak i ako su na suplementarnoj terapiji za nikotin, odnosno u procesu odvikavanja od pušenja. Deindukcija prolazi za jedan do dva tjedna (20).

Prema istraživanju Bobesa i suradnika iz 2010. godine, u usporedbi s općom populacijom, bolesnici sa shizofrenijom imaju znatno veću prevalenciju pušenja; više od 50%, čak i 60% bolesnika su pušači, i to je konstanta na svim geografskim područjima (21).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovoga istraživanja bio je ispitati moguće razlike u stupnju ovisnosti o nikotinu u ispitanika sa shizofrenijom, poremećajima sličnim shizofreniji i sumanutim stanjima (F20-F29) koji su pušači, ovisno o tome koju generaciju antipsihotika imaju u terapiji. Pretpostavka je da usprkos tome što navedena interesna populacija zbog osnovnog poremećaja neurotransmitera u mozgu ima povećanu sklonost nikotinizmu, ispitanici koji su na terapiji prvom generacijom antipsihotika imat će viši stupanj ovisnosti. Osnovna ideja vođena je činjenicom da prva generacija antipsihotika češće ima nuspojave, a one bi se mogle smanjiti nikotinom, odnosno pušenjem duhana.

Istraživanje je temeljeno na slijedećim hipotezama:

1. Ispitanici koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja na terapiji klasičnim antipsihoticima imaju viši stupanj ovisnosti o nikotinu od ispitanika s istom dijagnozom, ali na terapiji atipičnim antipsihoticima.
2. Ispitanici koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja u akutnoj fazi svoje bolesti imaju viši stupanj ovisnosti o nikotinu od ispitanika u remisiji.
3. Ispitanici koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja na politerapiji koja uključuje obje generacije antipsihotika, imaju manju ovisnost o nikotinu u odnosu na populaciju ispitanika s istom dijagnozom koji su pušači, a koji imaju jedan antipsihotik u terapiji.
4. Ispitanici koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja s visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu puše prosječno više cigareta dnevno, u odnosu na ispitanike koji boluju od shizofrenije, stanja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja s niskim i umjerenim stupnjem ovisnosti o nikotinu.
5. Ispitanici koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja koji su ranije u životu zapalili prvu cigaretu, imaju veći stupanj ovisnosti o nikotinu.

### **3. MATERIJALI I METODE**

## 1.4 Ustroj istraživanja i ispitanici

U ovom diplomskom radu anketirani su bolesnici Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Splitu (KBC Split) koji su pušači s dijagnozom F20-F29 kako bismo utvrdili stupanj nikotinske ovisnosti. Anketa je odobrena od Etičkog povjerenstva KBC Split, a istom se dobio uvid u opće podatke o ispitaniku, njegovim pušačkim navikama i stavovima te se Fagerströmovim testom (FTND) procijenio stupanj fizičke ovisnosti o nikotinu. Prije ispunjavanja ankete, ispitanicima je bilo objašnjeno kako je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno te su pročitali obavijest o informiranome pristanku i potpisali suglasnost.

Upitnik se sastojao od tri dijela. Postavljena pitanja bila su s ponuđenim odgovorima, s iznimkom pitanja koji se odnosio na terapiju. Ukoliko ispitanik nije znao koju terapiju prima, informacija je nadopunjena uvidom u terapijsku listu i/ili bolesnički karton. Prvim dvama dijelovima upitnika dobio se uvid u opće demografske podatke te pušačke navike i stavove (godine pušačkoga staža, dob u kojoj je zapaljena prva cigareta, duhanski proizvod kojeg konzumiraju, misle li da je pušenje štetno, razlozi započinjanja pušačke navike, te jesu li ikada prestali pušiti duhan). Ukoliko su se zadovoljili osnovni kriteriji uključivanja: pušenje, dijagnoza i liječenje antipsihoticima, osoba je nadalje ispunjavala FTND test (*Fagerström Test for Nicotine Dependence*). Dakle, treći dio upitnika validirani je FTND test kojim se procjenjuje stupanj fizičke ovisnosti o nikotinu temeljem svakodnevnih navika osobe. Test je jednodimenzionalan i pokazuje visoku osjetljivost i dobru pouzdanost za pušače koji pokazuju umjereni i/ili visoki stupanj ovisnosti o nikotinu, pogotovo ako je cigareta preferentni oblik uživanja u nikotinu (22). FTND se sastoji od šest pitanja kojima se procjenjuje količina, kompulzija i ovisnost. Pitanja su zatvorenoga tipa te se zaokruženi odgovori vrednuju od 0 do 3, a maksimalan broj bodova na testu je 10. Što je veći rezultat na FTND, to je veći stupanj fizičke ovisnosti. Dobra je zamjena Fagerströmovom upitniku (FTQ). Prvotno korišteni FTQ sastavio je Karl-Olov Fagerström 1978. godine. Todd Heatherton i suradnici su 1991. godine iz navedenoga upitnika sastavili test (FTND) koji se danas koristi kao zlatni standard za procjenu fizičke ovisnosti o nikotinu jer je u dobroj korelaciji s biokemijskim pokazateljima nikotinske ovisnosti (23, 24).

