

ANTIPSIHOTICI U KLINIČKOJ PRAKSI

MEDICINSKA NAKLADA - ZAGREB
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU, MEDICINSKI FAKULTET
BIBLIOTEKA STALNOG MEDICINSKOG USAVRŠAVANJA
Poslijediplomski tečaj
ANTIPSIHOTICI U KLINIČKOJ PRAKSI

Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se ni djelomično reproducirati, pohraniti u sustavu za reproduciranje, fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez dopuštenja autora i izdavača.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET
KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU KBC ZAGREB

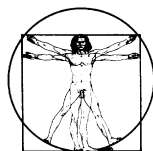
Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja
I. kategorije

ANTIPSIHOTICI U KLINIČKOJ PRAKSI

Urednice i voditeljice tečaja

Prof. dr. sc. Alma Mihaljević-Peješ

Dr. sc. Marina Šagud



MEDICINSKA NAKLADA
Zagreb, 2010.

Sadržaj

Predgovor

Antipsihotici su vrlo značajna skupina lijekova, koja se danas vrlo mnogo primjenjuje u kliničkoj praksi. Razlozi ovakve primjene su različiti. Novije generacije antipsihotika svojim mehanizmom djelovanja pokrivaju nekoliko receptorskih sustava, koji su važni u patofiziologiji različitih psihički poremećaja. Nadalje, promijenjena je psihopatologija psihijatrijskih poremećaja zbog ubrzanog i vrlo stresnog načina života, što uvjetuje primjenu antipsihotika ne samo u psihotičnim stanjima. Uvećana zlouporaba psihotropnih tvari i lijekova i veći udio starijih osoba u općoj populaciji, koji zbog produljene životne dobi imaju više psihorganskih promjena CNS-a, također uvjetuju veću primjenu ovih lijekova.. Antipsihotično liječenje spada u najučinkovitije i najbrže liječenje, ako se primijeni na vrijeme i prema pravilima struke. Zbog toga je edukacija liječnika psihijata, specijalizanata psihijatrije, liječnika obiteljske medicine i liječnika drugih specijalnosti, iznimno važna za njihovo osposobljavanje da pravovremenim dijagnosticiranjem i liječenjem pomognu većem broju bolesnika i vrate ih u njihov normalni život i radno funkcioniranje.

Voditeljice tečaja:

Alma Mihaljević-Peješ i Marina Šagud

Popis autora

- Dr. *Maja Bajš*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Doc. dr. sc. *Nada Božina*, Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb, Katedra za farmakologiju Medicinskog fakulteta
- Prof. dr. sc. *Miro Jakovljević*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Doc. dr. sc. *Igor Filipčić*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Mr. sc. dr. *Špiro Janović*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Mr. sc. dr. *Saša Jevtović*, Klinika za psihološku medicinu Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Dr. sc. *Zorana Kušević*, Klinika za psihološku medicinu Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Dr. sc. *Nikolina Jovanović*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Doc. dr. sc. *Darko Marčinko*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Mr. sc. dr. *Branimir Margetić*, Neuropsihijatrijska bolnica „Dr Ivan Barbot“, Popovača
- Prof. dr. sc. *Vesna Medved*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Prof. dr. sc. *Alma Mihaljević-Peješ*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Dr. sc. *Nela Pivac*, znanstveni savjetnik, Institut „Ruđer Bošković“, Zavod za molekularnu medicinu
- Dr. sc. *Marina Šagud*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Dr. sc. *Bjanka Vuksan Čusa*, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
- Dr. *Maja Živković*, Neuropsihijatrijska bolnica „Dr Ivan Barbot“, Popovača i Katedra za psihijatriju, MF Osijek

Klinička obilježja i dijagnoza psihotičnih poremećaja

Alma Mihaljević-Peješ i Marina Šagud

Antipsihotici predstavljaju vrlo značajnu skupinu lijekova, koji danas imaju vrlo široku primjenu u kliničkoj praksi. Razlozi ovakve primjene su različiti. Promijenjena je psihopatologija psihijatrijskih poremećaja zbog ubrzanog i vrlo stresnog načina života, što uvjetuje primjenu antipsihotika ne samo u psihotičnim stanjima. Uvećana zlouporaba psihotropnih tvari i lijekova, veći udio starijih osoba u općoj populaciji, koji zbog produljene životne dobi imaju više psihoorganskih promjena CNS-a, sve veći udio mentalnih poremećaja u dječjoj dobi, također uvjetuju veću primjenu ovih lijekova. Novije generacije antipsihotika svojim mehanizmom djelovanja pokrivaju više receptorskih sustava, što je omogućilo liječenje s manje ozbiljnih nuspojava, i proširilo indikacijsko područje izvan strogo psihotičnih poremećaja. Antipsihotično liječenje danas spada u najučinkovitije i najbrže liječenje, ako se primjeni na vrijeme i prema pravilima struke, stoga je poznavanje ovih lijekova iznimno važno za svakog liječnika, a ne samo za psihijatre. Da bi približili ovu skupinu lijekova, najprije se moramo pozabaviti s kliničkim obilježjima onih psihičkih poremećaja i stanja, gdje oni sve mogu biti primjenjeni.

Psihotični poremećaj ili psihoza je sindrom ili bolje rečeno predstavlja skup simptoma, koji se nalazi u mnogim poremećajima i nije specifičan poremećaj sam za sebe. Nužno za psihozu je prisustvo sumanutih ideja i halucinacija, ali općenito uključuje još dezorganiziran govor, ponašanje i iskrivljeno doživljavanje realiteta.

Psihoza je prema tome skup simptoma u kojima je oštećen mentalni kapacitet osobe, afektivni odgovor, sposobnost za prepoznavanje realiteta, komunikaciju i odnose s drugima. Psihotični poremećaji imaju **psihotična obilježja kao definirajuća**, ali ima i drugih poremećaja, gdje mogu biti prisutni psihotični simptomi, ali ne neophodno za postavljanje dijagnoze.

Poremećaji koji zahtijevaju prisutnost psihoze kao definirajućeg obilježja uključuju **shizofreniju, poremećaje slične shizofreniji, perzistirajuće sumanute poremećaje, akutne i prolazne psihotične poremećaje, inducirana sumanuta stanja, shizoafektivne poremećaje, i druga neorganska psihotična stanja**. Poremećaji koji mogu, a ne moraju imati psihotična obilježja kao dodatno obilježje uključuju **maniju i depresiju u BAP-u, unipolarnu depresiju**, kognitivne poremećaje npr. **razne vrste demencija, te poremećaje osobnosti**. Klasifikaciju psihotičnih poremećaja i psihičkih poremećaja koji povremeno imaju psihotična obilježja prema MKB-10 klasifikaciji vidi u Tablici 1.

Shizofrenija tipični je predstavnik psihotičnih poremećaja, dok su depresija i manija kao manifestacije bipolarnog afektivnog poremećaja, potom demencija, poremećaji osobnosti oni poremećaji, koji mogu povremeno imati psihotična obilježja. O kliničkim obilježjima shizofrenije, koji je paradigma svih psihotičnih poremećaja bit će riječi u ovom poglavlju.

Tablica 1. Psihотиčni poremećaji i poremećaji koji mogu imati psihотична obilježja

- F20 Shizofrenija
- F20.0 Paranoidna shizofrenija
 - F20.1 Hebefrena shizofrenija
 - F20.2 Katatona shizofrenija
 - F20.3 Nediferencirana shizofrenija
 - F20.4 Postshizofrena depresija
 - F20.5 Rezidualna shizofrenija
 - F20.6 Obična shizofrenija
 - F20.8 Druga shizofrenija
 - F20.9 Shizofrenija, nespecifična
- F21 Poremećaj sličan shizofreniji
- F22 Perzistirajuća sumanuta stanja
- F22.0 Paranoja - sumanuto stanje
 - F22.8 Druga stalna sumanuta stanja
 - F22.9 Stalno sumanuto stanje, nespecifično
- F23 Akutna i prolazna mentalna oboljenja
- F23.0 Akutni polimorfni psihотичni poremećaj bez simptoma shizofrenije
 - F23.1 Akutni polimorfni psihотичni poremećaj sa simptomima shizofrenije
 - F23.2 Akutni mentalni poremećaj sličan shizofreniji
 - F23.3 Drugi akutni pretežno sumanutu psihотичni poremećaji
 - F23.8 Drugi akutni i prolazni psihотичni poremećaj
 - F23.9 Akutni i prolazni psihотичni poremećaj, nespecifičan
- F24 Inducirano sumanuto stanje
- F24 Folie à deux
- F25 Shizoafektivni poremećaji
- F25.0 Shizoafektivni poremećaj, tip manija
 - F25.1 Shizoafektivni poremećaj, tip depresija
 - F25.2 Shizoafektivni poremećaj, mješoviti tip
 - F25.8 Drugi shizoafektivni poremećaji
 - F25.9 Shizoafektivni poremećaj, nespecifični
- F28 Drugi neorganski psihотичni poremećaji
- F29 Neorganske psihoze, nespecifično
- F32 Depresivna epizoda
- F 32.3 Teška depresivna epizoda s psihотичnim simptomima
- F 33 Povratni depresivni poremećaj
- F 33.3 Teški povratni depresivni poremećaj s psihотичnim simptomima
- F 31 BAP
- F31.2 BAP- sadašnja epizoda manična s psihотичnim simptomima
 - F 31.5 BAP- sadašnja epizoda teška depresija s psihотичnim simptomima
- Organski, uključujući simptomatski poremećaji:
- F00 Demencija u Alzheimerovoj bolesti
 - F01 Vaskularna demencija
 - P02 Demencija u drugim bolestima klasificirana drugdje
 - F03 Nespecificirana demencija
 - F05 Delirij, koji nije uzrokovan alkoholom ili drugim psihoaktivnim supstancijama
 - F06 Drugi mentalni poremećaji zbog bolesti, disfunkcije ili oštećenja mozga
 - F07 Poremećaji osobnosti ili ponašanja zbog bolesti, disfunkcije ili oštećenja mozga
 - F09 Nespecificirani organski ili simptomatski psihотični poremećaji
- F60 Poremećaji osobnosti
- F60.0 Paranoidni poremećaj osobnosti
 - F60.1 Shizoidni poremećaj osobnosti
 - F60.2 Antisocijalni poremećaj osobnosti
 - F60.3 Borderline (granični) poremećaj osobnosti
 - F60.4 histrionični poremećaj osobnosti
 - F60.5 Anakastični poremećaj osobnosti
 - F60.6 Anksiozni poremećaj osobnosti
 - F60.7 Ovisnički poremećaj osobnosti
 - F60.8 Drugi specifični poremećaji osobnosti (narcistički i pasivno-agresivni)
 - F60.9 Nespecificirani poremećaj osobnosti

SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je najpoznatija teška duševna bolest koja pogađa približno 24 miliona ljudi diljem svijeta. Karakterizirana je **psihотичnim epizodama** (s halucinacijama, sumanutim idejama i dezorganiziranim ponašanjem) i **intervalima** gdje dominiraju apatija, povlačenje iz socijalnog okruženja i osjećajno zaravnjenje. Premda

je bolest u velikoj mjeri lječiva, ipak je to kompleksna i nerazumljiva bolest, koju prati snažna stigmatizacija bolesnika.

Osoba sa shizofrenijom iskusi stanje s jakim poremećajem mišljenja, kognicije, osjećaja i ponašanja, te teško prosuđuje realnost. Zbog toga simptomi koji prate shizofreniju strani su i zastrašujući kako bolesniku, tako i njegovoj okolini.

Njemački psihijatar Emil Kraepelin (1856.-1926.), među prvima je klasificirao psihičke poremećaje prema opisu početka bolesti, tijeka i prognoze. U toj klasifikaciji opisao je stanje „**dementia praecox**“ prepoznavajući shizofreniju kao bolest koja uzrokuje prerano gubljenje kognitivnih sposobnosti.

„Dementia praecox“ poslije je preimenovala u **shizofreniju** primarno zaslugom švicarskog psihijatra Eugena Bleulera (1857.-1939.). Naziv shizofrenija potječe od grčkih riječi „shizein“ = rascjepiti i „phrenos“ = um, što odražava rascjep između mišljenja (kognicije) s jedne strane i osjećaja, ponašanja i volje s druge strane. Važno je istaći da bolesnici sa shizofrenijom nemaju rascjep ličnosti ili tzv. „više-struku ličnost“, kako se često misli u laičkoj populaciji.

Tijek bolesti

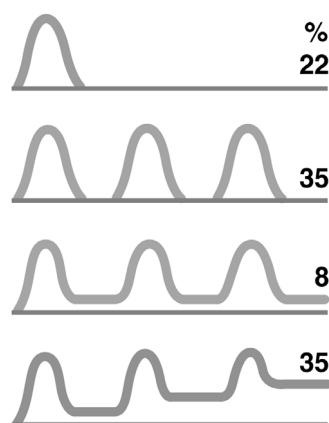
Obilježja bolesti i simptomi variraju od osobe do osobe. Shizofrenija tijekom vremena može promijeniti obilježja. U osnovi radi se o kroničnoj bolesti s izražene dvije faze: ponavljajuće akutne epizode bolesti i dugim periodima sa slabo izraženim simptomima bolesti ili periodima potpunog oporavka. Negativni i kognitivni simptomi bolesti prisutni su u obje faze bolesti.

Početak bolesti može biti iznenadan ili pak simptomi mogu postupno rasti tjednima, mjesecima pa i godinama u **prodromalnoj fazi** bolesti. Prodromalni simptomi su nespecifični i uključuju obilježja poput socijalne izolacije, zanemarivanje osobne higijene, gubitkom interesa za posao ili studij, te neobičnim ponašanjem i idejama.

Psihotične epizode uglavnom su obilježene tzv. pozitivnim simptomima: sumanutim idejama, halucinacijama, strahovima/ anksioznošću, te gubitkom doticaja s realnošću.

Liječenjem ili katkad i bez liječenja **akutna faza bolesti** iščezava i bolesnik ulazi ili u remisiju bolesti ili zaostaju različito izraženi negativni i kognitivni simptomi bolesti. Tada dominiraju gubitak interesa, zatupljeni afekt, nemogućnost planiranja, oštećeno apstraktno mišljenje, te sklonost izolaciji. Ako je bolesnik uspješno liječen, onda ovu fazu nazivamo **fazom održavanja**.

Tijek bolesti nakon prve epizode bolesti je nepredvidljiv. Računa se da će se oko 22% bolesnika koji su iskusili akutnu epizodu bolesti potpuno oporaviti bez povrata bolesti. Međutim nažalost većina bolesnika će iskusiti relaps bolesti, pa će se kod njih izmjenjivati **akutne i kronične faze bolesti**. Nakon prve epizode bolesti će kod daljnjih 35% bolesnika uslijediti nekoliko akutnih epizoda i perioda remisije. U 8% bolesnika izmjenjivat će se nekoliko akutnih faza i perioda kronične bolesti, a kod 35% bolesnika javljat će se akutne epizode i perioda kronične bolesti s progresivnim socijalnim zatajenjem. Na Slici 1. vidite moguće ishode tijeka shizofrenije. Nadalje 50% bolesnika pokuša suicid tijekom života, a oko 10% bolesnika to i uspije.



Slika 1. Mogući ishodi tijeka shizofrenije.

Shizofrenija se pojavljuje u mladih ljudi između 15 i 25 godine, podjednako u žena i muškaraca, premda se kod žena javlja nešto kasnije. Prevalencija bolesti je oko 1% u populaciji, a incidencija oko 0.02%.

Bolest je neosporno nasljedna bolest, a rizik za oboljevanje raste među krvnim srodnicima. Rizik oboljevanja od shizofrenije vidi u Tablici 2.

Tablica 2. Rizik za oboljevanje od shizofrenije

Srodstvo	% Shizofrenije
Roditelji	5.6
Brat ili sestra	10.1
Brat/sestra i jedan oboljeli roditelj	16.7
Djeca jednog oboljelog roditelja	12.8
Djeca dvaju oboljelih roditelja	46.3
Rođaci drugog stupnja	2.8
Dvojajčani blizanci	17.0
Jednojajčani blizanci	50.0
Unuci	3.7
Opća populacija	1.0

Shizofrenija se rijetko pojavljuje prije 12. godine života. Smatra se da oko 50% djece i mladih koji će razviti shizofreniju pokazuju određene crte osobnosti: povlačenje i izbjegavanje društva vršnjaka, introvertiranost, preosjetljivost, anksioznost, pretjerana sramežljivost, pasivnost i izoliranost.

Shizofreniju treba razlikovati od autističnog poremećaja, koji je tipična psihoza dječje dobi. Počinje u ranom djetinjstvu, a manifestira se izbjegavanjem socijalnih kontakata i oštećenjem neverablno komunikiranja, npr. tipično je stereotipno ponašanje, kasni ili zaostaje u razvoju govora, izbjegava kontakt očima.

Što su simptomi i znaci shizofrenije?

Dijagnozu shizofrenije postavljamo temeljem dogovorenih dijagnostičkih kriterija. U našoj sredini prihvaćeni su kriteriji MKB-10 za postavljanje dijagnoze. Pored toga za potrebe istraživanja, ali i razumjevanja američke literature potrebno je u svakodnevnoj praksi poznavati i kriterije Američkog udruženja psihijata DSM-IV. Dijagnostičke kriterije MKB-10 i DSM-IV vidi u Tablici 3a. i 3b.

Tablica 3a. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10

a) **nametanje ili oduzimanje misli, jeka ili emitiranje misli;**

b) **sumanutost kontrole, utjecaja ili pasivnosti** koja se jasno odnosi na:

- tijelo ili pokrete tijela,
- specifične misli, akcije ili senzacije,
- sumanute percepcije;

c) **halucinatorni glasovi** koji:

- komentiraju bolesnikovo ponašanje,
- razgovaraju međusobno o bolesniku,
- razni oblici halucinatornih glasova koji dolaze iz nekog dijela tijela;

d) **trajne bizarne sumanutosti** koje su nemoguće ili nesukladne bolesnikovoj kulturi i intelektu:

- nemoguć politički, znanstveni ili religiozni identitet,
- nadljudske sposobnosti i moći
- komunikacija sa vanzemalcima i sl.;

e) **perzistentne halucinacije** bilo koje vrste kada su praćene prolaznim sumanutostima bez emocionalnog sadržaja, ili perzistentne precijenjene ideje, ili kada su halucinacije trajno prisutne tjednima ili mjesecima.;

f) **disocirano mišljenje**, irelevantan i dezorganizirani govor, neologizmi (sklapanje novih riječi bez značenja);

g) **katafona ponašanje** - izrazita zakočenost tijela i održavanje neprirodnog položaja ili izrazita uzbuđenost;

h) **negativni simptomi** u vidu apatije, siromaštva govora, zaravnjenog afekta ili neadekvatnog emocionalnog odgovora koji obično dovode do socijalnog udaljevanja i pada socijalnog funkcioniranja.;

i) **značajna i trajna promjena ponašanja** u smislu gubitka interesa, besciljnosti, zaokupljenost sobom i socijalnog udaljavanja.

Za dijagnozu bolesti je potreban minimalno **jedan simptom pod a) do d)** ili najmanje **dva simptoma pod e) do i)**, te moraju biti prisutni dovoljno dugo, tj. minimalno 1 mjesec.

Tablica 3b. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema DSM-IV

A: Karakteristični simptomi:

- 1. sumanutosti,**
- 2. halucinacije,**
- 3. dezorganizirani govor,**
- 4. katatono ili jako dezorganizirano ponašanje,**
- 5. negativni simptomi.**

Za dijagnozu su potrebna najmanje dva simptoma od kojih je svaki prisutan značajan dio vremena tijekom jednomjesečnog razdoblja, a dovoljan je samo jedan od simptoma ako su sumanutosti bizarne ili su prisutne halucinacije koje se sastoje od glasova koji međusobno razgovaraju ili komentiraju bolesnikovo ponašanje.

B: Socijalne/radne smetnje

Jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga o samome sebi, tijekom značajnog dijela vremena od početka poremećaja, značajno su ispod razine postignute prije početka bolesti (ili ako je poremećaj započeo u djetinjstvu ili adolescenciji, nemogućnost postizanja očekivane razine međuljudskih, školskih ili radnih dostignuća).

C: Trajanje

Znakovi poremećaja javljaju se barem tijekom 6 mjeseci. To šestomjesečno razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih ili rezidualnih razdoblja, znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili sa dva ili više simptoma koji su navedeni u kriteriju A, ali u slabijem obliku

(npr. čudna uvjerenja, neobična opažajna iskustva)

D: Isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja

E: Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdravstvenog stanja

F: Veza s pervazivnim razvojnim poremećajem

Simptome shizofrenije klinički uobičajeno dijelimo na „pozitivne“ i „negativne“ simptome shizofrenije. U posljednje vrijeme sve češće toj podjeli simptoma dodajemo još „kognitivne“ i „depresivne“ simptome bolesti. Svaki bolesnik ima kombinaciju pozitivnih, negativnih, kognitivnih i depresivnih simptoma. Obzirom da su kognitivni i depresivni simptomi obično pridruženi negativnim, opisat ćemo zbog ograničenosti prostora samo najvažnije pozitivne i negativne simptome bolesti.

- Pozitivni
- Halucinacije
- Sumanute ideje
- Neorganizirani govor
- Neorganizirano ponašanje
- Negativni
- Zaravnjen afekt
- Nedostatak motivacije (avolicija)
- Povlačenje iz društvenog života (socijalno povlačenje)
- Siromaštvo rječnika/govora (alogija)
- Poteškoće u koncentraciji
- Poteškoće u pokazivanju ili doživljavanju osjećaja (anhedonija)
- Kognitivni simptomi
- Poremećaji pažnje
- Poremećaji pamćenja
- Poremećaj izvršnih funkcija (apstraktno mišljenje)
- Depresivni simptomi
- Neraspoloženje
- Suicidalnost
- Osjećaj bezizlaznosti

Pozitivni simptomi

Pozitivni simptomi bolesti javljaju se u akutnoj fazi bolesti i najprepoznatljiviji su

simptomi shizofrenije. To su mentalni doživljaji koje većina ljudi nema.

Halucinacije

Halucinacije su smetnje opažanja, kod kojih osoba opaža stvari kojih u stvarnosti nema. Najčešće halucinacije u shizofreniji su slušne halucinacije. One mogu biti elementarne **slušne halucinacije** (akoazmi ili fonemi) ili pravi artikulirani glasovi. U bolesnikovoj glavi glasovi razgovaraju ili komentiraju bolesnika. Iz ovog okvira potiču tzv. "imperativne halucinacije" – koje bolesniku naređuju da nešto učini. Javljaju se nadalje i "ozvučenje osobnih misli", kad bolesnik čuje u sebi izgovorenu osobnu misao. Rašireno je mišljenje da su slušne halucinacije siguran i dovoljan dokaz psihotičnosti. To je vjerojatno razlog zašto bolesnici skrivaju svoja halucinatorna doživljavanja i nerado o njima govore. Druge često prisutne su **tjelesne ili cenestetičke halucinacije**. One proizilaze iz djelovanja vanjskih sila na njega. Zbog toga shizofreni bolesnik često osjeća tjelesna oštećenja (cenestezijske). Bolesnik ima osjećaj neugodnih senzacija ili nedostatka, odnosno promjene nekog organa. Rjeđe su prisutne druge vrste halucinacija npr. **vidne**, koje su najčešće elementarne (fotomi) i ekstrakampine halucinacije (osoba vidi stvari izvan realnog vidnog polja – u shizofrenih to su najčešće autoskopske halucinacije: kad vidi sebe ili svoje organe). **Njušne, okusne i opipne** halucinacije rjeđe susrećemo u shizofreniji. Iz sfere poremećaja opažanja kod shizofrenih bolesnika rjetko se javljaju i **iluzije**, iskrivljeni doživljaj neke stvari ili pojave.. Bolesnik npr. zvuk vlaka čuje kao glasanje nevidljive sile i sl.

Sumanute ideje

Sumanute ideje pripadaju u sadržajne poremećaje mišljenja. Sumanute ideje ili misli su zablude stvorene na bolesnoj osnovi i nedostupne su verbalnoj korekciji. Uvijek se odnose na vlastitu osobu i povezane su s njom. Dijelimo ih na **sintimne** koje imaju

izvor u poremećenom općem raspoloženju i **katatimne** koje su povezane s primarnim poremećajem mišljenja. U sintimne spadaju npr. **ekspanzivne ideje** (ideje veličine, precijenjen misli , mesijanske ideje) i **depresivne ideje** (ideje opće propasti i siromaštva, nihilističke ideje, hipohondrijske ideje i sl.). U **katatimne ideje** spadaju: ideje odnosa, ideje interpretacije, ideje prognozanja, ideje bolesne ljubomore, eritomanske i religiozne sumanute ideje.

Neorganizirani govor i ponašanje

Treća klasa pozitivnih simptoma uključuje obilježja govora, ponašanja i mišljenja. **Neorganizirani govor** najviše se očituje u disociranom mišljenju gdje su asocijacije međusobne nepovezane i nemaju determinirajuću tendenciju. Zato je govor shizofrenog bolesnika nepovezan i besmislen, a katkad se zbog disociranosti riječi besmisleno slažu u tzv. salatu od riječi. Nadalje ponekad dolazi do posebnog formalnog poremećaja mišljenja koji se ogleda u raspadu pojmova, te govor bolesnika još teže razumljiv i nejasan.

Neorganizirano ponašanje je dio poremećaja nagona i psihomotorike. Iz **osiromašenja vitalnih nagona** proizilazi ponašanje bez sponatnosti, živosti i neposrednosti. Premda u osnovi bioenergetski potencijal shizofrenog bolesnika je u padu, povremeno imamo epizode impulzivne otkočenosti obilježene hipomaničkom živosti, napasnom pričljivosti i živom aktivnosti. U **okviru psihomotorike** javlja se psihomotorna hiperkinezija s besciljnom bujicom pokreta, potom mješavina bizarnog i teatralnog ponašanja s manirizmimima koji djeluju neprirodno i izvještačeno. Agitirano stanje i djetinjasto ponašanje također spada u ovu vrstu simptoma.

Negativni simptomi

Negativni simptomi su deficitarni simptomi shizofenije, koji uključuju relativno neupadljivo ponašanje bolesnika. Oni su najuobičajeniji simptomi shizofrenije.

Mnogi ljudi ne prepoznaju ove simptome kao dokaz shizofrenije.

Zaravnjen afekt

Pripada u simptome poremećaja afektivnog (osjećajnog) života. Predstavljen je nemogućnošću izražavanja emocija, neadekvatnom facijalnom ekspresijom, slabom ekspresivnošću i sponatnosti u pokretima, slabim kontaktom očima, izostankom (ili neadekvatnim) afektivnim odgovorom, te gubitakom naglašavanja u govoru.

Nedostatak motivacije

Nedostatak sposobnosti za počinjanje i završenje zadaće. Uključuje u sebi nedostatak ustrajnosti i marljivosti (poremećaj volje), slaba higijena i njega (poremećaj nagona), apatiju (poremećaj raspoloženja i volje) i nedostatak energije (poremećaj nagona).

Povlačenje iz društvenog života

Najviše je uvjetovan afektivnom krutošću. Izbjegavanje druženja s drugim ljudima, što uključuje emocionalne i seksualne veze. Bolesnici počinju biti apatični i nezainteresirani za svoje najbliže, izbjegavaju prijatelje, znance, rođake, ali i roditelje, supružnike i sl. Kod bolesnika zbog afektivne krutosti postoji nedostatak emocionalnog zanimanja za okolinu i osobe iz nje.

Siromaštvo rječnika/govora

Govorimo o alogiji, poremećaju iz sfere formalnog mišljenja. Bolesnik gubi fluenatnost u govoru, a odgovori na pitanja su odgođeni. Bolesnik nadalje daje kratke odgovore, a prisutan je i neizražajni govor.

Poteškoće u koncentraciji

Simptomi pripadaju u poremećaj pažnje. Bolesnik nije u mogućnosti da se fokusira na zadatak, da zadrži interes za zadatak i da ga završi.

Poteškoće u pokazivanju ili doživljavanju zadovoljstva

Poremećaj poznat pod nazivom anhedonija. Još jedan simptom iz afektivne sfere, a označava nemogućnost doživljavanja zadovoljstva i uživanja u životu.

