

# UČINAK DUGODJELJUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA NA REHOSPITALIZACIJU U BOLESNIKA SA PSIHOTIČNIM POREMEĆAJIMA

---

Kokeza, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:215733>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-07**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



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

**Marija Kokeza**

**UČINAK DUGODJELUJUĆIH ANTIPSIHOTIKA NA REHOSPITALIZACIJU U  
BOLESNIKA SA PSIHOTIČNIM POREMEĆAJIMA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2014./2015.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Goran Dodig, dr. med.**

**Split, studeni 2015.**

*Veliko hvala mom mentoru prof.dr.sc. Goranu Dodigu, dr.med. na pruženom vremenu i stručnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala i mojoj komentorici Žani Kralj, dr.med. na velikoj pomoći i ukazanom strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojim roditeljima, sestri i prijateljima na razumijevanju i podršci kroz moje studentske dane.*

*Posebno zahvaljujem svojem djedu i baki što su me podržavali i pomagali mi da studiram ono što želim, što su mi pružali neizmjernu ljubav i podršku tijekom ovih šest godina studiranja i pomogli mi da postanem ne samo liječnik, nego i čovjek.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Psihoze.....	2
1.2. Shizofrenija.....	2
1.2.1. Epidemiologija.....	4
1.2.2. Etiologija.....	5
1.2.3. Psihopatologija.....	10
1.2.4. Klinički oblici.....	11
1.2.5. Dijagnostika shizofrenije.....	13
1.2.6. Farmakoterapija.....	16
1.2.7. Psihoterapija.....	23
1.2.8. Elektrostimulativna terapija.....	24
1.2.9. Prognoza.....	24
1.3. Shizotipni poremećaj.....	26
1.4. Perzistirajući sumanutni poremećaj.....	27
1.5. Akutni i prolazni psihotični poremećaji.....	27
1.6. Inducirana sumanutost.....	28
1.7. Shizoafektivni poremećaji.....	28
1.7.1. Manični tip.....	29
1.7.2. Depresivni tip.....	29
1.8. Ostali neorganski psihotični poremećaji.....	29
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	30
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	32
3.1. Ispitanici i materijali.....	33
3.2. Organizacija studije.....	33
3.3. Mjesto studije.....	33
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka.....	33
3.5. Opis istraživanja.....	34
<b>4. REZULTATI</b> .....	35
<b>5. RASPRAVA</b> .....	42
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	48
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....	50
<b>8. SAŽETAK</b> .....	56

<b>9. SUMMARY</b> .....	58
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	60

## **1. UVOD**

## 1.1. Psihoze

„Psihotičan” je tradicionalni termin za veliko oštećenje ili gubitak testiranja realiteta, tj. nekoherentnu ocjenu percepcije i zaključaka o vanjskom realitetu, odnosno gubitak sposobnosti prosudbe realnosti. Sinonim je za ozbiljno oštećenje socijalnog i personalnog funkcioniranja, karakteriziranog socijalnim uzdržavanjem i nesposobnošću promjene uloge. Manifestira se i deluzijama, halucinacijama, konfuzijom, oštećenjem memorije, dezorganiziranim ponašanjem, agitacijom, inkohherentnim nerazumljivim govorom (2)...

## 1.2. Shizofrenija

Shizofrenija je kronična društvena bolest koja se javlja i u muškaraca i žena sa najčešće polaganim početkom, a neliječena dovodi do propadanja psihičkih funkcija, distorzije realiteta, povlačenja u svijet irealnog i bitno utječe na socijalno funkcioniranje i radnu sposobnost. Karakterizira je prisutnost osebnih znakova i simptoma (2).

Morel je 1851. opisao duševne bolesnike koji u adolescenciji obolijevaju od poremećaja s gubitkom intelektualnih funkcija i nazvao ih *dementia praecox*.

Emil Kraepelin je nakon toga definirao dvije glavne skupine psihoza. Prvu je nazvao *dementia praecox*, i u nju je svrstao duševne bolesti koje se pretežno pojavljuju u mladenačkoj dobi, a karakterizira ih kroničan tijek i progresivno propadanje intelektualnih i psihičkih funkcija po tipu demencije. To je skupina bolesti što ih danas poznajemo pod nazivom shizofrenija. U drugu skupinu izdvaja psihoze s periodičnim tijekom, gdje se dominantne promjene zbivaju u raspoloženju i koje ne dovode do deterioracije ličnosti tipa demencije, a imaju bolju prognozu i naziva ih manično – depresivna psihoza (1).

Bleuler ustanovljava da nefunkcioniranje kod bolesnika s *dementia praecox* nije izraz demencije, već disocijacije te da se javlja i poslije mladenačke dobi i da tijek bolesti nije uvijek kroničan niti prognoza nepovoljna, te da je moguća djelomična remisija simptoma. On 1911. godine uvodi pojam *schizophrenia* (od grč. *schizis* – rascjep; *phrenos* – duša). Bleuler simptome shizofrenije dijeli na primarne, koji su izraz same bolesti, i sekundarne. U primarne ili osnovne ubraja: poremećaj asocijacija, poremećaj afektiviteta (afektivno zaravnjenje), poremećaj doživljavanja vlastitog ja, opadanje voljno-nagonskih dinamizama, autizam i ambivalenciju, tzv. sindrom 4A. Bleuler je izdvojio još dva simptoma: anormiju (odsutnost osnovnih vitalnih dinamizama, nagonskih i socijalnih pobuda ličnosti) i oštećenje pozornosti (*attention*), tako da u stvari postoji šest osnovnih simptoma, 6A. Danas to zovemo negativnim

simptomima. U sekundarne ili akcesorne simptome Bleuler ubraja poremećaj percepcije (halucinacije), sumanute misli (poremećaj mišljenja po sadržaju) i poremećaj psihomotorike (npr. katatone pojave te poremećaje osobnosti rukopisa i govora). Danas to zovemo pozitivnim ili produktivnim simptomima (6).

Kurt Schneider dijeli simptome shizofrenije na simptome prvog i drugog reda te vjeruje da su simptomi prvog reda specifični za shizofreniju. Simptomi prvog reda prema Schneideru jesu: glasne vlastite misli, bolesnik razgovara s glasom u obliku slušnih halucinacija, dva ili više glasova razgovaraju o bolesniku u trećem licu i komentiraju njegove postupke, oduzimanje misli i/ili osjećaja, nametanje misli i/ili osjećaja, drugi mogu čitati bolesnikove misli i znaju što on misli, nametanje ili kontroliranje volje i poriva, cenestetske halucinacije. Schneider ističe važnost sumanutosti halucinacija kao fenomena koji su bitno različiti od normalnog funkcioniranja i uvijek su znak patološkog funkcioniranja te često imaju bizaran karakter. Nasuprot tomu, Bleulerov sindrom 4A može se shvatiti kao kontinuum normalnog funkcioniranja. Mnogi istraživači vjeruju da su Schneiderovi simptomi prvog reda vjerodostojniji i pouzdaniji kriteriji za dijagnostiku nego Bleulerovi 4A simptomi. Nijedan pojedini simptom ili skupina simptoma ne mogu se izdvojiti ili identificirati kao specifični ili karakteristični za shizofreniju. U pojedinih bolesnika mogu biti prisutni svi simptomi, ali nijedan simptom nije prisutan u svih bolesnika.

Prema Hughlings Jacksonu, simptome shizofrenije dijelimo u dvije velike skupine: pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi odraz su suviška ili iskrivljenosti normalnih djelatnosti dok su negativni simptomi odraz sniženja ili gubitka normalnih djelatnosti. Pozitivni psihotični simptomi shizofrenije su halucinacije i sumanute misli. Halucinacije su kvalitativni poremećaji opažanja (percepcije) kod kojih ne postoji realni podražaj, a osoba koja halucinira opaža kao stvarno ono čega uopće nema. Najčešće i tipične za shizofreniju su slušne halucinacije, osobito glasovi. Sadržaj halucinacija može biti različit, a glasovi koji grde, prijete i naređuju su osobito učestali u shizofreniji. Tipični za shizofreniju jesu dva ili više glasova koji razgovaraju jedan s drugim, ili glasovi koji daju stalne primjedbe na bolesnikove misli ili na njegovo ponašanje. Ne tako česte su cenestetske halucinacije u području tjelesnih organa kada bolesnik osjeća da mu netko elektrizira krvne žile, izvrće utrobu, ili slično. Sumanute misli ili sumanutosti (deluzije) su pogrešna uvjerenja (ideje, zablude) koja obično uključuju pogrešna tumačenja opažaja ili iskustva, a bitno je obilježje da su nepristupačni korekciji i nesukladni bolesnikovu intelektualnom obrazovanju i kulturi. Najučestalije su sumanutosti proganjanja (osoba vjeruje da ju muče, prate, varaju, uhode ili ismijavaju) i sumanutosti ili ideje odnosa (osoba vjeruje da se određeni znakovi iz okoline



odnose na nju i da su upućeni njoj). Vrlo su česte i sumanutosti ili ideje kontrole kada osoba vjeruje da su njezine misli, emocije ili ponašanje kontrolirani izvanjskim silama. Simptomi smetenosti ili dezorganizacije (dimenzija dezorganizacije) jesu smeteni govor i bizarno, smeteno ponašanje. Smeteno mišljenje i smeteni govor odnose se na tijek mišljenja i način izražavanja misli, a predstavljaju formalni poremećaj mišljenja. Tipični za shizofreniju su: gubitak asocijacija, nepovezanost asocijacija (disocirano mišljenje), nepostojanje veze između pojedinih misli pri čemu je govor potpuno nerazumljiv (inkohrentno mišljenje, salata od riječi), pucanje granica pojmova i stvaranje novih riječi (neologizmi), besmisleno ponavljanje jedne iste riječi ili rečenice (verbigeracija), kočeno ili usporeno mišljenje pri kojemu misli teško pritiječu, tijek je usporen, a može nastati blok misli (ne mogu završiti započetu misao) (1,4,6).

### **1.2.1. Epidemiologija**

Stopa prevalencije za shizofreniju iznosi 0,6 do 17% na 1000 ljudi. Rizik obolijevanja od shizofrenije varira između 0,3 do 3,7%, ovisno o definiciji i dijagnostičkim kriterijima. Prosječan životni rizik za shizofreniju u općoj populaciji iznosi oko 1%. U većine bolesnika shizofrenija se pojavi između 20. i 39. godine života te se ovo radoblje smatra visokorizičnim za pojavu shizofrenije. Od toga se u 50% slučajeva javlja u razdoblju od puberteta do 30. godine života, u 25% slučajeva između 30 i 40 godina, u 16-18% slučajeva iznad 40. godine, a samo 2-3% prije 15. godine života (1). Podjednako obolijevaju muškarci i žene. U muškaraca se bolest pojavljuje ranije nego u žena (muškarci najčešće obolijevaju u dobi od 15 do 24 godine, a žene najčešće u dobi od 25 do 34 godine života), a stopa prevalencije i incidencije varira ovisno o spolu i dobi ispitivane populacije. Shizofreniju nalazimo u svim kulturama, a pojedinačne razlike u prevalenciji i incidenciji ponajprije ovise o dijagnostičkim razlikama i kriterijima te se gube ako se primijene iste dijagnostičke metode. U razvijenim zemljama shizofrenija je češća nego u nerazvijenim, a u zemljama u razvoju se javlja češće u muškaraca. S obzirom na zemljopisni položaj, nema razlike u učestalosti, ali ima u kliničkoj slici: u Aziji je češća simpleks forma, a u Europi je to paranoidna s agresivnim simptomima. Shizofreni bolesnici obično su nižeg socioekonomskog statusa, ali se smatra da ovo nije uzrok, već posljedica shizofrenije. Među shizofrenim bolesnicima, žene češće imaju izražene afektivne simptome, paranoju i slušne halucinacije, te rjeđe izražene negativne simptome (1,4).

U Hrvatskoj ima oko 19 000 shizofrenih bolesnika. Stopa prevalencije iznosi 3,94/1000 stanovnika, a od toga je oko 15 120 bolnički liječenih. Stopa hospitalne incidencije iznosi 0,21-0,23/1000 i konstantna je (1).

### **1.2.2. Etiologija**

Etiološki čimbenici shizofrenije još nisu razjašnjeni, a istražuju se biološki, psihološki i socijalni etiološki čimbenici. Na temelju provedenih istraživanja proizašle su brojne hipoteze. Velik problem predstavlja nemogućnost odluke je li shizofrenija neurorazvojni ili neurodegenerativni poremećaj. Prema suvremenom shvaćanju, većina istraživača smatra da je shizofrenija neurorazvojni poremećaj, a primarna trauma ili patološki proces djelovao je na mozak u razvoju, mnogo prije kliničke klasifikacije bolesti. Ne zna se je li shizofrenija posljedica poremećaja razvoja mozga ili bolest koja mijenja normalno razvijeni mozak. Ona je rezultat interakcije između specifične vulnerabilnosti (dijateze) i različitih stresnih okolnih zbivanja. Okolna komponenta može po svojoj naravi biti biologijska (fizička trauma, tjelesna bolest) ili psihologijska (smrt bliske osobe, gubitak posla, novčana oskudica). Osnovne hipoteze o uzrocima shizofrenije, uz one psihoanalitičke, jesu: neuromodulacijske, neuroimunološke, endokrine, viralne teorije te izmjenjena ekspresija gena i komplikacije u trudnoći i porođaju (1,5).

Genetika u etiologiji shizofrenije. Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, uloga genskih čimbenika u shizofreniji je nedvojbeno dokazana. Sadašnja genetička istraživanja nastoje identificirati specifični genetički biljeg za shizofreniju. Analize povezanosti upućuju na moguće lokacije na 6. kromosomu te 4., 8., 15. i 22. Glavna prepreka identificiranju gena zaslužnih za pojavu shizofrenije jest činjenica da nam je nepoznat način genske transmisije bolesti. U prilog velikom udjelu naslijeđa u shizofreniji govore podatci da je bolest češća među srodnicima, a prema obiteljskim studijama, životni rizik za shizofreniju u rođaka shizofrenih bolesnika raste s porastom genske blizine (oboljeli roditelji – 5,6%; brat ili sestra – 10,1%; rođaci drugog stupnja – 2,8%) (1). Studije blizanaca pokazuju da postoji velika podudarnost (konkordantnost) za shizofreniju u monozigotnih blizanaca, koja iznosi 40-50%. U dizigotnih blizanaca podudarnost za shizofreniju iznosi oko 10%. Činjenica da je konkordantnost kod monozigotnih blizanaca manja od 100%, upućuje na ulogu i drugih čimbenika osim genetskih, i biologijskih i psihologijskih, u etiologiji shizofrenije jer mogu utjecati na ekspresiju gena i tako osobu učiniti podložnijom kasnijoj bolesti. Studije adopcije pokazuju da ako zdravo dijete odgaja shizofreni roditelj, to ne povećava rizik shizofrenije. Biološki, a ne adoptivni rođaci shizofrenih bolesnika imaju povećan rizik shizofrenije (2,4).

Shizofrenija kao neurorazvojni poremećaj. Shizofrenija je kasna posljedica ranih oštećenja SŽS-a. Smanjena je aktivnost nervnog faktora rasta (NGF – *nerve growth factor*), abnormalne su migracije neurona, poremećaj je mijelinizacije te se nalazi i ekscesivna apoptoza (samoubojstvo neurona). Rana oštećenja i odumiranja neurona dovode do uspostavljanja neprimjerenih veza između pojedinih neurona. Zbog oštećenja sinapsi se informacije pogrešno prenose pa se javljaju halucinacije i sumanute misli. Fosfolipidna membranska hipoteza kaže da poremećaj u metabolizmu fosfolipida dovodi do poremećaja u funkciji stanične membrane.