Istraživanje se provodilo na dvjema lokacijama Klinike za psihijatriju KBC Split, s ciljem obuhvaćanja bolesnika u stanju akutne psihotične dekompenzacije te bolesnika u remisiji, a koji su u sklopu Dnevne bolnice Klinike dolazili na injekciju depo-preparata. Podaci

su prikupljeni tijekom travnja, svibnja i lipnja 2021. godine. Istraživanje je uključilo ispitanike obaju spolova koji su stariji od 18 godina. Osnovni kriterij uključanja bile su pušačke navike, odnosno pušenje i liječenje antipsihoticima koje je propisao psihijatar. Osnovni kriterij isključenja bila je dijagnoza koja po MKB-10 ne spada u skupinu psihotičnih poremećaja – shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja (F20-F29). Od ukupno 66 anketiranih ispitanika, 51 je zadovoljilo kriterije i ušlo u istraživanje. Dvoje ispitanika navelo je kako se ne liječi u psihijatra usprkos tome što su zatečeni na odjelu Klinike za psihijatriju KBC-a Split. Dvanaestoro ispitanika nije zadovoljilo kriterij dijagnoze.

### **1.5 Statistička analiza**

Prikupljeni podaci uneseni su u program Microsoft Office 2016 , odnosno Microsoft Excel 2016 za izradu tabličnih prikaza. Statističke analize prikupljenih podataka izvedene su pomoću statističkog paketa SPSS verzija 24, IBM Corp, Armonk, NY, USA. Kategorijske varijable izražene su apsolutnim brojevima i postocima. Usporedba statističke značajnosti višestrukih kategorija provedena je hi kvadrat ( $\chi^2$ ) testom, Kruskal-Wallis testom i Spearmanovim testom korelacije. Značajnost navedenih testova izražena je korištenjem parametra vjerojatnosti  $P < 0,05$ .



## **4. REZULTATI**

Tijekom travnja, svibnja i lipnja 2021. godine provedena je Fagerströmova anketa za procjenu stupnja fizičke ovisnosti o nikotinu (FTND) na 51 ispitaniku medijana životne dobi od 41 godine (Q1-Q3: 36-52 godine; min-max: 22-71 godina) na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Splitu. Od ukupnoga broja ispitanika, 27 (53%) je bilo u akutnoj fazi bolesti i liječeno je na odjelu Klinike, dok su preostala 24 (47%) ispitanika liječena u sklopu Dnevne bolnice Klinike za psihijatriju bila u remisiji. Od anketiranih ispitanika 35 (69%) su muškarci medijana životne dobi 39 godina (Q1-Q3: 36-46 godina; min-max: 22-71 godina) i 16 (31%) su žene medijana životne dobi 52 godine (Q1-Q3: 35-39 godina; min-max: 28-68 godina). Medijan životne dobi žena za 13 godina je veći nego muškaraca ( $Z=2,0$ ;  $p=0,043$ ).

Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi fizičku ovisnost ispitanika o pušenju temeljem Fagerströmove ankete (FTND) čiji je raspon bodovanja od 0 do 10. Medijan rezultata u našoj istraživanoj skupini iznosi 6 (Q1-Q3: 4-7; min-max: 1-10). Temeljem preporuka Fagerströmove ankete, ispitanici su podijeljeni u 3 skupine obzirom na stupanj ovisnosti o nikotinu tako da smo odredili:

- Niski stupanj ovisnosti (0-3 boda);
- Umjereni stupanj ovisnosti (4-6 bodova);
- Visoki stupanj ovisnosti (7-10 bodova).

U našoj ispitivanoj skupini bilo je:

- 7 (14%) ispitanika s niskim stupnjem ovisnosti;
- 27 (53%) ispitanika s umjerenim stupnjem ovisnosti;
- 17 (33%) ispitanika s visokim stupnjem ovisnosti.