Kognitivni i depresivni simptomi

Kognitivni simptomi pojavljuju se kao smetnje pažnje, pamćenja i apstraktnog mišljenja. Oni su u većoj mjeri odgovorni za disfunkcionalnost shizofrenih bolesnika u svakodnevnom životu. Zbog njih bolesnici nemaju plan svakodnevnog života, nedostaje im logično razmišljanje i djelovanje, te ne mogu razlikovati bitno od nebitnog. **Depresivni simptomi** su pak vezani za sferu raspoloženja. Zbog njih bolesnik je neraspoložen, ima osjećaj bezizlaznosti i zbog toga pokušava suicid. Moramo istaći da je suicidalnost poseban problem u shizofrenih bolesnika. Osim zbog depresivnih simptoma i osjećaja da za njih nema spasa, zbog čega pokušavaju suicid, shizofreni bolesnici mogu biti suicidalni u okviru pozitivnih simptoma, kada pod uplivom imperativnih halucinacija pokušavaju suicid.

Tipovi shizofrenije

Zbog velike varijabilnosti simptoma koje vidimo u različitim bolesnicima sa shizofrenijom, klinički možemo shizofreniju neovisno o prihvaćenoj klasifikaciji, podijeliti u nekoliko uobičajenih kliničkih tipova, koji primarno ovise o simptomima koji predominiraju. To je uobičajena podjela kojom se služimo radi lakšeg sporazumjevanja u kliničkoj praksi. Uobičajeno se opisuju tri ili četiri podtipa shizofrenije. U europskoj literaturi naći ćete 4 podtipa: paranoidno-halucinatorna slika, hebefrena, katatona i simpleks shizofrenija. U američkoj literaturi spominju se tri tipa shizofrenije: paranoidna, dezorganizirana (hebefrena) i katatona shizofrenija.

a)Paranoidno-halucinatorni tip: počinje kasnije u životu, karakteriziraju ga parano-

idne sumanute ideje, slušne halucinacije i hipohondrijske sumanute ideje. Ličnost je relativno dobro očuvana. Paranoidne ideje vremenom mogu stvoriti složeni sumanutni sustav.

b) Hebefreni tip: rani početak bolesti odmah nakon puberteta. često je povlačenje u sebe, ali i paranoidne ideje, halucinacije, te fenomeni depersonalizacije i derealizacije. Razvijena klinička slika uključuje simptome prvog reda: poremećaj afektiviteta – luckasti (dječjački –hebefreni) afekt, disocirani misaoni tijek i poremećaj doživljavanja vlastite osobe.

c) Katatoni tip: Najupadljiviji su simptomi izi poremećaja psihomotorike u smislu hipo ili hiperkinetskih fenomena. Naravno da uz to idu i drugi simptomi shizofrenije.

d) Simpleks tip: neproduktivna forma shizofrenije s nedovoljno izraženim simptomima, mahom negativnim. Tijek korinčan postupan tzv. sporošuljajući te je kasno prepoznatljiv i zbog toga se kasno počinje liječiti, a ishod je obično nepovoljan.

DRUGI PSIHOTIČNI POREMEĆAJI

Kako smo već prije naveli postoje brojni psihijatrijski poremećaji koji nemaju nužno u svojoj kliničkoj pojavnosti psihotične simptome. Ipak u određenim okolnostima ti poremećaji mogu poprimiti psihotična obilježja. Tu se u prvom redu radi o unipolarnom depresivnom poremećaju, bipolarnom afektivnom poremećaju, različitim perzistirajućim sumanutim poremećajim, induciranim psihotičnim stanjima, demencijama i poremećajima osobnosti. Obilježja psihotičnosti obično se ogleđaju u sumanutim idejama, halucinatornim doživljavanjima - primarno vidnim i taktilnim halucinacijama i nedovoljnoj prisutnosti u realitetu. Takve simptome

obično prate psihomotorna agitirana stanja i agresivnost. U takvim slučajevima primjena antipsihotika je nužna i opravdana, premda antipsihotici nisu uvijek registrirani za liječenje ovih poremećaja. Nadalje ima psihičkih poremećaja koji nemoraju nužno iskazivati psihotične simptome, ali ih prate jaka agitacija i agresivno ili autodestruktivno ponašanje. U tim slučajevima također će biti primjenjeni antipsihotici, jer primjenu lijekova primarno diktira klinička situacija, a ne strogo legalistički određena indikacijska područja.

Literatura

1. ABPI, Target schizophrenia, May, 2003.
2. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije, od neurobiologije do potpune reintegracije, Medicinska naklada Zagreb, Pro mente, Zagreb, 2001.
3. Hotujac LJ. Živjeti sa shizofrenijom, Pliva neurologija i psihijatrija, 2002.
4. Schizophrenia handbook, Lundbeck, 2006.
5. Sadock BJ and Sadock VA: Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry, Behavioral sciences/clinical psychiatry, 10th edition, WoltersKluwer/ Lippincott, Williams and Wilkins, 2007..
6. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10, Medicinska naklada, Zagreb, 1994.
7. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje (DSM-IV), Naklada Slap, Jastrebarsko, 1996.
8. Kecmanović D. Psihijatrija, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1986.
9. Jakovljević M. Psihijatrija, za studente više medicinske škole, AG Matoš, Zagreb, 1995.
10. Jones PB and Buckley (with contributions by David Kessler). Schizophrenia, Lundbeck Institute, Elsevier Limited, 2006.
11. Mihaljević-Peješ A i Šagud M. Psihofarmakologija, u Suradna i konzultativna psihijatrija (ur. Rudolf Gregurek), Školska knjiga, 2006.

Nove spoznaje o etiologiji psihotičnih poremećaja

Nela Pivac, Gordana Nedić, Matea Nikolac, Marina Šagud, Alma Mihaljević-Peleš, Dorotea Muck-Šeler

UVOD

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10. revizija, psihotički poremećaji se klasificiraju kao: (F20-F29) Shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja.

- F20 Shizofrenija
- F20.0 Paranoidna shizofrenija
- F20.1 Hebefrena shizofrenija
- F20.2 Katatona shizofrenija
- F20.3 Nediferencirana shizofrenija
- F20.4 Postshizofrena depresija
- F20.5 Rezidualna shizofrenija
- F20.6 Obična shizofrenija
- F20.8 Druga shizofrenija
- F20.9 Shizofrenija, nespecifična
- F21 Poremećaj sličan shizofreniji
- F22 Stalna sumanuta stanja
- F22.0 Paranoja - sumanuto stanje
- F22.8 Druga stalna sumanuta stanja
- F22.9 Stalno sumanuto stanje, nespecifično
- F23 Akutna i prolazna mentalna oboljenja
- F23.0 Akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije
- F23.1 Akutni polimorfni psihotični poremećaj sa simptomima shizofrenije
- F23.2 Akutni mentalni poremećaj sličan shizofreniji
- F23.3 Drugi akutni pretežno sumanutni psihotični poremećaji
- F23.8 Drugi akutni i prolazni psihotični poremećaj
- F23.9 Akutni i prolazni psihotični poremećaj, nespecifičan

- F24 Inducirano sumanuto stanje
- F24 Folie à deux
- F25 Shizoafektivni poremećaji
- F25.0 Shizoafektivni poremećaj, tip manija
- F25.1 Shizoafektivni poremećaj, tip depresija
- F25.2 Shizoafektivni poremećaj, mješoviti tip
- F25.8 Drugi shizoafektivni poremećaji
- F25.9 Shizoafektivni poremećaj, nespecifični
- F28 Drugi neorganski psihotični poremećaji
- F29 Neorganske psihoze, nespecifično

Shizofrenija je ozbiljna psihijatrijska kronična bolest, koja pogađa oko 1% svjetske populacije, a u ovom tekstu se najvećim dijelom obrađuje njezina neurobiološka osnova. Raznovrsni simptomi shizofrenije se obično javljaju u ranoj odrasloj dobi i dovode do ozbiljnih poremećaja na društvenom i poslovnom polju. Simptomi shizofrenije uobičajeno se dijele na pozitivne, negativne, kognitivne (spoznajne) i afektivne (simptome promijenjenog raspoloženja). Bolest karakterizira tipičan uzorak dugotrajne povijesti akutnih psihotičnih epizoda, ali i kroničnih slabih psihosocijalnih prilagodbi. Shizofrenija je kompliciran dijagnostički entitet sa značajnim razlikama u kliničkoj prezentaciji bolesti, odgovoru na lijekove i tijeku bolesti (Bray i sur., 2010). Dijagnostika te bolesti se temelji na prisutnosti različitih simptoma koji uključuju, prema skali pozitivnih i negativnih

sindroma (PANSS), pozitivne, negativne, opće psihopatološke i dodatne simptome. Psihoteički simptomi u shizofreniji se dijele na pozitivne, negativne i kognitivne simptome. Kognitivni simptomi su vezani za poremećaje u egzekutivnim funkcijama, radnoj memoriji i nemogućnosti da se održi pažnja. Shizofrenija je prvenstveno bolest središnjeg živčanog sustava, no trenutno je njezina neurobiološka podloga (etiologija, neuropatologija, patofiziologija, psihofarmakologija i genetika) nedovoljno poznata, zbog čega je liječenje shizofrenije samo parcijalno efikasno te su nužna istraživanja nove strategije liječenja (Meyer i Feldon, 2010).



Slika 1. Shema shizofrenije

POZITIVNI SIMPTOMI

U pozitivne simptome spadaju: sumanost (vjerovanja koja su neosnovana, neralistična i idiosinkrazijska), konceptualna dezorganizacija (uključuje dezorganizirani proces mišljenja, karakteriziran prekidima u mišljenju, opsežnostima, digresivnostima, labavim asocijacijama, pogrešnim zaključivanjem, krupnim nelogičnostima ili blokadom misli), halucinatorno ponašanje (ističe se verbalno ili se opisuje kao ponašanje koje upućuje na opažanja (percepcije) koja nisu posljedica vanjskih podražaja, a koja mogu biti slušna, vidna, njušna ili tjelesna), uzbuđenje (hiperaktivnost koja se očituje kroz ubrzano motoričko ponašanje, pojačano reagiranje na podražaje, pojačanu pobudljivost ili pretjeranu labilnost raspoloženja), grandioz-

nost (pretjerana umišljenost i nerealna vjerovanja o superiornosti, uključujući i sumanutosti o neuobičajenim sposobnostima, bogatstvu, znanju, slavi, moći i moralnoj pravednosti), sumnjičavost ili proganjanje (uključuje nerealne ili pretjerane ideje proganjanja koje se odražavaju u oprezu, nepovjerljivom stavu, sumnjičavoj pobuđenosti ili otvorenoj sumanutosti osobe koja misli da je drugi namjeravaju povrijediti) i neprijateljstvo (verbalno i neverbalno izražavanje ljutne i mržnje uključujući sarkazam, pasivno-agresivno ponašanje, verbalno zlostavljanje i vrijeđanje).

NEGATIVNI SIMPTOMI

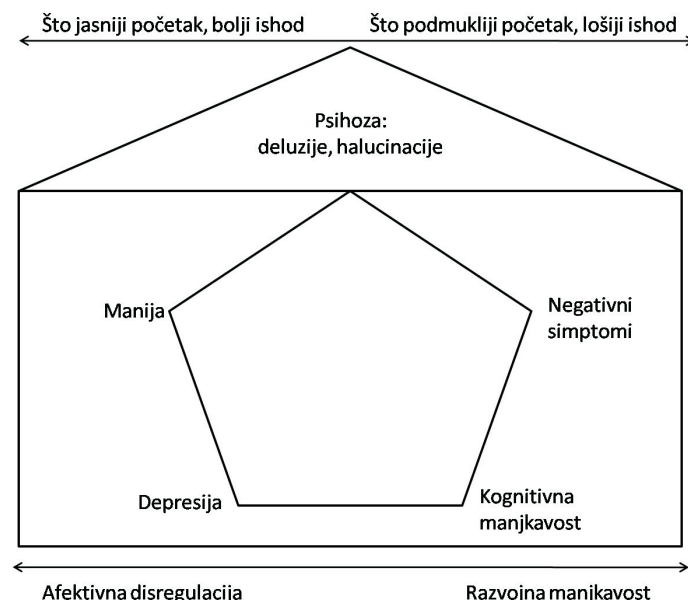
Negativni simptomi uključuju: zatupljeni afekt (smanjeni emocionalni odgovor koji je karakteriziran redukcijom u facijalnoj ekspresiji, modulaciji osjećaja i komunikacijskim gestama), emocionalno povlačenje (nedostatak interesa, uključivanja i afektivnog odnosa prema životnim zbivanjima), siromaštvo odnosa (odsutnost interpersonalne empatije, otvorenosti u konverzaciji i smisla za prisnost, interes i kontakt s drugim osobama), pasivno ili apatično socijalno povlačenje (rezultira smanjenim interesom i inicijativama u socijalnim interakcijama zbog pasivnosti, apatije, anergije ili bezvoljnosti, koja pak dovodi do smanjenog interpersonalnog uključivanja i zanemarivanja aktivnosti u svakodnevnom životu), teškoće u apstraktnom mišljenju (smanjena upotrebu apstraktno-simboličkog načina mišljenja što je evidentirano teškoćom u klasificiranju, formiranju generalizacija i u nadilaženju konkretnog i egocentričnog mišljenja pri rješavanju problema i zadataka), nedostatak spontanosti i nesmetanog odvijanja konverzacije (smanjenje normalnog tijeka komunikacije što je povezano s apatijom, bezvoljnošću, defenzivnošću i kognitivnim manjkom, a to se manifestira smanjenom fluidnošću i produktivnošću verbalno-interakcijskih procesa) i stereotipno mišljenje

je (smanjena "protočnost", spontanost ili fleksibilnost mišljenja koje je vidljivo u rigidnom, opetovanom ili oskudnom sadržaju misli).

Opći psihopatološki simptomi

Opći psihopatološki simptomi podrazumijevaju: somatske brige (fizičke pritužbe ili vjerovanja u vezi s oboljenjima ili nefunkcioniranja tijela koja se mogu kretati u granicama od neodređenog osjećaja da je bolestan do jasnih deluzija o katastrofalnom fizičkom oboljenju), anksioznost (subjektivno iskustvo nerveze, brige, bojazni ili nemira, koje se kreće u granicama od prekomjerne brige o sadašnjosti ili budućnosti do osjećaja panike), osjećaj krivnje (griznja savjesti ili samooptuživanje za realna ili umišljena nedjela u prošlosti), napetost (očite fizičke manifestacije straha, anksioznosti i agitacije kao što su ukočenost, tremor, obilno znojenje i uznemirenost), manirizmi i stav tijela (neprirodni pokreti ili držanje tijela koje je karakterizirano nezgrapnošću, izvještače-nošću, dezorganizacijom ili bizarnim izgledom), depresija (osjećaji tuge, obeshra-brenosti, bespomoćnosti i pesimizma), motorička retardacija (smanjenje motoričke aktivnosti očitovano u usporavanju ili smanjivanju kretanja i govora, smanjenom reagiranju na podražaje i reduciranom tonusu tijela), nesuradnja (aktivno odbijanje da se pokori volji značajnih ljudi, uključujući i osobi koja radi intervju s bolesnikom, osoblju bolnice ili obitelji, koje može biti udruženo s nepovjerenjem, obrambenim stavom, tvrdoglavošću, negativizmom, odbijanjem autoriteta, neprijateljstvom ili ratobornošću), neobičan sadržaj misli (mišljenje je karakterizirano čudnim, fantastičnim ili bizarnim idejama, idejama koje su izolirane ili atipične, iskrivljene, nelogične i očigledno apsurdne), dezorijentacija (nedostatak svijesnosti o svom odnosu prema ambijentu, uključujući osobe, mjesta i vrijeme, koje može nastati zbog konfuzije ili povlačenje), oskudna pažnja (nedostatak u fokusiranju budnosti, manifestirana oskudnom koncentracijom, odvratanjem od unutrašnjih i vanjskih podražaja i poteškoća u obuzda-

dom), depresija (osjećaji tuge, obeshra-brenosti, bespomoćnosti i pesimizma), motorička retardacija (smanjenje motoričke aktivnosti očitovano u usporavanju ili smanjivanju kretanja i govora, smanjenom reagiranju na podražaje i reduciranom tonusu tijela), nesuradnja (aktivno odbijanje da se pokori volji značajnih ljudi, uključujući i osobi koja radi intervju s bolesnikom, osoblju bolnice ili obitelji, koje može biti udruženo s nepovjerenjem, obrambenim stavom, tvrdoglavošću, negativizmom, odbijanjem autoriteta, neprijateljstvom ili ratobornošću), neobičan sadržaj misli (mišljenje je karakterizirano čudnim, fantastičnim ili bizarnim idejama, idejama koje su izolirane ili atipične, iskrivljene, nelogične i očigledno apsurdne), dezorijentacija (nedostatak svijesnosti o svom odnosu prema ambijentu, uključujući osobe, mjesta i vrijeme, koje može nastati zbog konfuzije ili povlačenje), oskudna pažnja (nedostatak u fokusiranju budnosti, manifestirana oskudnom koncentracijom, odvratanjem od unutrašnjih i vanjskih podražaja i poteškoća u obuzda-



Slika 2: Glavna razlika između afektivne psihoze (bipolarni poremećaj i psihotična depresija) i neafektivne psihoze (shizofrenija i shizofreniformni poremećaj)

vanju, održavanju ili premještanju fokusa na novi podražaj), nedostatak rasuđivanja i pronicljivosti (smanjenje svjesnosti ili razumijevanja vlastitog psihijatrijskog stanja i životne situacije što je vidljivo u neuspjehu da se prepozna prošlo ili sadašnje psihijatrijsko oboljenje ili simptomi, negiranje potrebe za psihijatrijskom hospitalizacijom ili liječenjem, odlukama karakteriziranim slabim predviđanjima posljedica i ne-realnim kratkoročnim i dugoročnim planiranjem), poremećaj volje (poremećaj u voljnoj inicijativi, održavanju i kontroli-ranju vlastitih misli, ponašanja, pokreta i govora), slaba kontrola impulsa (nesređena regulacija i kontrola akcija ili unutrašnjih poriva koja rezultira iznenadnim, nemođuliranim, samovoljnim ili krivo usmjerenim pražnjenjem tenzija i emocija bez obzira na posljedice), zaokupljenost (preokupiranost interno generiranim mislima i osjećajima te autističnim doživljajima, na štetu orijentacije prema realnosti i adaptivnog ponašanja) i aktivno socijalno

izbjegavanje (smanjeno socijalno uključivanje udruženo s neosnovanim strahom, neprijateljstvom ili nepovjerenjem).

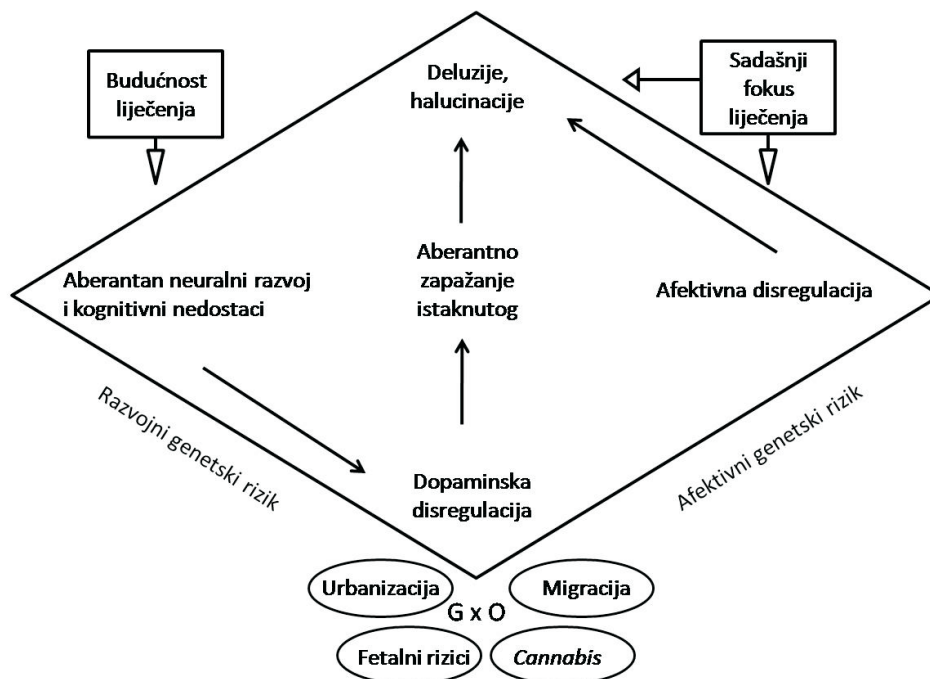
Dopunski simptomi za profil rizične agresivnosti

Dopunski simptomi za profil rizične agresivnosti su: bijes (subjektivno stanje nezadovoljstva i iritacije usmjereno prema drugima), teškoće u odgađanju zadovoljenja (osoba zahtijeva da se potrebe zadovoljavaju trenutačno, a očito je uznemirena kada je zadovoljavanje potreba ili želja odgođeno) i afektivna labilnost (nepostojane, fluktuirajuće, neodgovarajuće i/ili slabo kontrolirane emotivne ekspresije) (Kay, 1991).

Etiologija shizofrenije

Perinatalni čimbenici

Neki čimbenici u fetalnom periodu, kao što je hipoksija ili infekcije u majke te stres ili pothranjenost, mogu vrlo slabo doprini-



Slika 3: Shematski prikaz afektivnih i neafektivnih dimenzija psihopatoloških promjena i njihove genetske osnove. GxO = geni x okoliš interakcija.

jeti učestalosti shizofrenije. U epidemiološkim studijama pokazano je kako jedan dio bolesnika sa shizofrenijom još u dječjoj dobi pokazuje poremećaje kognicije, nespecifične emocionalne promjene, promjene ponašanja, psihopatološke promjene, lingvističke i intelektualne poremećaje i blagu motornu usporenost, a ti simptomi upućuju na neurorazvojnu etiologiju bolesti (van Os i Kapur, 2009).

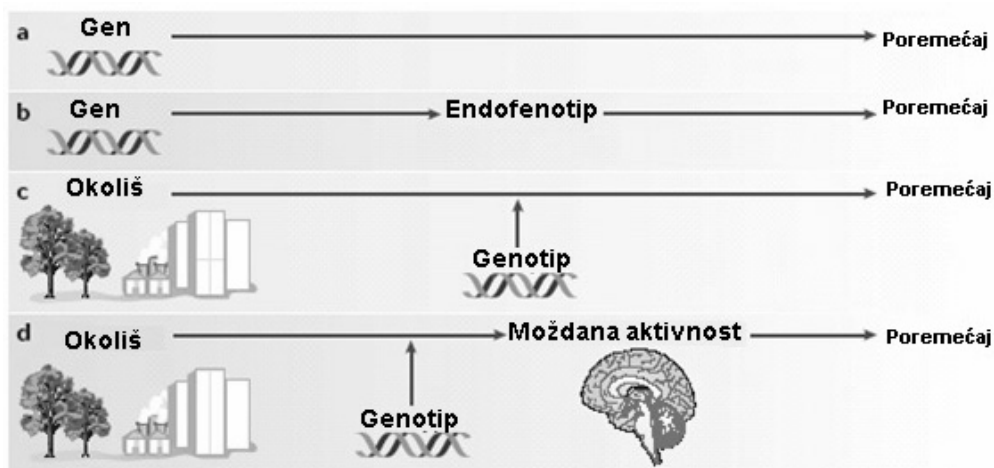
Čimbenici iz okoline

Čini se da i neki čimbenici iz okoline mogu utjecati na učestalost pojavljivanja shizofrenije pa su tako epidemiološke studije pokazale kako se rizik za shizofreniju povećava sa urbanizacijom okoline te migracijom osoba, a to je vjerojatno povezano sa socijalnim prolemima i izolacijom. Naime, neke grupe imigranata imaju znantno veći rizik za razvoj shizofrenije od nativnih ispitanika, a kod manjina je to osobito uočljivo ukoliko žive izolirano od svoje native skupine (van Os i Kapur, 2009). Uz te čimbenike, značajan aditivni učinak ima izloženost kanabisu/marihuanu, tj. aktivnom sastojku dronabinolu, koji onda ima sinergistički učinak uz druge rizične čimbenike, a kod vulnerabilnih osoba povećava rizik za razvoj shizofrenije

i drugih psihoza. Uz to se, kao rizični čimbenik, spominje i izloženost ranom traumatskom iskustvu u djetinjstvu koje može izazvati paranoidni način razmišljanja, a to, u kombinaciji sa pretjerano senzitivnim dopaminergičkim sustavom, može doprinijeti razvoju psihotične epizode. Međutim, treba naglasiti da samo mali dio osoba koje su bile izložene svim ovim čimbenicima iz okoline razviju shizofreniju, što znači da treba istražiti i druge moguće čimbenike otpornosti i vulnerabilnosti za razvoj shizofrenije i drugih psihoza (van Os i Kapur, 2009).

Neurobiološka podloga

Iako se neurobiološka podloga shizofrenije istražuje duže od jednog stoljeća, do danas nije sasvim poznata definitivna etiopatogeneza shizofrenije. To i nije čudno budući da je shizofrenija karakterizirana heterogenom kliničkom slikom, različitim simptomima, a ta fenotipska heterogenost odražava heterogenost patoloških mehanizama koji je izazivaju. No, neki su nalazi, kao što su određeni neuroanatomske i neurokemijski poremećaji, poznati. Prema Brayu i sur. (2010.), neuroanatomske promjene uključuju opće povećanje lateralnih ventrikula i relativno manje

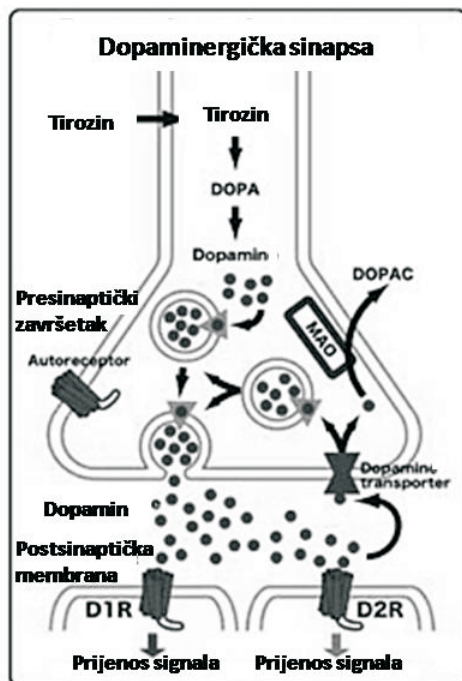


Slika 4: Shematski prikaz etioloških čimbenika za nastanak mentalnog poremećaja (shizofrenije)

smanjenje volumena cijelog mozga, za koje se smatra da su neurorazvojnog porijekla. Neuropatološke promjene uključuju suptilne citoarhitektonske promjene hipokampusa i prefrontalnog korteksa i jače smanjenje volumena tih regija. Neurokemijske ili neurotransmitske promjene uključuju promjene subkortikalne dopaminergičke aktivnosti za vrijeme akutne psihotičke faze bolesti koje se slažu sa dokazanom efikasnošću antipsihotika jer ti lijekovi djeluju putem dopaminergičkih receptora i liječe pozitivne simptome shizofrenije (Bray i sur., 2010.).

1) dopaminergička hipoteza

Dopaminergička hipoteza tvrdi da u shizofreniji postoji povećana aktivnost dopamina. Ta je hipoteza temeljena na nalazima da su svi efikasni antipsihotici blokatori dopaminergičkih receptora te da je njihova efikasnost povezana s afinitetom vezanja za dopaminergičke receptore tipa 2 (DRD2) u mozgu. Osim toga, primjena



Slika 5. Shema dopaminergičke sinapse

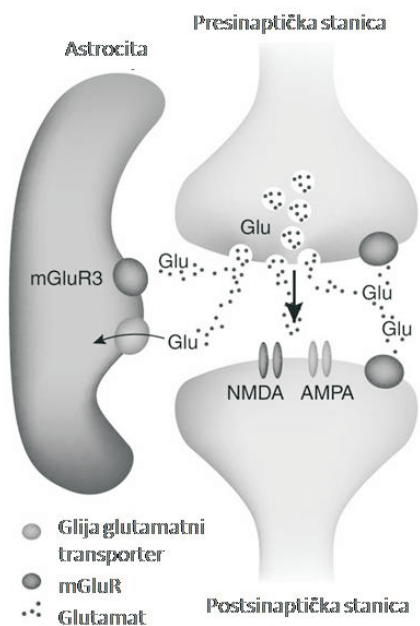
lijekova koji povećavaju dopaminergičku aktivnost, izaziva pogoršanje, tj. egzacerbaciju, psihotičkih simptoma u nekih osoba sa shizofrenijom.