Shizofrenija kao neurodegenerativni poremećaj podrazumijeva ekscesivnu gliozu i demijelinizacije. Neurodegenerativne promjene zahvaćaju dopaminske projekcije u korteks i glutaminički projekcije iz korteksa u subkortikalne strukture. Postoji i teza o genetskoj predispoziciji za poremećaj aktivnosti sinapsi (1).

Strukturalne i funkcijske promjene mozga u shizofreniji. Većina rezultata istraživanja dobivenih primjenom tehnika vizualizacije mozga, CT (kompjutorizirana tomografija) i MR (magnetska rezonancija) kojima se može prikazati struktura mozga, te metodama PET (pozitronska emisijska tomografija) i SPECT (kompjutorizirana tomografija emisijom pojedinačnog fotona), kojima se može prikazati moždana funkcija kao i rezultati postmortalnih studija shizofrenih bolesnika, govore u prilog neurorazvojnoj hipotezi shizofrenije. Većina CT–proučavanja mozga shizofrenih bolesnika pokazuje povećanje lateralnih komora i treće komore te atrofiju kore mozga u shizofrenih bolesnika. Na temelju toga, neki su autori podijelili i shizofrene bolesnike na skupinu u kojoj su takve promjene nađene, a za koju se pretpostavlja da u kliničkoj slici prevladavaju tzv. negativni simptomi i koja je teže dostupna na farmakoterapiju, te na skupinu bez CT–anomalija mozga, gdje u kliničkoj slici prevladavaju pozitivni simptomi i gdje bolesnici dobro reagiraju na farmakoterapiju. Metaboličkim je studijama istraživani regionalni protok krvi pri čemu su dobiveni različiti rezultati koji upućuju na moguću disfunkciju frontalnog režnja u shizofrenih bolesnika. Istraživanja s pomoću PET-a pokazala su smanjeni metabolizam u frontalnom i parijetalnom lobusu i razmjerno povećani metabolizam u stražnjim regijama mozga. Najučestalije strukturalne promjene u mozgu shizofrenih bolesnika jesu: povećanje ventrikula (postranična ventrikularna povećanja i povećanje treće klijetke), proširenje sulkusa, smanjenje cerebralnog i intrakranijalnog volumena te smanjenje pojedinih regija kao što su hipokampus, temporalni i frontalni režanj. Nalaz ventrikularnog povećanja vjerojatno je najutemeljeniji nalaz u biologijskoj psihijatriji, a potvrđen je u oko 80% učinjenih studija. Tehnike funkcionalnog prikazivanja mozga mogu izmjeriti nekoliko pokazatelja živčane aktivnosti,

npr. regionalni cerebralni protok (rCPK), regionalni metabolizam glukoze, korištenje kisika i neurokemijski metabolizam. Istraživanja na shizofrenim bolesnicima pokazuju da oni imaju smanjen rCPK u prefrontalnom korteksu, tzv. prefrontalnu disfunkciju, ali da se to katkada ne očituje sve dok se od mozga ne traži da poveća razinu fiziološke aktivnosti u toj regiji. Dokaz koji potkrijepljuje prefrontalnu disfunkciju u shizofrenih bolesnika dobiven je neuropsihologijskim ispitivanjima. Uočeno je da bolesnici koji imaju leziju frontalnog režnja s teškoćom izvode neuropsihologijske testove u kojima je potrebna aktivacija frontalnog režnja, kao što su npr. *Wisconsin Card Sorting* (ispitivanje fleksibilnosti u rješavanju problema) i *Tower of London test* (ispitivanje strategije planiranja). Funkcionalne studije učinjene tijekom izvođenja ovih testova koreliraju sa stupnjem smanjenja aktivacije frontalnog korteksa (1,2,6).

Neurobiokemija i neuroendokrinologija shizofrenije. Dopaminska hipoteza shizofrenije temelji se na zapažanju da dopaminski agonisti (DA), npr. amfetamin ili levodopa, mogu izazvati paranoidnu psihozu, te na zapažanju da antipsihotici inhibiraju dopaminergičku aktivnost i da je njihov klinički učinak to jači što im je sposobnost blokade dopaminskih receptora veća. Van Rossum je 1967. godine postavio hipotezu da je shizofrenija posljedica hiperaktivnosti DA sustava, hiperdopaminergije. Od pet različitih dopaminskih putova u SŽS-u najveću su pozornost u shizofreniji privukli upravo mezokortikalni i mezolimbički put. Pretpostavlja se da su pozitivni psihotični simptomi, tj. sumanute ideje i halucinacije, uzrokovani hiperfunkcijom DA neurona u mezolimbičkim strukturama, dok su negativni shizofreni simptomi u vezi s dopaminskom hipofunkcijom u frontalnom korteksu. Od posebnog interesa istraživača su i DA receptori, kojih danas poznajemo najmanje pet (D1, D2, D3, D4, D5). D4 i D5-receptori su poglavito smješteni u limbičkom sustavu, D2-receptori imaju visok afinitet za dopamin, a klozapin ima oko 10 puta veći afinitet za blokadu D4 nego D5-receptora. Tipični antipsihotici su blokatori D2-receptora. Serotoninska hipoteza shizofrenije postavljena je na temelju zapažanja o halucinogenom učinku dietilamida lizergične kiseline (LSD), koji je agonist serotoninskih 5-HT<sub>2A/2C</sub>-receptora. Do sada je otkriveno 14 podskupina serotoninskih receptora, a smatra se da su za patofiziologiju shizofrenije najvažniji 5-HT<sub>2</sub>-receptori za koje se vjeruje da imaju važnu ulogu u funkciji ponašanja te modulatorni učinak na DA neurone. Antipsihotici druge generacije, kao što su klozapin, riperidon, olanzapin, jesu serotoninsko-dopaminski antagonisti, a njihov je afinitet za 5-HT<sub>2</sub>-receptore veći nego afinitet za D2-receptore. Oni imaju povoljan učinak na negativne shizofrene simptome, za razliku od tipičnih. Noradrenergička hipoteza shizofrenije postavljena je na temelju zapažanja o mogućoj vezi između hipoaktivnosti noradrenergičkih

struktura u sustavu nagrađivanja i anhedonije. Neki radovi upućuju na pojačanu aktivnost noradrenalina u shizofreniji, pa je tako u nekim istraživanjima u postmortalno uzetim uzorcima nađen porast MHPG-a, jednoga od glavnih metabolita noradrenalina. Nalazi učinjenih studija često su proturječni i ne pružaju dovoljno dokaza za tvrdnju da je poremećaj aktivnosti noradrenergičkog sustava važan u patofiziološkom mehanizmu shizofrenije. Ekscitacijske aminokiseline (EAA). Glutamat i aspartat su glavne ekscitacijske aminokiseline u SŽS-u. Poznate su tri vrste ionotropnih receptora za ekscitacijske aminokiseline: AMPA-receptori, kainatni receptori i NMDA (n-metil-D-aspartat) receptori. Veza između ekscitacijskih aminokiselina i shizofrenije postavljena je na temelju zapažanja da NMDA-antagonist, fenciklidin (PCP), izaziva simptome slične shizofreniji. Fenciklidinska psihoza manifestira se pojavom halucinacija, poremećaja mišljenja, kognitivnim deficitom i negativnim simptomima. Akutna intoksikacija fenciklidinom smanjuje frontalni kortikalni metabolizam, slično hipofrontalnosti koja se nalazi u shizofreniji. Glutaminergički deficit dovodi se u vezu s negativnim simptomima shizofrenije i kognitivnim poremećajem. GABA kao dominantni inhibitorni neurotransmiter može imati određenu ulogu u nastajanju shizofrenije jer smanjena aktivnost gabaergičkog sustava može pojačati aktivnost dopaminergičkih neurona (1,6).

Psihoneuroimunološka i psihoneuroendokrinološka istraživanja također su našla određene anomalije u nekih bolesnika. Imunološke anomalije uključuju nalaz smanjenog broja tzv. *killer-stanica*, atipičnih limfocita i smanjenih razina imunoglobina. Od endokrinoloških poremećaja primjećena je snižena razina i poremećen odnos LH/FSH hormona, smanjen odgovor oslobađanja prolaktina i hormona rasta na stimulaciju gonadotropin-oslobađajućim hormonom ili tiotropin-oslobađajućim hormonom.

Viralne teorije su među najstarijima i još uvijek prisutne unatoč nemogućnosti da se izdvoji mogući uzročnik. Mnogo je teorija, od izravnog djelovanja virusa na moždane stanice do ugradnje genoma virusa u genom moždanih stanica. Spororazvijajući virusi, primjerice povezanost sa intrauterinim virusnim infekcijama u ranoj dobi, godinama su u stanju mirovanja i aktiviraju se pri padu imuniteta. Istraživanja su pokušala lokalizirati mjesto ozljede koje bi bilo odgovorno za nastali klinički poremećaj. Najviše je promjena uočeno u frontalnom režnju i u limbičkim strukturama mozga. Promjene u frontalnom režnju nađene su elektrofiziološkim, neurofiziološkim te CT i NMR – studijama. Osim tih regija, opisane su promjene i u bazalnim ganglijima. Povezanost između psihoze i patoloških promjena u bazalnim ganglijima vidi se i u različitim poremećajima kretanja kod kojih istodobno nastaje i

psihozu. Uz bitnu ulogu hipotalamusa pretpostavlja se i da bi moždano deblo moglo imati određenu ulogu u nastanku shizofrenije jer sadržava i dopaminergičke i adrenergičke neurone.

Rizične trudnoće i komplicirani poremećaji te prerani porođaji čimbenici su rizika za obolijevanje od shizofrenije, češće u muškaraca. Nejasno je djeluju li nepoznati etiološki čimbenici na embrionalno–fetalni razvoj mozga i time povećavaju vulnerabilnost za razvoj shizofrenije ili uzrokuju oštećenje mozga zbog hipoksije u gestaciji (na što je posebno osjetljiv hipokampus) ili porođaju (produljen porod). Uočila se moguća povezanost sa manjom veličinom glave pri porodu i češćim javljanjem shizofrenije (1,4,6).

U psihoanalitičkoj teoriji, temeljni defekt u shizofreniji je poremećaj organizacije ega. Stoga dolazi do poremećaja interpretacije stvarnosti i kontrole unutarnjih nagona kao što su agresivnost, volja... Freud je vjerovao da shizofreni bolesnici regrediraju u fazu primarnog narcizma i dezintegracije ega. Pri tom se misli da se pojavljuje povratak u fazu kad se ego još nije uspio formirati ili je njegovo formiranje tek na početku. Takva je osoba nesposobna razviti odrasli ego koji se na odgovarajući način može nositi sa stvarnošću i interpretirati je na pravi način. Različiti psihijatrijski pravci i škole su pokušavali naći objašnjenje za pojavu shizofrenije u odnosima unutar obitelji, u neodgovarajućoj funkciji i u odnosu majke prema djetetu, u kreiranju obiteljske situacije, koja se naziva *double bind*, a u kojoj se dijete stavlja u situaciju da treba odabrati između dviju alternativa koje su mu neprihvatljive i izazivaju zbrku. Prema pobornicima teorije učenja, bolesnik sa shizofrenijom u dječjoj dobi naučen je na racionalan način reagiranja i razmišljanja imitirajući svoje roditelje koji su se tako ponašali zbog vlastitih emocionalnih problema. Stoga dijete ne uspijeva naučiti odgovarajuće socijalne vještine zbog čega se poslije ne mogu ostvariti odgovarajući interpersonalni odnosi (1,5).

Neki istraživači pretpostavljaju veliku ulogu industrijalizacije u etiologiji shizofrenije iako za to ne postoje odgovarajući dokazi. Znatno je prihvatljivije mišljenje da su stresne situacije povezane s industrijalizacijom odgovorne za razvoj i tijek bolesti, ali ne i za njezin nastanak. Većina CT-proučavanja mozga govori o povećanju lateralnih komora i treće moždane komore, te o kortikalnoj atrofiji. Neki autori smatraju da bolesnici kod kojih su nađene ove promjene pripadaju skupini shizofrenija s tzv. negativnim simptomima i slabo reagiraju na farmakoterapiju (tip II), dok oni bez ovih morfoloških promjena razvijaju pozitivne simptome i dobro reagiraju na psihofarmake (tip I). Istražuje se i moguća disfunkcija frontalnog režnja. Najviše promjena uočeno je u limbičkom sustavu (1,2).

### 1.2.3. Psihopatologija

Kod shizofrenije dolazi do disocijacije (rascjepa) pojedinih psihičkih funkcija, koje je potrebno razmotriti.

Afektivnost – već u početku shizofrenog procesa karakterističan je simptom gubitak emocionalne topline i izbijanje emocionalne hladnoće. Javlja se afektivna nemoduliranost, tupost, ravnodušje. Ponekad se može javiti emocionalna uzbuđenost s narcističkim osjećajem omnipotencije (svemoći). Afektivnost može biti poremećena i u vidu pojave paratimije (umjesto žalosti osjećaju radost i obrnuto) i paramimije (umjesto plača se smiju i obrnuto).

Ambivalencija – zbog poremećaja volje javlja se istodobna prisutnost suprotnih stavova, želja, htijenja, osjećaja. Bolesnik istodobno voli i mrzi, želi i odbija, hoće i neće, treba i ne treba, prihvaća i odbacuje, uzdiže i ponižava, itd.

Depersonalizacija – poremećen je doživljaj vlastitog „ja” i vlastitog sebstva pa svoju ličnost doživljava kao stranu, nestvarnu, otuđenu, promijenjenu ili postaje nova ličnost. Također i utisci iz vanjskog svijeta postaju strani pa se događa derealizacija.

Autizam – shizofreno povlačenje iz stvarnosti i zatvaranje u vlastiti psihotični svijet (u kojem mogu zauzeti uloge kraljeva, vođa, svjetskih autoriteta, poznatih ličnosti i sl.). Prekid sa stvarnošću i depersonalizacija znače gubitak ego-granica i regresiju na primarni narcizam.

Mišljenje – poremećeno i po formi i po sadržaju. Misaoni tijek (duktus) je disociran i može ići do takve rascjepkanosti da nastaje „salata od riječi”. Osim disociranog duktusa, mogu se javiti i drugi fenomeni poput prekida, kada bolesnici govore o oduzimanju ili krađi misli, uvjereni da im to radi netko drugi. Zatim postoji fenomen nametanja misli (da su im ubačene tuđe misli) ili da im netko čita misli. Katkad stvaraju nove pojmove i riječi, neshvatljive i nerazumljive, koje zovemo neologizmi. Besmisleno ponavljanje iste riječi ili rečenica zovemo verbigeracija. Misaoni procesi u shizofrenika su poput onih u snu zdravog čovjeka, naime prelaze na fazu arhajskog, dereističkog mišljenja i padaju na prelogičnu razinu (primarni proces mišljenja). Sadržajni poremećaji mišljenja izraženi su sumanutim mislima i idejama. Takve misli i ideje su praćene nekritičnošću i nedostatkom uvida u stvarnost. Najčešće su paranoidne ideje (ideje proganjanja) koje nastaju mehanizmom projekcije najčešće bolesnikovih vlastitih crta osobnosti prema drugoj osobi koja postaje progonstveni objekt. Često bolesnik od proganjenog postaje onaj koji proganja i može biti vrlo opasan. Slično tome su ideje odnosa i interpretacije kada bolesnik sve što vidi i čuje povezuje sa svojom osobom (npr. netko se nakašljao, dao neki znak, vijesti u novinama, televizija i sl., sve se to odnosi na njega). Taj osjećaj da je kontroliran nastaje projekcijom bolesnikovog „nad-

ja” (superega). U sumanute misli dalje spadaju ideje veličine (megalomanske ideje) s osjećajem svemoći, erotičke sumanutosti (bolesnik je uvjeren da je obožavan od objekata suprotnog spola), religiozne sumanute misli (uzima uloge iz Starog ili Novog zavjeta ili već prema svojoj sociokulturi), hipohondrijske misli (za razliku od neurotske hipohondrije, ovdje su misli krajnje bizarne).