U Tablici 1 prikazani su sociodemografski podaci ispitanika ukupno te u odnosu na stupanj ovisnosti o nikotinu.

**Tablica 1.** Prikaz broja (%) ispitanika prema kvalitativnim varijablama, prema medijanu (Q1-Q3; min-max) kvantitativnih varijabli ukupno i u odnosu na stupanj ovisnosti o nikotinu.

Varijabla	Ukupno	Stupanj ovisnosti o nikotinu			<i>P</i> *
		Niski (0-3 boda)	Umjereni (4-6 bodova)	Visoki (7-10 bodova)	
Faza liječenja					0,132*
Akutna	27 (53)	2 (29)	13 (48)	12 (71)	
Kronična	24 (47)	5 (71)	14 (52)	5 (29)	
Spol					0,631*
Muškarac	35 (69)	4 (57)	20 (74)	11 (65)	
Žena	16 (31)	3 (43)	7 (26)	6 (35)	
Obrazovanje					0,044‡
Osnovna i srednja škola	43 (84)	6 (86)	21 (78)	16 (94)	
Više i visoko obrazovanje	8 (16)	1 (14)	6 (22)	1 (6)	
Zaposlenje					0,811*
Ne	41 (80)	5 (71)	22 (81)	14 (82)	
Da	10 (20)	2 (29)	5 (19)	3 (18)	
Dob (godina)	41 (36-52; 22-71)	46 (33-58; 28-68)	44 (37-54; 29-71)	38 (32-43; 22-53)	0,093†, 0,028‡

\* hi-kvadrat test;

† Kruskal-Wallis test

‡ Spearmanov test korelacije

Nismo dokazali statistički značajnu razliku distribucije ispitanika prema fazi liječenja ( $P=0,132$ ), prema spolu ( $P=0,631$ ) i prema zaposlenju ( $P=0,811$ ) u odnosu na stupanj ovisnosti o nikotinu (Tablica 1).

Analizom stupnja ovisnosti o nikotinu i stupnja obrazovanja Spearmanovim testom dobili smo da postoji statistički značajna negativna korelacija ( $\rho = -0,283$ ;  $P=0,044$ , Tablica 1). Ispitanike s osnovnoškolskim i srednjoškolskim obrazovanjem analizirali smo kao jednu skupinu jer su bila samo 3 ispitanika s osnovnoškolskim obrazovanjem. Ispitanike s višom stručnom spremom priključili smo ispitanicima sa završenim fakultetom zbog istoga razloga.

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost životne dobi ispitanika sa stupnjem ovisnosti o pušenju ( $P=0,093$ , Tablica 1). Zbog maloga uzorka ispitanika sa niskim stupnjem ovisnosti o pušenju, ispitanike sa visokim stupnjem analizirali smo u odnosu na sve ostale (niski i umjereni stupanj ovisnosti zajedno) i dobili da je medijan životne dobi u skupini niske i umjerene ovisnosti o pušenju 44 godine (Q1-Q3: 37-57 godina; min-max: 28-71 godina). Medijan životne dobi ispitanika sa visokim stupnjem ovisnosti o pušenju iznosi 38 godina, što je za 6 godina manje nego u skupini ostalih ispitanika, kod kojih je medijan iznosio 44 godine ( $Z=2,18$ ;  $P=0,029$ ). Analizom korelacije Spearmanovim testom, stupanj ovisnosti o nikotinu i životna dob pokazuju negativnu korelaciju ( $\rho = -0,308$ ;  $P=0,028$ , Tablica 1).

U Tablici 2 prikazane su ispitivane varijable o navikama pušenja u odnosu na stupanj ovisnosti o nikotinu.