Nalazi iz preparata mozga dobivenih postmortem, su pokazali da postoji povećan broj D2 receptora u bazalnim ganglijima i limbičkom sustavu. No, antipsihotici nisu specifični samo za shizofreniju. Oni su efikasni u liječenju psihoza različitog porijekla, a ti nalazi upućuju na zaključak da povećana aktivnost dopamina u središnjem živčanom sustavu (SŽS) nije specifična samo za shizofreniju. Studije koje koriste pozitronsku emisijsku tomografiju (PET), mogle bi pomoći u istraživanju dopaminergičkih receptora u bolesnika koji nisu primali lijekove.2) glutamatergička hipoteza.

Ova hipoteza povezuje shizofreniju s glutamatnom hipofunkcijom, a temelji se na činjenici da nekompetitivni antagonisti N-metil-D-aspartatnih receptora (NMDA), među koje spadaju i lijekovi fenciklidin, ketamin i MK-801 (dizocilpin), mogu izazvati reverzibilna psihotička stanja s pozitivnim, negativnim i kognitivnim simptomima (Lahiti i sur., 2001.). Ta je hipoteza potvrđena genetskim studijama koje su pronašle značajnu povezanost između gena koji utječu na glutamatergičnu transmisiju putem NMDA receptora i shizofrenije. U limbičkim regijama mozga bolesnika sa shizofrenijom postmortalno je pronađena smanjena funkcija NMDA receptora (Konradi i sur., 2003.). Budući da postoje brojne interakcije između glutamata, GABA-e i dopamina, glutamatergički putevi u SŽS-u imaju važnu medijatorsku ili kauzalnu ulogu u nastanku shizofrenije (Nikolaus i sur., 2009.).

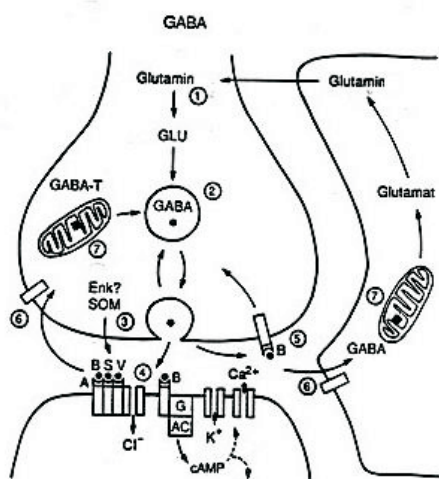
3) GABAergička hipoteza

GABA je inhibicijski neurotransmiter koji se sintetizira iz glutamata putem glutamat dekarboksilaze (GAD), a izravno kontrolira razinu dopamina u dopaminergičkim neuronima. Pokazano je da je snižena koncentracija GAD-a, i to u nuk-



Slika 6. Shema glutamatergičke sinapse

leusu akumbensu, putamenu, amigdali i hipokampusu, karakteristična za shizofreniju. Smanjena aktivnost GAD-a snižava koncentraciju GABA-e te povećava produkciju dopamina. Kod osoba s deficitom GABAergičke funkcije radi nedostatka kofaktora vitamin-B₆, a koji je važan za sintezu GABA-e, ili koje primaju antagonist



Slika 7: Shema GABAergičke sinapse

izonijazid, mogu se javiti simptomi slični shizofrenim (iritabilnost i konfuzija). GABAergička hipoteza o shizofreniji se temelji na činjenici da su specifični GABAergički inhibicijski interneuroni u frontalnom korteksu u interakciji s intermitentnim piramidalnim neuronima važnim za kortikalne funkcije kao što je radna memorija.

4) mehanizam povezan s molekularnim satom

Ova hipoteza se osniva na čestim poremećajima spavanja koji su karakteristični za sve psihijatrijske bolesti, posebice za psihotičke poremećaje, a prolongirana deprivacija spavanja izaziva halucinacije i psihotičke simptome koji su slični onima u shizofreniji. Osim navedenog, odnos između ciklusa spavanja-budnog stanja i promjena raspoloženja su važni za nastanak bipolarnog afektivnog poremećaja. Uz to su genetske studije pokazale da postoji značajna povezanost između gena koji kontroliraju cirkadijalni ritam, kao što su *CLOCK*, *PER1*, *PER3*, i *TIMELESS*, sa shizofrenijom i bipolarnim afektivnim poremećajem.

Genetska podloga

Genetske varijacije su razlike u sekvenci DNA unutar populacije. DNA je genetski materijal izgrađen od nukleotida. U lancu DNA nukleotid čine: dušična baza, šećer deoksiriboza te 3 fosfatne skupine. Genetska uputa pohranjena je u slijedu 4 vrste nukleotida, a oni se razlikuju po dušičnoj bazi u njihovom sastavu. Postoje 4 dušične baze u DNA: adenin (A), citozin (C), guanin (G) i timin (T). U dvostrukom heliksu, dva lanca DNA međusobno su povezana vodikovim vezama između nukleotida. Vodikove veze se ostvaruju između dušičnih baza nukleotida i to uvijek između A i T, te G i C. Razlike u genomu nastaju različitim mutacijama. Naime, prilikom diobe stanice nastaje kopija njenog genoma, no ponekad ta kopija nije identična molekuli kalupu jer se u procesu sin-

teze nove molekule DNA, u DNA sekvencu ugradi krivi nukleotid ili se neki nukleotid preskoči ili pak nadoda. Takve promjene mogu biti izazavne i nekim drugim vanjskim ili unutarnjim čimbenicima nevezanim izravno za udvostručenje genetskog materijala. Mutacije u germinativnim stanicama se prenose na potomstvo pa je svaki čovjek jedinstven po svojim genomskim varijacijama. Humani genom sadrži 3 milijarde nukleotida, a prosječni gen sadrži 3000 nukleotida, ali njihova veličina se značajno razlikuje, pa je tako najveći humani gen za distrofin sa 2,4 milijuna baza. Procjenjuje se da ljudi imaju oko 25000 gena.

Smatra se da je shizofrenije nasljedna u oko 80% slučajeva (Sullivan i sur., 2003). Njezina genetska podloga je dobro istražena. Shizofrenija je poligenetska bolest, što znači da naza razvoj bolesti utječe aktivnost većeg broja gena. Geni sami za sebe ne bi bili dovoljni za izazivanje shizofrenije, ali u kombinaciji sa čimbenicima iz okoline povećavaju rizik razvoja bolesti. Smatra se da većina identifikiranih genetskih mutacija koje doprinose razvoju shizofrenije imaju vrlo slab učinak. Međutim, budući da još uvijek nisu poznate točne patološke promjene mozga u shizofreniji, identifikacija određenih genetskih markera je važna u određivanju neurobioloških molekula koje su odgovorne za nastanak te bolesti. Rizik za razvoj shizofrenije u općoj populaciji je 1%, dok se u obiteljima i među rođacima pojavljuje puno češće:

- Polubraća: 8%
- Dijete jednog roditelja sa shizofrenijom: 12%
- Dvojajčani blizanci: 12%
- Dijete obaju roditelja sa shizofrenijom: 40%
- Identični blizanci: 47%

Načini kako se istražuje genetska podloga shizofrenije su:

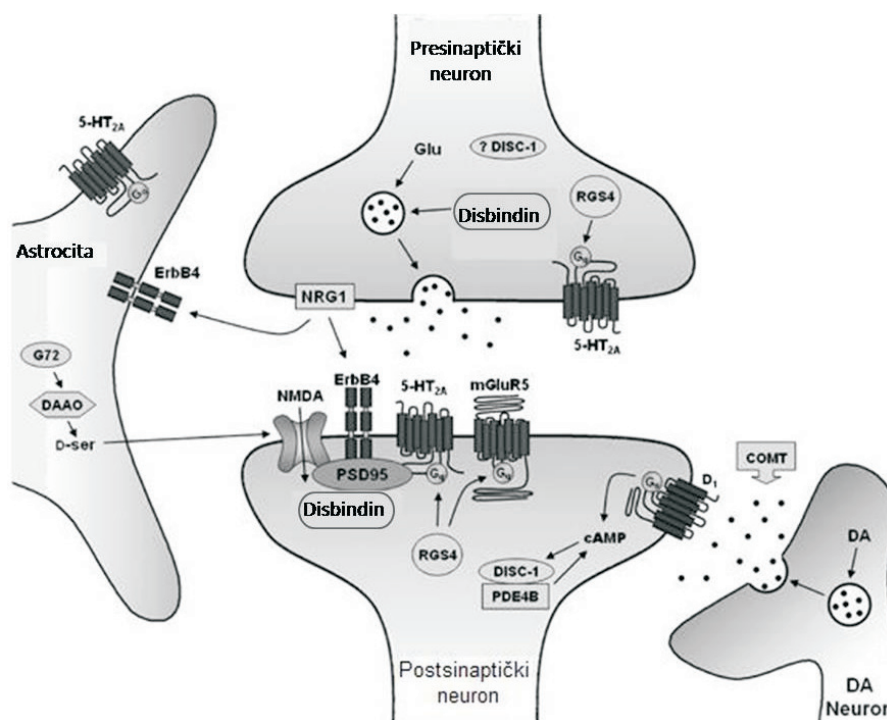
1) Asocijacijske studije /studije povezanosti

2) Cjelogenomska asocijacijska istraživanja, (GWAS, prema eng. "genome-wide association studies")

Asocijacijske studije su usmjerene ka istraživanju, tj. pronalasku određenog gena kandidata za neku bolest i temeljene su na određenoj biološkoj hipotezi.

Otkrića novijih tehnologija, koje koriste genotipiziranje temeljeno na mikročipovima, su omogućile studije velikog raspona poput GWAS, a koje, bez prethodne biološke hipoteze, istražuju povezanost velikog broja učestalih (s frekvencijom većom od 1%) genetskih varijacija s raznim dijagnozama pa tako i shizofrenijom. Ovisno o namjeni, različit je i pristup visokoprotodne tehnologije (od eng. high throughput technology). U GWAS-u se najviše koristi tehnologija mikročipova, a razlikujemo genske, DNA, genomske, itd., mikročipove. DNA čip se sastoji od velikog broja aktivnih polja koncentriranih na površini mikrometarskog reda veličine (i do više stotina tisuća točaka od nekoliko µm u promjeru) pričvršćenih za tvrdi podlogu (npr. staklo, silikon). Svako polje sadrži određen broj molekula DNA poznatog sastava koja služi kao proba. Probe komplementarnim sparivanjem baza prepoznaju slijedove u uzorku koji se istražuje i s njima formiraju dvostruki lanac u procesu hibridizacije. Dakle, kad se na DNA čip nanese smjesa nepoznatih meta (nukleotidne sekvence iz uzorka od interesa), hibridizacija će se ostvariti samo između komplementarnih slijedova, odnosno na poljima koja sadrže probe komplementarne slijedovima iz uzorka. Detekcija ovih polja (na čvrstoj podlozi) omogućuje identifikaciju mete, a detekcija se provodi korištenjem markera (fluorescentne boje) koji su prethodno fiksirani na sve mete.

GWAS-ovi istražuju povezanost (asocijaciju) između bolesti i polimorfizma jednog nukleotida (SNP; prema eng. "single nucleotide polymorphism") kroz cijeli genom. Takve studije moraju imati velike uzorke (od nekoliko tisuća bolesnika i



Slika 8: Shematski prikaz interakcija određenih gena vezanih za pojavu shizofrenije

kontrolnih ispitanika) kako bi se statistički odredila i dobila značajnost, koja također ovisi o velikom broju testiranja (oko 1 milijun SNP-ova po ispitaniku). Iz tog razloga se u tim studijama koriste različite korekcije za značajnost, tj. vrijednost *P* mora biti izrazito mala kako bi neki rezultat bio proglašen značajnim. SNP-ovi koji su u blizini određenog gena mogu biti marker tog određenog gena, a SNP-ovi u kodirajućim regijama mogu promijeniti proteinsku strukturu koja je kodirana tom regijom.

Rezultati GWAS-ova su pokazali kako postoji vrlo malo genetskih varijanti koje same za sebe doprinose povećanju rizika za razvoj bolesti. Međutim, tim istim studijama definirani su geni i njihove varijante koji doprinose riziku razvoja shizofrenije. U takve suspektne gene spada i gen *ZNF804A* koji kodira za protein 804A koji je protein s cinkovim prstom (eng. “zinc finger protein”), ali nepoznate uloge. Osim navedenog, geni kandidati u shizo-

freniji su i *TCF4* (gen za transkripcijski faktor koji je mutiran u Pitt–Hopkins Sindromu), *NRGN* (gen koji kodira postsinaptički substrat protein kinaze C) (Stefansson i sur., 2009.) te regija glavnog histokompatibilnog kompleksa na šestom kromosomu (Shi i sur., 2009.). Nadalje, GWAS-ovima je pronađena povezanost shizofrenije i gena *RELN* koji inače ima ulogu u kortikogenezi te se dovodi u vezu s autosomalnom recesivnom formom lisencefalije (O’Donovan i sur., 2009.).

U istraživanju genetskih varijacija u shizofreniji bi, nakon GWAS analiza i identifikacije određenih gena koji su odgovorni za rizik nastanka bolesti, trebalo bolje definirati određeni fenotip koji se istražuje. Naime, shizofreniju treba, radi njezine heterogene i kompleksne kliničke slike, podijeliti na manje dijelove, kao što su određeni karakteristični simptomi ili određeni fenotipovi, jer će se tako olakšati otkriće varijacija gena odgovornih za na-

stanak specifičnih simptoma ili fenotipova te bolesti. Kroz studije o shizofreniji pronađeno je da su varijante nekih gena, odgovorne za rizik shizofrenije, odgovorne i za povećanje rizika oboljenja od bipolarnog afektivnog poremećaja zbog čega se i smatra se da su ta dva poremećaja genetski slična (Craddock i sur., 2009.). U takve slučajeve spadaju varijante gena *ZNF804A* (Williams i sur., 2010.), varijante gena proteina membranskog adaptora, *ANK3*, i gena *CACNA1C* koji kodira za alfa 1C podjedinicu L tipa kalcijevog kanalića ovisnog o naponu. (Athanasias i sur., 2010.). Uz te gene za obje bolesti je kao suspektan potvrđen i rs12899314 SNP gena *MCTP2* lociranog na dužem kraku petnaestog kromosoma, u regiji 15q26.2 (Djurovic i sur., 2010.).

Treba istaknuti da su GWAS-ovi otkrili samo manji dio učestalih genetskih varijanti koje su značajno povezane s rizikom oboljevanja od shizofrenije. Smatra se da se zajedničim učinkom tisuća varijacija gena, od kojih svaka zasebno ima vrlo mali učinak, može objasniti 30% varijacija riziku od razvoja shizofrenije (The International Schizophrenia Consortium, 2009.). Zato je potrebno istražiti i analizirati te varijacije i jakost njihova signala u njihovim odgovarajućim neurobiološkim putevima, a sve u svrhu otkrivanja neurobiološke podloge i procesa koji dovode do shizofrenije. Takvim pristupom je nedavno pokazano da su varijante gena uključenih u neuronsku staničnu adheziju odgovorne za povećani rizik razvoja shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja (O'Dushlaine i sur., 2010.).

Osim opisanih učestalih varijanti gena, od kojih svaka zasebno ima slab učinak, postoje i rijetke varijante, kao što su varijacije broja kopija (CNV, prema eng. "copy number variants"), koje imaju mnogo veći utjecaj na rizik nastanka shizofrenije. Naime, čini se da je pojava varijacija broja kopija značajan izvor genetske varijabilnosti, posebice u shizofreniji, jer postoje nasli-

jeđene, ali i novostvorene mutacije. Kod bolesnika sa shizofrenijom je povećana učestalost takvih rijetkih CNV-ova (s frekvencijom manjom od 1%) koje obuhvaćaju više od 100 kb, bar za one CNV-ove koje mijenjaju poznate gene (Walsh i sur., 2008.). Čini se, također, da su novonastali CNV-ovi posebno zastupljeni u sporadičnoj shizofreniji (Xu i sur., 2008.). Obzirom da su ovakve varijacije rijetke, testiranje koje istražuje CNV-ove u shizofreniji treba uključiti velike uzorke, a do sada je pokazano da postoji značajna povezanost između te bolesti i rijetkih CNV-ova na sljedećim kromosomskim regijama: 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.1 i 22q11.2 (McCarthy i sur., 2009.). Svi ti CNV-ovi mogu utjecati na više gena koje pojedina regija obuhvaća pa je teško točno odrediti koji od njih ima ključnu ulogu u razvoju shizofrenije. Povezanost delecije na petnaestom kromosomu (regija 15q13.3) i shizofrenije objašnjava se činjenicom da je u tom dijelu smješten gen za $\alpha 7$ podjedinicu nikotinskog acetilkolinškog receptora koji je, također, jedan od gena kandidata za shizofreniju. Nadalje, pronađeni su i manji CNV-ovi koji u shizofreniji specifično utječu na gen koji kodira za sinaptičku neuronalnu adhezijsku molekulu neurexin-1 (Kirov i sur., 2009.). Smatra se da ti individualni CNV-ovi imaju veći utjecaj na rizik nastanka shizofrenije, nego SNP-ovi i druge varijacije. Međutim, neki CNV-ovi su pronađeni i u kontrolnim ispitanicima, a smatra se da neki od suspektih CNV-ova povećavaju rizik nastanka i drugih neurorazvojnih bolesti kao što su autizam te mentalna retardacija (Bray i sur., 2010.).

Geni kandidati za shizofreniju

Noviji GWAS-ovi navode određene gene za koje se smatra da povećavaju rizik razvoja shizofrenije (Brzózka i sur., 2010.), ali se ističe da su ta istraživanja još uvijek u povojima (Bray i sur., 2010.).

DISC1

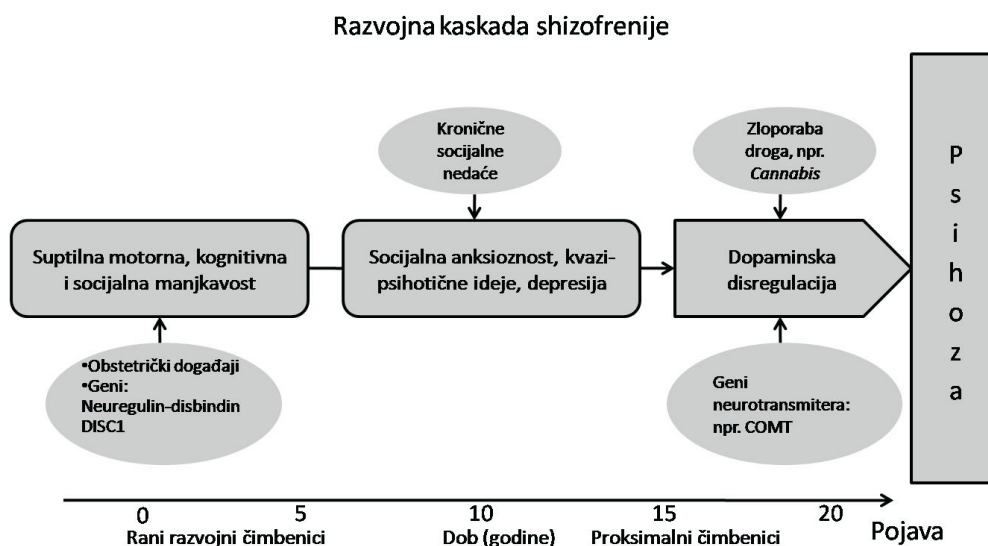
Još jedan gen povezan s rizikom razvoja shizofrenije, ali i drugih psihičkih poremećaja, je *DISC1*. Naziv je dobio prema eng. “disrupted in schizophrenia 1” (poremećen u shizofreniji 1) i smatra se da je odgovoran za promjene ponašanja i neuroanatomske abnormalnosti u shizofreniji (Pletnikov i sur., 2008.). Protein DISC1 ima više uloga, a sudjeluje u rastu i kretanju stanica, aksonalnom rastu te neuralnom pozicioniranju. Svoju ulogu u proliferaciji embrionalnih i odraslih neuralnih progenitorskih stanica ostvaruje kroz signalni put GSK3b/b-katenin (Mao i sur., 2009.). Uslijed translokacije $t(1,11)(q42.1;q14.3)$, koja zhuvaća gen *DISC1*, nastaju različiti fenotipovi koji se javljaju u shizofreniji, bipolarnom poremećaju, ali i u povratnom depresivnom poremećaju (Di Forti i sur., 2007.). Kod transgeničnih životinja kojima je onespособljena ekspresija *DISC1* (tzv. “knock-down” postupak), mijenja se nekoliko staničnih parametara koji su promijenjeni i u shizofreniji (neuralna migracija, rast neurita i proliferacija neuralnih

progenitorskih stanica (Meyer i Morris, 2009.).

Geni vezani za dopaminergički sustav

Varijante gena koji kodiraju proteine dopaminergičkog sustava, kao što su gen dopaminergičkog receptora tipa 2 (DRD2) i tipa 4 (DRD4), pokazuju značajnu povezanost s rizikom nastanka shizofrenije. Ti receptori su primarno ciljno mjesto djelovanja svih postojećih antipsihotika, a povezanost između varijanta DRD2 i shizofrenije je potvrđena u velikim uzorcima koji su nastali kombinacijama nekoliko GWAS-ova (Stefansson i sur., 2009.).

Gen koji kodira dopaminergički receptor tipa 4 smješten je na dužem kraku kromosoma 11 (regija 11p15.5). U trećem egzonu gena postoji polimorfizam s varijabilnim brojem uzastopnih ponavljanja (VNTR, prema eng. “variable number of tandem repeats”) za kojeg se smatra da je funkcionalan. Najčešći broj ponavljanja ponavljajuće jedinice od 48 bp je između 2 i 10 (Lung i sur., 2010.). Ponavljanja 2 i 4 su vezana za jače smanjenje koncentracije



Slika 9: Shematski prikaz etiologije shizofrenije. DISC1 = “disrupted in schizophrenia 1”; COMT = katehol-O-metil transferaza.

cikličkog adenil monofosfata (cAMP) nakon vezanja liganda na DRD4 receptor, nego što je to slučaj kod varijante sa 7 ponavljanja. Ovaj polimorfizam i varijante gena s većim brojem ponavljanja se značajno povezuju s vulnerabilnošću za razvoj shizofrenije (Lung i sur., 2010.).

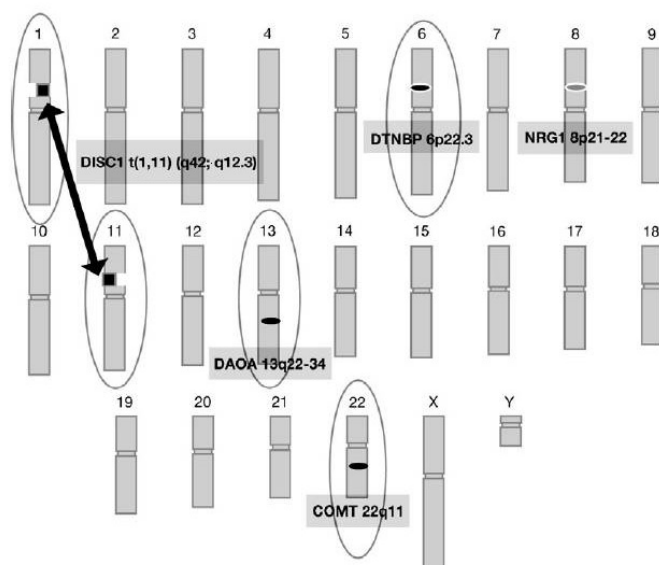
U mnogim studijama je potvrđeno da su SNP-ovi gena za katehol-o-metil transferazu (COMT) rizični čimbenici za razvoj shizofrenije. Dva SNP-a, rs4680 i rs165774, značajno su povezani sa shizofrenijom. Kod oba SNP-a shizofreni su bolesnici bili češći nositelji genotipa GG, nego AA (Voisey i sur., 2010.). Enzim COMT ima važnu ulogu u razgradnji dopamina, posebice u prefrontalnom korteksu. Funkcionalni polimorfizam rs4680, u osnovi kojeg je substitucija G/A (Val/Met), značajno utječe na enzimsku aktivnost pa tako nosioci metionina imaju i do četiri puta nižu enzimsku aktivnost COMT-a, nego nosioci valina. Zbog toga je *COMT* jedan od najčešće istraživanih gena kandidata u shizofreniji (Di Forti i sur., 2007.).

Geni vezani za glutamatergički sustav

Varijante gena za neuroregulin-1 (*NRG1*), distrobrevin-vezujući protein 1 ili disbindin (*DTNBP1*) i aktivator D-aminokiselinske oksidaze (*G72* ili *DAOA*) su u asocijacijskim studijama pronađene povezane sa shizofrenijom. Gen *NRG-1* nalazi se na kromosomu 8 (regija 8p21.22), a njegov proteinski produkt ima značajnu ulogu u sinaptogenezi, diferencijaciji stanica glija, mijelinizaciji te glutamatergičkoj neurotransmisiji. Gen *DTNBP1* je smješten na kromosomu 6 (regija 6p22.3) i ima ulogu u presinaptičkom glutamatnom djelovanju. Treći protein s dokazanom povezanošću sa shizofrenijom je aktivator D-aminokiselinske oksidaze koji utječe na glutamatergički neurotransmitorski sustav (Di Forti i sur., 2007.).

Intermedijarni fenotipovi

Ciljevi istraživanja molekularno-genetskih studija bi trebali biti neurokognitivno funkcioniranje, strukturne mjere volumena mozga određeni pomoću magnetske re-



Slika 10: Najčešći suspektni geni kod shizofrenije. DISC1 = "disrupted in schizophrenia 1"; NRG1 = neuregulin 1; DTNBP1 = disbindin; COMT = katehol-O-metil transferaza; G72/DAOA= aktivator D-aminokiselinske oksidaze.

zonancije (MRI), neurofiziološko procesiranje i osjetljivost na stres. Sve su to fenotipovi koji se nalaze između rizičnih gena i fenotipa bolesti te mogu biti čvršće povezani s promjenama funkcije gena nego dijagnostička kategorija shizofrenije (van Os i Kapur, 2009.).

Neuropatološka obilježja

Najčešće nađene neuropatološke promjene u shizofrenih preminulih osoba su promjene limbičkog sustava (amigdala i hipokampus) i bazalnih ganglija (nukleus kaudatus, nukleus akumbens i olfaktorni tuberkul).

Neuroslikovne studije

Rezultati kompjuterizirane tomografije (CT) su pokazali da ispitanici sa shizofrenijom imaju povećane ventrikule i povećani kortikalni sulkus, što znači da imaju smanjen volumen mozga. Zanimljivo je da se ti nalazi mogu pronaći na samom početku bolesti i oni se ne mijenjaju tijekom napredovanja bolesti. ^ini se da takvi bolesnici imaju i smanjen volumen lubanje, i to za 3-5%, što bi uputilo na zaključak da taj neuroanatomski proces nastaje u osoba do oko 18 godina starosti, prije nego se završi rast mozga.

Slikovni prikazi magnetskom rezonancijom (MRI) su pokazali smanjenje volumena temporalnih režnjeva i sive tvari u njima te smanjenje cijelog volumena sive tvari u kortikalnim dijelovima mozga.

Rezultati dobiveni pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) pokazali su pojačanu aktivaciju frontalnih režnjeva u akutno psihotičkih osoba. Kod kroničnih nepsihotičkih bolesnika u hipofrontalnoj fazi, pronađene su promjene u lateralnosti temporalnog režnja ili smanjenje aktivacije temporalnog režnja. Budući da se PET studije često kombiniraju s određenim testovima koji sadrže kognitivne izazove, a za takve odgovore osoba treba koristiti funkcije frontalnog režnja, osobe sa shizofrenijom obično imaju loše rezultate tak-

vih testiranja jer ne aktiviraju frontalne režnjeve.

Kognitivno testiranje

Budući da su kognitivni defekti karakteristično obilježje shizofrenije, velik dio studija uključuje kognitivno testiranje u ranoj fazi bolesti. Ono obično nije povezano s psihotičkim simptomima, a obuhvaća pažnju, brzinu procesiranja, radno i dugotrajno pamćenje, izvršne funkcije i socijalno funkcioniranje. Smatra se da su kognitivni defekti u shizofreniji vezani za poremećaje kolinergičkog, glutamatergičkog, dopaminergičkog i GABAergičkog sustava te se zbog toga istražuju strategije liječenja koje bi bile fokusirane na nikotinske receptore, potencijaciju glutamata, povećanje dopamina putem stimulacije D1 receptora te normalizaciju GABAergičkih funkcija koje se ostvaruju putem interneurona (van Os i Kapur, 2009.).