Percepcija (opažanje) – česte su kvalitativne promjene opažanja u vidu iluzija i halucinacija. Dok su iluzije izazvane vanjskim podražajem, halucinacije nastaju bez vanjskog podražaja. Najčešće su u shizofreniji slušne halucinacije, bilo jednostavne (akoazmi – u vidu šumova, pucketanja, piskanja i sl.), bilo složene (fonemi – u vidu glasova koji dolaze izvana, razgovora, dijaloga, prijetnji, ili pak ugodnih glasova). U paranoidnih bolesnika mogu se javiti gustatorno-olfaktorne halucinacije s osjećajem da ih netko truže. Vrlo su neugodne cenestetičke halucinacije (iz unutarnjih organa). Mogu biti taktilne te vidne. Vidne mogu biti jednostavne (fotomi – kao iskra, bljesak) te složene (vizije – poput scena). Vidne su ipak rjeđe od slušnih.

Psihomotorika – tu kod shizofrenije spadaju prije svega katatoni fenomeni. Stanje katatonog stupora je potpuna tjelesna imobilnost koja traje satima i danima, katkad u nemogućem položaju (tzv. „psihički jastuk”). Svijest je nepomućena. Negativizam je stanje opiranja bilo kakvom nastojanju okoline za uobičajene komunikacije, pa tu spada i mutizam (odbijanje govorne komunikacije). Za razliku od katatonije, katapleksija se odražava u nenormalnoj savitljivosti mišića koju zovemo *flexibilitas caerea* (voštana savitljivost). Katatoni bijes je stanje naglog i izrazitog psihomotornog nemira s auto ili heterodestruktivnošću. Automatizmi su radnje koje bolesnik izvodi poput automata ili robota. Manirizmi su neprirodna, izvještačena držanja i poze, servilnost. Stereotipije su ponavljanja istog psihomotornog izraza mimikom, gestama, govorom. Oponašanje mimike, kretnji i govora drugih predstavlja ehomimiju, ehopraksiju i eholaliju (1,4,6).

#### **1.2.4. Klinički oblici**

Četiri osnovna oblika po starijim klasifikacijama su: shizofrenija simpleks, paranoidna shizofrenija, katatona shizofrenija, hebefrenija. Oni se dijele prema kliničkoj slici. U većini slučajeva je tijek spor i šaljajući. Prodromi su hipohondrijske smetnje, poremećaji uzimanja hrane, povlačenje, razdražljivost, smetnje koncentracije, otpor roditeljima i autoritetima. Manifestni simptomi su glavni i dodatni. Glavni su simptomi poremećaji asocijacija, afekta i



volje, ambivalencija i autizam. Dodatni simptomi su obmane osjetila, poremećaj nagona i poremećaji psihomotorike.

Daljnji oblici shizofrenije su: nediferencirana shizofrenija, rezidualna shizofrenija, shizotipski poremećaj, shizoafektivni poremećaj (1,7).

#### **1.2.4.1. Paranoidna shizofrenija**

Karakterizirana je paranoidnim sumanutostima i pridruženim halucinacijama. Počinje najkasnije, u odraslih između 30. i 40. godine života. Dominantne su ideje proganjanja, odnosa i interpretacije ili druge sumanutosti (ljubomore), a često i ideje veličine. Halucinacije su najčešće slušne, povezane sa sadržajem sumanutih misli. Paranoidni shizofrenici mogu nositi vrlo rizični homicidalni potencijal. Karakteristično je da se ličnost nikada potpuno ne raspada, a vanjska fasada ličnosti može ostati neupadljiva (1,7).

#### **1.2.4.2. Hebefrena shizofrenija**

Nju smatramo najmalignijim oblikom shizofrenije. To je tzv. dezorganizirani oblik shizofrenije u kojem su prisutne i afektivne promjene, sumanutosti i halucinacije, česti manirizmi i nepredvidiva i nagla izmjena ponašanja te disociranost, neologizmi, itd. Praktički sve što nalazimo kod drugih oblika shizofrenije može biti združeno kod hebefrenije koja ima rani, kroničan progredijentan tijek, bez remisija (za razliku od paranoidne i katatone) i vodi u potpunu dezorganizaciju ličnosti (1,7).

#### **1.2.4.3. Katatona shizofrenija**

U ovom obliku shizofrenije predvladavaju simptomi psihomotorike: stupor, *flexibilitas caerea*, negativizam, katatono uzbuđenje i pomama, kada mogu biti agresivni i brutalno suicidalni ili homicidalni, te mutizam, automatizmi, stereotipije, i drugi. Međutim, prognoza je relativno povoljnija nego u drugih oblika. Perniciozna ili smrtonosna katatonija (jako uzbuđenje ili jaka zakočenost) (1,7).

#### **1.2.4.4. Nediferencirana shizofrenija**

To je tzv. atipični oblik, koji se ne može svrstati ni u jedan od spomenutih (7).

#### **1.2.4.5. Postshizofrena shizofrenija**

To je depresivna epizoda koja može biti produžena, a javlja se kao posljedica shizofrene bolesti. Neki shizofreni simptomi, bilo pozitivni bilo negativni, moraju biti prisutni, ali ne prevladavaju duže u kliničkoj slici. Depresivna stanja prati povećani rizik od samoubojstava. Ako bolesnik više nema shizofrenih simptoma, to bi trebalo biti dijagnosticirano kao depresivna epizoda. Ako su pak shizofreni simptomi floridni i naglašeni, trebalo bi zadržati dijagnozu odgovarajućeg podtipa shizofrenije (1,7).

#### **1.2.4.6. Rezidualna shizofrenija**

To je kronično stanje shizofrene bolesti u kojem uslijed dugotrajnosti procesa zaostaju tzv. negativni simptomi (7).

#### **1.2.4.7. Shizofrenija simpleks**

Karakterizirana je tzv. negativnim simptomima, uz odsutnost pozitivnih. To je neproduktivna forma shizofrenije. Javlja se kod mladih i često je prvi simptom zakazivanje u školovanju pod različitim racionalizacijama. Dakle, otupljenje afekata, gubitak volje i interesa su dominantni simptomi i razvijaju se bez prethodnih izrazito psihotičnih simptoma. Ponašanje odstupa od uobičajenog u smislu povlačenja od okoline, udaljavanja od drugih, zatvaranjem u autistični svijet (nerijetko i naprasnim ulaskom u razne sekte). Ovi bolesnici slabo reagiraju na antipsihotike. Dolazi do propadanja ličnosti. Smatramo je kroničnom bolešću i, uz hebefreniju, najtežim oblikom shizofrenije (1,7).

#### **1.2.5. Dijagnostika shizofrenije**

Budući da ne postoji dijagnostički laboratorijski test za shizofreniju, dijagnoza shizofrenije temelji se na anamnezi, kliničkoj slici i psihijatrijskom razgovoru (intervjuu) te dijagnostičkim kriterijima. U svijetu se primjenjuje Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija (ICD-10 ili MKB-10) i Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-IV) Američke psihijatrijske udruge. Sličnosti između MKB-10 i DSM-IV dijagnostičkih kriterija za shizofreniju jesu: u oba sustava mora biti zadovoljen kriterij trajanja

aktivne faze bolesti koja treba trajati jedan mjesec; oba sustava uključuju prisutnost negativnih shizofrenih simptoma; za dijagnozu shizofrenije potrebna je prisutnost sumanutosti i halucinacija. Razlike između MKB-10 i DSM-IV dijagnostičkih kriterija za shizofreniju jesu: karakteristični simptomi shizofrenije su u MKB-10 ponajprije temeljeni na Schneiderovim simptomima prvoga reda; MKB-10 zahtijeva samo jednomjesečno trajanje simptoma, a DSM-IV kriteriji uključuju i prodromalnu fazu bolesti te ukupno trajanje simptoma u razdoblju od šest mjeseci; MKB-10 uključuje kompleksnije simptome i nepsihotične simptome shizofrenije (npr. shizofrenija simpleks) pa obuhvaća i dijagnostičke kriterije za shizotipni i shizofreniformni poremećaj iz DSM-IV. Službena klasifikacija u nas je MKB-10 i ona je najbliža klasičnoj školi kliničara te se najčešće i upotrebljava u rutinskoj praksi. Prema MKB-10 razlikujemo ove podtipove shizofrenije: paranoidni, hebefreni, katatoni, nediferencirani i shizofreniju simpleks; MKB-10 zasebno odvađa i postshizofrenu depresiju. DSM-IV razlikuje ove podtipove shizofrenije: paranoidni, dezorganizirani, katatoni, nediferencirani i rezidualni tip (1,2,6).

U dijagnosticiranju shizofrenije ne postoji standardizirani laboratorijski skup pretraga. Rutinski je u praktičnom radu uobičajeno da se učine sljedeće pretrage: kompletna krvna slika (KKS), analiza urina, testovi funkcije štitnjače, jetrene transaminaze, EKG, EEG, CT, MR, neuropsihologijsko testiranje. Rezultat ovih pretraga omogućuje razlikovanje drugih organskih poremećaja koji se mogu prezentirati simptomima sličnim shizofreniji. Ovo je osobito važno kada se shizofreni simptomi prvi put pojavljuju u dobi koja nije tipična za pojavu shizofrenije, npr. nakon kasnih 20-ih godina života ili ako je prisutan poremećaj svijesti (za shizofreniju je tipično uredno stanje svijesti). Neki psihijatri smatraju da je kod laboratorijskog testiranja potreban strogo selektivni pristup, a drugi zagovaraju korištenje manjih ili većih grupa testova. Standardni laboratorijski pregledi opravdani su samo u sljedećim skupinama pacijenata: bolesnici stariji od 65 godina, bolesnici lošijeg socioekonomskog statusa, ovisnici, bolnički liječeni bolesnici (osobito sputani ili delirantni bolesnici), bolesnici s kognitivnim poremećajima ili oni koji zanemaruju vlastito stanje ili bolesnici koji istovremeno boluju od somatskih bolesti. Svrha laboratorijskih testova u psihijatriji je otkrivanje tjelesnih bolesti ili stanja koja mogu uzrokovati ili pridonijeti razvoju psihičkih poremećaja i njihovih komplikacija. Ciljevi laboratorijskih testova u psihijatriji su: dijagnosticirati somatske bolesti koje mogu uzrokovati psihičke simptome, otkriti psihoaktivne tvari i/ili otrove koji utječu na SŽS, kontrolirati terapijske koncentracije lijekova radi procjene suradnje bolesnika, postizanja adekvatnih doza lijekova te predoziranja, prikazati strukturalne promjene mozga odgovorne za razvoj specifičnih psihičkih poremećaja.

Sve pretrage možemo podijeliti na nekoliko temeljnih skupina. One mogu biti anatomske (CT, NMR), funkcionalne (EEG, EKG, supresijski test deksametazon, test funkcije štitnjače, kreatinski klirens, PET) ili dijagnostičke u užem smislu (VDRL). Osobitu novost u psihijatriji predstavljaju testovi koji služe za procjenjivanje različitih neuroendokrinoloških funkcija, a koji se upotrebljavaju da bi se stekao bolji uvid u zbivanja u središnjemu živčanom sustavu. Stoga dio autora te testove naziva još i biologijskim biljezima. Treba napomenuti da gotovo svaka somatska bolest može izravno ili neizravno djelovati na SŽS, uzrokujući psihičke simptome. Potvrđivanje dijagnoze psihičkog poremećaja traži isključenje somatske bolesti ili zlouporabe psihoaktivne tvari koja se može manifestirati psihičkim simptomima. No, somatska se bolest može pojaviti uz postojeći psihički poremećaj (ili obratno) i tako maskirati kliničku sliku ili komplicirati liječenje i ishod psihičkog poremećaja (1,2).

Pretpostavlja se da u etiologiji shizofrenije važnu ulogu ima prekomjerna aktivnost dopaminergičkog sustava pa je stoga većina neuroendokrinoloških ispitivanja bila usmjerena na dva hormona: hormon rasta i prolaktin, koji su uglavnom pod kontrolom dopamina. Porast lučenja hormona rasta izazvan apoforminom (agonistom DA – receptora) izrazitiji je u akutno shizofrenih bolesnika u usporedbi sa zdravim osobama, a oslabljen je u shizofrenih bolesnika. Dobiveni bi se rezultat mogao primijeniti za predviđanje terapijskog učinka antipsihotika, pri čemu bi normalni ili pojačani odgovor na pojačanu stimulaciju značio dobro reagiranje na antipsihotično liječenje (1). Za ispitivanje uloge noradrenergičkog sustava i njegove hiperfunkcije u shizofreniji primjenjivali su se klonidin–MHPG–inhibicijski test i stimulirajući test apoforminom i hormonom rasta. Prvi se test temelji na pretpostavci da je u shizofrenih bolesnika povećano oslobađanje noradrenalina u mozgu jer je zatajila inhibitorna uloga presinaptičkih alfa–2 receptora. Da bi se to testiralo, shizofrenim se bolesnicima daje klonidin, specifični alfa–2 agonist, uz mjerenje koncentracije MHPG–a u plazmi. U zdravih se osoba nakon davanja klonidina smanjila koncentracija MHPG–a u plazmi dok u shizofrenih nije bilo promjene. Amfetamin dan intravenski stimulacijom noradrenergičkih receptora dovodi do oslobađanja kortizola. U shizofrenih je bolesnika tako izazvana kortizolemija bila znatno izraženija, što bi upućivalo na hiperfunkciju noradrenergičkog sustava u tih bolesnika.

Neuropsihologijski i projektivni testovi omogućuju uvid u stupanj kognitivnog i intelektualnog funkcioniranja bolesnika, stupanj oštećenja mišljenja i konceptualne dezorganizacije te područja oštećenja funkcija što može biti važno u programu rehabilitacije. Simptome slične shizofeniji mogu uzrokovati različita druga stanja ili poremećaji. S jedne strane to su drugi psihijatrijski poremećaji kao što su poremećaji raspoloženja, neki poremećaji ličnosti i psihotični poremećaji izazvani psihoaktivnim tvarima. Amfetamin, LSD,

ecstasy mogu izazvati pojavu pozitivnih shizofrenih simptoma dok fenciklidin (PCP) može imitirati sliku negativne shizofrenije. Na drugom kraju diferencijalno-dijagnostičkog spektra, nalaze se brojna druga medicinska stanja i poremećaji koji se mogu prezentirati psihotičnim simptomima, npr. temporalna epilepsija, tumori, moždani udar, endokrini metabolički poremećaji, itd. (1,2).

### 1.2.6. Farmakoterapija

Psihofarmak je, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, lijek koji djeluje na psihičku funkciju, ponašanje i doživljavanje konzumenta. Psihofarmaci se dijele na antipsihotike, antidepresive, anksiolitike, psihostimulanse, psihodisleptike (1).

Osnovno liječenje shizofrenije je liječenje neurolepticima pri čemu neke forme dobro reagiraju, a neki oblici lošije. Prema istraživanju Američkog nacionalnog instituta za mentalno zdravlje, danas se zahvaljujući modernim neurolepticima oko 20% bolesnika sasvim oporavi. Shizofrenija s pozitivnim simptomima reagira bolje na lijekove i ima bolju prognozu od one s negativnim simptomima (3).