**Tablica 2.** Prikaz broja (%) ispitanika prema navikama pušenja u odnosu na stupanj ovisnosti o nikotinu.

Varijabla	Ukupno	Stupanj ovisnosti o nikotinu			<i>P</i> *
		Niski (0-3 boda)	Umjereni (4-6 bodova)	Visoki (7-10 bodova)	
Prva cigareta <sup>†</sup>					0,280*
Osnovna škola	19 (37)	2 (29)	9 (33)	8 (47)	
Srednja škola	23 (45)	4 (57)	14 (52)	5 (29)	
Iza 20. godine	9 (18)	1 (14)	4 (15)	4 (24)	
Broj cigareta na dan <sup>†</sup>					0,001*, <0,001 <sup>‡</sup>
< 10 cigareta	4 (8)	4 (57)	0	0	
10-20 cigareta	24 (47)	3 (43)	18 (67)	3 (18)	
> 20 cigareta	23 (45)	0	9 (33)	14 (82)	
Duhanski proizvod					
Kupljene cigarete	20 (39)	1 (14)	12 (44)	7 (41)	
Motani duhan	20 (39)	5 (72)	8 (30)	7 (41)	
E-cigarete i/ili više duhanskih proizvoda	11 (22)	1 (14)	7 (26)	3 (18)	
Godine pušenja <sup>†</sup>					0,421*
1-10 godina	10 (20)	1 (14)	6 (22)	3 (18)	
10-20 godina	15 (29)	1 (14)	7 (26)	7 (41)	
> 20 godina	26 (51)	5 (72)	14 (52)	7 (41)	

\* hi-kvadrat test

<sup>†</sup> Napomena: Zbog maloga uzorka, analizu smo proveli tako da smo usporedili ispitanike sa visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu sa umjerenim i niskim stupnjem skupa.

<sup>‡</sup> Spearmanov test korelacije

Razdioba ispitanika prema vremenu kada su zapalili prvu cigaretu nije se statistički značajno razlikovala u skupini sa visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu u odnosu na skupinu ispitanika s niskim i umjerenim stupnjem ( $P=0,280$ , Tablica 2). Samo je jedan ispitanik počeo pušiti nakon tridesete godine pa je priključen skupini koja je počela pušiti u drugom desetljeću života.

Razdioba ispitanika prema broju popušenih cigareta dnevno statistički se značajno razlikovala u skupini ispitanika s visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu u odnosu na ispitanike s niskim i umjerenim stupnjem ovisnosti ( $P=0,001$ , Tablica 2). Udio ispitanika koji puše više od 20 cigareta dnevno u skupini visokog stupnja ovisnosti o nikotinu za 3 puta je veći nego u skupini ispitanika sa niskim i umjerenim stupnjem ovisnosti o nikotinu. U skupini ispitanika sa visokim stupnjem ovisnosti, 14 (82%) je ispitanika koji tvrde da puše više od 20 cigareta dnevno, dok je u ostalim skupinama 9 (26%) ispitanika. Spearmanovim testom korelacije također smo dokazali statistički značajnu pozitivnu povezanost stupnja ovisnosti o nikotinu i broja cigareta popušenih u danu ( $\rho=0,701$ ;  $P < 0,001$ , Tablica 2).

Razdioba ispitanika prema duljini pušačkoga staža nije se statistički značajno razlikovala u skupini sa visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu u odnosu na ispitanike s niskim i umjerenim stupnjem ovisnosti ( $P=0,421$ , Tablica 2).

U Tablici 3 prikazani su ispitanici obzirom na terapiju i godine liječenja, a u odnosu na stupanj ovisnosti o nikotinu.

**Tablica 3.** Prikaz broja ispitanika (%) prema vrsti terapije i godinama liječenja u odnosu na stupanj ovisnosti o pušenju.

Varijabla	Ukupno	Stupanj ovisnosti o nikotinu			<i>P</i> *
		Niski (0-3 boda)	Umjereni (4-6 bodova)	Visoki (7-10 bodova)	
Terapija <sup>†</sup>					0,810*
Prva generacija	5 (10)	1 (14)	2 (7)	2 (12)	
Druga generacija	28 (55)	4 (57)	14 (52)	10 (59)	
Kombinacija	18 (35)	2 (29)	11 (41)	5 (29)	
Godine liječenja <sup>†</sup>					0,148*
< 5 godina	12 (24)	2 (29)	5 (18)	5 (30)	
5-10 godina	15 (29)	3 (42)	10 (37)	2 (12)	
> 10 godina	24 (47)	2 (29)	12 (45)	10 (58)	

\* hi-kvadrat test

<sup>†</sup> Napomena: Zbog maloga uzorka, analizu smo proveli tako da smo usporedili ispitanike sa visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu sa umjerenim i niskim stupnjem skupa.

Nismo mogli dokazati da ispitanici koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja na terapiji prvom generacijom antipsihotika (klasičnim antipsihoticima) imaju viši stupanj ovisnosti o nikotinu od ispitanika na terapiji drugom generacijom antipsihotika (atipičnim antipsihoticima) jer je uzorak malen. U skupini ispitanika sa visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu, njih 2 (12%) je imalo samo prvu generaciju antipsihotika u terapiji, a njih 10 (59%) obje generacije (Tablica 3).