Povezanost intermedijarnih fenotipova i rizičnih gena

Rizična varijanta gena *ZNF804A* (obzirom na SNP rs1344706), (Esslinger i sur., 2009.) kod bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnim afektivnim poremećajem značajno utječe na povezanost frontalnog i dorzolateralnog prefrontalnog korteksa preko hemisfera s hipokampusom. Isti rizični alel povećava funkcionalnu povezanost amigdale s regulatornim limbičkim i prefrontalnim područjima. Sličan utjecaj je pokazan za rizični alel gena *CACNA1C* koji je povezan s abnormalnom aktivacijom amigdale u bolesnika s bipolarnim poremećajem ili s abnormalnom aktivacijom hipokampusa u bolesnika sa shizofrenijom (Erk i sur., 2010.). Aktivacija metabotropnog glutamatnog 2/3 receptora (mGlu2/3), koja utječe na glutamatergičku transmisiju, povezuje se s genom *GRM3* koji kodira mGlu3 (Norton i sur., 2006.). Blokada glicinskog transportera 1 (GlyT1), i posljedican porast koncentracije glicina, povezani su s genima umiješanim u metabolizam

d-amino kiselina koje mogu djelovati na glicinskom mjestu NMDA receptora (DAO, DAOA).

ZAKLJUČAK

Ni jedan od navedenih gena ne može sam za sebe biti odgovoran za pojavu shizofrenije. Postoji mnoštvo različitih podataka o postojanju značajne povezanosti između shizofrenije i određenog rizičnog alela nekog gena, čija je funkcija vezana za pretpostavljenu neurobiološku podlogu shizofrenije. Jednako tako postoji i mnoštvo podataka o nedostatku bilo kakve povezanosti tih istih gena i shizofrenije. Sigurno je da taj odnos svakako nije jednostavan jer, radi kompleksnosti i heterogenosti kliničke slike shizofrenije, nije niti moguće da jedan rizični alel određenog gena bude dovoljan za nastanak shizofrenije. Budući da je shizofrenija poligenetska bolest, za razvoj shizofrenije je nužno da osoba nosi različite rizične alele koji su udruženi s različitim rizičnim čimbenicima iz okoline (DiForti i sur., 2007.). Najnoviji GWAS-ovi su utvrdili nekoliko gena koji su povezani s rizikom pojave shizofrenije. Jako je važno u nova istraživanja uključiti bioinformatičke analize genetskih podataka i usporediti rezultate koji upućuju na određene rizične varijante gena na svim razinama (molekularnoj, staničnoj i sistemskoj), a sve kako bi se poboljšalo razumijevanje osnovnih neurobioloških mehanizama nastanka shizofrenije (Bray i sur., 2010.). Kako je shizofrenija izrazito heterogen poremećaj, za pretpostaviti je da je i neurobiološka podloga te bolesti izrazito heterogena, ali može biti slična i podlogama drugih bolesti, kao što su bipolarni afektivni poremećaj ili autizam. Naime, pronađeni su zajednički rizični geni i njihove učestale varijante (SNP-ovi) za shizofreniju i bipolarnu poremećaje, a studije koje su istraživale CNV-ove, otkrile su preklapanja između shizofrenije i autizma (O'Donovan i sur., 2009.). Također se ističe da rizični aleli bolesti obično imaju

malu snagu za izazivanje bolesti, dok s druge strane neki vrlo rijetki CNV-ovi posjeduju veliku snagu za rizik razvoja bolesti. Nove tehnologije su omogućile testiranje cijelog ljudskog genoma koji sadrži preko 10 000 000 SNP-ova. Međutim, GWAS, pronalaženje SNP-ova, ali i CNV-ova su tek na početku pružanju uvida u etiologiju shizofrenije. Za razumijevanje etiologije shizofrenije potrebne su studije s velikim brojem uključenih bolesnika i kontrolnih ispitanika, a sve u svrhu pronalaska rizičnih alela koji pridonose riziku razvoja shizofrenije.

Literatura

1. Athanasiu L, Mattingsdal M, Kähler AK, Brown A, Gustafsson O, Agartz I, Giegling I, Muglia P, Cichon S, Rietschel M i sur. (2010), Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort, *J Psychiatr Res* 44, 748–53.
2. Bray NJ, Leweke FM, Kapur S, Meyer-Lindenberg A (2010), The neurobiology of schizophrenia: new leads and avenues for treatment, *Curr Opin Neurobiol*, doi:10.1016/j.conb.2010.09.008
3. Brzózka MM, Radyushkin K, Wichert SP, Ehrenreich H, Rossner MJ (2010), Cognitive and sensorimotor gating impairments in transgenic mice overexpressing the schizophrenia susceptibility gene *Tcf4* in the brain, *Biol Psychiatry* 68, 33–40.
4. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ (2009), Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or 'schizoaffective') psychoses, *Schizophr Bull* 35, 482–90.
5. Di Forti M, Lappin JM, Murray RM (2007), Risk factors for schizophrenia. - All roads lead to dopamine. *Eur Neuropsychopharmacol* 17, 101–7.
6. Djurovic S, Gustafsson O, Mattingsdal M, Athanasiu L, Bjella T, Tesli M, Agartz I, Lorentzen S, Melle I, Morken G i sur. (2010), A genome-wide association study of bipolar disorder in Norwegian individuals, followed by replication in Icelandic sample, *J Affect Disord* 126, 312–6.

7. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schnell K, Opitz von Boberfeld C, Esslinger C, Kirsch P, Grimm O, Arnold C, Haddad L, Witt SH i sur. (2010), Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant, *Arch Gen Psychiat* 67, 803–11.
8. Esslinger C, Walter H, Kirsch P, Erk S, Schnell K, Arnold C, Haddad L, Mier D, Opitz von Boberfeld C, Raab K i sur. (2009), Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant, *Science* 324, 605.
9. Ingason A, Rujescu D, Cichon S, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Pietiläinen OP, Buizer-Voskamp JE, Strengman E, Francks C, Muglia P i sur. (2009), Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia, *Mol Psychiatry* (Epub ahead of print).
10. Kay SR (1991), *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia*, Routledge Mental Health, 33–36, ISBN
11. Kirov G, Rujescu D, Ingason A, Collier DA, O'Donovan MC, Owen MJ (2009), *Neurexin 1 (NRXN1) deletions in schizophrenia*, *Schizophr Bull* 35, 851–4.
12. Konradi C, Heckers S (2003), Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment, *Pharmacol Ther* 97, 153-79.
13. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001), Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers, *Neuropsychopharmacology* 25, 455-67.
14. Lung FW, Shu BC, Kao WT, Chen CN, Ku YC, Tzeng DS (2009), Association of DRD4 uVNTR and TP53 codon 72 polymorphisms with schizophrenia: a case-control study, *BMC Medical Genetics* 10, 147.
15. Mao Y, Ge X, Frank CL, Madison JM, Kohler AN, Doud MK, Tassa C, Berry EM, Soda T, Singh KK i sur. (2009), Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling, *Cell* 136, 1017–31.
16. McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, Addington AM, McClellan J, Yoon S, Perkins DO, Dickel DE, Kusenda M, Krastoshevsky O i sur. (2009), Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia, *Nat Genet* 41, 1223–7.
17. Meyer U, Feldon J (2010), Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Prog Neurobiol* 90, 285–326.
18. Meyer KD, Morris JA (2009), *Disc1* regulates granule cell migration in the developing hippocampus, *Hum Mol Genet* 18, 3286–97.
19. Nikolaus S, Antke C, Müller HW (2009), In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: II. Mental and affective disorders. *Behav Brain Res* 204, 32-66.
20. Norton N, Williams HJ, Owen MJ (2006), An update on the genetics of schizophrenia, *Curr Opin Psychiatry* 9, 158–64.
21. O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ (2009), Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet* 126, 3–12.
22. O'Dushlaine C, Kenny E, Heron E, Donohoe G, Gill M, Morris D, The International Schizophrenia Consortium, Corvin A (2010), Molecular pathways involved in neuronal cell adhesion and membrane scaffolding contribute to schizophrenia and bipolar disorder susceptibility, *Mol Psychiatry* (Epub ahead of print).
23. Pletnikov MV, Ayhan Y, Nikolskaia O, Xu Y, Ovanesov MV, Huang H, Mori S, Moran TH, Ross CA (2008), Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia, *Mol Psychiatry* 13 173-86.
24. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, Dudbridge F, Holmans PA, Whittemore AS, Mowry BJ i sur. (2009), Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia, *Nature* 460 753–7.
25. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OP, Mors O, Mortensen PB i sur. (2009), Common variants conferring risk of schizophrenia, *Nature* 460, 744–7.
26. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003), Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies, *Arch Gen Psychiatry* 60, 1187–92.
27. International Schizophrenia Consortium (2009), Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder, *Nature* 460, 748–52.

28. van Os J, Kapur S (2009), Schizophrenia, *Lancet* 374, 635–45.
29. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RM, Morris CP (2010), HapMap tag-SNP analysis confirms a role for COMT in schizophreniariskandreveals a novel association. *Eur Psychiatry*, doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.004
30. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, Nord AS, Kusenda M, Malhotra D, Bhandari A i sur. (2008), Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia, *Science* 320, 539–43.
31. Williams HJ, Norton N, Dwyer S, Moskvina V, Nikolov I, Carroll L, Georgieva L, Williams NM, Morris DW, Quinn EM i sur. (2010), Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder, *Mol Psychiatry* (Epub ahead of print).
32. Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M (2008), Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia, *Nat Genet* 40, 880–5.
33. 10. revizija Medunarodne klasifikacije bolezni i srodnih zdravstvenih problema (kratica: MKB-10) (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10), 2007.

Antipsihotici: farmakodinamske i farmakokinetičke razlike

Marina Šagud i Alma Mihaljević-Peješ

UVOD

Primjena antipsihotika je temelj liječenja shizofrenije, gdje se primjenjuju duže od pola stoljeća. Otkriće klorpromazina smatra se jednim od najvećih otkrića XX stoljeća. Do 1964., ovim je lijekom liječeno oko 50 milijuna osoba širom svijeta (Kane i Correll, 2010). Ne samo da je klorpromazin pomogao milijunima ljudi, već je i otvorio put za razvoj brojnih novih antipsihotika. U novije vrijeme, antipsihotici se primjenjuju i u bipolarnom afektivnom poremećaju, depresivnom poremećaju, te u poremećajima ponašanja u sklopu raznih psihijatrijskih poremećaja. Danas na raspolaganju imamo veliki broj antipsihotika, u svijetu postoji više od 60 antipsihotika u kliničkoj primjeni. Novi antipsihotici svake se godine pojavljuju na tržištu. Međutim, ne postoje dva antipsihotika sa jednakim osobinama. Također, antipsihotici nove generacije niti približno nisu homogeni skupina. Višegodišnje kliničko iskustvo samo je potvrdilo razlike među njima. Poznavajući sličnosti i razlike među njima, kao i osobine bolesnika, možemo odabrati onaj koji će dovesti do poboljšanja simptoma uz najmanji mogući rizik nuspojava. Upravo zbog velikih *individualnih* razlika u učinkovitosti i podnošljivosti antipsihotika, primjena antipsihotika veliki je izazov za kliničara (Correll, 2010).

RAZLIKE U FARMAKODINAMICI

Farmakodinamika obuhvaća mehanizam djelovanja lijekova. Antipsihotici su blokatori receptora, te se međusobno razlikuju po slijedećim osobinama:

1) Intenzitet blokade dopaminskih D2 receptora (u daljnjem tekstu samo D2 receptora)

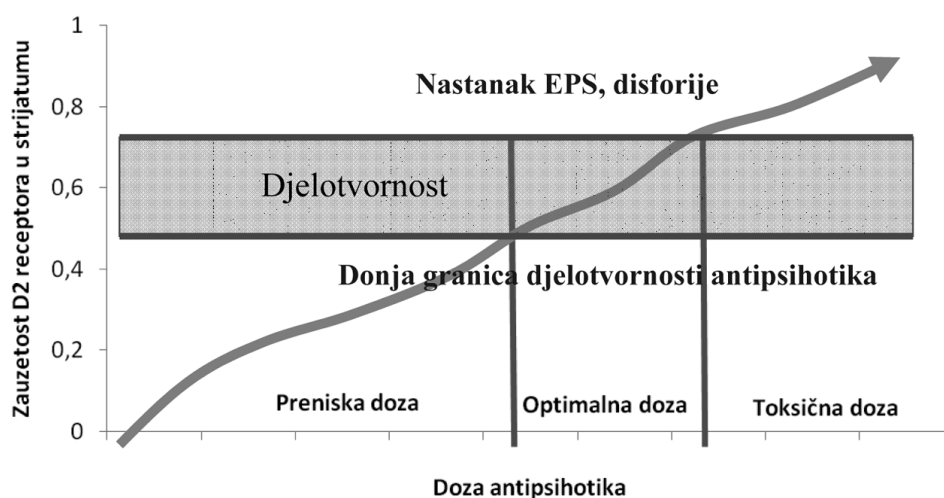
2) Brzina disocijacije antipsihotika sa D2 receptora

3) Afinitet prema drugim sustavima (serotoninskom, histaminskom, kolineričkom, i ostalima)

U skladu s dopaminskom teorijom shizofrenije, svi antipsihotici koji se danas nalaze u kliničkoj primjeni su antagonisti dopaminergičkih D2 receptora, što se ustanovilo 70ih godina, a posljednjih 20ak godina potvrdilo i PET i SPECT studijama (Howes i sur, 2009). Smatra se da je povećano otpuštanje dopamina u subkortikalnim područjima, uključujući striatum, odnosno, da je pojačana dopaminska aktivnost barem dijelom odgovorna za nastanak psihotičnih simptoma, ali također i manije, agresije i tikova (Correll, 2010). Neliječeni shizofreni bolesnici imali su povećanu razinu dopamina u sinapsama, odnosno, povećanu okupiranost strijatalnih D2 receptora dopaminom, u odnosu na zdrave osobe (Abi-Dargham i sur, 2000).

Antipsihotici „poništavaju“ ovaj višak dopamina. Svi antipsihotici koje poznajemo blokatori su D2 receptora, iako u različitom postotku. Smatra se da nema antipsihotičnog učinka ukoliko je okupiranost D2 receptora manja od 50%. Prilikom određivanja vrste i doze doze antipsihotika, potrebno je poznavati učinak antipsihotika na blokadu D2 receptora, iz kojeg proizlazi učinak, ali i nuspojave, što je prikazano na slici 1.

Okupiranost strijatalnih D2 receptora je jedno od najvećih područja istraživanja



Slika 1. Učinak blokade strijatalnih D2 receptora ovisno o dozi antipsihotika

u psihijatriji (Frankle i Laurelle, 2002). Okupiranost strijatalnih D2 receptora predviđa poboljšanje pozitivnih simptoma (Agid i sur, 2007). Zauzetost oko 65% D2 receptora antipsihotikom koji je potpuni antagonist na D2 receptore smatra se optimalnom za terapijski (antipsihotični) učinak. Nadalje, okupiranost D2 receptora veća od 78% u strijatumu dovodi do ekstrapiramidnih nuspojava (EPS) ali i disforije, (Kapur i sur, 2001, De Haan i sur, 2004; Alexopolus i sur, 2009), osjećaja nesigurnosti i manjka samopouzdanja (De Haan i sur, 2005). Daljnji porast okupiranosti D2 receptora, iznad 80%, definitivno više ne dovodi do porasta učinkovitosti, ali dovodi do naglog porasta nuspojava (Tauscher i sur, 1999; Howes i sur, 2009). Naime, blokada D2 receptora visokog stupnja dovodi do povećanja izlučivanja acetilkolina u interneuronima strijatuma, koji aktivacijom M1 receptora dovode do EPS. Aktivnost tih kolinergičkih interneurona inhibirana je dopaminom putem D2 receptora. (Miller, 2009A). Stoga postoje tri načina ublažavanja, odnosno, eliminacije EPS:

1) Sniženje doze antipsihotika koji je snažan blokator D2 receptora u strijatumu

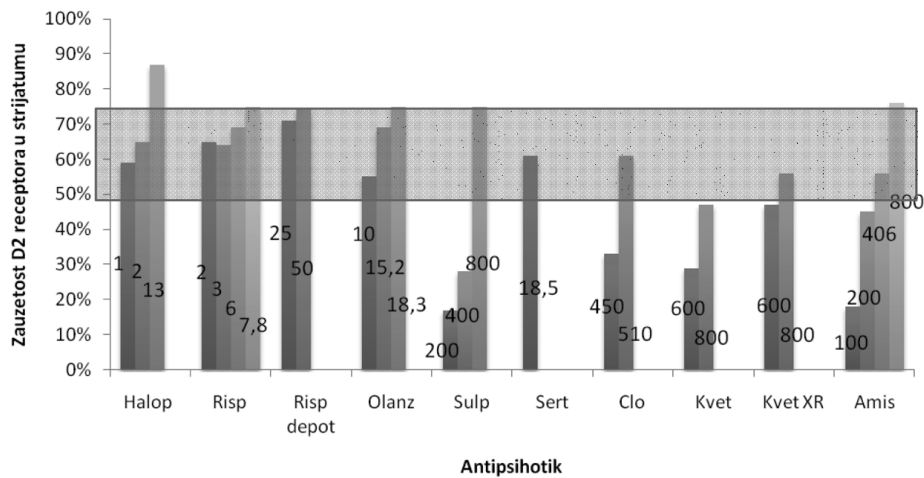
2) Primjena M1 blokatora biperidena („Akinetona“)

3) Promjena antipsihotika u slabiji D2 blokator (klozapin, kvetiapin), ili M1 antagonist (klozapin, olanzapin)

Utvrđeno je da ima i bolesnika koji su stabilni i uz okupiranost D2 receptora manjoj od 65% (Catafau i sur, 2008), a moguće je čak i da je visina okupiranosti D2 receptora za antipsihotični učinak precijenjena (Miller, 2009 A). Ukoliko je okupiranost D2 receptora u području hipofize veća od 72%, dolazi do porasta koncentracije prolaktina u plazmi (Arakawa i sur, 2010).

Okupiranost strijatalnih D2 receptora koja se postiže pojedinim antipsihoticima prikazana je na slici 2.

Tablica 2. zbirno prikazuje rezultate gore navedenih studija. Različite studije su primjenjivale razne metodologije i tehnike, te razne populacije, i na malom broju osoba. Stoga su prikazane vrijednosti samo okvirne. Nadalje, treba uzeti u obzir činjenicu i da osobe koje dobivaju jednaku dozu istog antipsihotika pokazuju znatne međusobne razlike u okupiranosti D2 receptora (u rasponu od 38-87%) (Howes i sur, 2009).



Slika 2. Okupiranost strijatalnih D2 receptora kod antipsihotika u raznim dozama

Brojevi označavaju doze navedenih antipsihotika u mg

Učinjeno prema: Farde i sur, 1989; Martinot i sur, 1996; Kapur i sur, 1997; Gefvert i sur, 1998; Kasper i sur, 1998; Tauscher i sur, 1999; Kapur i sur, 2000; Kapur i sur, 2001; Tauscher i sur, 2002; Frankle i sur, 2004; Tauscher i sur, 2004; Remington i sur, 2006; Mehta i sur, 2008; Mamo i sur, 2008; Mamo i sur, 2008A

Povišenjem doze haloperidola okupiranost D2 receptora haloperidolom strmo raste (Kapur i sur, 1997; Kapur i sur, 2000). Podaci o okupiranosti D2 receptora iz PET i SPECT studija stoga navode na zaključak da se antipsihotici u kliničkoj praksi ponekad rabe u nepotrebno visokim dozama (Howes i sur, 2009). Zbog ovakvih osobina, danas se smatra da je optimalna doza haloperidola 10 mg dnevno, radi rizika od razvoja EPS u višim dozama (Tauscher i sur, 1999). U studiji u zdravih osoba je već jednokratna doza od 2 mg risperidona dovela do 71-81% okupiranosti D2 receptora u strijatumu (Ito i sur, 2009). Vjerojatno je dopaminski sustav u zdravih osoba drukčiji nego u psihotičnih bolesnika. Postoji ograničena količina dokaza da je broj D2 receptora nešto veći u shizofrenih bolesnika (za pregled molim vidjeti Frankle i Laurelle, 2002). U jednoj studiji, olanzapin je tek u dozi od 45 mg dnevno, koja je dvostruko veća od preporučenih terapijskih doza, doveo do okupiranosti navedenih receptora u visini od 80% (Attarbaschi i sur, 2007). Međutim,

olanzapin niti kod vrlo visokih plazmatskih koncentracija uslijed intoksikacije ne uzrokuje EPS (vlastita klinička iskustva), vjerojatno zbog činjenice da je vrlo snažan blokator kolinergičkih M1 receptora (molim vidjeti kasnije u tekstu). Nadalje, klopazapin (Kessler i sur, 2006; Catafau i sur, 2008; Perez-Costas i sur, 2008) i kvetiapin (Kessler i sur, 2006; Catafau i sur, 2008; Vernaleken i sur, 2010) nikada ne prelaze granicu okupiranosti D2 receptora više od 65%, bez obzira na dozu, te stoga nikada niti ne uzrokuju EPS, ali ipak ostvaruju antipsihotični učinak. Klopazapin se ističe među antipsihoticima po specifičnom kliničkom i receptorskom učinku, a od svih antipsihotika, donekle mu je najbliži kvetiapin (Miller, 2009). S druge strane, kronični shizofreni bolesnici mogu trebati više doze antipsihotika. Nadalje, neki bolesnici ne pokazuju terapijski učinak niti pri optimalnoj blokadi D2 receptora. U tih se osoba radi vjerojatno o farmakodinamskim, a ne o farmakokinetičkim uzrocima terapijske rezistencije (Miller, 2009A). Dakle, okupiranost najmanje 65% D2 re-

Tablica 1. Učinci blokade D2 receptora

	Niska okupiranost D2 receptora	Visoka okupiranost D2 receptora
Antipsihotici	Klozapin, Kvetiapin	Ostali antipsihotici, ovisno o dozi
EPS	Nikada se ne pojavljuju	Ovisno o dozi i individualnim čimbenicima
Hiperprolaktinemija	Ne pojavljuje se	Ovisno o dozi i individualnim čimbenicima
Učinak kod psihoze u Parkinsonovoj bolesti	Poboljšava simptome	Pogoršava simptome
Brz nastanak psihoze nakon ukidanja terapija („rebound“) psihoza	Visok rizik	Nizak rizik
Rizik kompenzatornog porasta broja D2 receptora i gubitka učinka kod dugotrajne terapije	Nizak rizik	Visok rizik

Napravljeno prema: Samaha i sur, 2007; Miller, 2009

ceptora nužna je, ali ne i dovoljna za klinički odgovor (Howes i sur, 2009). S druge strane, za antipsihotik koji je parcijalni agonist na D2 receptorima, poput aripiprazola, nužna je okupiranost D2 receptora najmanje 80-85%, a za postizanje jednakog učinka (Burris i sur, 2002). Očito je blokada D2 receptora u strijatumu tek prva stepenica koja se mora prijeći u odgovoru na antipsihotik.

Učinke visoke, odnosno umjerene blokade D2 receptora pokazuje tablica 1.

Nadalje, među antipsihoticima postoji značajna razlika u vezanju za D2 receptore u strijatumu, temporalnom području te hipofizi (Arakawa i sur, 2010).

Antipsihotici se natječu s endogenim dopaminom za dopaminske receptore. Jedino haloperidol, flufenazin, flupentiksol, pimozid, trifufenazin i klorpromazin, imaju konstantu disocijacije s D2 receptora manju od dopamina, odnosno, za D2 receptor se vežu čvršće nego dopamin (Seeman, 2002). Vrijeme disocijacije s D2 receptora stoga je vrlo bitno. Antipsihotici koji se kraće vrijeme nalaze na D2 receptoru, omogućuju djelovanje endogenog dopamina te na taj način „oponašaju“ fi-

ziološko funkcioniranje dopaminergičkih neurona. S druge strane, antipsihotici koji se čvrsto vežu na te receptore, tamo ostaju čak i neko vrijeme nakon prijevika terapije, te onemogućuju djelovanje dopamina. Razlike u vremenu disocijacije prikazuje tablica 2.

Tablica 2. Vrijeme disocijacije (50%) s D2 receptora

Antipsihotik	Vrijeme disocijacije
Haloperidol	38 minuta
Klorpromazin	30 minuta
Risperidon	27 minuta
Olanzapin	17 minuta
Paliperidon	60 sekundi
Amisulprid	42 sekunde
Kvetiapin	16 sekundi
Klozapin	15 sekundi

Prema Seeman, 2005

Antipsihotici s brзом disocijacijom imaju manje EPS i hiperprolaktinemije, ali postoji mogućnost brze pojave relapsa kod izostavljanja doze, ili naglog porasta endogene koncentracije dopamina prilikom

stresne životne situacije. Prema jednoj studiji, samo 26 sati nakon posljednje doze kvetiapina u bolesnika koji su bili stabilizirani na dozi od 450 mg dnevno, okupiranost D2 receptora u strijatumu bila je jednaka onoj u osoba bez ikakve terapije, dok je okupiranost 5HT₂ receptora bila 50% (Gefvert i sur, 1998). Okupiranost D₂/D₃ receptora u bolesnika liječenih kvetiapi- nom vrlo se brzo prilagodila promjenama terapijske koncentracije kvetiapina (Vernaleken i sur, 2010). Pretpostavlja se da isto vrijedi i za antipsihotike sa sporom disocijacijom, ali samo ako se primjenjuju u vrlo niskim dozama.

S druge strane, haloperidol se najduže od svih antipsihotika zadržava na mjestu djelovanja. Izmjereno je da je koncentracija haloperidola u tkivu mozga bila 10 do 30 puta veća od optimalne serumske koncentracije, a poluvrijeme eliminacije haloperidola iz moždanog tkiva je iznosilo gotovo 7 dana, što znači da se u mozgu nalazi barem još 14 dana (Kornhuber i sur, 1999). Distribucija haloperidola međutim nije pokazivala razlike među pojedinim tkivima mozga (Kornhuber i sur, 1999), za razliku od kvetiapina, koji je pokazao 20% veće vezanje u donjem temporalnom korteksu nego u putamenu i nukleusu kaudatusu (Vernaleken i sur, 2010). Spora eliminacija haloperidola iz moždanog tkiva vjerojatno je odgovorna za produženi učinak haloperidola i nakon ukidanja terapije te nakon što se koncentracija u plazmi više ne može odrediti. O flufenazinu ima puno manje podataka nego o haloperidolu. Međutim, jedna ranija studija je pokazala da je u dva bolesnika, koji su prije mjesec i pol dana prestali dobivati fluphenazine depot, okupiranost D₂ receptora još uvijek iznosila 83, odnosno, 50% (Harasko van-der Meer i sur, 1993). S jedne strane spektra nalaze se kvetiapin i klopazapin (Vernaleken i sur, 2010), koji vrlo brzo napuštaju D₂ receptore, čim plazmatska koncentracija počne opadati. S druge strane spektra nalaze se haloperidol i flufena-

zin, posebice u depot obliku. Između ove dvije krajnosti nalaze se ostali antipsihotici, npr. olanzapin i risperidon, koji se još oko 48 sati zadržavaju na D₂ receptorima, a nakon što se koncentracija u plazmi snižuje (Tauscher i sur, 2007).

Nadalje, blokada D₂ receptora u hipofizi dovodi do hiperprolaktinemije. Sulpirid pokazuje posebno visok afinitet prema D₂ receptorima u ovom području, budući u dozi od 200 mg dovodi do njihove gotovo 100%-tne okupiranosti, a do samo 25% okupiranosti receptora u temporalnom korteksu (Arakawa i sur, 2010). Ovo se događa unatoč činjenici da 200 mg sulpirida dovodi do blokade od 17% D₂ receptora u strijatumu (Mehta i sur, 2008). Sve osobe liječene sulpiridom imale su hiperprolaktinemiju (Arakawa i sur, 2010). Za razliku od sulpirida u istoj je studiji olanzapin imao relativno slabije vezanje za D₂ receptore u hipofizi nego u temporalnom korteksu, čime se tumači i niža učestalost hiperprolaktinemije u osoba liječenih olanzapinom u odnosu na one liječene sulpiridom (Arakawa i sur, 2010). Tako visoka okupiranost D₂ receptora u hipofizi sulpiridom tumači se njegovom malom lipofilnošću, odnosno, slabom prelasku krvnomoždane barijere (Arakawa i sur, 2010).

Osim učinka na D₂ receptore, postoje i značajne razlike o djelovanju antipsihotika na ostale neurotransmitterske sustave, što prikazuje tablica 3.