Otkriće antipsihotika i njihova primjena (Delay i Deniker su 1952. godine prvi uveli klorpromazin u liječenje shizofrenije i akutne manije) doveli su do revolucionarnih promjena u liječenju shizofrenije, smanjujući broj hospitaliziranih bolesnika koji su život provodili u azilima. Glavna indikacija za primjenu antipsihotika jest liječenje psihotičnih poremećaja, iako oni ne liječe psihozu, već djeluju na simptome bolesti. Nakon što je postavljena dijagnoza shizofrenije, važno je započeti liječenje što je ranije moguće jer svako odgađanje početka liječenja smanjuje uspješnost. Trajanje bolesti prije početka farmakoterapije (DUP) može biti jedan od najvažnijih čimbenika tijeka i ishoda bolesti, odnosno budućih recidiva psihotične epizode. U praktičnom radu korisno je izdvojiti specifične ciljane simptome (*target*), kao npr. halucinacije ili sumnjičavost, čija će redukcija biti pokazatelj terapijskog odgovora. Pri izboru antipsihotika treba imati na umu obilježja bolesnika (anamnezu i eventualni raniji terapijski odgovor, zdravstveni status, način života i istodobnu primjenu drugih lijekova) i farmakološke karakteristike antipsihotika. U principu sve nove slučajeve shizofrenije trebalo bi započeti liječiti s jednim od novih antipsihotika, a tek izuzetno, ako se njihova primjena pokaže neuspješnom, može se pokušati terapija s klasičnim, starim antipsihoticima. Razlog takvom pristupu liječenju leži u činjenici da su novi antipsihotici jednako učinkoviti na pozitivne simptome kao i stari antipsihotici, a uz to djeluju na afektivne, negativne i kognitivne simptome gdje stari antipsihotici imaju dosta slab ili nikakav učinak. Također, svi se povoljni

učinci pri primjeni novih antipsihotika ostvaruju uz znatno manje nuspojave, čineći tako terapiju znatno podnošljivijom i prihvatljivijom bolesnicima. Principi uporabe antipsihotika su što raniji početak, najmanja efektivna doza, preferirati oralnu primjenu, izbjegavati česte i.m. doze, ordinirati antipsihotik ukoliko postoji anamneza pozitivnog terapijskog odgovora, kontinuirano davanje do godine dana, razmišljati o nesuradljivosti, izostavljanje medikacije ako je bez učinka (1,2).

Psihofarmaci ili psihoaktivni lijekovi su tvari koje u terapijskoj dozi djeluju na središnji živčani sustav i na različite psihičke funkcije kao što su raspoloženje, emocije, mišljenje, svijest (spavanje i budnost), pamćenje i ponašanje zbog čega se koriste u liječenju duševnih poremećaja. Klinička psihofarmakologija ne samo da je revolucionarno unaprijedila liječenje psihijatrijskih bolesnika, već je omogućila i ogroman napredak u razumijevanju etiopatogeneze duševnih poremećaja. Otkrićem neurotransmitora i njihovih receptora, suvremena psihijatrija je dobila i racionalnu podlogu psihofarmakoterapijskog liječenja, ali i putokaz u traženju novih psihofarmaka (3).

Antipsihotici (neuroleptici, veliki trankvilizatori) su lijekovi vrlo različite kemijske strukture čiji se najvažniji učinak očituje u otklanjanju sumanutih ideja i halucinacija, reorganizaciji dezorganiziranih psihičkih funkcija i omogućivanju povratka psihotičnoga bolesnika u stvarnost. Zbog sposobnosti izazivanja neurolepsije ili neuroleptičkog sindroma, što se ogleda u psihomotornoj sedaciji i emocionalno-efektnoj relaksaciji, prvotno su dobili naziv neuroleptici koji se još i danas rabi (1).

Mehanizam djelovanja. Blokada neurotransmitorskih receptora.

Klinički učinci neuroleptika dovode se u vezu s blokadom receptora za različite neurotransmitore kao što su dopamin (DA), noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), histamin (H), acetilkolin (AcK). Antipsihotični učinak koji se ogleda u smanjenju ili otklanjanju sumanutih ideja i halucinacija povezuje se prije svega s blokadom DA receptora, sedativni učinak je u vezi s blokadom NA, pa i H receptora, a povoljan učinak na tzv. negativne simptome shizofrenije (apatija, abulija, aplanirana afektivnost) dovodi se u vezu s blokadom 5-HT receptora. Afinitet prema kolinergičkim receptorima i blokada muskarinskih receptora M1, M2, M3, M4, M5 (smetnje pamćenja, konfuzija, dezorijentacija, suha usta, konstipacija, retencija urina). Aktivacija glutaminičnog sustava dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija. Afinitet prema histaminskim receptorima (blokada) dovodi do sedacija, povećanja apetita (klozapin, olanzapin) (1,2).

Transkripcijska aktivacija i promjena ekspresije gena. Novija istraživanja pokazuju kako antipsihotici mogu potaknuti aktivnost tzv. neposrednih ranih gena (*immediate early genes* – IEGs) kao što su c-fos, c-jun i fos-B. Pretpostavlja se kako je antipsihotični učinak povezan s c-fos indukcijom u *nucleus accumbensu*, a ekstrapiramidne nuspojave s povišenom c-fos ekspresijom u dorzolateralnom strijatumu. Neuroprotektivni i antiapoptotični učinak. Neka istraživanja sugeriraju kako antagonisti 5-HT<sub>2</sub> receptora blokiraju smanjeno oslobađanje BDNF (*brain derived neurotropic factor*) u stresu te da dugotrajna primjena novih antipsihotika dovodi do zaustavljanja apoptotičnih procesa i većeg preživljavanja neurona u shizofrenih bolesnika. Po nekim mišljenjima stimuliraju i neurogenezu (1).

Klinički učinci.

Antipsihotični učinak. To je najvažniji učinak ove skupine lijekova, a sastoji se u otklanjanju sumanutosti i halucinacija, uspostavljanje sklada psihičkih funkcija i povratku bolesnika u realnost.

Sedativni učinak. Prisutan je u nekih antipsihotika zbog čega se još nazivaju i velikim trankvilizatorima ili sedativnim antipsihoticima. U agitiranih bolesnika ovaj je učinak terapijski, ali u terapiji održavanja u mnogih bolesnika može predstavljati neugodnu nuspojavu.

Anksiolitički učinak. Pojedini sedativni antipsihotici (promazin) u malim dozama mogu se primjenjivati kao mali trankvilizatori, najčešće kao alternativa benzodijazepinima ili u kombinaciji s njima.

Antidepresivni učinak. Neki antipsihotici (sulpirid, klozapin, risperidon, olanzapin) imaju antidepresivni učinak, dok drugi (flufenazin, haloperidol) mogu izazvati tzv. depresivni pomak.

Antimanični učinak. Za neke antipsihotike, kao što je primjerice haloperidol, navodi se kako imaju i dobar antimanični učinak.

Stabilizacija raspoloženja. Noviji antipsihotici, kao primjerice olanzapin, stabiliziraju raspoloženje što je potvrđeno kontroliranim kliničkim pokusima.

Antiagresivni učinak. Za pojedine antipsihotike, kao što su primjerice klozapin, risperidon, olanzapin, itd., navodi se kako imaju specifičan antiagresivni učinak koji se ne može objasniti samo sedacijom i općim antipsihotičnim učinkom.

Antiemetički učinak. Povijesno gledano, to je najstariji učinak jer su antipsihotici prvotno, dok se nije znalo za njihov antipsihotični učinak, bili razvijani kao antihistaminici.

Klorpromazin, sulpirid, haloperidol i još neki drugi antipsihotici imaju izražen antiemetički učinak.

Antivertiginozni učinak. Pojedini antipsihotici, kao primjerice sulpirid, uspješno otklanjaju ili ublažavaju vertigo. Mehanizam još nije poznat, a češće je riječ o funkcionalnom i psihogenom, nego o organskom vertigu (1,3).

#### Klasifikacija antipsihotika.

S obzirom na kemijsku strukturu, klinička svojstva, farmakološki profil i prisutnost na tržištu, postoji više različitih klasifikacija antipsihotika.

Klinička podjela. Najraširenija je podjela na tipične (klopromazin, haloperidol, flufenazin; veliki afinitet za dopaminske receptore u nigrostrijatalnom sustavu, često uzrokuju ekstrapiramidne simptome, nemaju učinak na tzv. negativne simptome shizofrenije, ali ih mogu čak i izazvati) i atipične antipsihotike (klozapin, sulpirid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol; imaju selektivno veći afinitet za mezolimbicke dopaminske receptore ili veći afinitet za 5-HT<sub>2</sub> receptore, mnogo je rjeđa učestalost ekstrapiramidnih nuspojava, a terapijski se učinak se proteže na pozitivne, negativne, efektivne i kognitivne simptome). Ova podjela je kontradiktorna, odraz je neznanja od prije nekoliko desetljeća. Ova terminologija lijekove s poželjnim svojstvima označuje atipičnima, pa ju je poželjno izbjegavati.

Farmakološka klasifikacija. Postoje različiti pokušaji farmakoloških klasifikacija antipsihotika prema afinitetu za pojedine neurotransitorske receptore. Na temelju farmakološkog profila razlikujemo selektivne dopaminske antagoniste (sulpirid), antipsihotike u kojih izrazito prevladava blokada DA receptora nad blokadom 5-HT receptora (haloperidol), serotoninско-dopaminske antagoniste ili SDA antipsihotike u kojih prevladava blokada 5-HT<sub>2</sub> receptora nad blokadom DA receptora (risperidon), multireceptorske antagoniste ili MARTA (*multiple antagonized receptors targets antipsychotics*) antipsihotike (klozapin, olanzapin), te dopaminske stabilizatore (aripiprazol), itd.

Povijesna klasifikacija. Danas možemo razlikovati tri generacije antipsihotika. Antipsihotici prve generacije (klorpromazin, promazin, perazin, flufenazin, haloperidol) slučajno su otkriveni, djeluju ponajprije na produktivne simptome shizofrenije, slabije se podnose jer je njihova primjena praćena kardiovaskularnim ili ranim i kasnim ekstrapiramidnim nuspojavama. Antipsihotici druge generacije (sulpirid, klozapin, tioridazin)



rezultat su težnje za eliminacijom ekstrapiramidnih nuspojava i postizanjem učinka i na negativne simptome shizofrenije. Antipsihotici treće generacije (risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon) rezultat su ciljane potrage za što uspješnijim antipsihotikom sa što manje nuspojava kako bi se povećala sigurnost i podnošljivost antipsihotične terapije (1,2,3).

Nuspojave.

Tijekom primjene antipsihotika mogu se javiti brojne i vrlo različite nuspojave, od kojih su neke i fatalne. Gotovo da nema organskog sustava na kojem ovi lijekovi ne mogu izazvati poremetnje. Međutim, ako se nuspojave dobro poznaju i antipsihotici racionalno koriste, rizik antipsihotične terapije je prihvatljiv. Nuspojave se mogu otkloniti, a štetne posljedice izbjeći.

Psihičke nuspojave. Očituju se u obliku agitacije, medikamentoznog delirija, tzv. depresivnog pomaka, te kvantitativnih poremećaja svijesti. Pojavljuju se obično u slučajevima predoziranja lijeka, polipragmazije, kad je u bolesnika prisutno oštećenje mozga.

Neurološke nuspojave. Prevalencija nuspojava sa strane SŽS-a varira od 24-74% ovisno o vrsti antipsihotika, načinu aplikacije, metodi registriranja nuspojava. Distoničke reakcije. Predstavljaju nevoljne patološke pokrete mišića, a izražavaju se kao okulogirne krize, tortikolis, retrokolis, fenomen otvorenih usta, protruzija jezika, lateralne devijacije mandibule, spazmi faringealnih i mastikatornih mišića, torzijski spazmi leđne muskulature, opistotonus, paroksizmalne diskinezije i spazmi udova. Distonične reakcije prate primjenu visokopotentnih neselektivnih dopaminergičkih antagonista. Akinezija (hipokinezija). Očituje se siromaštvom i usporenošću pokreta, a često prati primjenu visokopotentnih dopaminergičkih antagonista. Rigor. Očituje se mišićnom rigidnošću (ukočenošću) pri čemu može biti izražen fenomen zupčanika. Može se pojaviti izolirano ili u sklopu neuroleptičkog parkinsonizma. Tremor. Očituje se nevoljnim mehaničkim oscilacijama dijelova tijela, npr. ruku, koji su rezultat kontrakcija recipročno inerviranih antagonističkih mišića. Neuroleptički parkinsonizam. Obično nastaje krajem drugog i početkom trećeg tjedna liječenja visokopotentnim antidopaminergičkim antipsihoticima. Hipokinezija (akinezija), gubitak manualne spretnosti, tremor, rigor mišića, sapet hod koji se sastoji od sitnih koraka, pojačana salivacija, seboreja, „lice kao maska”, u potpunosti imitiraju sliku Parkinsonove bolesti. Gore navedene rane ekstrapiramidne nuspojave otklanjaju se primjenom antiparkinsonika antikolinergičkog tipa (biperiden, triheksifenidil-hidroklorid). Ako su nuspojave dramatično izražene, daje se biperiden intravenski, a potom se nastavlja s peroralnom primjenom. Ako su izražene ekstrapiramidne nuspojave onesposobljavajuće ili vrlo neugodne za bolesnika,

visokopotentni DA antipsihotik (npr. haloperidol) treba zamijeniti MARTA antipsihotikom (olanzapinom, klopazinom). Akatizija. Predstavlja subjektivni osjećaj nelagode i nemira u mišićima zbog čega pacijent može biti agitiran, ne može mirno sjediti već stalno ustaje ili ima potrebu za hodanjem. Ako se ne prepozna, akatizija, nemir i agitacija mogu biti pogrešno ocijenjeni kao simptomi pogoršanja bolesti zbog čega se bolesniku može povećati doza antipsihotika koji uzrokuju ova stanja što će samo još više pojačati njegove patnje. Neki bolesnici s akatizijom reagiraju na primjenu antikolinergika dok drugi reagiraju na primjenu beta blokatora. Može se pokušati i s benzodiazepinima te karbamazepinom. Tardivna diskinezija. Pojavljuje se nakon dugotrajne primjene antipsihotika, rijetko kraće od 6 mjeseci, a očituje se abnormalnim, nevoljnim, nepravilnim, koreoatetoidnim pokretima glave, udova i trupa. Zasad ne postoji učinkovita terapija tardivne diskinezije. Može se pokušati s blokatorima kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem). Tijekom dugotrajne primjene antipsihotika treba misliti na mogućnost tardivne diskinezije i provoditi profilaktičke mjere (primjena antipsihotika tijekom koje se TD rijetko pojavljuje ili uopće nije opisana – npr. klopazin, pauza u primjeni antipsihotika kada je bolesnik u stabilnoj remisiji, optimalno doziranje, racionalna selekcija bolesnika za dugotrajnu antipsihotičnu terapiju, itd.). Maligni neuroleptični sindrom. To je nuspojava opasna po život koja može nastati u bilo koje vrijeme i na bilo koji neuroleptik. Očituje se mišićnom rigidnošću, akinezijom, semistuporom ili stuporom, mutizmom, agitacijom, uz povišenu temperaturu, znojenje, povišen tlak i puls te leukocitozu, povišene vrijednosti CPK, LDH i mioglobinuriju. Liječenje se sastoji u promptnom prekidu neuroleptičke terapije, brzom rehidraciji i sniženju temperature, a daje se još i mišićni relaksator dantrolen te agonisti dopaminskih receptora (bromokriptin, amantadin).

Vegetativne nuspojave. Posljedica su djelovanja na adrenergički ili kolinergički sustav, a očituju se na različitim tjelesnim sustavima.

Epileptogeni učinci. Primjena antipsihotika praćena je usporavanjem i hipersinkronizacijom u EEG-u što je u vezi sa sniženjem konvulzivnog praga. Niskopotentni antipsihotici čini se da su više epileptogeni od visokopotentnih neuroleptika, ali to nije pravilo.