Razdioba ispitanika prema primijenjenoj terapiji nije se statistički značajno razlikovala između skupine ispitanika s visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu u odnosu na ostale ispitanike ( $P=0,810$ , Tablica 3).

Razdioba ispitanika prema godinama liječenja nije se statistički značajno razlikovala između skupine ispitanika s visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu u odnosu na ostale ispitanike ( $P=0,148$ , Tablica 3).

Analizom pušačkih stavova dobili smo slijedeće podatke.

Od ukupnoga broja ispitanika, njih 40 (70%) izjasnilo se kako smatraju da je pušenje štetno. 11 (22%) ispitanika izjasnilo se kako smatraju da pušenje nije štetno od čega je 6 (22%) ispitanika bilo iz skupine s umjerenim stupnjem ovisnosti, a 5 (29%) iz skupine s visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu.

U najvećem broju ispitanika, njih 24 (47%), počelo je pušiti na nagovor društva. 17 (33%) ispitanika izjasnilo se kako su počeli pušiti iz dosade. 13 (25%) ispitanika izjasnilo se kako su počeli pušiti kako bi eliminirali stres svakodnevice. 9 (18%) ispitanika izjasnilo se kao su počeli pušiti zato što uživaju u duhanskome mirisu.

Od ukupnoga broja anketiranih ispitanika, 29 (57%) je pokušalo prestati pušiti. Njih 16 (55%) izjasnilo se kako je razlog za prestanak bilo zdravlje, a njih 9 (31%) je reklo da im je pušenje dosadilo i zato su pokušali prestati. 22 (43%) ispitanika navodi kako nikada nisu prestajali pušiti. 12 (54%) ispitanika iz skupine koja nikada nije pokušala prestati pušiti kao glavni razlog navode preveliki užitak u pušenju. 5 (23%) ispitanika ne pronalazi drugi način za eliminaciju stresa pa zato nikada nisu prestajali pušiti.



## **5. RASPRAVA**

Rezultati istraživanja Malleta i suradnika govore u prilog nižem stupnju nikotinske ovisnosti kada je druga generacija antipsihotika primarna terapija u bolesnika sa shizofrenijom (25). Stoga je osnovni cilj ovoga istraživanja bio dokazati kako ispitanike koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja, liječene u sklopu Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Splitu, možemo razlikovati po stupnju ovisnosti o nikotinu u odnosu na generaciju antipsihotika koju imaju u terapiji. Uzorak ispitanika koji uzimaju antipsihotike prve generacije bio je malen u odnosu na ispitanike koji uzimaju drugu generaciju. Zbog istoga razloga nije bilo statistički moguće provesti usporedbu ispitanika obzirom na broj popušanih cigareta u danu i vrstu antipsihotika u terapiji. Naime, smjernice Hrvatskoga psihijatrijskog društva za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja preporučuju atipične antipsihotike kao prvu liniju liječenja. U skupini ispitanika sa visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu prema FTND, 70% prima isključivo prvu generaciju antipsihotika u terapiji, a preostalih 30% obje generacije. Ne postoji povezanost između generacije antipsihotika i visokog stupnja ovisnosti o nikotinu. Dakle, po stupnju nikotinske ovisnosti nije moguće razlikovati ispitanike koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja na politerapiji koja uključuje obje generacije antipsihotika od onih koji imaju samo jedan antipsihotik u terapiji.

Pušenje duhana česta je pojava u pacijenata sa shizofrenijom, a time je uzrokom visoke stope mortaliteta i morbiditeta u istoj populaciji (25). Jedan je od ciljeva istraživanja bio usporedba ispitanika po stupnju nikotinske ovisnosti u akutnoj fazi njihove bolesti s onima u remisiji. Istraživanjem nije dokazano da se interesna populacija diferencira po tom kriteriju.

Analizom korelacije varijabli značajan utjecaj na stupanj ovisnosti o nikotinu imaju životna dob i stupanj obrazovanja. Dob ispitanika i razina završenog obrazovanja obrnuto proporcionalno utječu na stupanj ovisnosti o nikotinu. Trebalo bi nadalje utvrditi je li navedeni pronalazak posljedica svjesne i naučene potrebe za promjenom životnoga stila na bolje ili je posljedica trenutne zasićenosti pušenjem. Broj popušanih cigareta u danu pokazuje pozitivnu korelaciju sa stupnjem ovisnosti o nikotinu. Obzirom na istraživanje Meneses-Gaya i suradnika o psihometrijskim karakteristikama Fagerströмова testa, stupanj fizičke ovisnosti poprilično se dobro oslikava brojem popušanih cigareta jer indirektno govori o koncentraciji nikotina u krvi (26). Razdioba naših ispitanika prema broju popušanih cigareta u danu pokazala je kako je udio ispitanika koji puši više od 20 cigareta dnevno 3 puta veći u skupini sa visokim stupnjem

nikotinske ovisnosti. Naime, 82% ispitanika koji su pokazali visoki stupanj ovisnosti o nikotinu po Fagerströmovoj anketi (FTND), tvrdi da puši više od 20 cigareta dnevno.