Haloperidol u terapijskim dozama ima afinitet samo prema D₂ receptorima. Haloperidol je „farmakološki jednostavan lijek“ (Miller, 2009). Međutim, pokazalo se da je afinitet prema ostalim receptorskim sustavima vrlo važan u modificiranju antipsihotičnog učinka, kao i u djelotvornosti na ostale simptome shizofrenije, poput negativnih, kognitivnih, depresivnih te simptoma anksioznosti. Tome govori u prilog i naprijed spomenuta činjenica da veličina blokade strijatalnih D₂ receptora predviđa učinak na pozitivne, ali ne i na ostale sim-

Tablica 3. Afinitet antipsihotika za receptore, prikazan kao K_i u nM

Antipsihotik	D2	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT3	5HT6	5HT7	M1	H1	α1	α2
Haloperidol	1	7930	78	3088	>1000	>10000	4500	1475	3630	46	360
Klozapin	125	770	12	8	69	9.1	16	1,9	6	7	8
Risperidon	3	490	0,6	26	N	3000	0.98	N	155	2	3
Kvetiapin	160	2450	220	615	170	1400	580	120	11	7	87
Olanzapin	11	>1000	4	11	57	5.6	54	1,9	7	19	230
Ziprasidon	4,8	3,4	0,4	1,3		37	1.2	>1000	47	10	190
Amisulprid	2,8	>10000	8304	>10000	>10000	4154	11.5	>10000	>10000	>10000	1600
Sertindol	12	5,5	0,1	1,5		0.74	11	2400	490	2	360

Napravljeno prema: Bymaster i sur, 1996; Abbas i sur, 2009; Prescribing information: Ziprasidon

Što je K_i niža, afinitet je veći: Visoki afinitet: $K_i < 40$; Umjereni afinitet: $K_i = 40-100$; Srednji afinitet: $K_i = 100-1000$; Vrlo slab: $K_i > 1000$

ptome shizofrenije (Agid i sur, 2007). Smatra se da je deficit dopamina u PFC u svezi s negativnim i kognitivnim simptomima shizofrenije. Utvrđeno je da je porast dopamina u PFC u pozitivnoj korelaciji s omjerom afiniteta za 5HT_{2A} i D₂ receptore. Drugim riječima, što je jači afinitet za 5HT_{2A} receptore, a slabiji za D₂, to je veći porast dopamina u ovoj regiji (Kuroki i sur, 1999). Nadalje, klozapin, olanzapin i kvetiapin, a za razliku od ostalih antipsihotika, imaju antikolinergički učinak putem blokade muskarinskih receptora. Amisulprid, klozapin, risperidon, paliperidon, kvetiapin, sertindol i flufenazin također imaju značajan učinak antagonizma 5HT₇ receptora (Abbas i sur, 2009). Sertindol, s druge strane, ima najveći afinitet za 5HT₆ receptore. Čini se da se upravo ovim putem povisuje koncentracija glutamata u prefrontalnom korteksu, a za razliku od haloperidola i risperidona, koji nemaju afinitet prema 5HT₆ receptorima (Mørk i sur, 2009). Iz tih razlika proizlaze pozitivni terapijski učinci, ali i nuspojave, što je prikazano u tablici 3. Na primjer, kvetiapin ima najveći afinitet za H₁ i α ₁ receptore. Stoga već u vrlo niskoj dozi od 50 mg dnevno ima sedativni učinak. Učinak na blokadu D₂ receptora, obzirom na tek umjereni afinitet prema njima, očituje se tek pri 10 puta višim dozama (400-600 mg dnevno) (Alexopolus i sur, 2009). S druge strane, ziprasidon je u niskim dozama (20 mg dnevno) isključivo 5HT_{2A} blokator, dok učinak blokade D₂ receptora (antipsihotični učinak) ima tek pri dozama od 120-160 mg dnevno (Alexopolus i sur, 2009). Slično, risperidon u dozama nižim od 2 mg, klozapin nižim od 50 mg, a olanzapin nižim od 5 mg, dovode do blokade uglavnom 5HT_{2A} receptora, u odnosu na D₂ receptore (preuzeto iz Kapur i sur, 2001). Amisulprid se razlikuje od ostalih antipsihotika nove generacije jer se u terapijskim dozama veže isključivo na D₂/D₃ receptore, a gotovo uopće ne uzrokuje ekstrapiramidne nuspojave. Objašnjenje je

vjerojatno u selektivnom vezanju za receptore u limbičkom sustavu. Olanzapin također ima već u nižim dozama učinak na M₁ receptore, što je vjerojatno jedan od razloga zbog kojih olanzapin čak i u visokim dozama ima vrlo nisku učestalost ekstrapiramidnih nuspojava, unatoč značajnoj blokadi D₂ receptora. U višim dozama olanzapin je i antagonist α ₁ receptora. Stoga nije važno samo koji antipsihotik propišemo bolesniku, već i u kojoj dnevnoj dozi. Nadalje, doza antipsihotika ovisi i o stadiju u kojem se bolesnik nalazi. Primjena najniže moguće doze kod terapije održavanja ima opravdanje u dvije činjenice:

- 1) Dok je hiperdopaminergija prisutna u ranoj fazi bolesti, kao i u fazama egzacerbacije, u fazama remisije ona nije prisutna (Laurelle i Abi-Dargham, 1999). Zato su i opravdane visoke doze u fazama relapsa psihoze, dok su u fazama remisije dovoljne i niže doze održavanja antipsihotikom.

- 2) Dugotrajna, snažna blokada D₂ receptora dovodi do kompenzatornog porasta broja ovih receptora, te konačnog „nadvladavanja“ ove blokade (Samaha i sur, 2007) te mogućeg psihotičnog relapsa unatoč redovnom uzimanju terapije.

Učinak antagonizma na receptore pojedinih neurotransmiterskih sustava pokazuje tablica 4.

Klozapin i olanzapin, te potom i kvetiapin, imaju značajan antihistaminski učinak. Stoga, uz antipsihotični učinak, klozapin, olanzapin i kvetiapin imaju dodatno i učinak u poboljšanju spavanja.

Međutim, bitno je napomenuti da sedativni učinak nije ovisan samo o lijeku koji se primjenjuje, već i o vrsti, odnosno, fazi bolesti. Tako je, npr. sedativni učinak kvetiapina puno slabije izražen u osoba sa manjom ili shizofrenijom, nego depresivnom fazom BAPa, depresivnim poremećajem i općim anksioznim poremećajem (Wang i sur, 2010).

S druge strane, kombinacija sedativnog učinka, putem blokade α ₁ adrenergičkih i

Tablica 4. Prikazuje učinak blokade pojedinih receptora

Blokada receptora	Učinak
Histaminski H1	Porast apetita/tjelesne težine, sedacija, vrtoglavica pri naglom ustajanju, anksioliza, poboljšanje spavanja, ublažavanje EPS i akatizije, poboljšanje učenja i memorije
α1 adrenergički	Hipotenzija, refleksna tahikardija, ublažavanje benigne hipertrofije prostate, strijatalne hiperdopaminergije na presinaptičkoj razini
α2 adrenergički	Antidepresivni učinak, ↑ dopamina u PFC, Hipertenzija, Pojačana budnost
M1 kolinergički	Ublaživanje ekstrapiramidnih simptoma uzrokovanih blokadom D2 receptora; Centralni učinci (oštećenje pamćenja i učenja)
M2-M4 kolinergički	Periferni učinci (suhoća usta, opstipacija, tahikardija, hipertenzija, zamućen vid, retencija urina)
5-HT1A serotonergički	↑ izlučivanja dopamina
5HT2C serotonergički	Blokada osjećaja sitosti: Porast apetita/tjelesne težine, Anksiolitički učinak, Antidepresivni učinak, Poboljšanje kognitivnih funkcija, ? Redukcija hiperprolaktinemije
5HT2A serotonergički	Povećanje dopamina u frontalnom korteksu, Ublaživanje negativnih simptoma; Ublažavanje EPS; Seksualne smetnje
5HT6 serotonergički	Povećanje sekrecije BDNFa, Povećanje aktivnosti kolinergičkog sustava-kolinergički učinak, Poboljšanje kognitivnih simptoma
5HT7 serotonergički	Poboljšanje spavanja, uspostava dnevnog ritma, Anksiolitički i antidepresivni učinak, ?Relaksacija koronarnih arterija

Napravljeno prema: Svensson, 2003; Assié i sur, 2006; De Leon i sur, 2008; Sellin i sur, 2008; Stahl, 2008; Jia i sur, 2008; Miller, 2009A; Mørk i sur, 2009; Correll, 2010

H1 receptora, te antikolinergičkog učinka, putem blokade muskarinskih receptora, može dovesti do opstipacije, kojoj se obično u literaturi i ne pridaje dovoljno pažnje (De Hert i sur, 2010).

Klasifikacija antipsihotika nove generacije kao antipsihotike je točna, ali nije sveobuhvatna, obzirom na učinak ovih lijekova i u poremećajima raspoloženja (McIntyre i sur, 2007). To je u suprotnosti sa antipsihoticima prve generacije za koje se navodi da imaju depresivni učinak (McIntyre i sur, 2007). Antipsihotici nove generacije danas se smatraju standardnom terapijom u poremećajima raspoloženja. Danas su svi antipsihotici nove generacije, osim klopazina i amisulprida, odobreni od starne američke agencije za hranu i lijekove (Food and drug administration, FDA)

osim u liječenju shizofrenije, i u liječenju manije.

Također se u literaturi navodi da metabolit kvetiapina, N-desalkilkvetiapin, ima učinak blokade noradrenalinskog transportera, kao i parcijalni agonistički učinak na 5-HT1A receptore (Jensen i sur, 2008). Ako je ova činjenica točna, ovim se učinkom može djelomično objasniti antidepresivni učinak kvetiapina.

RAZLIKE U FARMAKOKINETICI

Uvjet učinka antipsihotika jest njihova adekvatna koncentracija na mjestu djelovanja, a ona ovisi o farmakokinetičkim osobinama. O vremenu postizanja ravnotežne koncentracije ovisi brzina učinka, ali i pojava ranih neželjenih reakcija, a o poluvre-

Tablica 5. Farmakokinetika obilježja antipsihotika

Antipsihotik	Vrijeme za postizanje Cmax*	t 1/2 ** (sati)	Utjecaj hrane na resorpciju
Klozapin	2,5 sata	8-12	Ne utječe
uloOlanzapin (tablete)	6 sati	21-54	Ne utječe
Olanzapin brzo raspadajuće tablete	Koncentracija detektabilna nakon 15-30 min	21-54	Ne utječe
Olanzapin (i.m. kratkodjelujući pripravak)	15 do 45 minuta	21-54 minute -ali je Cmax nakon doze od 5 mg 5 puta viša nego nakon peroralne primjene	-
Kvetiapin	1,5-2 sata	5-6	Umjereno utječe
Kvetiapin s polaganim otpuštanjem (XR)	5 sati		Masni obrok povisuje Cmax za 52%
Risperidon	1 sat	?24	Ne utječe
Ziprasidon	6-8 sati	7	Dvostruko više koncentracija ako se uzima s hranom
Amisulprid	Bifazična resorpcija: 1 i 3-4 sata	12	Obrok bogat ugljikohidratima a siromašan masnoćama značajno smanjuje resorpciju
Sertindol	10 sati	3 dana	Ne utječe
Flufenazin tablete	2-4 sata	16	Hrana ne utječe ali kofein može smanjiti resorpciju
rsid6576547 Flufenazine depot	Dekanoat: 1 do 3 dana Enantat: 2 do 4 dana	Dekanoat: 4-12 dana (nakon jednokratne primjene, ali raste na 14 dana nakon višekratne primjene) Enantat: 4-6 dana	-
Haloperidol tablete	2,9 sati	14 sati	
Haloperidol kratkodjelujući i.m.	10-20 minuta (Cmax je dvostruko veća nego kod peroralne primjene)		
Haloperidol dekanat	7 dana (ali kod nekih bolesnika samo 1 dan)	15 dana	-
Risperidon depot	3 tjedna	3-6 dana	-
Olanzapin depot	4 dana	24 dana	

Nepraviljeno prema: Dysken i sur, 1981; Jann i sur, 1985; Desai i sur, Gebvert i sur, 1998, 2003; Chang i sur, 2004; Medori mi sur, 2006; Kane and Sharif, 2008; Product information Solian; Lindenmayer, 2010; Figueroa i sur, 2008

* Vrijeme za postizanje vršne koncentracije

** Poluvrijeme eliminacije

menu eliminacije dužina djelovanja. Zato je bitna i vrsta pripravka antipsihotika. Naime, usporavanjem resorpcije smanjuje se vršna koncentracija kod koje bi se mogle pojaviti neželjene reakcije. Oni ovise o farmakokinetičkim obilježjima pojedinih antipsihotika, što je prikazano u tablici 5.

Kvetiapin ima najkraće poluvrijeme eliminacije među antipsihoticima, te se stoga dozira dva puta dnevno. Kombinacija kratkog $t_{1/2}$ i relativno slabog afiniteta za D2 receptore, odnosno brze disocijacije s D2 receptora, govori u prilog brzog prestanka učinka nakon prestanka uzimanja terapije. Oblik s produženim otpuštanjem djeluje duže te se dozira jednom dnevno.

Određivanje koncentracije antipsihotika u krvi nije saživjelo u kliničkoj praksi, a i u istraživanjima ima manju ulogu nego prije 30ak godina. Nije do kraja jasno zašto je tako (Kane i Correll, 2010). Iako postoje granice toksične koncentracije, a vrlo niska koncentracija je nedjelotvorna, činjenica je da ne postoji niti približno linearni odnos između koncentracija i terapijskog učinka u niti jednog od antipsihotika. Postoje pacijenti u kojih je već vrlo niska koncentracija djelotvorna, kao i oni u kojih niti kod visokih koncentracija ne dolazi do učinka (Miller, 2009). Stoga je jasno da učinak ovisi o brojnim, poznatim i nepoznatim, individualnim čimbenicima, uključujući faktore osobnosti i placebo učinak, ali i individualna farmakodinamika i farmakokinetička obilježja.

Polimorfizam enzima citokroma CYP 450

U ljudi se nalazi 8 do 10 različitih skupina enzima citokroma P (CYP) 450, koji imaju različite supstrate, iako se afiniteti pojedinih skupina enzima mogu i preklapati. Iako su primarno lokalizirani u hepatocitima, enzimi CYP 450 nalaze se i u bubrežima, plućima, koži i središnjem živčanom sustavu. Za metabolizam lijekova najvažniji su enzimi CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Upravo se aktivnost navedenih

enzima u metaboliziranju lijekova smatra glavnim uzrokom inter i intraindividualnih farmakokinetičkih razlika. Naime, zapažene su razlike u aktivnosti ovih enzima čak do stotinu puta među pojedinim osobama! One mogu biti uvjetovane genetskim polimorfizmom, dobi i izvana unesenim supstancijama. U psihijatriji je vrlo česta primjena polifarmacije, pa je ove interakcije važno poznavati. Dodavanje induktora enzima dovodi do gubitka učinka, a inhibitora enzima do nuspojava i moguće toksičnosti. U tablici 6 prikazane su skupine enzima citokroma CYP 450 koje sudjeluju u metabolizmu antipsihotika.

Aktivnost CYP 1A2 odgovorna je za 70% metabolizma klopazina i 50-60% metabolizma olanzapina (De Leon i sur, 2005). Farmakokinetičke interakcije posebno su važne kod lijekova koji imaju malu terapijsku širinu. Na primjer, dodavanje inhibitora CYP 1A2 može dovesti do značajnijih nuspojava u osobe do tada stabilizirane na klopazinu, u odnosu na olanzapin, koji ima veću terapijsku širinu od klopazina (De Leon i sur, 2005). Pušenje je snažan induktor ove skupine enzima. Stoga, na primjer, žena nepušač treba prosječnu dozu klopazina od 300 mg dnevno, dok muškarac pušač oko 600 mg dnevno. Žene pušači i muškarci nepušači nalazili bi se između ova dva raspona doza (De Leon i sur, 2005).

S druge strane, sulpirid, amisulprid i paliperidon vrlo se slabo metaboliziraju te se velikim dijelom izlučuju uglavnom nepromijenjeni (Sheehan, 2010).

Također, žene imaju slabiju aktivnost enzima CYP 1A2, vjerojatno jer se estrogeni metaboliziraju tim putem (De Leon i sur, 2005).

Skupina enzima 3A4 se nalazi u stanicama crijeva, kolokalizirana s glikoproteinom P, koji poput pumpe izbacuje supstrate koje dijeli sa CYP 3A4.

Očito je da treba izbjegavati primjenu karbamazepina s klopazinom, olanzapinom i kvetiapiinom.

Tablica 6. Obilježja najvažnijih skupina enzima CYP450.

Skupina CYP 450	Supstrati	Inhibitori	Induktori
1A2	Klozapin Olanzapin Propranolol Teofilin Kafein Klomipramin Estradio Duloksetin Mirtazapin	Fluvoksamin Cimetidin Ciprofloksacin, Norfloksacin Oralni kontraceptivi Estrogeni Sok od grejpa Kofein Teške respiratorne (a možda i druge) infekcije, zbog oslobađanja citokina	Dim cigarete Brokula, Kupus Omeprazol, Hrana s roštilja, Rifampicin, Karbamazepin
2C9	Fenitoin Fluvastatin Ibuprofen Diklofenak Tolbutamid Varfarin Valproična kiselina	Fluvoksamin Umjereni inhibitor je fluoksetin Flukonazol Valproat	Prednizon Rifampicin
2C19	Klozapin (manjim dijelom) Amitriptilin Diazepam Moklobemid Omeprazol Pantoprazol Klomipramin Citalopram	Fluvoksamin Fluoksetin	Karbamazepin Rifampicin
2D6	Risperidon Haloperidol Flufenazin Sertindol Aripiprazol Kodein Tramadol Duloksetin Mirtazapin Metadon â-blokatori (uključujući propranolol Neki antiaritmici (flekainid) Venlafaksin Maprotilin Olanzapin (manjim dijelom) Kvetiapin (manjim dijelom) Zuklopentiksol	Fluoksetin Paroksetin Bupropion Klorpromazin Slabi inhibitori su fluvoksamin i sertralin, levopromazin, amjodaron, kinidin	Nije inducibilan

3A4	Ziprasidon* Kvetiapin Aripiprazol Sertindol (manjim dijelom) Klozapin (manjim dijelom) Risperidon (manjim dijelom) Antagonisti kalcija Buprenorfin Statini Makrolidni antibiotici metadon Alprazolam Mirtazapin Karbamazepin Kinidin Ciklosporin Takrolimus Tamoksifen Inhibitori proteaze HIV-1 Testosteron	Fluvoksamin Klaritromicin Eritromicin Itrakonazol Nefazodon Sok od grejpa Ciprofloksacin Fluoksetin ↑ doze sertralina Diltiazem	Karbamazepin Glikokortikoidi Hiperforin Fenobarbital Rifampicin Fenitoin Izonijazid Topirammat (blaga indukcija)
-----	---	---	--

*Uloga CYP 3A4 u metabolizmu ziprasidona relativno je mala, budući oko 2/3 ovog antipsihotika metabolizira enzim citosola aldehid oksidaza
Prema: Sheehan i sur, 2010; Brouwers i sur, 2009; Zanger i sur, 2008; Hasselstrøm i Linnet, 2006; De Leon i sur, 2005

Antipsihotici koji se izlučuju uglavnom urinom zahtjevaju snižavanje doze ukoliko se primjenjuju kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (Sheehan i sur,

Tablica 7. Potreba redukcije doze antipsihotika pri oštećenju jetre ili bubrega.

Antipsihotik	Oštećenje jetre	Oštećenje bubrega
Aripiprazol	Ne	Ne
Klozapin	Da	Da
Kvetiapin	Da	Ne
Olanzapin	Ne	Ne
Paliperidon	Ne	Da
Risperidon	Da	Da
Ziprasidon	Da	Ne

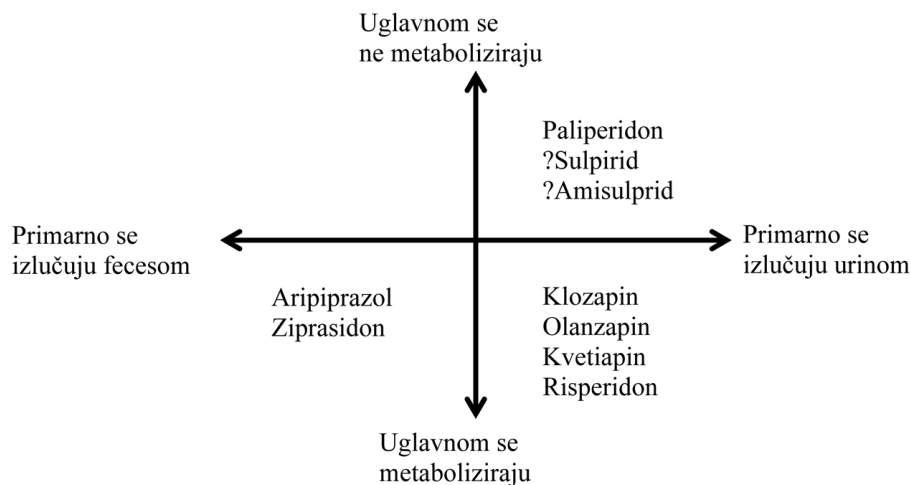
Prema: Sheehan i sur, 2010

2010). Dominantni način izlučivanja antipsihotika prikazuje slika 3.

U osoba s smanjenom funkcijom jetre i bubrega potrebna je redukcija doze klozapina, ali nije potrebna redukcija doze olanzapina. Objašnjenje za ovaj paradoks je vjerojatno očuvana glukuronidacija kod jetrene insuficijencij (Sheehan i sur, 2010).

Tablica 7 pokazuje potrebu sniženja doze pojedinih antipsihotika ovisno o postojanju smanjenja funkcije jetre ili bubrega.

S druge strane, pitanje je koliko su navedene interakcije na razini CYP 450 bitne u kliničkoj praksi. Činjenica je da je česta primjena pojedinih antipsihotika s njihovim inhibitorima ili induktorima u kliničkoj praksi. Takve interakcije mogu biti značajne u slučaju antipsihotika s malom terapijskom širinom. Stoga, bi, npr. prim-



Slika 3. Način izlučivanja antipsihotika
 Prema: Sheehan i sur, 2010

jena inhibitora CYP 1A2 imala veći rizik u osoba liječenih klozapinom, koji ima malu terapijsku širinu, mogla imati veći rizik teških nuspojava uslijed porasta koncentracije, nego u osoba liječenih olanzapinom, koji ima puno veću terapijsku širinu (De Leon i sur, 2005).

Za razliku od CYP 2D6, kod CYP 3A4, kao metabolizira > 50% lijekova na tržištu, manje je bitna genetska varijabilnost, a puno više okolinski faktori, poput uzimanja drugih lijekova te vrsta prehrane. Na taj način razlike u aktivnosti ovog enzima mogu biti čak do 5 puta!

Bitno je poznavati što sve utječe na izlučivanje antipsihotika, jer se mnogi slučajevi terapijske rezistencije (izostanka antipsihotičnog učinka ili pojave teških nuspojava) mogu objasniti upravo drukčijim metabolizmom antipsihotika u pojedinih bolesnika (Sheehan i sur, 2010). Stoga često prezaposleni psihijatri moraju u svom radu obratiti pozornost i na ove bitne čimbenike (Sheehan i sur, 2010).

KOMBINACIJE ANTIPSIHOTIKA

U idealnom slučaju, terapija shizofrenije je monoterapija antipsihotikom. Suk-

ladno, npr. algoritmu skupine Texas, takva je kombinacija indicirana nakon dovoljno duge terapije s najprije jednim antipsihotikom II generacije, te zatim drugim antipsihotikom, ili I ili II generacije, te potom monoterapije klozapinom. U tom se slučaju indicirana kombinirana terapija klozapina s jednim od antipsihotika I ili II generacije (Argo i sur, 2008). Medicina zasnovana na dokazima temelji se u stvari na randomiziranim kliničkim studijama (Correll, 2010), koje uključuju pažljivo odabrane bolesnike, uz primjenu lijeka u strogo kontroliranim uvjetima, te se njihovi rezultati ne mogu u potpunosti generalizirati na cjelokupnu populaciju koju vidimo svakodnevno. Međutim, u svakodnevnoj praksi često se primjenjuje kombinacija dva antipsihotika. Prema norveškoj studiji, 35.6% shizofrenih bolesnika dobivalo je kombinaciju antipsihotika (Kroken i sur, 2009), a prema španjolskoj čak 55.5% (Lerma-Carrillo i sur, 2008). U kliničkoj praksi najčešće su kombinacije klozapina ili olanzapina, koji su relativno slabiji blokatori D2 receptora, a imaju učinak na brojne druge receptorske sustave, s antipsihoticima koji su snažni ali i selektivni D2 blokatori (Goodwin i sur, 2009), poput sul-

pirida ili amisulprida (Zink i sur, 2010), ali i haloperidola i flufenazina. Jedna studija je mjerila okupiranost D2 receptora u strijatumu u osoba liječenih kombinacijom klopazina u dozi od 225 do 500 mg/dan, i haloperidola u dozi od 4 mg/dan (Kapur i sur, 2001). Nakon dodavanja haloperidola, okupiranost D2 receptora je porasla sa 55% na 79% (Kapur i sur, 2001). Začuduje nesrazmjer između malog broja studija kombinacije dva antipsihotika (uglavnom otvorenih, na malom broju bolesnika) i vrlo čestog propisivanja ovakvih kombinacija u kliničkoj praksi. Opisano je da u kliničkoj praksi, čak oko 60% bolesnika koji dobivaju klopazin dobiva istodobno još jedan antipsihotik (za pregled molim vidjeti Honer i sur, 2009).

Dakle, unatoč raširenoj kliničkoj praksi, istraživanja o kombinaciji antipsihotika je malo (Goodwin i sur, 2009). Pokušaj analize učinkovitosti kombinacije klopazina s drugim antipsihoticima završio je bez zaključka, jer su studije male i metodološki različite (Cipriani i sur, 2009).

Kombinirana terapija stabilizatora raspoloženja i antipsihotika nove generacije vrlo se često primjenjuje u kliničkoj praksi. Prednost je kraće vrijeme do postizanja poboljšanja, veći postotak poboljšanja, ali i mogućost primjene nižih doza nego svakog lijeka zasebno.

Ne preporučuju se kombinacije:

1) Karbamazepina s olanzapinom ili klopazinom (povećana vjerojatnost agranulocitoze), a dodatno karbamazepin nekoliko puta snizuje koncentracije ovih lije-

Tablica 8. Čimbenici o kojima ovisi uspjeh liječenja shizofrenije

Bolesnik	Liječenje	Antipsihotik	Okolina	Ostalo
Vrsta i težina simptoma	Učestalost dolaska liječniku	Učinkovitost	Nadzor	Financije
Promjene u mozgu nastale usljed primarnog procesa*				
Kognitivno oštećenje	Terapijski savez	Djelotvornost	Podrška	Prijevoz
Uzimanje sredstava ovisnosti	Dostupnost liječenja	Podnošljivost	Obitelj	
Psihijatrijski komorbiditet	Terapijski postupci	Način primjene	Prijatelji	
Somatski komorbiditet, uključujući pušenje			Dnevni raspored	
Trajanje bolesti			Stanovanje	
Uvid u potrebu uzimanja terapije				
Motivacija				
Ranija iskustva s liječenjem				
Raniji „compliance“				
Stav o određenoj terapiji				

Napravljeno prema: Correll, 2010; De Klerk i sur, 2010

kova te strara potrebu za puno višim dozama olanzapina, odnosno, klopazina

2) Risperidona i paroksetina- jer paroksetin može značajno povisiti koncentraciju risperidona

3) Risperidona i karbamazepina- jer karbamazepin putem indukcije CYP 3A4 snižuje za oko 50% koncentraciju i risperidona i njegovog glavnog metabolita 9-OH-risperidona

4) Antipsihotika međusobno, zbog prije svega farmakodinamskih interakcija. Zajedničkim antagonističkim učinkom na D2 receptore može doći do teških ekstrapiramidnih nuspojava. Iznimka su kombinacije antipsihotika koji se slabije vežu na D2 receptor-klopazina, kvetipina i olanzapina, s antipsihoticima koji se čvrsto vežu za D2 receptor i pri tome ne djeluju na druge receptore (D2 selektivni antipsihotici): haloperidolom, flufenazinom, sulpiridom i amisulpridom.