Kardiovaskularne nuspojave. Ortostatička hipotenzija je posljedica noradrenergičke blokade izazvane obično niskopotentnim antipsihoticima, osobito kad su primjenjeni u višim dozama. Velik je rizik padanja i ozljede bolesnika. U slučaju izrazitog pada tlaka koji onesposobljava bolesnika (obično nakon davanja sedativnih antipsihotika, npr. levomepromazina, promazina), potrebno je uključiti infuziju fiziološke otopine koja će

povećanjem cirkulirajućeg volumena korigirati hipotenziju. Iznenadna smrt bolesnika može biti posljedica kardiotsičnog djelovanja antipsihotika. Niskopotentni antipsihotici prve generacije više su kardiotsični od visokopotentnih, a opisano je produljenje QT i PR-intervalu, zaravnjen T-val (osobito tioridazin), depresija ST-segmenta.

Gastrointestinalne nuspojave. Tijekom primjene antipsihotika dolazi do prolaznih porasta jetrenih enzima. Ako je taj porat dugotrajan, treba imati na umu činjenicu da antipsihotici (klorpromazin) mogu izazvati atrofiju flavu, odnosno cirozu jetre. Mogu izazvati i kolestatički ikterus. Opstipacija može biti vrlo neugodna nuspojava antipsihotika.

Urogenitalne nuspojave. Retenciju urina češće uzrokuju antipsihotici s izraženim antikolinergičnim učinkom.

Hematološke nuspojave. Opisane su leukopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, hemolitička anemija, pancitopenija. Tijekom liječenja klopazinom, nužna je redovita kontrola leukocita i prema potrebi diferencijalne krvne slike. Samo tako može se izbjeći katastrofalna posljedica eventualne agranulocitoze. Pad leukocita na 3 000 je zabrinjavajući i treba osigurati strog nadzor bolesnika, a u slučaju daljnjeg sniženja broja leukocita treba isključiti klopazin i hitno konzultirati hematologa.

Endokrinološke nuspojave. Galaktoreja, ginekomastija, amenoreja i anorgazmičnost u žena mogu biti posljedica hiperprolaktinemije zbog tuberoinfundibularne dopaminske blokade izazvane antipsihoticima kao što su sulpirid, risperidon. Porast težine (klopazin, olanzapin) može rezultirati različitim komplikacijama.

Okulističke nuspojave. Pigmentozna retinopatija je posljedica visokih doza nekih neuroleptika (npr. preko 800 mg/d tioridazina), a moguće je i taloženje granula u prednjoj leći i rožnici (nakon što su bolesnici uzeli 1 do 3 kg klorpromazina tijekom života).

Dermatološke nuspojave. Alergijski dermatitis i fotosenzitivnost pojave se obično na početku liječenja i mogu spontano nestati (1,2).

#### Indikacije.

Glavna i primarna indikacija za primjenu antipsihotika su psihotični poremećaji, ali postoji još cijeli niz sekundarnih indikacija za njihovu primjenu.

Psihotični poremećaji. Antipsihotici se rabe u liječenju kako funkcionalnih tako i organskih psihoza. U bolesnika s organskim psihozama primjena antipsihotika predstavlja simptomatsko liječenje. Iako se ovim lijekovima može postići djelomično ili potpuno povlačenje psihotičnih simptoma, nužno je liječenje osnovne bolesti. U bolesnika s delirijem nerijetko uz benzodiazepine treba dati sedativni antipsihotik kako bi došlo do bržeg smirenja i

uspavljivanja pacijenta. U bolesnika s funkcionalnim psihozama, zahvaljujući novim antipsihoticima, postiže se sve češće kompletna remisija tako da čak možemo govoriti o etiološkom liječenju. Međutim, u velikom broju slučajeva, često zbog neracionalne psihofarmakoterapije i zakašnjelog liječenja, postiže se samo djelomično poboljšanje, a u dijelu bolesnika prisutna je potpuna rezistencija na antipsihotike. Među najvažnije indikacije za primjenu antipsihotika spadaju shizofrene psihoze, paranoidne psihoze (sumanuti poremećaji), manične i depresivne psihoze. Liječenje je dugotrajno tako da nakon postizanja remisije treba davati terapiju održavanja još najmanje godinu dana nakon prve epizode, a mnogo dulje ako se radi o ponovljenoj epizodi. Zahvaljujući dobroj učinkovitosti i podnošljivosti te boljem prihvaćanju novih antipsihotika od strane bolesnika, danas se preporučuje započeti s liječenjem što ranije, još u prodromalnoj fazi shizofrenije (1).

Depresija. U agitiranih depresija mogu se dati i sedativni antipsihotici (klozapin, olanzapin) za koje se tvrdi da imaju i antidepresivni učinak.

Anksiozni poremećaji. Sedativni antipsihotici u malim dozama mogu biti alternativa benzodiazepinima u bolesnika u kojih se razvila, ili prijeti, ovisnost o benzodiazepinima.

Somatoformni poremećaj. Neki lijekovi, kao primjerice sulpirid, a čini se i olanzapin, pokazuju određenu uspješnost u liječenju ovog poremećaja.

Psihosomatske bolesti. U bolesnika s gastroduodenalnim ulkusom nerijetko se daje sulpirid.

Poremećaj spavanja. Sedativni antipsihotici mogu olakšavati uspavljivanje i produljiti spavanje. Mogu se dati u kombinaciji s benzodiazepinima (2).

### **1.2.7. Psihoterapija**

Važna je i psihoterapija u kojoj zauzimamo drukčiji stav nego u liječenju neuroza (kaže se da riječi liječe neurotike, a ljudi shizofrenike), te socioterapija. Psihoterapija je proces u osnovi kojeg leži odnos pacijent – terapeut, vodeći računa da se koriste zadane terapijske tehnike, te etičko-moralna načela terapijskog procesa. Početni psihoterapijski problemi – čovjek svjesno u pravilu ne želi biti bolestan. Biti tjelesno bolestan znači biti pod utjecajem neke vanjske sile pred kojom je čovjek nemoćan. Biti psihički bolestan znači snositi djelomično i sam odgovornost za bolest. Psihoterapijski ciljevi su istraživanje psihičkog života, olakšavanje tegoba, oslobađanje smetnji, mijenjanje bolesnikovih reakcija u odnosu na njega samog i na okolinu (1).

Kombinacija farmakoterapije i psihosocijalnih metoda liječenja daje bolje rezultate nego bilo koja od ovih metoda zasebno. Adekvatna psihosocijalna intervencija može povećati bolesnikov uvid i suradljivost za uzimanje lijekova, bolesnikov kapacitet za suočavanje s bolešću i njezinim brojnim psihosocijalnim posljedicama. Cilj je maksimalno povećati bolesnikove (preostale) sposobnosti i smanjiti socijalnu onesposobljenost (5).

### **1.2.8. Elektrostimulativna terapija**

Elektrostimulativna terapija je oblik terapije koji djeluje preko stimulacije mozga putem elektroda sa kratkim kontroliranim serijama električnih impulsa koji dovode do neurološkog izbijanja, no zbog aplikacije miorelaksansa ne dolazi do konvulzija na pacijentovom tijelu, a metoda je bezbolna. Elektrokonvulzivna terapija se sastoji od primjene električne struje napona od 70-130 V, jačine od 200 do 1 600 mA, u trajanju od 0,1 do 0,5 sekundi. Zahvat se obavlja u anesteziji i miorelaksaciji (mitigirana EST), u koju se pacijent uvodi davanjem i.v. barbiturata naloksona ili nesdonala koji djeluju kao kratkotrajni anestetik, zatim miorelaksansa leptosukcina pa ne dolazi do grand mal napada, te atropina kako bi se spriječila salivacija, tj. hipersekrecija (8). Indikacije su obično situacije nakon što su prethodno primijenjeni drugi oblici terapije bez adekvatnog terapijskog odgovora. Primjena EST nema dugoročni negativni učinak na kognitivne sposobnosti kao ni na smanjenje kvocijenta inteligencije. Najčešća medicinska indikacija za EST su farmakološki rezistentni (otporni na lijekove) oblici poremećaja raspoloženja (najčešće kronična slika depresije) ili psihotični poremećaji (shizofrenija ili shizoafektivni poremećaj, rezistentni na farmakoterapiju). EST se primjenjuje i u liječenju depresivnih stanja, stupora, shizoafektivnih psihoza, malignog neuroleptičkog sindroma (9,10).

### **1.2.9. Prognoza**

Prognoza i tijek bolesti je različit i ovisi o individualnim karakteristikama, bolesti, tipu shizofrenije, okolini, uspješnosti terapije. Klinički tijek shizofrenije možemo podijeliti na premorbidni period, prodromalni period i akutnopsihotičnu epizodu. Prema većini istraživača, rano započeto liječenje jedan je od osnovnih čimbenika bolje prognoze. Stoga je vrlo važno rano uočavanje bolesti, tj. prepoznavanje premorbidne i prodromalne faze (1). Oko 4% shizofrenih prognoza započinje prije 15. godine života, a 0,5 do 1% prije 10. godine života. U djece je posebno teško postaviti dijagnozu shizofenije. Sumanutosti i halucinacije nisu tako

jasno izražene, vidne halucinacije su češće, a smeteni se govor vidi kod drugih poremećaja u djetinjstvu (npr. pervazivni razvojni poremećaj), kao i smeteno ponašanje (npr. deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj). Od psihotičnih poremećaja koji se pojavljuju kod djece, postoji vjerojatna povezanost sa shizofrenijom za ranu infantilnu katatoniju (koja se pojavljuje prije 3. godine života), te vrlo jasnu povezanost sa shizofrenijom za prepubertetsku i adolescentsku shizofreniju. Prema rezultatima istraživanja uočeno je da izražavanje pozitivnih i negativnih simptoma ima jasnu povezanost s dobi. Pojava pozitivnih simptoma linearno raste s dobi, dok su negativni simptomi češći u ranu djetinjstvu i kasnoj adolescenciji. Djeca s višim kvocijantom inteligencije (IQ) imaju više izražene pozitivne, a manje izražene negativne simptome (1,2). Od premorbidnih čimbenika, za razvoj shizofrenije važni su: genско opterećenje, neki organski čimbenici (hipoksija, infekcija), intrapsihički čimbenici (ličnosti, ego struktura) te obiteljski i psihosocijalni utjecaj. Visoko rizični čimbenik je naslijeđe; rizik pojave shizofrenije u djece jednog shizofrenog roditelja iznosi 9-16%, a za djecu u kojih su oba roditelja shizofrena rizik je 40-68%. Od organskih utjecaja, rizični faktor je prenatalna, perinatalna ili postnatalna hipoksija. Na hipoksiju je osobito osjetljiv limbički sustav (hipokampus i amigdala), važan za koordinaciju i emocije. U takve djece vrlo rano se mogu naći neki neurološki znakovi, poremećaji EEG-a i različiti neurofiziološki poremećaji (2). Smatra se da oko 50% djece i adolescenata u kojih će se razviti shizofrenija pokazuje određene premorbidne crte ličnosti: povlačenje i izbjegavanje kontakata s vršnjacima, sramežljivost, introvertiranost, preosjetljivost, anksioznost, vrlo malo spontanosti, određenu pasivnost i izoliranost. Od obiteljskih čimbenika važni su rana separacija i odbacivanje od roditelja, pretjerana vezanost za majku, te smrt roditelja ili razvod braka (1).

Prodromalna faza je razdoblje od početka bolesti kada nema prominentnog psihotičnog simptoma do pojave akutne psihotične epizode. Istraživanja su pokazala da ova faza obično traje 1-2 godine, a očituje se sporim i postupnim razvojem različitih znakova i simptoma: povlačenjem iz socijalne sredine, ponašanjem neuobičajenim za osobu, zanemarivanjem higijene i vanjskog izgleda, nedostatkom afektivnog angažmana, inicijative i energije, emocionalnom nestabilnošću, povećanjem anksioznosti, iritabilnosti, bijesom i agitacijom, nesanicom i noćnim morama, gubitkom apetita, smanjenjem pozornosti, gubitkom koncentracije i poremećajem pamćenja, ekscentričnim ponašanjem, pojavama iluzija i sumnjičavosti. Smatra se da 50-70% shizofrenih bolesnika ima izražene prodromalne simptome oko tri tjedna prije nastupa bolesti, tj. pojave floridne shizofrene simptomatologije. Prema rezultatima brojnih studija, tijek i ishod shizofrenije može biti različit; neke osobe pokazuju egzacerbacije i remisije, a druge ostaju kronično bolesne. Potpuna remisija, tj.

povratak na premorbidno funkcioniranje, nisu česti kod ovog poremećaja. U nekih bolesnika može i nekoliko godina nakon potpune remisije doći do ponovne pojave psihotične epizode. Prema većini istraživača, prvih pet godina bolesti je ključno razdoblje u kojem se definira tijek i ishod bolesti. Ovisno o analiziranim čimbenicima, u 7-41% shizofrenih bolesnika postiže se potpuna remisija. Većina bolesnika, 50-75%, ima različite socijalne i psihološke posljedice kroničnog tijeka bolesti koje se pojavljuju unutar prvih godinu do dvije nakon početka bolesti, a rijetko nakon pet godina od početka bolesti. Prosječni životni vijek shizofrenih bolesnika kraći je u odnosu na opću populaciju, oko 10 godina za muškarce i 9 za žene. Oko 10% shizofrenih bolesnika učini suicid, najčešće u ranoj fazi bolesti. Osobit je rizik u muških bolesnika s čestim psihotičnim epizodama i trajnim sumanutostima i halucinacijama. U kroničnih shizofrenih bolesnika vrlo je česta zlouporaba alkohola i drugih sredstava ovisnosti (često pušenje), slaba i nedovoljna prehrana, zanemarivanje higijene i loši uvjeti, što sve pridonosi većem riziku pojave nesreća i somatske bolesti (1,2).

Čimbenici koji su povezani s boljim ishodom bolesti su: dobra premorbidna prilagodba, akutni početak, kasniji početak, ženski spol, precipitirajući događaji, pridruženi poremećaji raspoloženja, kratko trajanje simptoma aktivnog stadija, dobro međuepizodno funkcioniranje, malo rezidualnih simptoma, nedostatak strukturnih moždanih abnormalnosti, obiteljska anamneza poremećaja raspoloženja bez anamneze shizofrenije. Rano započeto liječenje jedan je od osnovnih čimbenika bolje prognoze. Stoga je vrlo važno rano uočavanje bolesti, odnosno prepoznavanje premorbidne i prodromalne faze (1).

Dok katatoni i paranoični oblik imaju bolju prognozu i remisije, simpleks i hebefrenija su teži oblici. Shizofrenija s pozitivnim simptomima ima bolju prognozu od one s negativnim simptomima (1,2).

### **1.3. Shizotipni poremećaj**

Shizotipni poremećaj karakteriziraju ekscentrično ponašanje i poremećaji u mišljenju i afektu koji nalikuju na shizofreniju, no ni u kojem stadiju nema jasnih i karakterističnih shizofrenih znakova. Simptomi mogu uključivati: hladni ili neprimjereni afekt, anhedoniju, čudno ili ekscentrično ponašanje, tendenciju k socijalnom povlačenju, paranoidne ili bizarne ideje koje ne dostižu razinu pravih sumanutosti, opsesivne ruminacije, poremećaj mišljenja i poremećaje percepcije, slučajne prolazne krize, kvazipsihotične epizode s intenzivnim iluzijama, slušnim ili ostalim halucinacijama, idejama nalik na sumanute ideje koje se obično

pojavljaju bez vanjskog poticaja. Nema jasna početka, a razvoj i tijek obično su kao kod poremećaja ličnosti (1,7).