Htjeli smo ispitati hoće li se pokazati obrnuto proporcionalna povezanost između dobi kada je ispitanik prvi put zapalio cigaretu i stupnja ovisnosti o nikotinu, no ista nije dokazana. Nadalje je za utvrditi je li nedostatak maleni uzorak ispitanika, neprecizna definicija godina u kojoj su bolesnici započeli pušiti ili kondicioniranoga ponašanja povezanog sa dobi započinjanja pušačkoga staža.

Kao u istraživanju Šagud i suradnika, ne pronalazimo dokaza da nikotinizam u bolesnika sa shizofrenijom, poremećajima sličnim shizofreniji i sumanutim stanjima pomaže smanjiti simptome antipsihotične terapije (27). Prilikom anketiranja, ispitivali smo koji je glavni razlog pušenju duhana. Usprkos tome što je jedan od ponuđenih odgovora bio 'pomaže mi s nuspojavama terapije', 24 (47%) ispitanika počela su pušiti na nagovor društva, 17 (33%) iz dosade, 13 (25%) kako bi se lakše nosili sa stresom, te 9 (18%) zato što uživaju u mirisu duhanskoga dima. Na navedeno pitanje bilo je dopušteno odabrati više odgovora. 40 ispitanika (70%) izjasnilo se kako je pušenje štetno, no 29 (57%) ih je sukladno tome stavu pokušalo prestati pušiti. Od ispitanika koji nikada nisu prestali pušiti, užitak koji pušenje duhana pruža glavni je razlog kontinuiranom autodestruktivnom ponašanju u 54% slučajeva.

Važno je spomenuti ograničenja ove studije. Ispunjavanje anketa na odjelu provedeno je na način da su ispitanici imali vremena sami pročitati anketu, odgovoriti na pitanja i potom postaviti vlastita ako im je nešto bilo nejasno; anketiranje bolesnika u Dnevnoj bolnici bilo je vremenski kraće, a osoba koja je provodila anketu je ponekad iščitavala pitanja. Navedeno je moglo dovesti do minimiziranja pušačkih navika prilikom odgovaranja. Obzirom na COVID-19 pandemiju, limit istraživanja bio je manji broj hospitaliziranih pacijenata zbog redukcije bolničkih kapaciteta radi potrebe zbrinjavanja oboljelih od COVID-19 infekcije. Stoga je anketiran manji broj ispitanika, što je svakako utjecalo na statističku značajnost ispitivanih kategorija. Moguće je da bi rezultati bili drugačiji da se anketa provodila tijekom perioda dužega od tri mjeseca i tako obuhvaćala veći broj ispitanika. U anketama, neke su kvantitativne varijable već bile grupirane na razini ponuđenih odgovora što je moglo utjecati na statističku značajnost dobivenih podataka.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Stupanj ovisnosti o nikotinu ne razlikuje se prema fazi liječenja, spolu ili zaposlenju u ispitanika koje boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja liječenih u KBC-u Split.
2. Ne postoji razlika u stupnju ovisnosti o nikotinu prema godinama liječenja, prema vrsti i broju antipsihotika u terapiji, kao ni prema duljini pušačkoga staža u ispitanika koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja liječenih u KBC-u Split.
3. U ispitanika koji boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja liječenih u KBC-u Split stupanj ovisnosti o nikotinu je to niži što je osoba starija i što ima viši stupanj obrazovanja, ali je to veći što je broj cigareta popušanih u danu veći.