UČINKOVITOST ANTIPSIHOTIKA

Učinkovitost antipsihotika ne ovisi samo o njegovom mehanizmu djelovanja, odnosno, o farmakokinetičkim osobinama. Ne postoji antipsihotik koji je „čarobna pilula“ i koji će riješiti sve probleme bolesnika. Antipsihotici su neophodni u liječenju jer omogućuju kontrolu psihotičnih simptoma, čime „stvaraju podlogu“ za daljnje poboljšanje simptoma. Međutim, liječenje shizofrenije predstavlja mnogo više od primjene antipsihotika. Liječenje psihoze ovisi o mnogo čimbenika, koji su prikazani u tablici 8.

*Oboljeli od shizofrenije imaju povećanu ekspresiju P glikoproteina u temporalnom korteksu, amigdalima i bazalnim ganglijima, što znači da lijekovi slabije prolaze u mozak. Isto teoretski može biti jedan od razloga za potrebu za višim dozama antipsihotika u kroničnih shizofrenih bolesnika, odnosno, za terapijsku rezistenciju (De Klerk i sur, 2010).

ZAKLJUČAK

Idealan antipsihotik trebao bi smanjiti dopaminsku hiperaktivnost u mezolimbikom sustavu, odnosno, strijatumu, kompenzirati dopaminsku hipokativnost u frontanom korteksu, a biti bez utjecaja na razinu dopamina u regijama mozga odgovornim za nastanak EPS i hiperprolaktinemije, ne uzrokovati porast apetita niti tjelesne težine, niti pretjeranu sedaciju. Idealan antipsihotik ne postoji.

Rješenje je, uz dobro poznavanje osobina antipsihotika, individualni pristup bolesniku. Iako neprekidno raste naša količina znanja o farmakogenetici, slikovnim metodama prikaza, te odnosu koncentracije antipsihotika i kliničkog učinka, ove metode za sada nisu dio kliničke rutine. Međutim, poznavanje farmakodinamike i farmakokinetike svakog pojedinog antipsihotika koji imamo na raspolaganju, omogućuje nam odabir lijeka i doziranja prema osobinama bolesnika, vodećim simptomima psihotičnog poremećaja, kao i drugih obilježja koja utječu na liječenje.

Literatura

1. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL (2009) Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. 205(1):119-28
2. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laurelle M (2000). Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 97 (14): 8104-8109
3. Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB, Kapur S. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response - a double-blind PET study in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2007 Jun;32(6):1209-15
4. Alexopolus GS, Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnestock PA, Carpenter D, Ross R, Docherty JP (2009) A roadmap to key pharmacological principles in using antipsychotics

- in the treatment of older patients. *J Clin Psychiatry* 70 (1): 131-138
5. Arakawa R, Okumura M, Hiroshi I, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T (2010) Positron emission tomography measurement of dopamine D2 receptor occupancy in pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*
 6. Argo TR, Crismon ML, Miller AL, Moore TA, Bendele SD, Suehs B (2008) Texas medical algorithm project procedural manual. *Schizophrenia clinicians manual*: 1-62
 7. Assié MB, Dominguez H, Consul-Denjean N, Newman-Tancredi A. In vivo occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs and novel compounds in the mouse striatum and olfactory tubercles. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006; 373(6):441-50
 8. Attarbaschi T, Sacher J, Geiss-Granadia T, Klein N, Mossaheb N, Lanzenberger R, Asenbaum S, Dudczak R, Kasper S, Tauscher J (2007) Striatal D2 receptor occupancy in bipolar patients treated with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 17: 102-107
 9. Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, Schellens JH, Koks CH, Beijnen JH, Huitema AD (2009) Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig* 29(1):59-63
 10. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Totori K, Kikuchi T, et al (2002) Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*; 302:381-389
 11. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 14 (2): 87-96
 12. Catafau AM, Penengo MM, Nucci G, Bullich S, Corripio I, Parellada E, García-Ribera C, Gomeni R, Merlo-Pich E; Barcelona Clinical Imaging in Psychiatry Group. Pharmacokinetics and time-course of D(2) receptor occupancy induced by atypical antipsychotics in stabilized schizophrenic patients. *J Psychopharmacol.* 2008 Nov; 22(8):882-94
 13. Chang WH, Juang DJ, Lin SK, Huang JD, Lam YF, Jann MW, Chien CP (2004) Disposition of haloperidol and reduced haloperidol plasma levels after single dose haloperidole decanoate administration. *Human Psychopharmacol Clin Experim* 10 (1): 47-51
 14. Cipriani A, Boso M, Barbui C (2009) Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (3)
 15. Correll CU (2010) From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*, in press
 16. De Haan L, Lavalaye J, Van Bruggen M, Van Nimwegen L, Booij J, Van Amelsvoort T, Linszen D (2004) Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* 40: 290-296
 17. De Haan L, Lavalaye J, Booij J, Linszen D (2005) Confort, self-confidence, safety and dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics. *Am J Psychiatry* 162 (8): 1544-1545
 18. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, Leucht S, Peuskens J (2010) Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry*, in press
 19. De Klerk OL, Willemsen ATM, Bosker FJ, Bartels AL, Hendrikse NH, Den Boer JA, Dierckx RA (2010) Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: a study with ^{11}C verapamil as a probe for P-glycoprotein function. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 183: 151-156
 20. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL (2005) Med drug-drug interactions update. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 46: 262-273
 21. De Leon J, Sandson NB, K. L. Cozza KL (2008) A Preliminary Attempt to Personalize Risperidone Dosing Using Drug-Drug Interactions and Genetics: Part I. *Psychosomatics* 49(3): 258 - 270
 22. Desai M, Tanus-Santos JE, Li L, Gorski JC, Arefayene M, Liu Y, Desta Z, Flockhart DA (2003) Pharmacokinetics and QT interval pharmacodynamics of oral

- haloperidol in poor and extensive metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenomics* 3(2):105-13.
23. Dysken MW, Javaid JI, Chang SS, Schaffer C, Shahid A, Davis JM (1981) Fluphenazine pharmacokinetics and therapeutic response. *Psychopharmacology* 73 (3): 205-210
 24. Farde L, Wiesel FA, Nordström AL, Sedvall G (1989) D1- and D2-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology*; 99 Suppl:S28-31
 25. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(2):199-204
 26. Frankle WG, Laruelle M (2002) *Ann Nucl Med*;16(7):437-46
 27. Frankle WG, Gil R, Hackett E, Mawlawi O, Zea-Ponce Y, Zhu Z, Kochan LD, Cangiano C, Slifstein M, Gorman JM, Laruelle M, Abi-Dargham A. Occupancy of dopamine D2 receptors by the atypical antipsychotic drugs risperidone and olanzapine: theoretical implications. 2004 Oct;175(4):473-80.
 28. Gefvert O, Bergström M, Långström B, Lundberg T, Lindström L, Yates R (1998) Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 135 (2): 119-126
 29. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, Falkai P, Kapur S, Leucht S, Licht R, Naber D, O'Keane V, Papakostas G, Vieta E, Zohar J (2009) Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 19(7):520-532
 30. Harasko-van der Meer C, Brücke T, Wenger S, Fischer P, Deecke L, Podreka I (1993) Two cases of long term dopamine D2 receptor blockade after depot neuroleptics. *J Neural Transm Gen Sect* 94(3):217-21
 31. Hasselstrøm J, (2006) In vitro studies on quetiapine metabolism using the substrate depletion approach with focus on drug-drug interactions. 2006;21(3-4):187-211
 32. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S (2009). Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: Insights from PET and SPECT imaging. *Current Pharmaceutical Design* 15: in press
 33. Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T. Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-Šbeta-11C DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci*. 2009; 29(43):13730-4
 34. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR (1985) Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* 10 (4)-315-333
 35. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Sep;33(10):2303-12
 36. Jia F, Mobarakeh JI, Dai H, Kato M, Xu A, Okuda T, Sakurai E, Okamura N, Takahashi K, Yanai K. Blocking histamine H(1) improves learning and mnemonic dysfunction in mice with social isolation plus repeated methamphetamine injection. *J Pharmacol Sci*. 2008 Jun;107(2):167-74
 37. Kane JM i Sharif ZA (2008) Atypical antipsychotics: sedation versus efficacy. *J Clin Psychiatry* 69 (Suppl 1): 18-31
 38. Kane JM i Correll CU (2010) Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 71 (9): 1115-1123
 39. Kapur S, Zipursky R, Roy P, Jones C, Remington G, Reed K, Houle S. The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 May;131(2):148-52
 40. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (2000) Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study

- of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:514–520
41. Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine d(2) receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. 2001;158(2):311-4.
 42. Kasper S, Tauscher J, Küfferle B, Barnas C, Hesselmann B, Asenbaum S, Podreka I, Brücke T (1998) *Psychopharmacology* 136(4):367-73
 43. Kessler RM, Ansari MS, Riccardi P, Li R, Jayathilake K, Dawant B, Meltzer HY. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Sep; 31(9):1991-2001
 44. Kornhuber J, Schultz A, Wiltfang J, Meineke I, Gleiter CH, Zöchling R, Boissl KW, Leblhuber F, Rieder P (1999) Persistence of haloperidol in human brain tissue. *Am J Psychiatry* 156: 885-890
 45. Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA (2009) Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry* 9:24
 46. Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999) Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 288(2):774-781
 47. Laurelle M, Abu-Dargham A (1999) Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 13 (4): 358-374
 48. Lerma-Carrillo I, de Pablo Brühlmann S, del Pozo ML, Pascual-Pinazo F, Molina JD, Baca-García E (2008) Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia in a brief hospitalization unit. *Clin Neuropharmacol* 31(6):319-332
 49. Lindenmayer JP (2010) Long-acting antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatric disease and treatment* 6: 261-267
 50. Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, Barsoum P, Gendron A, Goldstein J, Kapur S (2008) *J Clin Psychiatry*;69(1):81-6
 51. Mamo D, Kapur S, Keshavan M, Laruelle M, Taylor CC, Kothare PA, Barsoum P, McDonnell D(2008A) *Neuropsychopharmacology*;33(2):298-304
 52. Martinot JL, Paillère-Martinot ML, Poirier MF, Dao-Castellana MH, Loc'h C, Mazière B(1996) *Psychopharmacology*; 124(1-2):154-8
 53. McIntyre RS, Soczynska JK, Mancini D, Woldeyohannes HO, Konarski JZ, Kennedy SH. Comparing features of bipolar disorder to major depressive disorder in a tertiary mood disorders clinic. *Ann Clin Psychiatry*. 2007 Oct-Dec;19(4):313-7
 54. Medori R, Mannaert E, Gründer G (2006) Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol* 16 (4): 233-240
 55. Mehta MA, Montgomery AJ, Kitamura Y, Grasby PM (2008) Dopamine D2 receptor occupancy levels of acute sulpiride challenges that produce working memory and learning impairments in healthy volunteers. ;196(1):157-65
 56. Miller R (2009) Mechanisms of action of antipsychotic drugs of different classes, refractoriness to therapeutic effects of classical neuroleptics, and individual variations in sensitivity to their actions: part II. *Current Neuropharmacol* 7: 315-330
 57. Miller R (2009 A) Mechanisms of Action of Antipsychotic Drugs of Different Classes, Refractoriness to Therapeutic Effects of Classical Neuroleptics, and Individual Variation in Sensitivity to their Actions: PART I. 7(4):302-14.
 58. Mørk A, , (2009) Effect of sertindole on extracellular dopamine, acetylcholine, and glutamate in the medial prefrontal cortex of conscious rats: a comparison with risperidone and exploration of mechanisms involved. *Psychopharmacology* 206(1):39-49
 59. Perez-Costas E, Guidetti P, Melendez-Ferro M, Kelley JJ, Roberts RC. *J Neural Transm*. 2008 May;115(5):745-53
 60. Product information Solian: date of most recent amendment: 23.02.2009., Solian PI MKT#60777v5.0: 1-13
 61. Prescribing information: Ziprasidon (Geodon), revised: November, 2009, LAB-0273-16.0
 62. Remington G, Mamo D, Labelle A, Reiss J, Shammi C, Mannaert E, Mann S, Kapur S. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):396-401

63. Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci.* 2007 Mar 14; 27(11):2979-86
64. Seeman P (2005) an update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 162: 1984-1985
65. Sellin AK, Shad M, Tamminga C (2008) Muscarinic agonists for the treatment of cognition of schizophrenia. *CNS Spectr* 13 (11): 985-996
66. Sheehan JJ, Sliwa JK, Amatniek JC, Grin-span A, Canuso CM (2010) Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Curr Drug Metab* 11: 516-525
67. Stahl S (2008) Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacological actions challenge classical notions of antihistamines. *Trends in psychopharmacology.* *CNS Spectr* 13: 1-12
68. Swenson TH (2003) Alpha-adrenoreceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Progress Psychopharmacol Biol Psychiatry* 27 (7): 1145-1158
69. Tauscher J, Küfferle B, Asenbaum S, Fischer P, Pezawas L, Barnas C, Tauscher-Wisniewski S, Brücke T, Kasper S (1999) In vivo 123I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*; 141(2):175-81
70. Tauscher J, Küfferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S (2002) Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with ^{123}I iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology*; 162(1):42-9
71. Tauscher J, Hussain T, Agid O, Verhoeff NP, Wilson AA, Houle S, Remington G, Zipsursky RB, Kapur S.(2004) Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*; 161(9):1620-5
72. Tauscher J, Jones C, Remington G, Zipsursky R, Kapur S (2007) Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol Psychiatry* 7: 317-321
73. Vernaleken I, Janouschek H, Raptis M, Hellmann S, Veselinovic T, Broöcheler A, Boy C, Cumming P, Hiemke C, Rösch F, Schäfer WM, Gründer G (2010) Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 951-960
74. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B (2010) Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane database system review* 20 (1)
75. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M (2008) Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 392: 1093-1198
76. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A (2010) Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opp Psychiatry* 23: In press
77. Wang Z, Kemp DE, Chan PK, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR, Gao K. Comparisons of the tolerability and sensitivity of quetiapine-XR in the acute treatment of schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder. 2010; 1-12.

Metabolički učinci antipsihotika druge generacije

Vesna Medved

Veliki interes u istraživanjima antipsihotika je istraživanje o povezanosti upotrebe antipsihotika druge generacije i njihovog utjecaja na metabolizam. U svezi s tim postavljaju se pitanja:

- uzrokuju li antipsihotici druge generacije povećanu incidenciju dijabetesa?
- Ako uzrokuju, postoji li razlika između pojedinih antipsihotika?
- Ako postoji povećani rizik za razvoj dijabetesa, je li on zbog utjecaja na tjelesnu težinu ili se ostvaruje preko drugih mehanizama?
- Uzrokuju li antipsihotici druge generacije dislipidemiju, je li ona povezana s porastom tjelesne težine i rizikuju li se po tome međusobno pojedini antipsihotici?

Prema podacima NIH za 2000. g. prevalencija povećane tjelesne težine i pretilosti je 64%. Podaci su slični i za Europu. Poznato je da povećana tjelesna težina i pretilost povećavaju morbiditet i mortalitet. Smatra se da se za pretilost osobe rizik smrtnosti povećava za 50 do 100 % u odnosu na one normalne tjelesne težine. Pretjerana tjelesna težina i pretilost povećavaju rizik od niza bolesti: koronarnih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, nekih malignih procesa. Osim toga oni izazivaju metaboličke poremećaje u smislu inzulinske rezistencije i dislipidemije, a one su rizični faktor za kardiovaskularne bolesti i dijabetes. Brojni nalazi pokazali su povezanost tjelesne težine i hipertenzije. Pretilost, pretjerana tjelesna težina i porast abdominalne masti, izvjesno je, izazivaju porast kolesterola, pad HDL-a, što ima aterogenetski učinak.

Znatan broj studija pokazao je da visceralni adipozitet ima za posljedicu dislipi-

demiju i intoleranciju glukoze, što vodi u kardiovaskularne incidente. U novije vrijeme istražuju se mogući patofiziološki mehanizmi opservirane pojava. Ističe se da je adipozno tkivo hormonski aktivno, te da između ostalog izlučuje slobodne masne kiseline, peptide i citokine koji utječu na inzulinsku oštećujuću funkciju pankreasnih beta stanica.

Povećanje nivoa lipida je dokazani rizični faktor za razvoj cerebrovaskularnih bolesti. Porast triglicerida i sniženje LDL su dva nezavisna rizična faktora za nastanak CVB. Inzulinska rezistencija smanjuje sposobnost adipocita da inhibira lipolizu. To ima za posljedicu povećanje nivoa slobodnih masnih kiselina porast triglicerida, porast LDL što u konačnici za 3 do 5 puta povećava rizik od koronarnih bolesti. Naime LDL reducira antioksidativne i endotelijalne protektivne faktore.

Decenijama je poznato da je visceralna pretilost rizični faktor za dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Stvoren je termin: sindrom X a koji obuhvaća: abdominalnu pretilost, inzulinsku rezistenciju, poremećaj tolerancije glukoze, dislipidemiju, hipertenziju, što čini protrombotično i proinflatarnu stanje koje vodi u CVB.

Oko 23% američke populacije po ovoj definiciji ima kriterije za metabolički sindrom (to je oko 47 milijuna osoba). Po učestalosti najčešća je centralna adipoznost, sniženje HDL, hipertenzija i inzulinska rezistencija. Metabolički sindrom povećava vjerojatnost za koronarnu bolest bez obzira na stupanj nivoa LDL, što drugim rječima znači da bez obzira na nivo odstupanja od normale triglicerida potrebna terapijska intervencija. Studije su

pokazale da je u osoba s metaboličkim sindromom 3 puta povećan rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Nivoi na koje se može utjecati su smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne aktivnosti, liječenje dislipidemije, hipertenzije i protrombotičnog stanja. Ima se utisak da većina psihijatra povezuje upotrebu antipsihotika druge generacije sa porastom tjelesne težine, ali je u značajno manjoj mjeri svjesna rizika od metaboličkog sindroma što nameće potrebu da se o tome više govori kako bi se razvoj sindroma spriječio.

Od početka 20. stoljeća javljaju se brojni napisi u literaturi koji opisuju povezanost duševnih bolesti (shizofrenije, depresije) s povećanim mortalitetom od drugih bolesti. Kao uzrok smrti u shizofrenih bolesnika na prvom mjestu je kardiovaskularna bolest, potom neoplastične bolesti, respiratorne bolesti i suicid. U shizofrenih bolesnika mortalitet zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, ali ne i neoplastičnih, je značajno veći nego u opće populacije. Slično se odnosi i na bolesnike s afektivnim poremećajima.

Ove rane opservacije nalaze poremećaj u regulaciji glukoze u psihotičnih bolesnika, nezavisno od uzimanja lijekova. Patofiziološki mehanizam ove pojave nije poznat, dovodi se u vezu s povećanjem kortizola (posljedica stresa u psihozi), što uzrokuje porast glukoze. Kalkulacije su pokazale da psihotična bolest nosi rizik za razvoj dijabetesa jednak riziku npr. starija životna dob ili ženski spol, a koji se smatraju umjerenim faktorima rizika za nastanak dijabetesa.

UTJECAJ ANTIPSIHOTIKA DRUGE GENERACIJE NA POJEDINE PARAMETRA METABOLIČKOG SINDROMA

Utjecaj na tjelesnu težinu

Porast tjelesne težine pod utjecajem antipsihotika poznat je fenomen. Javlja se u oko 50% bolesnika na antipsihotičnoj te-

rapiji. Na isti ovaj način izražena je hiperglikemija i dislipidemija, te se može zaključiti da su one posljedica utjecaja tih istih antipsihotika na taloženje masti. U tom smislu najveći je broj izvještaja za klorzapin i olanzapin u svazi porasta težine i pojava dijabetesa i dislipidemije. Međutim sporadično se opisuje pojava dijabetesa i bez porasta težine što bi ukazivalo i na mogućnost da antipsihotici imaju i djelovanje na inzulin mimo djelovanja na tjelesnu težinu. Utjecaj na tjelesnu težinu naročito je izražen u djece i adolescenata, više nego u odraslih, pa uzimajući u obzir dužinu liječenja treba biti oprezan. U metodološkom smislu najuvjerljivija je studija koja je kroz 8 tjedana pratila 50 psihotične djece i adolescenata te našla da je u prosjeku dobitak na težini za to kratko razdoblje bio na olanzapinu 7 kg, risperidonu 5 kg.

Gotovo je nepoznat patofiziološki mehanizam porasta težine pod utjecajem antipsihotika. Budući da je nađena valika povezanost između porasta broja kilograma i afiniteta H receptora, aktualno su u fokusu histaminski receptori. Tako je pokazano da što je veći afinitet za H receptore to je veći porast težine. Afinitet za 5HT_{2c} receptore ne kolerira sa tjelesnom težinom, premda su ranije studije našle povezanost između polimorfizma 5HT_{2c} receptorskog gena i porasta na težini. To bi značilo da genetska varijacija čini predizpoziciju za debljanje pod utjecajem određenog lijeka. Moguć je i utjecaj preko drugih receptora. Npr. sulpirid može izazvati značajan porast tjelesne težine. On je selektivni dopaminski antagonost bez utjecaja na H receptore.

Utjecaj na glukozu

Većina istraživanja navodi da glikemija pod utjecajem antipsihotika nastaje kao posljedica izazivanja rezistencije na inzulin, a ne direktnim utjecajem na inzulin. Animalne i in vitro studije pokazale su da olanzapin i risperidon inhibiraju ponovni unos glukoze interakcijom s glukoznim

transporterom. Moguće je da ulogu ima i promjenjena noradrenergička i adrenergička aktivnost pod utjecajem antipsihotika. Povećanje naime ovih amina smanjuje funkciju beta stanica pankreasa i povećava oslobađanje glukoze iz hepatocita.

Utjecaj na lipide

Pretilost izaziva porast triglicerida, LDL holesterola i smanjenje HDL kolesterola. Misli se da su antipsihotici, s jedne strane, preko djelovanja na tjelesnu težinu djeluju i na lipide, a s druge strane preko intolerancije glukoze koja izaziva inzulinsku rezistenciju, ključni faktor u nastanku dislipidemije. Pojava dislipidemije bez porasta tjelesne težine sugerira postojanje nepoznatih mehanizama.

Metabolički poremećaji nastaju i upotrebom antipsihotika prve generacije. Tako je opaženo da nakon uvođenja klorpromazina u terapiju prevalencija dijabetesa u shizofrenih bolesnika porasla sa 4% na 17%. Uz klorpromazin opisuju se i drugi metabolički poremećaji, kao porast težine i dislipidemija. Za visokopotentne antipsihotike prve generacije najčešće se spominje haloperidol i porast tjelesne težine, ali ne i promjene drugih parametara metaboličkog sindroma.

PROMJENE METABOLIČKIH PARAMETARA KOD ANTIPSIHOTIKA DRUGE GENERACIJE

Klozapin

Klozapin je prvi antipsihotik druge generacije. Ima učinak na pozitivne i negativne simptome bez rizika izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Jedinствен je zbog svoje učinkovitosti na refrakternu shizofreniju i prevenciju suicida. U Europi je u upotrebi od 1980., a u Americi od 1990. Zbog moguće agranulocitoze indikaciono područje su refrakterni i suicidalni bolesnici, pa je stoga manje u upotrebi od ostalih antipsihotika. No zbog dužine upo-

trebe raspolaže se nizom podataka o njegovom djelovanju na pojedine metaboličke parametre.

Terapija klozapinom izaziva značajan porast tjelesne težine. Značajan porast tjelesne težine definira se kao dobitak na težini veći od 7% u odnosu na bazični. To je pokazano kako u kratkoročnim tako i u dugoročnim studijama. Npr. nakon 8 tjedana uzimanja klozapina težina poraste za 4 kg. Dugotrajnije uzimanje od godine dana nađeno je da u prosjeku povećava težinu za 12 kg. Većina težine dobije se u prvih godinu dana, ali trend se zadržava i nakon 4 godine praćenja.

Vrijeme od uvođenja klozapina u terapiju do pojave dijabetesa je relativno kratko. Dijabetes se javio u prvom mjesecu u 27% bolesnika, a u prva 3 mjeseca u 53% bolesnika. U ovoj ranoj fazi nakon prestanka uzimanja klozapina glikemija se normalizira. Hiperglikemija se kreće u rasponu od blage intolerancije glukoze do dijabetičke kome.

Od studija se izdvaja petogodišnja naturalistička studija u kojoj je nivo glukoze određivan svakih 6 mjeseci. U 30% bolesnika nađen je dijabetes tipa 2. Porast Indeksa tjelesne mase u ovih bolesnika nije bio u svezi sa pojavom dijabetesa. Retrospektivne studije koje uključuju po nekoliko desetaka tisuća bolesnika daju drugačije rezultate. One ukazuju da je rizik za pojavu dijabetesa u bolesnika na klozapinu oko 5% dok je u onih na antipsihoticima prve generacije 2%. Pojava dijabetesa vezana je za mlađu dobnu skupinu. Tako je većina opisanih ketacidoza u bolesnika ispod 40 god starosti. U 75% bolesnika dijabetes se pojavio ispod 50 god., dok za životnu dob od 60 god. na više zasad nema podataka o pojavi dijabetesa.

Kratkoročne studije našle su značajni porast kolesterola, koji je bio u korelaciji s porastom tjelesne težine. Porast kolesterola u bolesnika na klozapinu isti je kao u bolesnika na olanzapinu, a minimalan je na risperidonu

Zaključno, studije koje su primjenjivale različite metodologije pokazuju da kratkotrajna i dugotrajna terapija klozapinom izaziva porast tjelesne težine, povećava rizik od pojave dijabetesa i povećanja triglicerida.

Olanzapin

Na tržištu je od 1996. god. i mnogo je literature posvećeno povezanosti olanzapina i metaboličkog sindroma odnosno pojedinih faktora metaboličkog sindroma. Kratkotrajna i dugotrajna terapija olanzapinom izaziva značajni porast tjelesne težine. Meta analiza 80 kratkotrajnih studija studija (u trajanju 6,10 i 12 tjedana) pokazala je prosječni dobitak od 4 kg. Meta analiza dugoročnih studija u trajanju 6 mjeseci odnosno 12 mjeseci pokazale su dobitak na težini od 6 do 12 kg. To je pojava koja se javlja u oko 60% bolesnika na olanzapin, 3% bolesnika na placebo i 12 % bolesnika na haloperidolu. Ovaj porast vezan je za grupu koja je dobivala veće doze od 15 do 20 mg, dok je skupina tretirana dozama koje su ispod terapijskih u istom periodu dobila na težini oko 4 kg. Najveći porast na težini dešava se početkom uzimanja, ali se iako usporeno odvija i nakon godine dana praćenja. Mnogobrojni su napisi o pojavi dijabetesa u bolesnika na olanzapinu. Najveća frakvancija je u dobi od 40 god. Vrijeme od početka liječenja do pojave dijabetesa varira u rasponu od 2 dana do 4 godine. Ipak u 70% javlja se u prvih 6 mjeseci liječenja olanzapinom. U oko 80% bolesnika nakon izostanka terapije olanzapinom normalizira se glikemija. Izraženost hiperglikemije opisuje se od blage intolerancije glukoze do kome sa smrtnim ishodom. Tijekom godine dana praćenja u 30% bolesnika javi se povećanje nivoa glukoze. U 20% od tih javi se dijabetes a da ne postoji porast tjelesne težine. Taj porast je veći kod olanzapina nego pri upotrebi risperidona ili haloperidola. Sumarno studije pokazuju statistički značajni porast dijabetesa u bolesnika na olanzapinu, karakte-

ristike su da se javlja rano u liječenju, da je vezan za mlađu životnu dob, te da je reverzibilan.

Pojavljaju se i izvještaji o hiperglikemiji i hipertrigliceridemiji. Jedna velika studija koja je obuhvatila više od 6% populacije Velike Britanije, od toga je bilo 20 000 bolesnika sa shizofrenijom, istraživala je pojavnost hiperlipidemije u odnosu na antipsihotike druge generacije. Nađeno je da bolesnici liječeni olanzapinom imaju 40% veću šansu razvoja hiperlipidemije u odnosu na liječene klasičnim antipsihoticima. Porast nivoa lipida javlja se nakon nekoliko mjeseci liječenja. Neki radovi nalaze da je u svezi sa porastom tjelesne težine, dok drugi to ne potvrđuju. Povišeni nivo triglicerida uz LDL kolesterol je nezavisni značajni faktor za razvoj koronarne bolesti ili dijabetesa.