#### **1.4. Perzistirajući sumanutni poremećaj**

Perzistirajući sumanutni poremećaj uključuje različite poremećaje kod kojih su dugotrajne sumanute ideje jedino ili najočitiije kliničko obilježje, a koji ne mogu biti uvršteni među organske, shizofrene ili afektivne poremećaje. Okarakteriziran je razvojem jedne sumanute misli ili skupa povezanih sumanutih ideja koje su obično trajne i katkad doživotne. Sadržaj sumanute ideje ili više sumanutih ideja vrlo je promjenjiv. Jasne i trajne slušne halucinacije (glasovi), shizofreni simptomi, kao što su sumanutosti kontrole ili izraženi otupljeni afekt, i jasni dokaz bolesti mozga nisu spojivi s ovom dijagnozom. Međutim, prisutnost povremenih ili prolaznih slušnih halucinacija, osobito u starijih bolesnika, ne isključuje ovu dijagnozu, uz napomenu da one ne smiju biti tipično shizofrene i čine samo mali dio opće kliničke slike. Sumanutosti koje traju manje od nekoliko mjeseci trebalo bi, bar privremeno, svrstati u akutne i prolazne psihotične poremećaje (1,7).

#### **1.5. Akutni i prolazni psihotični poremećaji**

Akutni i prolazni psihotični poremećaji su heterogena skupina poremećaja okarakterizirana akutnim početkom psihotičnih simptoma kao što su sumanute ideje, halucinacije ili poremećaji percepcije te ozbiljnom promjenom uobičajena ponašanja. Akutni se početak opisuje kao pogoršanje jasno nenormalne kliničke slike kroz dva tjedna ili manje. Za ove poremećaje nema dokaza o organskom uzročniku. Često su prisutni smetenost i zbunjenost, dok dezorijentacija o vremenu, mjestu i ličnosti nije dovoljno postojana ili teška da bi opravdala dijagnozu organski uzrokovana delirija. Obično kroz nekoliko mjeseci, a često kroz nekoliko tjedana, ili čak dana, dolazi do potpuna oporavka. Ako poremećaj traje i dalje, treba promijeniti njegovu klasifikaciju. Poremećaj može, ali ne mora, biti s akutnim stresom, definiranim kao uobičajeni stresni događaj koji je jedan do dva tjedna prethodio početku poremećaja.

Akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije je akutni psihotični poremećaj kod kojeg postoje jasne halucinacije, sumanute ideje ili poremećaji percepcije, ali su izrazito promjenjive tako da se mijenjaju iz dana u dan ili čak iz sata u sat. Često je



prisutna emocionalna uzbuđenost s različito intenzivnim prolaznim osjećajima sreće ili ekstaze ili pak anksioznosti i razdražljivosti.

Akutni polimorfni psihotični poremećaj sa simptomima shizofrenije je psihotični poremećaj s polimorfizmom i promjenjivom kliničkom slikom. Usprkos toj promjenjivosti, veći dio vremena mogu biti prisutni i neki simptomi tipični za shizofreniju. Ako shizofreni simptomi perzistiraju, dijagnozu bi trebalo promijeniti u shizofreniju (1,7).

## **1.6. Inducirana sumanutost**

Inducirana sumanutost su sumanute misli koje se pojavljuju u dviju ili više blisko emocionalno povezanih osoba. Samo jedna od osoba ima genuini psihotični poremećaj. Ona inducira sumanutost u druge/drugih osoba. Sumanutost obično nestaje nakon što se osobe razdvoje (7).

## **1.7. Shizoafektivni poremećaji**

Shizoafektivni poremećaji su epizodni poremećaji kod kojih su izraženi afektivni simptomi, simptomi manično-depresivne psihoze i simptomi shizofrenije, ali oni ne zadovoljavaju kriterije ni za shizofreniju ni za depresivnu ili maničnu epizodu. Stoga su u istog bolesnika u istom vremenskom razdoblju nazočni poremećaji raspoloženja, maničnog ili depresivnog, uz simptome karakteristične za shizofreniju, uključujući sumanute misli, halucinacije i disocirano mišljenje. Etiologija je nejasna. Poremećaj se uglavnom pojavljuje do tridesete godine života. Tijek bolesti je kroničan, bolest se ponavljano javlja, no prognoza je nešto bolja nego kod shizofrenije, ali nešto gora nego kod manično-depresivnih bolesnika.

Ostala stanja u kojima se afektivni simptomi superponiraju na prije postojeću shizofrenu bolest, ili su prisutni ili se pak izmjenjuju s perzistirajućim sumanutim idejama druge vrste, uvrštavaju se u druge oblike psihoza. Psihotični simptomi nepodudarni raspoloženju kod afektivnih poremećaja ne zadovoljavaju kriterije za dijagnozu shizoafektivnog poremećaja (1,7).

### **1.7.1. Manični tip**

Shizoafektivni poremećaj, manični tip, je poremećaj kod kojeg su istaknuti i shizofreni i manični simptomi tako da epizoda bolesti ne zadovoljava kriterije za dijagnozu ni shizofrenije ni manične epizode. Ovu kategoriju valja upotrijebiti za pojedinu epizodu i za rekurentni (povratni) poremećaj kod kojeg je većina epizoda shizoafektivna, maničnog tipa (7).

### **1.7.2. Depresivni tip**

Shizoafektivni poremećaj, depresivni tip, je poremećaj kod kojeg su i shizofreni i depresivni simptomi istaknuti tako da epizoda bolesti ne zadovoljava kriterije za dijagnozu ni shizofrenije ni depresivne epizode. Ovu kategoriju valja upotrijebiti za pojedinu epizodu i za rekurentni (povratni) poremećaj kod kojeg je većina epizoda shizoafektivna, depresivnog tipa (7).

## **1.8. Ostali neorganski psihotični poremećaji**

Ostali neorganski psihotični poremećaji su poremećaji sa sumanutim idejama ili halucinacijama koji ne zadovoljavaju kriterije za dijagnozu shizofrenije, perzistirajuće sumanutosti, akutnog i prolaznog psihotičnog poremećaja, psihotičnog tipa manične ili teške depresivne epizode (7).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:**

1. usporediti rezultate liječenja tipičnim i atipičnim dugodjelujućim antipsihoticima u psihotičnih bolesnika hospitaliziranih u 2013. godini na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split, prateći stopu rehospitalizacije u 2014. godini,
2. analizirati demografske karakteristike pacijenata (spol, socijalna anamneza, obiteljski hereditet)
3. analizirati povezanost demografskih karakteristika pacijenata sa stopom rehospitalizacije

**Hipoteza:**

Terapija atipičnim dugodjelujućim antipsihoticima smanjuje stopu rehospitalizacije u bolesnika s psihotičnim poremećajima u odnosu na tipične.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici i materijali**

Ispitanici su svi bolesnici sa psihotičnim poremećajima, u rasponu dijagnoza F20 do F29 prema klasifikaciji psihijatrijskih bolesti MKB-10, hospitalizirani 2013. godine na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split.

Kriteriji uključenja:

- bolesnici oba spola u dobi 18-90 godina koji su hospitalizirani na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split 2013. godine pod dijagnozom F20-F29 prema MKB-10 klasifikaciji
- prepisana tipična ili atipična dugodjelujuća antipsihotična terapija

Kriteriji isključenja:

- bolesnici sa letalnim ishodom
- bolesnici čiji podatci izostaju (liječeni u drugim ustanovama, turisti)
- bolesnici čiji podatci o vrsti primljene terapije izostaju zbog primanja u neku drugu ustanovu (ustanove za produženo liječenje)

### **3.2. Organizacija studije**

Prema specifičnom ustroju provedeno istraživanje je povijesna presječna studija. S obzirom na vremensku orijentaciju radi se o retrospektivnoj studiji koja je prema obradi podataka opisnog, tj. deskriptivnog tipa.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podatci su prikupljeni pretraživanjem arhive povijesti bolesti Klinike za psihijatriju KBC Split. Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza.

Za statističku analizu korišten je statistički paket za socijalne znanosti (SPSS, verzija 13.0, Chicago, IL, USA, StatSoft Statistica 10 Enterprise). Usporedba rezultata između skupina provedena je z – testom. Kao statistički značajna, korištena je razina značajnosti  $P < 0,05$ .

### **3.5. Opis istraživanja**

Predložena studija je presječno retrospektivno istraživanje. Izvor podataka bile su računalno pohranjene povijesti bolesti i pismohrana povijesti bolesti KBC Split. Bolesnici koji zadovoljavaju kriterije i čiji podatci postoje u pisanom protokolu, ali ne i u arhivi, isključeni su tijekom istraživanja. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Prvoj skupini prepisan je tipični dugodjelujući antipsihotik, dok je druga skupina tretirana atipičnim dugodjelujućim antipsihotikom. Tipičnim dugodjelujućim antipsihoticima liječeno je 83 pacijenata, a atipičnim dugodjelujućim antipsihoticima liječeno je 150 pacijenata. Srednja dob pacijenata je bila 44 godine (raspon 19 – 78 godina). Od 150 bolesnika koji su primali atipičnu depot terapiju, 72 je primalo Rispolept Constu®, 32 Xeplion®, a 46 Zypadheru®. Od 83 bolesnika koji su primali tipičnu depot terapiju, 43 je primalo Haldol®, 39 Moditen®, a 1 Clopixol®.

#### **4. REZULTATI**



U izabranom studijskom razdoblju, od siječnja 2013. do siječnja 2014. godine, istraživanje je obuhvatilo 233 bolesnika u kojih je provedeno liječenje dugodjelujućim antipsihoticima na Klinici za psihijatriju KBC-a Split. Atipičnu antipsihotičnu terapiju je primalo 150 bolesnika, a tipičnu 83 bolesnika. Od ukupno 233 bolesnika, bilo je 145 muškaraca (62%) i 88 žena (38%). Srednja dob je bila 44 godine (raspon 19 – 78 godina). Neoženjenih/neudanih je bilo 150 (65%), oženjenih/udanih je bilo 54 (23%), a rastavljenih ili udovaca je bilo 29 (12%). Nezaposlenih je bilo 149 (64%), zaposlenih 21 (9%), umirovljenih 60 (26%), učenika/studenata 3 (1%). Od ukupnog broja pacijenata, negativne obiteljske anamneze ih je 162 (70%), dok je pozitivne bilo njih 71 (30%).

Demografski podatci prikazani su u Tablici 1.

*Tablica 1. Demografski podatci*

Spol	Muško	145 (62%)
	Žensko	88 (38%)
Bračni status	Neoženjeni/neudani	150 (65%)
	Oženjeni/udani	54 (23%)
	Rastavljeni/udovci	29 (12%)
Zaposlenje	Nezaposleni	149 (64%)
	Zaposleni	21 (9%)
	Umirovljenici	60 (26%)
	Studenti/učenici	3 (1%)
Obiteljska anamneza	Negativna	162 (70%)
	Pozitivna	71 (30%)

Od dijagnoza postavljenih prema MKB-10 klasifikaciji, najviše je rezidualnih psihoza F20.5, njih 90 (39%); osoba sa paranoidnom shizofrenijom F20.0 je 60 (26%); akutnih psihotičnih poremećaja F23.2 je 39 (17%); shizoafektivnog poremećaja F25.0 je 27 (11%); osoba sa perzistirajućim sumanutim poremećajem F22.0 je 14 (6%), a sa shizotipnim poremećajem F21.0 je 3 (1%). Ovisno o dijagnozi prema MKB-10, pacijenti su primali tipične, odnosno atipične antipsihotike kao terapiju. Podatci o primijenjenoj terapiji prema MKB-10 dijagnozama su prikazani u Tablici 2.

Od 150 bolesnika koji su primali atipičnu depot terapiju, 72 je primalo Rispolept Constu®, 32 Xeplion®, a 46 Zypadheru®. Prosječna dob tih pacijenata je bila 41 godina. Od 83 bolesnika koji su primali tipičnu depot terapiju, 43 je primalo Haldol®, 39 Moditen®, a 1 Clopixol®. Prosječna dob tih pacijenata je bila 48 godina. Podjela primjenjene terapije po tipičnim i atipičnim antipsihoticima prikazana je u Tablici 3.

*Tablica 2. Podatci o primjenjenoj terapiji prema MKB-10 dijagnozama*

Dijagnoza	Broj pacijenata (ukupno)	Tipični antipsihotici	Atipični antipsihotici
F20.5	90 (39%)	41 (46%)	49 (54%)
F20.0	60 (26%)	20 (33%)	40 (67%)
F23.2	39 (17%)	4 (10%)	35 (90%)
F25.0	27 (11%)	10 (37%)	17 (63%)
F22.0	14 (6%)	8 (57%)	6 (43%)
F21.0	3 (1%)	0 (0%)	3 (100%)

Tablica 3. Podjela primjenjene terapije po tipičnim i atipičnim antipsihoticima

Vrsta antipsihotika	Depot terapija	Broj pacijenata	Ukupno
Tipični	Haldol®	43	83
	Moditen®	39	
	Clopixol®	1	
Atipični	Risperlept Consta®	72	150
	Xeplion®	32	
	Zypadhera®	46	

Ovisno o trajanju bolesti, pacijenata sa kroničnom shizofrenijom, onom koja traje dulje od 5 godina, je bilo 187 (80%), a pacijenata sa shizofrenijom u trajanju manjem od 5 godina je bilo 46 (20%). Od pacijenata sa trajanjem bolesti kraćim od 5 godina, 12 (26%) ih je primalo tipičnu depot antipsihotičnu terapiju, a 34 (74%) ih je primalo atipičnu depot terapiju. Od pacijenata čija je bolest bila u trajanju duljem od 5 godina, 71 (38%) je primao tipičnu, a 116 (62%) atipičnu depot terapiju.

Uspoređujući tipične i atipične antipsihotike i njihovu značajnost za rehospitalizaciju, dobiveni su rezultati da je vrijeme do sljedeće rehospitalizacije za tipične antipsihotike iznosilo  $395,8 \pm 179,7$  dana, a za atipične  $389,7 \pm 187,1$  dana, što nije bila statistički značajna razlika ( $P=0,809$ ).

Podjela na pojedine depot antipsihotike pokazala je najbolji rezultat kod depot preparata Zypadhera®, što nije bilo statistički bolje niti od jednog drugog lijeka (najveća razlika zabilježena je za depot preparat Xeplion®, uz P vrijednost od 0.108).

Kod depot preparata Haldola® je dobiveno vrijeme u kojem je uslijedila rehospitalizacija  $390 \pm 172$  dana, kod Moditena®  $402,308 \pm 190$  dana, kod Risperlept Conste®  $398,75 \pm 211$  dana, kod Xepliona®  $342,656 \pm 132$  dana te kod Zypadhere®  $405,652 \pm 185$  dana.

Rezultati učinka antipsihotika na rehospitalizaciju su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4. Učinak antipsihotika na rehospitalizaciju

Vrsta antipsihotika	Aritmetička sredina vremena rehospitalizacije (dani)	Std.Dev.
Haldol®	390	172
Moditen®	402,308	190
TIPIČNI (ukupno)	395,8	179,7
Rispolept Consta®	398,75	211
Xeplion®	342,656	132
Zypadhera®	405,652	185
ATIPIČNI (ukupno)	389,7	187,1
p* = 0,809		

\*z – test

Ovisno o spolu, muškarci su bili rehospitalizirani nakon 397,4±185,6 dana, a žene nakon 382,6±183,1 dana, što statistički nije značajna razlika (P=0,981).

Ovisno o bračnom statusu, neoženjeni su bili rehospitalizirani nakon 393,456±186,905 dana, oženjeni nakon 382,143±181,037 dana. Nema statistički značajne razlike u rehospitalizaciji ovisno o bračnom statusu (P=0,7922).