## **7. LITERATURA**

1. Frančišković T, Moro LJ i sur. Shizofrenija U: Folnegović-Šmalc V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 225-50.
2. Hotujac LJ. Shizofrenija i sumanutni poremećaji. U: Hotujac LJ i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 147-64.
3. Silobrčić Radić S, Vrbanec I. Registar za psihoze Hrvatske U: Silobrčić Radić S, Vrbanec I. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. str. 40-6.
4. Kaplan IH, Sadock JB. Shizofrenija. U: Kaplan IH, Sadock JB. Priručnik kliničke psihijatrije. Prijevod 2. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1998. str. 74-96.
5. Štrkalj-Ivezić S. Psihoza, shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, bipolarni poremećaj: psihoedukacija između informacije i psihoterapije. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 90-183.
6. Kaplan IH, Sadock JB. Antagonisti dopaminskih receptora. U: Kaplan IH. Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji. Prijevod 2. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1998. str. 94-202.
7. Frančišković T, Moro Lj, i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 224-5.
8. Boksa P. Smoking, psychiatric illness and the brain. *J Psychiatry Neurosci.* 2017;42:147-9.
9. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tob Control.* 2003;12:424-30.
10. Dečković Vukres V, Ivčević Uhernik A, Mihel S. Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske. [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2015. [citirano 12. srpnja 2021.] Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan\\_2015.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan_2015.pdf)
11. Annamalai A, Singh N, O'Malley SS. Smoking use and cessation among people with serious mental illness. *Yale J Biol Med.* 2015;88:271-7.
12. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:57-71.
13. Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J. Psychiatr. Res.* 2006;40:404–18.
14. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2001;70:439–46.

15. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:119-28.
16. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol.* 2002;53:606–17.
17. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology.* 2007;28:182-95.
18. Malaiyandi V, Sellers EM, Tyndale RF. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:145-58.
19. Zevin, S., Benowitz, N.L. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36:425–38.
20. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:57-71.
21. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr Res.* 2010;119:101-9.
22. Svicher A, Cosci F, Giannini M, Pistelli F, Fagerström K. Item response theory analysis of Fagerström test for cigarette dependence. *Addict Behav.* 2018;77:38-46.
23. Payne TJ, Smith PO, McCracken LM, McSherry WC, Antony MM. Assessing nicotine dependence: a comparison of the Fagerström tolerance questionnaire (FTQ) with the Fagerström test for nicotine dependence (FTND) in a clinical sample. *Addict Behav.* 1994;19:307-17.
24. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict.* 1991;86:1119-27.
25. Mallet, J, Le Strat, Y, Schürhoff F, i sur. Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication, physical aggressiveness, and alcohol use disorder in schizophrenia: results from the FACE-SZ national cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019;269:449–57.
26. Meneses-Gaya IC, Zuardi AW, Loureiro SR, Crippa JA. Psychometric properties of the Fagerström test for nicotine dependence. *J Bras Pneumol.* 2009;35:73-82.



27. Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Peš A, Rojnić Kuzman M, Pivac N. Smoking in schizophrenia: an updated review. *Psychiatr Danub*. 2018;30:216-23.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovoga istraživanja bio je ispitati razlike u stupnju ovisnosti o nikotinu među ispitanicima sa shizofrenijom, poremećajima sličnim shizofreniji i sumanutim stanjima liječenih u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split, obzirom na generaciju antipsihotika u terapiji.

**Materijali i metode:** Ispitanici su bili bolesnici s odjela Klinike za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Splitu koji su bili u stanju akutne psihotične dekompenzacije te bolesnici u remisiji, a koji su u sklopu Dnevne bolnice Klinike dolazili na injekciju depo-preparata antipsihotika. Temelj istraživanja bila je anketa kojom se dobio uvid u demografske podatke, pušačke navike i stavove, te validirani Fagerströmov test nikotinske ovisnosti. Ukupno je anketirano 66 bolesnika, od čega je 51 ispunio kriterije uključenja (pušač, dijagnoza F20-F29 i liječenje antipsihoticima koje je propisao psihijatar).

**Rezultati:** Od 51 ispitanika s dijagnozama F20-F29, 27 je bilo u fazi akutne dekompenzacije, a preostala 24 liječena su u sklopu Dnevne bolnice Klinike za psihijatriju KBC-a Split. Nije dokazana statistički značajna razlika distribucije ispitanika prema fazi liječenja ( $P=0,132$ ), dobi ( $P=0,093$ ), spolu ( $P=0,631$ ) i zaposlenju ( $P=0,811$ ) u odnosu na stupanj ovisnosti o nikotinu. Razdioba ispitanika s dijagnozama F20-F29 Klinike za psihijatriju KBC-a Split prema broju popušanih cigareta dnevno statistički se značajno razlikovala ( $P=0,001$ ) u skupini ispitanika s visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu u odnosu na skupinu s niskim i umjerenim stupnjem ovisnosti. 70% ispitanika izjasnilo se kako pušenje smatra štetnim. 29% ispitanika s visokim stupnjem ovisnosti o nikotinu izjasnilo se kako ne smatraju da je pušenje štetno. U najvećem broju ispitanika (47%), nagovor društva bio je glavni faktor započinjanja pušačke karijere. 57% ispitanika je barem jednom u životu pokušalo prestati pušiti, a kao glavni razlog većina (55%) navodi zdravlje. 54% ispitanika koji nikada nisu prestali pušiti navode preveliki užitak u pušenju kao glavni razlog. Stupanj ovisnosti o nikotinu pokazuje negativnu korelaciju s dobi ( $P=0,028$ ) i stupnjem obrazovanja ( $P=0,044$ ), a pozitivnu korelaciju sa brojem cigareta popušanih u danu ( $P<0,001$ ).