Risperidon

Premda se risperidon ekstenzivno propisuje od 1993 relativno je malo izvještaja o povezanosti njegove upotrebe s pojavom dijabetesa. Mnogo je radova koji se bave tjelesnom težinom i njegovom primjenom. Kratkotrajna primjena risperidona npr. 10 tjedana izaziva prosječni dobitak od 2 kg. Retrospektivne analize pokazale su dobitak na težini od 4 kg nakon godine dana uzimanja. Neke studije nisu našle porast težine na risperidonu. Pri toj procijeni treba biti kritičan, jer se prebačaj s antipsihotika koji uzrokuje značajan porast na težini na risperidon može procijeniti kao gubitak na težini. Kao što je naglašeno prije, većina nuspojava pojavljuje se tijekom prvih dviju godine uzimanja. Hiperglikemija se pojavljuje već od prvih dana pa i nakon 4 godine uzimanja. U tri četvrtine bolesnika nuspojava se pojavljuje tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Ranije se javlja pogoršanje već postojećeg dijabetesa, nego pojava novonastalog dijabetesa. Kao i kod ostalih naprijed navedenih antipsihotika hiperglikemija se javlja u rasponu od povećanja glukoze do kome. U usporedbi

sa masom napisa o pojavi hiperglikemije u svezi sa klopazinom i olanzapinom manje je izvještaja u svezi s risperidonom. Predmet istraživanja bio je praćenje nivoa glikemije u bolesnika koji su na olanzapinu imali povišenu glukozu, pa su prebačeni na risperidon. Oni su imali značajan pad nivoa glukoze nakon prebačaja na risperidon. Zaključno, uzimanje risperidona nije visokorizično za pojavu dijabetesa, tj. rizik koji postoji jednak je riziku koji imaju osobe zbog postojanja pretilosti. Risperidon ne pokazuje utjecaj na razinu kolesterola i triglicerida. Prebačaj s antipsihotika koji je uzrokovao povećanje lipida najčešće dovodi do normalizacije njihove vrijednosti.

Kvetiapin

Na tržištu je od 1998 i jedan je od tri najpropisivanja antipsihotika druge generacije, ali za razliku od ostala dva najmanje je literature koja se odnosi na njegov potencijalni metabolički učinak. Kratkotrajno uzimanje kvetiapina ima umjereni učinak na porast težine npr. do 2 kg u studijama od 6 tjedana. Navodi se najčešće dobitak na težini od oko 5 kg kod dugotrajnog uzimanja npr. četiri godine. Porast težine nije u svezi s dozom. Vrijeme od početka uzimanja kvetiapina do pojave hiperglikemije kreće se u rasponu od 1 dana do 20 mjeseci kao što je prikazano na sl. U tri četvrtine bolesnika hiperglikemija se javlja u prvih šest mjeseci uzimanja kvetiapina. Međutim ranije se javlja u bolesnika koji od ranije imaju dijabetes i u kojih dolazi do pogoršanja kontrole dijabetesa. Retrospektivna analiza metaboličkih faktora u oko 40 000 shizofrenih bolesnika na antipsihoticima pokazala je da kvetiapin značajno povećava rizik od razvoja dijabetesa. Taj rizik mjerljiv je s rizikom kao kod klopazina ili olanzapina, nije nađen rizik za razvoj dijabetesa kod primjene risperidona. Kao i kod ostalih antipsihotika povećani rizik javlja se u dobi ispod 40 godina. Već kratkotrajno uzimanje kvetiapina

od 1 do 6 tjedana u statistički značajnog broja bolesnika izaziva porast triglicerida. Zaključno kvetiapin izaziva porast porast tjelesne težine kao risperidon, a rizik od dijabetesa i hiperlipidemije je kao u klopazina i olanzapina.

Ziprasidon

Ziprasidon je na tržištu od 2001. god., te je broj publikacija koje se odnose na njegove metaboličke učinke ograničen. U kratkoročnim studijama, koje su u prosjeku trajale 10 tjedana, nije bilo porasta tjelesne težine. Uzimanje ziprasidona 6mj odnosno godinu dana uzrokovalo je blagi pad na tjelesnoj težini do 2 kg. Terapija ziprasidonom nosi minimalni ili nikakav rizik od porasta tjelesne težine. U kontroliranim kliničkim studijama kako kratkoročnim tako i dugoročnim nije zabilježen porast glukoze. Nema izvještaja o pogoršanju preegzistirajućeg dijabetesa niti opisa dijabetičkih ketoacidoza. Šestomjesečne studije nisu zabilježile utjecaj na holesterol i LDL Studije u kojima je, zbog povećanja holesterola, postojeći antipsihotik zamijenjen ziprasidonom, izvještavaju o normalizaciji lipida. Promijena je opisana u 70% bolesnika s povišenim trigliceridima, a normalizacija se javila 6 tjedana nakon uzimanja ziprasidona.

Temeljem postojećih podataka nama indikacija da bi ziprasidon utjecao na težinu, glikemiju i trigliceride.

Nesumljivo, u odnosu na metaboličke faktore postoji razlika među pojedinim antipsihoticima druge generacije.

Zbog svijesnosti ovoga rizika American Diabetes Association i American Psychiatric Association sugeriraju preporuke za praćenje bolesnika na antipsihoticima druge generacije.

Prije uvođenja antipsihotika određuje se težina, opseg struka, tlak, glukoza i lipidogram. Hereditet u odnosu na pretilost, dijabetes, dislipidemiju, hipertenziju i kardiovaskularne bolesti. Preporučuje se prva tri mjeseca mjerenje težine svakih mjesec

dana a potom svaka tri mjeseca. Biokemijska analiza nakon tri mjeseca uzimanja antipsihotika a potom jednom godišnje. U bolesnika koji imaju značajni porast na težini (više od 5%), porast glukoze ili dislipidemiju prva intervencija je promjena na drugi antipsihotik druge generacije. Po potrebi provodi se internističko liječenje i promjene načina života i navika.

Zaključno antipsihotici druge generacije međusobno se razlikuju po utjecaju na tjelesnu težinu, nivo glukoze i lipida. Klozapin i olanzapin izazivaju značajni porast tjelesne težine, risperidon i kvetiapin umjereni, ziprasidon ne izaziva porast težine. Liječenje klopazinom i olanzapinom nosi povećen rizik od razvoja dijabetesa i dislipidemije. Risperidon i kvetiapin imaju mogući rizik za pojavu dijabetesa i dislipidemije, a ziprasidon nije u svezi s pojavom dijabetesa i dislipidemije.

Literatura

- Ananth J, Kolli S, Gunatilake S, Brown S. Atypical antipsychotic drugs, diabetes and ethnicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4(6): 1111-24.
- Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effect of atypical antipsychotics on metabolism (Abstract) *Neuropsychopharmacol Hung.* 2004; 6(2):86-9.
- Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia.* 2005; 48(2): 215-21.
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(1): 19-28.
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(18): 2219-29.
- Newcomer JW. Metabolic Risk During Antipsychotic Treatment *Clinical Therapeutics* 2004; 26
- Palik E, Birka's KD, Faludi G, Kara'di I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 68S1 (2005) S60-S64.
- Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T, Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia, *Psychoneuroendocrinology* 2005; 1: 106-110.
- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernberger P, et al. H1 histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs, *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519-526.
- Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical Antipsychotics and Metabolic Dysregulation Evaluating the Risk/Benefit Equation and Improving the Standard of Care *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004; 24, Suppl 7.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2000;177:212-217.
- Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res.* 2004; 66: 51-57.
- Fakhoury WK, Wright D, Wallace M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16: 153-162.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al, for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000; 321: 1371-1376.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 553-564.
- Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res.* 2001; 101: 277-288.

17. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 742–749.
18. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 975–981.
19. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry*. 2001; 46: 273–281.
20. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 1021–1026.
21. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002; 325: 243–247.
22. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 920–930.
23. Mallya A, Chawla P, Boyer SK, et al. Resolution of hyperglycemia on risperidone discontinuation: a case report. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 453–454.
24. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, et al. Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1123–1130.
25. Fleischhacker WW, Meise U, Gunther V, et al. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand*. 1994; 89(suppl 382): 11–15.
26. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction*. *Nutrition & Metabolism* 2005, 2:31 doi:10.1186/1743-7075-2-31
27. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005, 365(9468): 1415-1428.
28. Hanley AJ, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Zinman B, Haffner SM. Identification of subjects with insulin resistance and beta-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003, 52(11): 2740-2747.

Kako odabrati najdjelotvorniju antipsihotičnu terapiju u liječenju shizofrenije?

Miro Jakovljević

Shizofrenija je jedna od najvažnijih psihijatrijskih bolesti kako zbog svoje učestalosti tako i zbog svoje tajanstvene i pogubne prirode. Po nekima ona predstavlja gordijev čvor suvremene psihijatrije, za druge je samo psihijatrijski mit, a ne i duševna bolest, za treće nozološka fikcija, za četvrte evolucijski paradoks... Nijedna bolest ne razara tako radikalno osobnost, čovjekovo Ja i ne narušava temelje njegova bića i odnosa s bližnjima i sa stvarnošću kao što to čini shizofrenija. Oboljeli od shizofrenije ponekad ne znaju jesu li i sami stvarni jer im se čini kao da ih nema.

O ovom misterioznom, teškom, okrutnom i tragičnom duševnom poremećaju ima mnogo zabluda, mitova, netočnih informacija, pa čak i štetnih vjerovanja, pogubnih stavova i predrasuda. Pogrešno je shizofreniji pridavati samo izrazito negativne značajke i obilježja, kao što to najčešće čine psihijatrija, bolesnikova obitelj i društvo. Bolesnike sa shizofrenijom najčešće se doživljava i opisuje kao ljude promašene u osobnom životu budući da nisu normalni, prilagođeni, uravnoteženi i uspješni, unutar obitelji često su "žrtveni jarci", a za zajednicu i društvo promašeni pripadnici ljudske vrste. Ovakve predodžbe i shvaćanja pridonose društvenoj isključenosti i izoliranosti oboljelih od shizofrenije kao izrazito drugačijih bića, čudaka i čudovišta. Međutim, shizofrenija nas podsjeća da nešto nije u redu i sa svijetom u kojemu živimo, da se iza fasade krije neka druga realnost. Shizofrenija, kao i drugi duševni poremećaji za svakoga od nas predstavlja iskušenje i opasnost, pokreće i različita antropološka, filozofska, sociološka, pa i po-

litička pitanja. Pravo značenje shizofrenije možemo otkriti ili prepoznati samo ako fenomen shizofrenije sagledavamo u sklopu filozofije čovjeka u svijetu, i njegovoj biološkoj, psihološkoj, društvenoj i duhovnoj dimenziji postojanja. Suvremena je psihijatrija došla do značajnih spoznaja o prirodi shizofrenih poremećaja, kako o uzrocima i genezi, tako i o kliničkim očitovanjima, prognozi i ishodu bolesti, a što je najvažnije značajno su unapređene mogućnosti liječenja shizofrenije.

Djelotvorna psihofarmakoterapija povezana s dostupnošću značajnog broja učinkovitih i relativno sigurnih psihofarmaka, može omogućiti znatnom broju bolesnika zaustavljanje shizofrenog procesa u sve ranijoj fazi bolesti, uključujući i prodromalnu fazu. Međutim, u stvarnom životu i svakodnevnoj kliničkoj praksi još je veliki raskorak između velikih terapijskih mogućnosti i stvarnih rezultata liječenja. Stoga je dostupnost točnih informacija i novih spoznaja o shizofreniji uz poznavanje načela kreativne psihofarmakoterapije od velike važnosti za uspješno liječenje ove okrutne i tragične bolesti. Shizofrenija predstavlja veliki izazov za svakog psihijatra, ali i za svakog obiteljskog liječnika, a mogućnosti uspješnog liječenja i potpunog oporavka su sve veće.

DEFINICIJA KREATIVNE PSIHOFARMAKOTERAPIJE

Tijekom i nakon desetljeća mozga (1990-1999) došlo je do velike ekspanzije psihofarmakoterapije uz pojavu mnogo različitih, nerijetko i kontroverznih konce-

pata, psihofarmakoterapijskih paradigmi i terapijskih algoritama. Registracija velikog broja novih psihofarmaka s antipsihotičnim učincima znatno je pridonijela pojavi psihofarmakoterapijske renesanse i prevladavanju terapijskog nihilizma u liječenju shizofrenije. Za suvremenu psihofarmakoterapiju tvrdi se da je znanstvena, racionalna, utemeljena na činjenicama (evidence-based), često tehnologizirana i polipragmatična. Na žalost, u svakodnevnoj praksi ona je nerijetko pseudoznanstvena, neracionalna, dogmatska, toksična i neuspješna. Po mišljenju mnogih postoji još jako puno prostora za unapređenje psihofarmakoterapije uz danas raspoložive lijekove (Niculescu & Hulvershorn 2010). Koncept kreativne psihofarmakoterapije može bitno unaprijediti svakodnevnu kliničku praksu i omogućiti znatno bolje rezultate liječenja shizofrenije.

Dr. Jonathan Cole je 1992. godine skovao termin kreativna psihofarmakologija a s ciljem opravdanja racionalne polipragmatizacije, odnosno istovremene primjene više različitih psihofarmaka kod psihijatrijskih bolesnika s teškim oblicima bolesti (Bernstein 1995). Naime, u to vrijeme u liječenju različitih internističkih bolesti, kao što je arterijska hipertenzija, istovremena primjena različitih antihipertenziva bila je uobičajena, za razliku od psihijatrije u kojoj se slična klinička praksa osuđivala kao loša. Prema Bernsteinu (1995) koncept kreativne psihofarmakologije uključuje 1. racionalne i sigurne kombinacije psihofarmaka da se postigne zadovoljavajući terapijski rezultat kada zakažu jednostavniji psihofarmakoterapijski pristupi; 2. primjenu novih lijekova ili lijekova registriranih za nepsihijatrijske bolesti u liječenju poremećaja raspoloženja i behavioralnih poremećaja; i 3. pri izboru psihofarmaka više treba misliti na njihove specifične učinke na pojedine neurotransmitske sustave i ponašanje, nego što treba misliti u terminima psihijatrijskih dijagnoza. Tako primjerice dopamin ima važnu

ulogu u regulaciji prema cilju usmjerenog ponašanja, zatim u nastanku inercije i behavioralne retardacije. Noradrenergički deficit može biti u podlozi anhedonije, a farmakoterapijska normalizacija ovoga sustava može omogućiti ponovno uživanje u životu. Serotonin ima važnu ulogu u regulaciji raspoloženja, anksioznosti i agresivnosti, pa se manipuliranjem ovim sustavom mogu otkoniti simptomi depresije, anksioznosti i agresivnosti. Ovaj je koncept sličan konceptu funkcionalne psihofarmakologije (van Praag 1993).

Kreativna psihofarmakoterapija predstavlja umijeća i praksu učeće organizacije (vidjeti Senge 2006) u sklopu transdisciplinarnе holističke integrativne i personalizirane psihijatrije (Jakovljević 2010, 2009, 2008). Temelji se na kreativnom mišljenju i sistemskom procesiranju informacija, integraciji racionalnog i intuitivnog, te na kreiranju optimalnog terapijskog konteksta i kreativne suradnje s bolesnikom i njegovom obitelji. *Razum i intuicija* mogu skladno funkcionirati ako se upotrebljava sistemsko mišljenje koje ih integrira (Senge 2006). Svaki pacijent se sastoji od brojnih i različitih složenih sustava na različitim razinama, a pripada različitim, više ili manje složenim sustavima kao što su obitelj, društvo, nacija, kultura, religija, pa i univerzum. Terapijske intervencije u jednom sustavu ili na jednoj razini, uvijek se odražavaju i na druge sustave i razine. *Kreativno mišljenje* uključuje originalne ideje i procese koji omogućuju prepoznavanje novih mogućnosti za rješenje određenog terapijskog problema na jedinstven, djelotvorniji (efektivniji) i brži način. Stoga se kreativno mišljenje obično očituje kao tzv. lateralno razmišljanje mimo uobičajenih shema i obrazaca i divergentno razmišljanje u više različitih smjerova i sagledavanju više različitih mogućnosti za rješavanje nekog terapijskog problema. U kreativnom se mišljenju koriste otprije postojeći objekti, informacije i ideje, ali se uočavaju i oblikuju i novi odnosi između

pojedinih sastavnice, primjerice kreira se novi kontekst u kojem liječnik propisuje, a bolesnik dobije efektivnije, terapijski sinergistične i sigurnije kombinacije psihofarmaka. Kreativno mišljenje podrazumijeva mnogo znanja o etiopatogenezi shizofrenije, oblicima njezina ispoljavanja, mehanizmima djelovanja lijekova, sličnostima i razlikama među njima, te njihovim mogućim interakcijama pri čemu dobro poznavanje činjenica omogućuje sagledavanje i rješavanje terapijskog problema na novi, originalan i uspješniji način. U kreativnom mišljenju se prije nepovezani elementi povezuju na sasvim novi i ranije neobičajeni način, a kreativnost se mjeri isključivo postizanjem boljih rezultata liječenja. Stoga, ono uvijek uključuje i pitanje, što se još može učiniti da se bolesnik osjeća bolje i bude funkcionalniji.

Kreiranje optimalnog terapijskog konteksta temelji se na na modelu „s bolesnikom i njegovom obitelji podijeljenog odlučivanja” (shared decision model), mentalnom modelu bolesnika, poboljšanju njegovih sposobnosti upravljanja ponašanjem i životom (personal mastery) i zajedničkom učenju s bolesnikom i njegovom obitelji. Učenje u ovom kontekstu ne znači dobivanje više informacija, nego povećavanje sposobnosti dobivanja željenih rezultata (vidjeti Senge 2006) u liječenju. Mentalni modeli predstavljaju duboko ukorijenjena vjerovanja, predodžbe i generalizacije koje određuju kako neka osoba razumije sebe i svijet i kako poduzima određene akcije (vidjeti Senge 2006). Osobna umijeća (personal mastery) nisu samo vještine i umijeća, nego življenje života više na kreativan i proaktivan, a manje samo na reaktivan način (Senge 2006). Prepoznavanje destruktivnog mentalnog modela (paranoični +; depresivni -+; i nihilistički —) omogućuje njegovu preobrazbu u kreativni mentalni (+ +) *mode* zdravlja. Kreativna komunikacija s bolesnikom i njegovom obitelji uključuje zajedničko postavljanje terapijskih ciljeva i definiranje slike žel-

jne budućnosti, odnosno slike života kako će bolesnik živjeti i ostvariti svoju životnu misiju. Zajednička vizija je prvi korak što omogućuje ljudima koji su nepovjerljivi jedni prema drugima da mogu početi raditi zajedno (Senge 2006).

OPĆA NAČELA KREATIVNE PSIHOFARMAKOTERAPIJE SHIZOFRENIJE

Uspješno liječenje shizofrenije jedan je od najvećih izazova u suvremenoj psihijatriji. Prije otkrića antipsihotika prevladavao je terapijski nihilizam. Kada su Delay i Deniker 1952. godine izvijestili o povoljnom učinku klorpromazina u liječenju shizofrenije nastupila je psihofarmakološka revolucija. Primjena antipsihotika omogućila je humanizaciju psihijatrijskih ustanova, promjenu stavova prema shizofrenim bolesnicima, uvođenje tzv. sustava otvorenih vrata, reintegraciju u zajednicu velikog broja duševnih bolesnika, prestrukturiranje sustava psihijatrijske skrbi i zaštite, itd. Danas nam na raspolaganju stoji veliki broj raznovrsnih antipsihotika koji uz psihoterapijske i socioterapijske metode liječenja daju nadu i omogućuju šansu velikom broju shizofrenih bolesnika da se teška bolest posve potisne ili drži pod zadovoljavajućom kontrolom. Međutim, veliki broj bolesnika ne iskoristi svoju šansu zbog različitih razloga, a ni mnogi liječnici psihijatri ne primjenjuju suvremena psihijatrijska dostignuća u liječenju ove opake i teške bolesti.

Liječenje shizofrenije mora biti sveobuhvatno i multidimenzionalno

Klinička kompleksnost duševnih poremećaja zahtijeva procjenu, razumijevanje i formulaciju kroz četiri temeljne perspektive ako se želi dobiti pouzdan dijagnostički model kao i djelotvorna i cjelovita terapija. Četiri su temeljne perspektive: 1. perspektiva bolesti, 2. dimenzionalna perspektiva

personalne vulnerabilnosti i otpornosti; 3. behavioralna perspektiva i 4. narativna perspektiva. Navedene perspektive ne isključuju jedna drugu, već se međusobno nadopunjuju u kreiranju holističkog dijagnostičkog i terapijskog modela. U različitim fazama liječenja obično je primarna jedna perspektiva, ostale su sekundarne, ali su također važne. Tako primjerice u akutnoj fazi liječenja nekog anksioznog ili depresivnog poremećaja, shizofrenije ili bipolarnog poremećaja primarna je perspektiva bolesti, treba odrediti primjerenu psihofarmakoterapiju s ciljem postizanja što brže i potpunije remisije. U fazama psihofarmakoterapije održavanja i prevencije nove epizode bolesti primarna je behavioralna perspektiva (promjena ponašanja), dimenzionalna (promjena mentalnog modela) ili perspektiva životne priče (kreiranje novog životnog scenarija), pri čemu je psihofarmakoterapija iznimno važna, ali ne i dostatna. Cjelovito liječenje uključuje sve četiri perspektive u razumijevanju, definiranju i liječenju bilo kojeg kliničkog problema ili bolesti, pa tako i shizofrenije.

Shizofrenija predstavlja teški duševni poremećaj koji je praćen cijelim nizom različitih problema (vidjeti tablicu) o čijem rješavanju ovisi uspješnost liječenja. Stoga liječenje mora biti multidimenzionalno i uključivati farmakoterapijski, psihoterapijski, socioterapijski i duhovni pristup. Nužno je osim prikladnih lijekova osigurati i zaštitu bolesnika, pomoći mu u strukturiranju vremena, poticati njegovu kreativnost i različite aktivnosti, omogućiti mu razvijanje komunikacijskih vještina, raditi na poboljšanju obiteljskih odnosa, itd.

Tablica 1. Pregled problema u shizofrenih bolesnika

Zdravstveni problemi

- akutna psihotičnost
- dugotrajne kognitivne, emocionalne i bihevioralne disfunkcije i oštećenja
- suicidalnost
- agresivnost

- tjelesne bolesti
- neprimjerena prehrana
- neprimjerena osobna higijena
- promjena bioritma

Interpersonalni problemi

- poremećena komunikacija
- osamljenost i izolacija
- ovisnost o drugima
- podređenost tzv. zdravima

Obiteljski i socijalni problemi

- neznanje, nerazumijevanje i neprihvatanje bolesti
- nedostatak socijalne podrške
- kritičarstvo i netrpeljivost okoline
- stigma
- nezaposlenost
- osiromašenje društvenog, religioznog i kulturno-zabavnog života
- siromaštvo
- otežano vođenje kućanstva i ekonomski problemi

Kreativna farmakoterapija samo je temelj holističkog i integrativnog liječenja shizofrenije

Farmakoterapija predstavlja nužni preduvjet za cjelovito i uspješno liječenje shizofrenije. Ona omogućuje ne samo potiskivanje simptoma shizofrenije, nego i postizanje kritičkog uvida bolesnika u bolest i njegovu aktivnu ulogu u zaustavljanju bolesnog procesa i otklanjanju njegovih posljedica. Međutim, valja naglasiti kako sama farmakoterapija nije dostatna za pobjedu nad shizofrenijom, te je nužna i primjena različitih psihoterapijskih i socioterapijskih tehnika i metoda, psihoedukacija bolesnika i njegove obitelji, obiteljska psihoterapija, individualna ili grupna bihevioralna terapija, socioterapijski klub, aktivnosti u udruzi bolesnika, itd.

Kreativna farmakoterapija shizofrenije temelji se na personaliziranom pristupu

Za ispravno razumijevanje personaliziranosti psihofarmakoterapije važno je poznavati razliku između bolesti kao biološke i medicinske činjenice (disease), bo-

lesti kao subjektivnog doživljaja i psihološke činjenice (illness) i onog što zajednica ili društvo prepoznaju kao bolest (sickness). Glede shizofrenije konceptualna područja koja pokrivaju navedeni pojmovi u mnogim se zajednicama, uključujući i psihijatrijske, ne poklapaju. Mentalni model bolesnika koji uključuje i doživljaj bolesti određuje ponašanje bolesnika sa shizofrenijom kao i njegovu/njezinu odluku da traži pomoć, prihvaća ili neprihvaća propisane lijekove i slijedi upute o stilu života i modelima ponašanja. U praksi ove tri dimenzije vrlo često dovode do nesklada u stavovima prema liječenju između liječnika, bolesnika i njegove obitelji. Liječnici prvenstveno teže otklanjanja ili ublažavanju simptoma, vrlo često i uz cijenu neugodnih nuspojava, te ignoriranja stave bolesnika prema bolesti i liječenju, bolesnici sa shizofrenijom često svoje stanje ne doživljavaju kao bolest, a ako i doživljavaju nerijetko izbjegavaju nuspojave lijekova tako što ne uzimaju propisanu terapiju, dok obitelj želi da se bolesnik ponaša u skladu s njihovim željama i pravilima. U modernoj medicini i psihofarmakoterapiji bolesnik je nerijetko samo objekt liječenja pri čemu se zanemaruje činjenica da je svaki bolesnik osoba i važan subjekt u liječenju. Zbog osjećaja da ih se ne poštuje kao osobe, bolesnici vrlo često odbijaju svoje od drugih definirane uloge bolesnika i ponudenu im psihofarmakoterapiju. Personalizirani pristup u psihofarmakoterapiji temelji se na poštovanju osobnosti bolesnika, maksimalnom poštovanju njegovih/njezinih subjektivnih osjećaja i osobnih stavova prema bolesti i liječenju.

Kreativna psihofarmakoterapija shizofrenije temelji se individualiziranom pristupu

Cijeli niz raznovrsnih čimbenika može utjecati na individualno različit terapijski odgovor i ishod liječenja o čemu treba voditi računa pri izboru optimalne psihofarmakoterapije za svakog pojedinog bolesni-

ka. Pri izboru psihofarmaka treba voditi računa o 1. specifičnostima kliničke slike i tijeka bolesti; 2. prethodnom iskustvu bolesnika s lijekovima; 3. značajnim komorbidnim stanjima, 4. mogućim nuspojavama lijekova; 5. mogućim farmakokinetičkim varijacijama kod bolesnika; 6. mogućim interakcijama s drugim lijekovima, hranom i alkoholom; 7. iskustvu bliskih srodnika bolesnika s lijekovima; 8. individualnoj bolesnikovoj preferenciji; 9. dostupnosti lijeka bolesniku.

Kreativna psihofarmakoterapija shizofrenije je primarno procesno i funkcionalno, a ne nozološki usmjerena

Nozološki pristup jedan je od stupova medicinskog modela u psihijatriji (vidjeti van Praag 1993). Psihoframaci su registrirani prema indikacijama koje su određene prema nozološkim entitetima, a ne prema funkcionalno definiranim sindromima. Isto tako, ne postoji ni jedan psihofarmak koji je isključivo namijenjen samo za liječenje shizofrenije, a uz antipsihotike nerijetko je potrebno dodavati antidepressive, stabilizatore raspoloženja, anksiolitike, hipnotike, itd. Stoga je razumljiva potreba za funkcionalnom orijentacijom umjesto nozološkog pristupa u psihofarmakologiji (van Praag 1993). Van Praagov koncept funkcionalne psihofarmakologije koja je usmjerena na korekciju poremećenih mentalnih i psihofizioloških funkcija i procesa, primjerice poremećaja u percepciji, kogniciji, regulaciji raspoloženja i kontroli impulsa i poriva, itd., a uključuje racionalne kombinacije psihoaktivnih lijekova važna je sastavnica kreativnog pristupa u psihofarmakoterapiji. Simptomi shizofrenije mogu odražavati poremećaje u raznovrsnim psihofiziološkim sustavima kao što su sustav nagrade i kazne, sustav monitoriranja i kontrole mentalnih funkcija i poriva, sustav emocionalne kontrole i motivacije, sustav regulacije raspoloženja, su-

stav budnosti i spavanja, sustav attachmenta, itd.