Ovisno o zaposlenju, nezaposleni su bili rehospitalizirani nakon  $380,537 \pm 192,233$  dana, zaposleni nakon  $411,768 \pm 169,692$  dana. Ne postoji statistički značajna razlika u rehospitalizaciji kod pacijenata ovisno o zaposlenju ( $P=0,22238$ ).

Ovisno o obiteljskoj anamnezi, pacijenti sa negativnim hereditetom su bili rehospitalizirani nakon  $395,926 \pm 185,043$  dana, a oni sa pozitivnim hereditetom nakon  $382,606 \pm 184,007$  dana. Ne postoji statistički značajna razlika u rehospitalizaciji ovisno o obiteljskom hereditetu ( $P=0,40482$ ).

Ovisno o načinu primanja terapije, oni koji su primali depot antipsihotičnu terapiju de novo, bili su rehospitalizirani nakon  $413,421 \pm 188,472$  dana, a oni koji su primali kronično nakon  $371,218 \pm 178,323$ . Ne postoji statistički značajna razlika u rehospitalizaciji ovisno o načinu primanja terapije ( $P=0,07235$ ).

Ovisno o vremenu od početka bolesti do primanja prve terapije (DUP), oni kojima je DUP kraći od 2 godine bili su rehospitalizirani nakon  $412,721 \pm 177,862$  dana, a oni kojima je DUP dulji od 2 godine su bili rehospitalizirani nakon  $362,629 \pm 191,908$  dana. Ne postoji statistička značajna razlika u rehospitalizaciji ovisno o DUP-u ( $P=0,05973$ ).

Prikaz učinka karakteristika pacijenata na rehospitalizaciju se nalazi u Tablici 5.

Tablica 5. Prikaz učinka karakteristika pacijenata na rehospitalizaciju

Karakteristike pacijenata		Aritmetička sredina vremena rehospitalizacije (dani)	Std.Dev.	p*
Spol	Muškarci	397,4	185,6	0,981
	Žene	382,6	183,1	
Bračni status	Neoženjeni	393,456	186,905	0,7922
	Oženjeni	382,143	181,037	
Zaposlenje	Nezaposleni	380,537	192,233	0,22238
	Zaposleni	411,768	169,692	
Obiteljski hereditet	Negativni	395,926	185,043	0,40482
	Pozitivni	382,606	184,007	
Primanje terapije	De novo	413,421	188,472	0,07235
	Kronično	371,218	178,323	
DUP	Kraći od 2 godine	412,721	177,862	0,05973
	Dulji od 2 godine	362,629	191,905	

\*z – test

## **5. RASPRAVA**

Uspješno liječenje shizofrenije predstavlja jedan od najvećih izazova u suvremenoj psihijatriji. Primjena antipsihotika omogućila je humanizaciju psihijatrijskih ustanova, promjenu stavova prema shizofrenim bolesnicima, uvođenje tzv. sustava otvorenih vrata, reintegraciju u zajednicu velikog broja duševnih bolesnika, restrukturiranje sustava psihijatrijske skrbi i zaštite, itd. Prikladnim izborom antipsihotika i optimizacijom njegove doze mogu se izbjeći mnoge neugodne nuspojave što je od velike važnosti za tzv. *compliance*, odnosno suradljivost bolesnika u liječenju i redovito uzimanje antipsihotika (2).

Danas nam je na raspolaganju veliki broj raznovrsnih antipsihotika što je bitno unaprijedilo mogućnosti liječenja. Antipsihotici prve generacije su i danas u mnogim zemljama lijekovi prvog izbora, prije svega u liječenju akutnih psihotičnih epizoda shizofrenije, ali nerijetko i kao terapija održavanja. U tu grupu ubrajamo promazine, perazin, flufenazin, haloperidol, tioridazin. Antipsihotici druge generacije nastali su kao rezultat potrage za antipsihoticima bez ekstrapiramidnih nuspojava što je u značajnoj mjeri i postignuto. Predstavnicima su sulpirid i klopazin. Antipsihotici treće generacije predstavljaju napredak u liječenju shizofrenije kako zbog bolje podnošljivosti tako i zbog mogućnosti rane primjene ovih antipsihotika još u premorbidnoj i u prodromalnoj fazi te u prevenciji relapsa (ponovnog izbijanja) shizofrenije nakon uspostavljanja remisije (smirenja) akutnih psihotičnih simptoma. Omogućuju i veću kvalitetu življenja, jednostavno se doziraju.

Primjenom novih antipsihotika postiže se veći stupanj oporavka ili remisije u liječenju akutne psihotične epizode, manja stopa relapsa bolesti, manji kumulativni učinak bolesti, bolja dugoročna prognoza bolesti, veća kvaliteta življenja. Predstavnicima su risperidon i olanzapin (11).

Prema nekim istraživanjima, oko 40-60% bolesnika s prvom epizodom shizofrenije bude rehospitalizirano u razdoblju od dvije godine nakon demisije iz bolnice (20).

U radu Chieh-Hsin Lin i suradnika koji su pratili rehospitalizaciju svih shizofrenih bolesnika tijekom godine dana po otpustu s bolničkog liječenja ustanovljeno je da je prosječno vrijeme do rehospitalizacije iznosilo 239 dana sa stopom rehospitalizacije od 54,5%. Kao rizični faktori povezani s rehospitalizacijom nađeni su dob početka bolesti i broj prethodnih hospitalizacija (20).

U jednom istraživanju je potvrđeno da prekid antipsihotičke terapije povećava rizik od relapsa oko pet puta. Dakle, rizik ovako visoke stope relapsa može se smanjiti kontinuiranom antipsihotičkom terapijom održavanja (15).

Terapija antipsihoticima predstavlja važnu strategiju u borbi protiv relapsa. Nađena je velika razlika u postotku relapsa kod bolesnika koji su uzimali antipsihotike i onih na placebo



(oko 69% bolesnika na placebo i 26% bolesnika na antipsihoticima unutar jedne godine). Stopa relapsa u prvoj godini može se smanjiti profilaktičkom uporabom antipsihotika sa 75% na 15% (16).

Povezanost pojedinih antipsihotika sa stopom rehospitalizacije još nije jasno potvrđena. Pojedine studije upućuju na njihovu moguću povezanost no ne postoje direktni dokazi o stupnju te povezanosti te o različitom potencijalu pojedinih antipsihotika ili skupina antipsihotika. U bolnicama se primjena pojedinih antipsihotika bazira na izboru specijaliste psihijatra, a na temelju kliničke slike. Pri empirijskom propisivanju psihijatri donose odluku temeljenu na znanju o poremećaju, kliničkom iskustvu te kliničkoj slici.

Iako se antipsihotici u liječenju shizofrenih bolesnika primjenjuju već više od 50 godina rezultati liječenja još nisu zadovoljavajući. Kod većine pacijenata shizofrenija ima kronični tijek s čestim dekompenzacijama i egzacerbacijama koje dovode do rehospitalizacije (17,21,22). Prevencija relapsa predstavlja ključni cilj u tretmanu ovih bolesnika. Ponavljajući relapsi i rehospitalizacije imaju negativan utjecaj na duljinu trajanja bolesti i prognozu (18).

Iako to nije idealno, rehospitalizacija se često uzima kao mjera stope relapsa (23,24,25). Liječenje bolesnika antipsihoticima može prevenirati relaps a time i rehospitalizaciju (26). Uvođenje novih atipičnih antipsihotika u kliničku praksu prije desetak godina smatrano je velikim uspjehom u borbi protiv shizofrenije. Nakon što su novi atipični antipsihotici došli na tržište potrebno je usporediti njihove eventualne prednosti i po pitanju rehospitalizacije u odnosu na starije konvencionalne antipsihotike (27-29). Kako troškovi hospitalnog liječenja predstavljaju najveći dio troškova liječenja shizofrenih bolesnika, smanjene stope rehospitalizacije bitno smanjuju ukupne troškove liječenja. (30, 31).

Preliminarne analize provedene u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče pokazale su kako se s pojavom atipičnih antipsihotika od 1995. godine, broj hospitalizacija bolesnika sa shizofrenijom smanjio za 8,4% (29).

Rezultati dosadašnjih istraživanja su proturječni i uglavnom pokazuju da nema bitne razlike u utjecaju klasičnih i atipičnih antipsihotika na stopu rehospitalizacije. Tako su neka od dosadašnjih istraživanja pokazala da atipični antipsihotici izravno utječu na smanjenje stope rehospitalizacije (26,32-38). Međutim, dok su rezultati nekih istraživanja pokazali smanjenu rehospitalizaciju bolesnika koji su bili na terapiji atipičnim antipsihoticima (30,32-39), rezultati drugih istraživanja našli su manju stopu rehospitalizacije kod bolesnika koji su uzimali konvencionalne antipsihotike (40). Druga pak istraživanja nisu našla razliku u stopi rehospitalizacije shizofrenih bolesnika vezano za vrstu antipsihotičke terapije (23,25,41). Međutim, u svim navedenim ispitivanjima nisu odvojeni bolesnici s prvom psihotičnom

epizodom shizofrenije i bolesnici s kroničnom shizofrenijom. Ove dvije kategorije shizofrenih bolesnika se bitno razlikuju po tijeku i prognozi bolesti te odgovoru na antipsihotičku terapiju, stoga smatramo da ih treba promatrati odvojeno. Ove su studije donosile različite rezultate, najvjerojatnije zbog različitosti u populaciji bolesnika, odabiru slučajeva, praćenju i broju uključenih bolesnika. Ipak, na temelju dobivenih rezultata, općenito se smatra da teški bolesnici (bolesnici s težom kliničkom slikom) zahtijevaju češće rehospitalizaciju (19,42-45). Podatci istraživanja sugeriraju da bi novi atipični antipsihotici mogli imati veći potencijal u smanjenju broja relapsa, međutim da bi se to i dokazalo buduća istraživanja morala bi u metodologiji više pažnje posvetiti izboru komparatora, upotrebi adekvatnih doza, primjeni klinički relevantnih kriterija za relaps, boljem praćenju adherencije.

Postoje i ostali rizični čimbenici koji mogu utjecati na rehospitalizaciju. Mnogobrojna istraživanja upućuju na skupinu čimbenika koji su povezani s boljim ishodom kod bolesnika oboljelih od shizofrenije. Oni obuhvaćaju bolju premorbidnu prilagodbu, kasniji početak, akutni tijek, ženski spol, precipitirajuće događaje, pridružene poremećaje raspoloženja, kratko trajanje simptoma aktivnog stadija, dobro interepizodno funkcioniranje, malo rezidualnih simptoma, nedostatak strukturalnih moždanih abnormalnosti, negativan hereditet po pitanju shizofrenije, a pozitivan po pitanju poremećaja raspoloženja (46-50).

Jedno istraživanje koje je za cilj imalo usporedbu olanzapina i drugih atipičnih antipsihotika u osoba koje boluju od shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, uključilo je različite studije iz kojih su dobiveni podatci o usporedbi olanzapina sa amisulpridom, aripiprazolom, klozapinom, kvetiapiinom, risperidonom ili ziprasidonom. Rezultati su pokazali da je olanzapin poboljšavao opće mentalno stanje (*Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ukupni rezultat) više nego aripiprazol, kvetiapin, risperidon i ziprasidon, ali ne više nego amisulprid ili klozapin. U skupini ispitanika na olanzapinu manje je osoba trebalo biti rehospitalizirano u ispitivanju nego u skupinama ispitanika na kvetiapiinu i ziprasidonu, ali ne i kod ispitanika u skupini na klozapinu (51).

Istraživanjima se olanzapin u kontinuiranom liječenju shizofrenije pokazao superiornim u odnosu na haloperidol i placebo, a jednako učinkovit kao risperidon. Zajedničkom analizom podataka triju studija utvrđeno je da je u bolesnika kontinuirano liječenih olanzapinom stopa relapsa tijekom godinu dana iznosila 19,7%, što je značajno manja stopa relapsa u odnosu na stopu relapsa u oboljelih od shizofrenije kontinuirano liječenih haloperidolom koja je iznosila 28% (52).

Antipsihotici u obliku injekcija s dugim djelovanjem propisuju se da bi se smanjila nesuradljivost i time smanjila mogućnost relapsa shizofrenije. Prvi antipsihotik druge

generacije dostupan u obliku injekcija s dugim djelovanjem je bio risperidon Rispolept Consta® (2003). Paliperidon palmitat Xeplion® istog proizvođača je došao na tržište u 2009. On ne zahtijeva čuvanje na hladnom kao dugodjelujući risperidon i može se davati jednom mjesečno za razliku od dvotjednog apliciranja risperidona. To ga čini značajno prihvatljivijim. Korist antipsihotika druge generacije u cjelini se često dovodi u pitanje. CATIE studija je pronašla da, kada se koristi stariji lijek (perfenazin) u umjerenim dozama, nekoliko novijih antipsihotika nisu bili bolji u smislu sigurnosti i učinkovitosti. Povezanost antipsihotika s metaboličkim sindromom je još jedan izvor mogućih problema. Ovo je podloga zbog koje je istraživanje Joseph P. Mcevoya i suradnika važno. ACLAIMS studija čiji je naziv Usporedba dugodjelujućih lijekova za shizofreniju (engl. *A Comparison of Long-acting Medications for Schizophrenia*) prvo je randomizirano uspoređivanje dugodjelujućih injekcijskih oblika antipsihotika prve i druge generacije. Uspoređivani su učinci injekcije s dugim djelovanjem Paliperidon palmitata (Xeplion®) i Haloperidol dekanoata (Haldol Depot®) istog proizvođača (lijek pronađen 1958 godine). 22 američka klinička centra (svi dio NIMH- *Schizophrenia Trials Network*) uključila su u istraživanja odrasle osobe s dijagnozom shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja za koje je postojala procjena da će imati koristi od dugodjelujućih injekcijskih pripravaka zbog povijesti terapijske nesuradljivosti, značajne zlouporabe tvari ili oboje. Nije uočena statistički značajna razlika u učinkovitosti između paliperidon palmitat skupine i haloperidol dekanoat skupine. Nema dokaza da je paliperidon palmitat (Xeplion®) u obliku dugodjelujuće injekcije superioran u odnosu na haloperidol dekanoat (Haldol Depot®). Otprilike jedna trećina bolesnika nije terapijski odgovorila ni na jedan od primijenjenih lijekova. Ovo istraživanje ne ukazuje na razliku u učinkovitosti ili nuspojavama između dva lijeka od kojih je jedan stariji 40 godina. Jedina važna razlika između lijekova je farmakoekonomska, u smislu da je noviji lijek 30 puta skuplji, a to je svakako činjenica koju bi trebalo uzeti u obzir kod njegovog indiciranja i primjene. (53)

Naša studija pokazala je slične rezultate. Nema statistički značajne razlike među tipičnim i atipičnim depot antipsihoticima u njihovoj učinkovitosti na stopu rehospitalizacije. Dobiveni rezultati su pokazali da je vrijeme do sljedeće rehospitalizacije za tipične antipsihotike iznosilo  $395,8 \pm 179,7$  dana, a za atipične  $389,7 \pm 187,1$  dana, što nije bila statistički značajna razlika ( $P=0,809$ ).

Podjela na pojedine depot antipsihotike pokazala je najbolji rezultat kod depot preparata Zypadhera® (olanzapina), što je u skladu sa dosad provedenim istraživanjima, ali i taj rezultat nije statistički značajno bolji niti od jednog drugog lijeka ( $P=0.108$ ).

Daljnji rezultati su pokazali, iako bez statističke značajnosti, da su brže bile rehospitalizirane žene, nezaposleni, oženjeni te pacijenti pozitivnog obiteljskog herediteta.