**Zaključci:** Nismo ustanovili razliku između ispitanika liječenih u KBC-u Split koje boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja prema fazi liječenja, spolu, zaposlenju, duljini pušačkoga staža, godinama liječenja ni vrsti antipsihotika u odnosu na njihov stupanj ovisnosti o nikotinu. Stupanj ovisnosti o nikotinu razlikuje se među ispitanicima liječenim u KBC-u Split koje boluju od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja prema dobi, stupnju obrazovanja i broju cigareta popušanih u danu.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Comparison of nicotine dependence in patients with schizophrenia, schizotypal, delusional and other non-mood psychotic disorders on conventional and atypical antipsychotics

**Objectives:** The aim of this study was to examine possible differences in the degree of nicotine dependence between patients with schizophrenia, schizotypal, delusional and other non-mood psychotic disorders based on the type of antipsychotics in their therapy.

**Materials and methods:** The subjects were patients from the Department of Psychiatry of the University Hospital of Split who were in a state of acute psychotic decompensation, and patients in remission who came for injections of depot antipsychotics. The research was based on a survey that provided insight into demographic data, smoking habits and beliefs and on a validated Fagerström's Test for Nicotine Dependence. A total of 66 patients were interviewed, of whom 51 met the inclusion criteria (smoker, diagnosis F20-F29 and the receiving antipsychotic treatment).

**Results:** Out of 51 interviewed patients from the Department of Psychiatry of the University Hospital of Split, who had F20-F29 diagnosis, 27 were in a state of acute decompensation and the remaining 24 were treated as patients in remission. There was no statistically significant difference in the distribution of patients according to the stage of their disease ( $P=0,132$ ), age ( $P=0,093$ ), gender ( $P=0,631$ ) and employment status ( $P=0,811$ ) in relation to the degree of nicotine dependence. The distribution of patients from the Department of Psychiatry of the University Hospital of Split, who had F20-F29 diagnosis, by the number of cigarettes smoked per day was statistically significant ( $P=0,001$ ) in the group of patients with a high degree of nicotine dependence compared to the subjects with a low and moderate degree of dependence. 70% of questioned patients considered smoking as harmful behavior. 29% of questioned patients with a high degree of nicotine dependence did not consider smoking as harmful behavior. In the largest number of questioned subjects (47%), peer pressure was the main factor for starting a smoking career. 57% of questioned subjects have quit smoking at least once in their lives, and 55% of them mention health as the main reason for doing so. 54% of questioned subjects who have never quit smoking cite excessive pleasure in smoking as the main reason. The degree of nicotine dependence shows a negative correlation with age ( $P=0,028$ ) and level of education ( $P=0,044$ ), and a positive correlation with the number of cigarettes smoked per day ( $P<0,001$ ).

**Conclusion:** We can not distinguish patients with schizophrenia, schizotypal, delusional and other non-mood psychotic disorders by the stage of their disease, by gender, by employment status, by years of smoking, by years of treatment, or by antipsychotics in correlation to their degree of nicotine dependence. The degree of nicotine dependence varies among patients with schizophrenia, schizotypal, delusional and other non-mood psychotic disorders by age, by the level of education, and by number of cigarettes smoked per day.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **Osobni podaci**

Ime i prezime: Lana Bekavac

Datum i mjesto rođenja: 21.lipnja 1996. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: [лана.бекавач.ст@gmail.com](mailto:лана.бекавач.ст@gmail.com)

## **Školovanje**

2003. - 2011. Osnovna škola Sućidar, Split

2011. - 2015. IV. Gimnazija Marko Marulić, Split

2015. - 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **Materinski jezik**

Hrvatski jezik

## **Strani jezici**

Aktivno služenje engleskim jezikom.

Osnovno poznavanje talijanskoga jezika.