Ovisno o vremenu od početka bolesti do primanja prve terapije (DUP), oni kojima je DUP kraći od 2 godine bili su rehospitalizirani nakon  $412,721 \pm 177,862$  dana, a oni kojima je DUP dulji od 2 godine su bili rehospitalizirani nakon  $362,629 \pm 191,908$  dana. Iako ne postoji statistička značajna razlika u rehospitalizaciji ovisno o DUP-u ( $P=0,05973$ ), rezultati nam ipak pokazuju veću učinkovitost depot antipsihotika kod pacijenata kod kojih je bolest ranije dijagnosticirana i ranije tretirana farmakoterapijom.

Iz navedenog možemo zaključiti da su i tipični i atipični antipsihotici jednako učinkovite tvari za liječenje shizofrenije. Potrebno je dugoročno praćenje pacijenata te njihovo razdvajanje u skupine ovisno o dijagnozi akutne ili kronične shizofrenije da bi se dokazala moguća superiornost jednog od navedenih antipsihotika.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Terapija tipičnim depot antipsihoticima jednako je učinkovita u liječenju shizofrenije kao i terapija atipičnim depot antipsihoticima.
2. Stopa rehospitalizacije za tipične antipsihotike iznosila je  $395,8 \pm 179,7$  dana, a za atipične  $389,7 \pm 187,1$  dana.
3. Nije utvrđena statistički značajna razlika u terapiji tipičnim i atipičnim antipsihoticima ( $P=0,809$ ).
4. Najbolji rezultat je dobiven kod depot preparata Zypadhera® (olanzapina), ali taj rezultat nije statistički značajno bolji od drugih depot preparata ( $P=0.108$ ).
5. Brže su bile rehospitalizirane žene, nezaposleni, oženjeni te pacijenti pozitivnog obiteljskog herediteta, ali bez statistički značajne razlike.
6. Pacijenti sa DUP-om kraćim od 2 godine imali su značajno veću učinkovitost depot terapije na stopu rehospitalizacije u odnosu na one sa duljim DUP-om ( $P=0,05973$ ).

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 53-296.
2. Kaplan IH, Benjamin JS. Priručnik kliničke psihijatrije. Zagreb: Naklada Slap; 1997. str. 74-97.
3. Kaplan IH, Benjamin JS. Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji. Zagreb: Naklada Slap; 1998.
4. Arbanas G. Psihijatrija. Zagreb: Naklada Slap; 2008. str. 33-67.
5. Michael TN, Douglas AB, Milich R. Uvod u kliničku psihologiju. Zagreb: Naklada Slap; 2002. str. 253-333.
6. Frančišković T, Moro Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
7. SZO. MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 237-52,
8. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *Journal of Affective Disorders* 2001; 63:1–15
9. American Psychiatric Association, 2001. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. Revised edition. American Psychiatric Press, Washington, DC.
10. NICE: Guidance on the use of electroconvulsive therapy, Technology Appraisal Guidance 59, NICE, London, 2003
11. Revija za psihološku medicinu i primijenjenu psihologiju. *Pro Mente Croatica*; broj 9-10/2000.
12. Fleischhacker WW. Drug Treatment of Schizophrenia. In: Maj M, Sartorius N. *Schizophrenia*. Chichester:John Wiley & Sons Ltd.,1999.
13. Dawkins K, Liberman JA, Lebowitz BD, Hsiao JK. Antipsychotics: Past and future. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:395-405.
14. Ellenbroek BA. Treatment of schizophrenia. A preclinical and clinical evaluation of neuroleptic drugs. *Pharmacol Ther* 1993;57:1-78.



15. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:241-7.
16. Ayuso-Gutierrez JL, del Rio V: Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 28:199-206.
17. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Landbloom R, Swartz M, Swanson J. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2006;21:6-8.
18. Muller P, Nerenz H, Schaefer E. The risk of rehospitalization during therapy with atypical and typical neuroleptics – a contribution to differential indication. *Psychiatr Prax*. 2002;29:388-91.
19. Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(Suppl 11):53–60.
20. Lin CH, Lin SC, Chen MC, Wang SY. Comparison of time to rehospitalization among schizophrenic patients discharged on atypical antipsychotics, clozapine or risperidone. *J Chin Med Assoc*. 2006;69:264-9.
21. Craig TJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Bromet EJ. Rapid versus delayed readmission in first-admission psychosis: Quality indicators for managed care? *Ann Clin Psychiatry*. 2000;12:233-8.
22. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2003;353:1209-23.
23. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A, Creed F, Sledge W, Kluiters H. Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: (1) acute day hospital versus admission; (2) vocational rehospitalisation; (3) day hospital versus outpatient care. *Health Technol Assess*. 2001;5:1-75.

24. Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL Jr, Davis JM, Lewis DA: Predicting the "revolving door" phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152:856-61.
25. Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn C, Bamrah JS, Porceddu K, Watts S, et al. The community management of schizophrenia. A controlled trial of a behavioural intervention with families to reduce relapse. *Br J Psychiatry* 1988; 153:532-42.
26. Dossenbach M, Arango-Davila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O, et al. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the intercontinental schizophrenia outpatient health outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1021-30.
27. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economics outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia: results from a randomized clinical trial. *Pharmacoeconomics*. 1999;15:469-80.
28. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC, Wirshing DA, Ross D, Widmark C, et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1405-12.
29. Jukić V, Barić V, Culav-Sumić J, Herceg M, Majdančić Z, Werft-Cop M. The impact of novel antipsychotic drugs on quality of life among people suffering from schizophrenia. *Coll Antropol*. 2003;27:119-24.
30. Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from randomized trial. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:683-97.
31. Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, Bromet EJ. Atypical antipsychotics in first admission schizophrenia: medication continuation and outcomes. *Schizophr Bull*. 2003;29:519-30.
32. Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24:431-41.
33. Herceg M. Analysis of hospital use of psychopharmaceuticals in Vrapče Psychiatric Hospital over a 4-year period [in Croatian]. Master's thesis. Zagreb: Zagreb University School of Medicine; 2003.

34. Dellva MA, Tran P, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM Jr. Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1997;48:1571-7.
35. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry.* 1998;172:499-505.
36. Conley RR, Love RC, Kelly DL, Bartko JJ. Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine. *Am J Psychiatry.* 1999;156:863-8.
37. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35:101-9.
38. Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, Davidson M. Rehospitalization rates of chronically ill schizophrenic patients discharged on a regimen of risperidone, olanzapine or conventional antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2001;158:266-9.
39. Rice DP, Miller LS. The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates. In: Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N, editors. *Handbook of mental health economics and health policy.* Chichester: Wiley; 1996; p. 321-34.
40. Patel NC, Dorson PG, Edwards N, Mendelson S, Grimson ML. One-year rehospitalization rates of patients discharged on atypical versus conventional antipsychotics. *Psychiatr Serv.* 2002;53:891-3.
41. Herceg M, Jukić V, Vidović D, Erdeljić V, Čelić I, Kozumplik O, Bagarić D, Silobrčić Radić M. Two-year rehospitalisation rates of patients with newly diagnosed or chronic schizophrenia on atypical or typical antipsychotic drugs: retrospective cohort study. *Croat Med J.* 2008;49:215-23.
42. Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economical follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry.* 1990;41:882-90.
43. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 1999;156:990-9.

44. Chakos M, Liberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158:518-26.
45. Lindstrom LH. A retrospective study on the long-term efficacy of clozapine in 96 schizophrenic and schizoaffective patients during a 13-year period. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99:84-6.
46. Drake RJ, Dunn G, Tarrier N, Bentall RP, Haddock G, Lewis SW. Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:81-6.
47. Sullivan G, Wells KB, Morgenstern H, Leake B: Identifying modifiable risk factors for rehospitalization: a case-control study of seriously mentally ill persons in Mississippi. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1749-56.
48. Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52:161-3.
49. Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management, *Drugs* 62 (2002), pp. 743-55.
50. Williams A, Farrell M. Substance use and psychosis, *Psychiatry* 3 (2004) (1), pp. 52-4.
51. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmidt F, Schwarz S, Duggan L, Kissling IW, Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17;(3):CD006654.
52. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM Jr: Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 1998; 172:499-505
53. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, Ray N, Lambert J, Buckley PF, Wilkins TM, Stroup TS. JAMA. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. 2014 May 21;311(19):1978-87

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Antipsihotici u obliku injekcija s dugim djelovanjem propisuju se da bi se smanjila nesuradljivost i time smanjila mogućnost relapsa shizofrenije. Najraširenija podjela antipsihotika je na tipične (klopromazin, haloperidol, flufenazin; veliki afinitet za dopaminske receptore u nigrostrijatalnom sustavu, često uzrokuju ekstrapiramidne simptome, nemaju učinak na tzv. negativne simptome shizofrenije, ali ih mogu čak i izazvati) i atipične antipsihotike (klozapin, sulpirid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol; imaju selektivno veći afinitet za mezolimbičke dopaminske receptore ili veći afinitet za 5-HT<sub>2</sub> receptore, mnogo je rjeđa učestalost ekstrapiramidnih nuspojava, a terapijski se učinak se proteže na pozitivne, negativne, efektivne i kognitivne simptome). Cilj liječenja shizofrenije antipsihoticima je što bolje kontrolirati simptome bolesti s najmanjom mogućom dozom. Cilj ovog istraživanja bio je usporediti učinkovitost tipične i atipične antipsihotične depot terapije u odnosu na stopu rehospitalizacije.

**Ispitanici i metode:** Retrospektivno su pregledane povijesti bolesti 233 pacijenta sa dijagnozom shizofrenije koja su hospitalizirana u razdoblju od siječnja 2013. do siječnja 2014. godine te liječena tipičnim i atipičnim depot antipsihoticima. Kriteriji isključenja bili su: bolesnici sa letalnim ishodom, bolesnici čiji podatci izostaju (liječeni u drugim ustanovama, turisti), bolesnici čiji podatci o vrsti primljene terapije izostaju zbog primanja u neku drugu ustanovu (ustanove za produženo liječenje). Srednja dob je bila 44 godine (raspon 19 – 78 godina). Praćenje bolesnika je ovisno o rehospitalizaciji bilo godinu dana.

**Rezultati:** Od ukupno 233 bolesnika, bilo je 145 muškaraca (62%) i 88 žena (38%). Atipičnu antipsihotičnu terapiju je primalo 150 bolesnika, a tipičnu 83 bolesnika. Stopa rehospitalizacije za tipične antipsihotike iznosila je 395,8±179,7 dana, a za atipične 389,7±187,1 dana. Kod depot preparata Haldola® je dobiveno vrijeme u kojem je uslijedila rehospitalizacija 390±172 dana, kod Moditena® 402,308±190 dana, kod Rispolept Conste® 398,75±211 dana, kod Xepliona® 342,656±132 dana te kod Zypadhere® 405,652±185 dana.

**Zaključci:** Terapija tipičnim depot antipsihoticima jednako je učinkovita u liječenju shizofrenije kao i terapija atipičnim depot antipsihoticima. Nije utvrđena statistički značajna razlika u terapiji tipičnim i atipičnim antipsihoticima na stopu rehospitalizacije (P=0,809). Najbolji rezultat je dobiven kod depot preparata Zypadhera® (olanzapina), ali taj rezultat nije statistički značajno bolji od drugih depot preparata (P=0.108). Brže su bile rehospitalizirane žene, nezaposleni, oženjeni te pacijenti pozitivnog obiteljskog herediteta, ali bez statistički značajne razlike. Pacijenti sa DUP-om kraćim od 2 godine imali su značajno veću učinkovitost depot terapije na stopu rehospitalizacije u odnosu na one sa duljim DUP-om (P=0,05973).

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The effect of the long lasting antipsychotics on the rehospitalization rate of patients with psychotic disorders.

**Aims of the study:** Long lasting antipsychotics are prescribed to decrease noncompliance and therefore decrease relapse of schizophrenia. The most common classification of antipsychotics is to typical (clorpromazine, haloperidol, fluphenazine; great affinity for dopamin receptors in nigrostriatal sistem, often causing extrapyramidal symptoms, no effect on negative symptoms of schizophrenia but can induce them) and atypical antipsychotics (clozapine, sulphiride, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole; have selective great affinity for mesolimbic dopamin receptors or bigger affinity for 5-HT<sub>2</sub> receptors, rarer frequency of extrapyramidal symptoms, therapeutical effect is visible on positive, negative, effective and cognitive symptoms). Treatment goal is to have better control over schizophrenia symptoms using the lowest possible dose. Aim of this study was to compare effectiveness of typical and atypical antipsychotic depot therapy in relation to rehospitalization rate.

**Methods:** The case records of 233 patients with the diagnose of schizophrenia, hospitalized from January 2013 to January 2014 and treated with typical and atypical depot antipsychotics, were retrospectively reviewed. Exclusion criteria were patients with letal outcome, patients with lack of data (due to treatment in other institutes, turists). Patients' mean age was 44 years (range 19 – 78 years). Patients' follow-up due to rehospitalization rate was one year.

**Results:** Of total 233 patients, 145 were men (62%) and 88 women (38%). Atypical antipsychotic therapy received 150 patients and typical 83 patients. Rehospitalization rate for typical antipsychotics was  $395,8 \pm 179,7$  days and for atypical  $389,7 \pm 187,1$  days. Rehospitalization rate for Haldol® was  $390 \pm 172$  days, for Moditen®  $402,308 \pm 190$  days, for Rispolept Consta®  $398,75 \pm 211$  days, for Xeplion®  $342,656 \pm 132$  days and for Zypadhera®  $405,652 \pm 185$  days.

**Conclusion:** Both typical and atypical depot antipsychotics are effective in treatment of schizophrenia. No significant difference in rehospitalization rate between two groups of antipsychotics was observed ( $P=0,809$ ). Best results are found for Zypadhera® (olanzapine), but still is not significantly better than other depot antipsychotics ( $P=0.108$ ). Women, unemployed, married and patients with positive family heredity had higher rehospitalization rate but without significant difference. Depot therapy was more effective due to rehospitalization rate in patients with DUP under two years in regard to the patients with DUP over two years ( $P=0,05973$ ).



## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Marija Kokeza  
Datum rođenja: 18. rujna 1990.  
Mjesto rođenja: Stockholm, Švedska  
Državljanstvo: Hrvatsko  
Narodnost: Hrvatica  
Kućna adresa: Kijevska 6, 21 000 Split  
e-mail: marijakokeza@gmail.com

## OBRAZOVANJE

- 1997. - 2005. Osnovna škola „Kman-Kocunar“, Split
- 2005. - 2009. Prva gimnazija u Splitu, smjer: jezični
- 2009. - 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer: doktor medicine

## KONGRESNI SAŽETCI

1. Mateljan I, Livaja T, Golubić M, Almić A, Begović I, Kokeza M, Gudelj K, Jurlina M, Poljak N, Vilović K. **EGFR/HER2 negative Acinic cell carcinoma arising in Nasal Cavity-case report.** In Book of Abstracts of the 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine. 2013 June 24-28; Split, Croatia

2. Kokeza M, Gudelj K, Livaja T, Mateljan I, Golubić M, Almić A, Begović I, Bušić Nj, Vilović K. **p53 and p16 (INK) in an unusual histopathological picture of lower lip lesion-case report.** In Book of Abstracts of the 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine. 2013 June 24-28; Split, Croatia

3. Golubić M, Almić A, Begović I, Kokeza M, Gudelj K, Livaja T, Mateljan I, Stipić R, Vilović K. **Non-traumatic mucosal neuroma of gallbladder non associated with MEN 2B- case report.** In Book of Abstracts of the 8th ISABS Conference on Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine. 2013 June 24-28; Split, Croatia

## **VJEŠTINE I AKTIVNOSTI**

- Poznavanje stranih jezika: aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom, pasivno poznavanje njemačkog i španjolskog jezika.
- Posjedujem organizacijske, administrativne i socijalne vještine.

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

- Od 1997. godine bavim se pjevanjem.
- Vozačka dozvola B kategorije.