Kreativna farmakoterapija shizofrenije je multifunkcionalno usmjerena

Multifunkcionalni i multidimenzionalni pristup važna su odrednica kreativne psihofarmakoterapije. Brojne su psihofiziološke funkcije narušene u bolesnika sa shizofrenijom, stoga i ciljevi psihofarmakoterapije moraju biti višestruki da bi se postigao optimalni terapijski učinak. Uz otklanjanje specifičnih simptoma shizofrenije iznimno je važna i dobra regulacija raspoloženja, ciklusa spavanja i budnosti, apetita, prehrane i tjelesne težine, društvenog života, itd. Multifunkcionalnost se uz racionalne kombinacije antipsihotika, pospješuje i dodavanjem primjerenih antidepresiva, stabilizatora raspoloženja, anksiolitika, hipnotika, nootropika, hormona (oksidocin). Primjena antipsihotika predstavlja temeljnu psihofarmakoterapiju, koja je dugotrajna i usmjerena je na otklanjanje i prevenciju specifičnih simptoma shizofrenije, dok dodavanje drugih lijekova s psihoaktivnim djelovanjem predstavlja dodatnu ili pomoću farmakoterapiju, čiji cilj je otklanjanje nespecifičnih psihopatoloških simptoma i poboljšanje osjećaja dobrobiti i kvalitete života.

Kreativna psihofarmakoterapija shizofrenije određena je bitno kontekstom primjene

Shizofrenija je objektivni biomedicinski process (disease) koji ima različito značenje za pojedine bolesnike (illness). Stoga psihofarmakoterapija nije samo bioke-mijski i neurofiziološki fenomen, već i specifičan oblik komunikacije kroz simbole koji je određen kontekstom liječenja. Terapijski učinak psihofarmaka ne ovisi samo o njegovom farmakološkom profile nego i o kontekstu u kojemu psihijatar propisuje, a bolesnik uzima lijek. Kontekst uključuje značenje lijeka za bolesnika i

njegovu obitelj, njihova očekivanja i kvalitetu odnosa, prije svega liječnik-bolesnika, ali i obiteljskih odnosa. Stoga je kreiranje optimalnog konteksta liječenja sa zajedničkom vizijom ciljeva i budućnosti bolesnika važna sastavnica kreativne psihofarmakoterapije.

Tablica 2. Neke preporuke za rad sa shizofrenim bolesnicima

1. Opći ciljevi
 - Uspostaviti povjerenje, savjetovati i educirati bolesnika
 - Pomoći bolesniku u testiranju realiteta
 - Poticati samopoštovanje bolesnika
 - Davati praktične upute za razumno ponašanje
 - Poticati bolesnika da prihvati dugotrajnu farmakoterapiju
2. Specifični savjeti
 - Slušati pažljivo što bolesnik govori i prepoznati njegove emocije i doživljavanja
 - Bizarne ideje ili disociran govor bolesnika ne smiju odvući pažnju liječnika tako da ne razmotri doživljavanja bolesnika
 - Izbjegavati pretjeranu formalnost ili pretjeranu familijarnost
 - Pitanja postavljati pažljivo da ne slične na unakrsno ispitivanje, izbjegavati kritiziranje i prepirku
 - Ne pretvarati se da se slažete s bizarnim i sumanutim idejama ili vjerovanjima, ali kazati da poštujete njegove mišljenje i da su njegova doživljavanja za njega realnost
 - Izbjegavati smijanje onomu što bolesnik govori ili čini ako i on istinski ne pokušava biti zabavan ili himorističan
 - Na bijes i neprijateljstvo odgovoriti smireno i uvjeriti bolesnika da mu želite pomoći
 - Biti iskren, srdačan i realističan, a ako je bolesnik tangencijalan u razgovoru, nejasan ili govori o nevažnim stvarima, razgovor usmjeriti na aktualnosti za bolesnika
 - Ne govoriti previše
 - Ne produžavati kontakt s bolesnikom ako on to više ne želi ili mu predstavlja poteškoću

Kreativna psihofarmakoterapija uključuje lijekove optimalno prilagođene svakoj fazi liječenja

U liječenju shizofrenije obično razlikujemo tri faze liječenja: 1. fazu liječenja akutne epizode bolesti s ciljem što bržeg smirivanja i otklanjanja simptoma, 2. fazu stabilizacije s ciljem odražavanja postignutih rezultata i daljnjeg poboljšanja stanja zdravlja bolesnika, i 3. fazu održavanje remisije i prevencije relapsa bolesti, odnosno prevencije pojave nove epizode bolesti. U svakoj fazi liječenja potrebno je odabrati prikladne psihoaktivne lijekove koji omogućuju kontrolu i eliminaciju što većeg broja simptoma, odnosno terapijskih problema. Lijekovi koji su doveli do uspješnog smirivanja akutne faze bolesti, ne moraju uvijek biti i optimalan izbor u terapiji održavanja.

Racionalan izbor antipsihotika

Najčešće je još empirijski premda se danas zna mnogo više o prirodi shizofrenije i mehanizmima djelovanja antipsihotika. Izbor liječenja ovisi o cijelom nizu različitih čimbenika, o kliničkoj slici i izraženosti simptoma, dostupnosti antipsihotika, profilu nuspojava, mogućim interakcijama s drugim lijekovima, prisutnosti drugih tjelesnih i neuroloških bolesti, itd. U akutnoj fazi treba birati antipsihotik ili njihove kombinacije da pokriva/ju što veći broj simptoma, a da budu i što bolje podnošljivosti. Dok se u akutnoj fazi najčešće ne mogu izbjeći kombinacije antipsihotika, u terapiji održavanja treba uvijek težiti monoterapiji, prije svega novijim antipsihoticima dobre podnošljivosti koji se uzimaju u jednoj dnevnoj dozi (npr. paliperidon ili olanzapin).

Antipsihotici u dovoljnoj dozi i dovoljno dugo vremena

Svrha liječenja nije samo suzbijanje ili otklanjanje simptoma shizofrenije, nego i zaustavljanje shizofrenog procesa, otklanjanje uzroka koji mogu dovesti do relapsa

bolesti, te prevencija suicidalnog i autodestruktivnog ponašanja, što kvalitetnija reintegracija bolesnika u zajednicu, omogućavanje njegova daljnjeg psihosocijalnog razvoja i što bolje kvalitete življenja. Stoga koliko je važan optimalan izbor antipsihotika, toliko je važno da ih bolesnici uzimaju u dovoljnoj dozi i dovoljno dugo vremena. Hipodoziranje antipsihotika uzrokuje nedovoljan terapijski odgovor i izostanak potpune remisije, dok prijevremani prestanak uzimanja antipsihotika i preveliko smanjenje doze najčešći su uzroci relapsa simptoma i recidiva bolesti.

Kreativna psihofarmakoterapija povećava korist, a smanjuje rizik pri liječenju

Kreativni pristup u psihofarmakoterapiji uvijek je usmjeren na povećanje dobrobiti bolesnika i smanjenje rizika od nepoželjnih nuspojava lijekova i komplikacija liječenja. Unatoč velikom broju novih antipsihotika, monoterapija nije uspješna u znatnog broja oboljelih od shizofrenije, a nepoželjne nuspojave često kompromitiraju liječenje. Optimalnim kombinacijama psihoaktivnih lijekova može se postići poželjni terapijski sinergizam, ali i prevenirati ili eliminirati određene nuspojave, što može bitno pridonijeti postizanju potpune remisije u većeg broja bolesnika sa shizofrenijom.

Optimizacija liječenja prilagođavanjem doze

Važno je istaknuti kako bolesnici s prvom epizodom shizofrenije mogu biti veoma senzitivni na učinak antipsihotika. Prema rezultatima nekih istraživanja 2 mg haloperidola mogu blokirati 65-70% dopaminskih receptora u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije. Stoga liječenje prve psihotične epizode treba uvijek započeti s vrlo malim dozama odabranog antipsihotikada koje se postupno titriraju. To je tzv. "start low, go slow" strategija koja je za većinu bolesnika mnogo prihvat-

ljivija od strategije visokih ili udarnih doza. Za svakog bolesnika treba naći optimalnu dozu kojom se postiže najbolji terapijski učinak uz najmanje, ili, po mogućnosti, bez znatnih nuspojava. Ako je za postizanje terapijskog učinka nužno davanje visokih doza, onda ih treba početi postupno smanjivati čim se terapijski učinak stabilizira. Naime, dugotrajno davanje visokih doza antipsihotika može uzrokovati kompenzatornu hipersenzitivnost ili tzv. "up regulaciju" dopaminskih sustava u mozgu što može dovesti do tzv. *rebound* dopaminergičke hiperaktivnosti ako se doza antipsihotika smanji. To može rezultirati relapsom shizofrenih simptoma na isti način kao kada shizofreni bolesnik uzme velike količine amfetamina ("speed"). Davanje visokih doza antipsihotika u monoterapiji može se izbjeći racionalnim kombinacijama antipsihotika.

Optimizacija liječenja prevencijom i otklanjanjem nuspojava antipsihotika

Važno je istaknuti kako su shizofreni bolesnici u početnom stadiju razvoja bolesti vrlo osjetljivi na potencijalne nuspojave antipsihotika. Prikladnim izborom antipsihotika i optimizacijom njegove doze mogu se izbjeći mnoge neugodne nuspojave što je od velike važnosti za daljnju suradnju bolesnika u liječenju i redovito uzimanje antipsihotika. Bolesniku treba skrenuti pažnju na mogućnost određenih nuspojava i unaprijed mu reći kako se te nuspojave mogu otkloniti. Smanjivanjem doze neke se nuspojave, primjerice hipersedacija ili hipersalivacija mogu smanjiti ili eliminirati, katkad je potrebno dati korektinu terapiju, primjerice antikolinergike u slučaju ranih ekstrapiramidnih nuspojava, a katkad je nužno promijeniti antipsihotik. Treba imati na umu da je moguća paradoksalna pojava ekstrapiramidnih nuspojava kada se smanjuje doza antipsihotika koji ima izražen antikolinergički učinak samo u visokim dozama.

Preventivni pristup: Započeti s farmakoterapijom u što ranijoj fazi bolesti

Budući da je shizofrenija složena bolest duše i tijela, prvi je najvažniji korak pridobiti bolesnika da započne s uzimanjem prikladne antipsihotične terapije. Nažalost, i suviše često liječenje ne započinje pravovremeno jer bolesnici izbjegavaju ili sabotiraju liječenje. Naime, zbog prirode bolesti i oslabljene sposobnosti testiranja stvarnosti bolesnici su nesvjesni ili samo maglovito svjesni bolesti i potrebe njezina promptnog i intenzivnog liječenja. Zbog izbjegavanja liječenja gubi se dragocjeno vrijeme, a liječenje će, ipak, kad tad, morati započeti. Što se prije započne s primjenom antipsihotika, to je vjerojatnost povoljnog terapijskog odgovora i zaustavljanja shizofrenog procesa veća. Stoga su u mnogim zemljama danas aktualni projekti koji su usmjereni na rano otkrivanje i liječenje shizofrenije, kao što je primjerice TIPS (early Treatment and Identification of Psychosis Study) u Norveškoj.

Antipsihotici i sumnja na shizofreniju.

Danas je sve rašireniji stav da treba započeti sa specifičnom farmakoterapijom novijim antipsihoticima čak i pri postavljanju sumnje na mogući razvoj shizofrenije. U eri konvencionalnih antipsihotika zbog ozbiljnih nuspojava, ali i stigme koju nosi dijagnoza shizofrenije, prevladavao je stav čekati ("wait and see") i sa sigurnošću utvrditi dijagnozu shizofrenije, pa tek onda započeti s primjenom antipsihotika. Danas se preporuča započeti s preventivnom primjenom antipsihotika još u pre-morbidnoj ili prodromalnoj fazi kada još kriteriji za dijagnozu shizofrenije nisu ispunjeni

Kreativna psihofarmakoterapija slijedi načela ljudskih prava

FREDA (fairness, respect, equality, dignity, autonomy) koncept (Curtice & Exworthy 2010) označava temeljna ljudska

prava i vrijednosti čije poštivanje je važan preduvjet dobre kliničke prakse i terapijskog saveza s bolesnikom i njegovom obitelji.

Informirani pristanak i terapijski savez s bolesnikom i njegovom obitelji

Zbog nedostatka uvida u bolest i iskrivljenog doživljavanja sebe i realiteta shizofreni bolesnici često odbijaju i samu pomisao ili aluziju na to da su možda bolesni kao i farmakoterapijsku ponudu da im se pomogne. Odbijaju otići psihijatru, a i ako odu na uporno inzistiranje obitelji, tada najčešće samo traže potvrdu da je s njima sve u redu. Nažalost, najveći broj bolesnika dolazi u dodir s psihijatrom nakon što bolest već neko dulje vrijeme traje, kada dođe do jačih sukobljavanja sa okolinom ili izrazito čudnog i bizarnog ponašanja. Katkada su shizofrena doživljavanja tako zastrašujućom za samoga bolesnika da i sam potraži psihijatrijsku pomoć. Od iznimne je važnosti strpljivo i prikladno bolesniku i njegovoj obitelji objasniti prirodu bolesti i strategiju integralnog liječenja, te naglasiti važnost što ranijeg početka farmakoterapije kako bi se zaustavio shizofreni proces u što ranijoj fazi.

Literatura

1. Bernstein JG: Drug Therapy in Psychiatry. Third edition Mosby, 1995.
2. Curtice MJ & Exworthy T: FREDA: a human rights-based approach to healthcare. *The Psychiatrist* 2010; 34:150-156.
3. Doran CM: Prescribing Mental Health Medication – The Practitioner's Guide. Routledge, London & New York, 2003.
4. Gorwood P & Foot E: Introduction on psychopharmacogenetics. In: Gorwood P & Hamon M (eds): *Psychopharmacogenetics*, 1-24. Springer, New York, 2006.
5. Jakovljević M: The creative psychopharmacotherapy and personalized medicine: The art & practice of the learning organization. *Psychiatria Danubina* 2010; 22:309-312.
6. Jakovljević M: The side effects of psychopharmacotherapy: Conceptual, explanatory, ethical and moral issues – Creative psychopharmacology instead of toxic psychiatry. *Psychiatria Danubina* 2009; 21:86-89.
7. Jakovljević M: Psychopharmacotherapy and comorbidity: Conceptual and epistemological issues, dilemmas and controversies. *Psychiatria Danubina* 2009; 21:333-340.
8. Jakovljević M: Transdisciplinary holistic integrative psychiatry – A wishful thinking or reality? *Psychiatria Danubina* 2008; 20:341-348.
9. Jakovljević M: Contemporary psychopharmacotherapy in the context of brave new psychiatry, well-being therapy and life coaching. *Psychiatria Danubina* 2007; 19:195-201.
10. Jakovljević M: Modern psychopharmacotherapy and new concepts of treatment: From treatment nihilism to treatment renaissance and complete reintegration. *Psychiatria Danubina* 2005; 17:243-245.
11. Jakovljević M: The decade of the brain in biological psychiatry – Biological psychiatry between conservation and change. *Psychiatria Danubina* 1995; 7:75-87.
12. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ, Marder SR & Pavuluri MN: *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
13. Joseph S: *Symptom-Focused Psychiatric Drug Therapy for Managed Care*. The Haworth Medical Press, New York & London, 1997.
14. Niculescu III AB & Hulvershorn LA: Toward early, personalized, rational polypharmacy in psychiatry – A tridimensional approach. *Psychopharm Review* 2010; 45:9-16.
15. Senge PM: *The Fifth Discipline – The Art & Practice of the Learning Organisation*, Random House, London, 2006.
16. Van Praag HM: "Make-Believers" In *Psychiatry Or The Perils Of Progress*. Brunner/Mazel Publishers, New York, 1993.

Farmakoterapija hitnih stanja u psihijatriji

Špiro Janović i Maja Bajs Janović

Radna skupina Američke psihijatrijske udruge (APA Task Force, kolovoz, 2002) definirala je hitno stanje u psihijatriji kao akutni poremećaj mišljenja, raspoloženja, ponašanja ili socijalnih odnosa koji zahtijevaju neposrednu intervenciju. U praksi se najčešće radi o stanjima akutne psihoze, manije, akutne anksioznosti, nasilnog ili impulzivnog ponašanja, psihomotorne agitacije i uzbuđenosti.

Osnovni zadatak hitne psihijatrijske farmakoterapije je redukcija simptoma agitacije i/ili agresije koja učestalo prati akutnu prezentaciju psihičkih smetnji i poremećaja. Suvremena terapija psihijatrijskih oboljenja (shizofrenija, depresija, poremećaji raspoloženja...) i dalje zahtjeva dane i tjedne za smanjenje i potiskivanje simptoma. U skladu s navedenim, ne može se očekivati da terapija u hitnom stanju ima definitivni učinak.

Agitirani, nasilni i potencijalno ugrožavajući bolesnici rizik su po sebe i okolinu te zahtijevaju brz, učinkovit i siguran tretman. Cilj psihofarmakologije takvih stanja je, u što kraćem vremenu, postići smirivanje bolesnika i smanjiti rizik ozljeđivanja bolesnike i okoline. Najčešće se primjenjuju kombinacije antipsihotika i benzodijazepina.

Tehnika liječenja kojom se to postiže zove se brza trankvilizacija (Rapid tranquillisation - RT).

Brza trankvilizacija rabi se kada se psihološka i bihevioralna terapija pokaže nedostatnom ili neuspješnom.

Brzina djelovanja lijeka ovisna je o putu davanja. I.v. administracija lijeka najčešće je brža od i.m. koja je brža od p.o. Pri p.o. davanju, tekuće ili brzo rastvarajuće for-

mulacije lijeka najčešće djeluju brže od klasičnih tableta.

Tablica 1. Čimbenici koji utječu na inicijalni odabir farmakoterapije za kontrolu ponašanja

Dostupnost lijeka
Brzina nastupa djelovanja
Prethodna reakcija na lijek (ako je poznata)
Razina sediranosti
Tolerancija/sigurnost

Moramo voditi računa da i.v. administracija lijeka ima znatne potencijalne opasnosti te da je i.m. davanje lijeka znatno sigurnije te bi trebalo biti način izbora, osim u rijetkim situacijama.

Kod agitiranog pacijenta bolja prokrvljenost mišića radi mišićnog rada znatno ubrzava djelovanje lijeka.

Za razliku od p.o. administracije, lijekovi dati i.v. ili i.m. putem, brže postižu maksimalne koncentracije u plazmi, vršne koncentracije su više, te su najčešće potrebne manje doze za postizanje željenog terapijskog učinka. Ovo je naročito važno kod osoba koje su po prvi put u kontaktu s lijekom (*drug-naive*).

U hitnim stanjima postoji tendencija da terapeuti daju veće doze antipsihotika. Za navedeno nema znanstvene podloge. Čak i vrlo nasilni pacijenti, najčešće pokazuju dostatan terapijski odgovor na standardne doze. Veće doze antipsihotika mogu uzrokovati nuspojave, poput akatizije, koje mogu, same po sebi, prolongirati agitirano stanje.

Za farmakologiju hitnih stanja u psihijatriji postoje općenite smjernice, no nedostaju kontrolirane kliničke studije o

učinkovitosti pojedinih psihotropnih lijekova. Općenito se smatra da je učinak benzodijazepina i antipsihotika podjednak, iako benzodijazepini mogu imati brže djelovanje. Kombinacija benzodijazepina i antipsihotika može biti učinkovitija nego monoterapija.

Osnovni principi farmakoterapije akutnih stanja u psihijatriji

- Saznati što više anamnestičkih podataka (naročito o prijašnjem reagiranju na lijekove) i obaviti tjelesni pregled, ako je to ikako moguće.
- Antipsihotici u kombinaciji sa benzodijazepinima su preporučena terapijska kombinacija.
- Najučinkovitija je parenteralna primjena lijeka ali se može koristiti jedino ako pacijent odbija peroralnu terapiju.
- Ako se započne parenteralna terapija treba prijeći na peroralnu što je prije moguće.
- Treba izbjegavati zajedničku (konkomitantnu) upotrebu dva i više antipsihotika
- Upotreba lijekova sa snažnim antikolinergičkim svojstvima je kontraindicirana radi mogućeg izazivanja konfuzije (naročito kod starijih) pacijenata, pogoršavanja kliničke slike i problema sa diferencijalnom dijagnostikom.

Ciljevi brze trankvilizacije (RT):

- Umanjiti patnju pacijenta
- Reducirati rizik za okolinu

Nakon svake brze trankvilizacije, treba pratiti sljedeće tjelesne funkcije:

- Frekvencija disanja
- Puls
- Krvni tlak
- Temperatura

Ako je pacijent bez svijesti ili uspavan, trebao bi se rabiti pulsni oksimetar uz stalni nadzor.

Potencijalne komplikacije farmakoterapije hitnih stanja u psihijatriji:

- Respiratorna depresija
- Kardiovaskularne komplikacije (QTc prolongacija, hipokalemija, aritmije)
- Akutna hipotenzija (osobito hipostat-ska kod starijih osoba)
- Ekstrapiramidalne nuspojave
- Epileptičke atake
- Neuroleptički maligni sindrom
- Paradoksalna dizihibicija (naročito kod benzodijazepina u mladih ili starih osoba te osoba s problemima kontrole impulsa).
- Opisani su slučajevi ekstremnih hiperglikemija i ketoacidoze pri uporabi atipičnih antipsihotika.

ANTIPSIHOTICI

Aripiprazol

Aripiprazol je parcijalni dopamin₂-receptorski agonist za koji je FDA izdala licencu za brzu kontrolu agitacije kod shizofrenih pacijenata. Prema studijama, njegova učinkovitost je najmanje jednako dobra kao kod haloperidola, uz manje nuspojave te specifični anti-agitacijski učinak. Nema značajniji sedativni učinak, pa ga često treba kombinirati sa benzodijazepinima. Inicijalno se daje i.m. doza u rasponu od 5 do 15 mg. Doza se može ponoviti nakon dva sata. Unutar 24 sata Aripiprazol se i.m. može dati tri puta sa ukupnom maksimalnom dozom od 30 mg (uključivo i eventualna p.o. davanja). Ako se uzima kao otopina, maksimalna dnevna doza je 25 mg. Poluvrijeme eliminacije iznosi 75 sati, ima aktivni metabolit dehydro-aripiprazol čije je poluvrijeme eliminacije 94 sata. Aripiprazol se može kombinirati sa benzodijazepinima ali pri tome treba voditi računa o mogućnoj prekomjernoj sedaciji (osobito respiratornoj). Uz risperidon, jedini je antipsihotik licenciran za korištenje u djece.

Klorpromazin

Često se koristi za redukciju agitacije i agresivnosti. Daje se kao duboka i.m. injekcija 50 mg svakih 6-8 sati. Treba naglasiti da je i.m. aplikacija 2 do 4 puta potentnijeg učinka, nego oralna te da su uobičajene oralne doze (npr. 100 mg) potencijalno opasne. U starijih osoba može izazvati smetenost i dezorijentaciju te hipotoniju (opasnost od pada).

Flufenazin

Konvencionalni antipsihotik, dopamin₂-antagonist. Snažno djeluje na redukciju pozitivnih simptoma shizofrenije. Jedan od najkorištenijih konvencionalnih antipsihotika. Antikolinergičkim djelovanjem i djelovanjem na alfa₁ adrenergičke receptore uzrokuje sedaciju. Dozira se do 20mg/d u oralnoj dozi, a i.m. formulacija do 10 mg/d u podijeljenim dozama svakih 6-8 sati. Srednji poluživot oralne formulacije je 15 sati. Danas se često koristi kao dodatak atipičnim antipsihoticima za kontrolu agitacije i agresije kod psihotičnih pacijenata.

Haloperidol

Dugo godina zlatni standard u korištenju antipsihotika u hitnim stanjima u psihijatriji. Djelovanje postiže blokadom dopamin₂ receptora. Snažno djeluje na redukciju pozitivnih simptoma shizofrenije, ali ih ne uklanja u potpunosti. Uobičajeno se daje u maksimalnoj dnevnoj dozi do 30 mg p.o. ili 20 mg i.m. Doze do 100 mg/d su moguće. Aplikacija i.v. putem se izbjegava radi moguće QTc prolongacije i *torsades de pointes*. Primjena većih doza ne čini ga učinkovitijim, a učestalije su nuspojave, najčešće akatizija. Vrijeme poluživota u plazmi 12-38 sati. Haloperidol se često kombinira s benzodijazepinima, koji daju dodatni sedativni učinak i smanjuju mogućnost pojave EPS. Mada lorazepam pokazuje povoljniju i.m. apsorpciju i farmakokinetiku, radi veće dostupnosti se najčešće primjenjuje diazepam.

Olanzapin

Olanzapin je serotonin_{2A} – dopamin₂ receptorski antagonist, ali djeluje i na niz drugih receptora. Djeluje na pozitivne, negativne, agresivne, kognitivne i afektivne simptome. Primijenjen i.m. služi za brzu kontrolu agitacije i bihevioralnih poteškoća kod shizofrenih i maničnih pacijenata (Rapid initial dose escalation -olanzapine **RIDE**). Inicijalno se daje 10 mg i.m., sljedeća injekcija 5-10 mg i.m može se dati nakon dva sata. Unutar 24 sata moguće su tri aplikacije s minimalnim razmakom od 2 sata. Maksimalna dnevna doza je 20 mg. Može se koristiti u kontinuitetu maksimalno tri dana. Maksimalne koncentracije u plazmi su pet puta veće nego pri p.o. uzimanju, vrhunac postižu nakon par minuta. Razmak između aplikacije mora biti najmanje 1 sat. U slučaju nedostatnog djelovanja može se kombinirati sa benzodijazepinima i/ili konvencionalnim antipsihoticima. Olanzapin ne treba koristiti kod pacijenata sa ozbiljnim tjelesnim teškoćama poput akutnog IM, angine pectoris, jake hipotenzije, nedavnih kardio-kirurških operacija. U starijih osoba sa demencijom postoji povećani rizik od cerebrovaskularnih incidenata. Olanzapin nema aktivne metabolite, vrijeme poluraspada je 21-54 sata.

Disperzibilni olanzapin ima efikasnost sličnu klasičnim tabletama. Doze do 40 mg p.o. dnevno pokazale su se učinkovitima i dobro podnošljivim.

Quetiapin

Quetiapin je serotonin_{2A} – dopamin₂ receptorski antagonist, ali djeluje i na niz drugih receptora. Blokadom histamin₁, muskarin₁ i alfa₁ adrenergičkih receptora uzrokuje sedaciju što može biti korisno u farmakoterapiji hitnih stanja. Uobičajeno je doziranje od 400-800 mg/d. U kliničkoj praksi često je subdoziran. Preporučeno postupno uvođenje u terapiju pokazalo se klinički nepotrebno, naročito u hitnim psihijatrijskim stanjima. Za kontrolu agitacije

i agresije koriste se doze od 100 – 200 mg ali o takvoj primjeni nedostaje kliničkih studija. Postoje anegdotalni izvještaji o dobroj učinkovitosti kod posttraumatskog stresnog poremećaja.

Quetiapin nema aktivne metabolite, vrijeme poluraspada je 6-7 sati.

Risperidon

Risperidon je serotonin2A – dopamin2 receptorski antagonist. Blokadom alfa1 adrenergičkih receptora uzrokuje sedaciju, ali u manjoj mjeri nego neki drugi atipični antipsihotici. U većim dozama uzrokuje više nuspojava, nego neki drugi atipični antipsihotici. U hitnim stanjima uobičajeno se dozira 2-8 mg/d u jednoj ili dvije doze. Maksimalna dnevna doza je 16 mg/d. Osim oralne postoje i disperzibilne i tekuće (liquid) formulacije. Ima aktivne metabolite, poluvrijeme života oralne formulacije je 20-24. Risperidon je terapija izbora kod agitacije i agresije u demenciji. Indiciran je za terapiju djece.

Ziprasidon

Atipični antipsihotik, serotonin2A – dopamin2 receptorski antagonist. Registriran od FDA za akutnu agitaciju u shizofreniji (i.m.). Blokadom alfa1 adrenergičkih receptora uzrokuje sedaciju i hipotenziju naročito u većim dozama. Uobičajeno doziranje je 40-200 mg/d p.o. u dvije dnevne doze. U kliničkoj praksi često je subdoziran što može uzrokovati pogoršanje kliničke slike vjerojatno preko snažnog 5HT2C antagonizma. Preporučena i.m. davanje je 10mg, može se ponoviti nakon 2 sata (20mg nakon 4 sata) do maksimalne dnevne doze od 40mg. Daje se do 3 dana za redom. Vrijeme poluživota je 6,6 sati. Gotovo u potpunosti se veže na proteine (>99%). Potreban je oprez radi QTc prolongacije koja je veća nego kod drugih antipsihotika.

Zuclopendixol acetat (Clopixol Acuphase™)

Daje se u dozi od 50 – 150 mg uz ponavljanje svako 1- 3 dana do ukupne maksimalne doze od 400 mg (četiri injekcije ili dva tjedna). U starijih maksimalna pojedinačna doza iznosi 100 mg. Početak djelovanja postiže se nakon 8 sati sa maksimumom nakon 36 sati što zahtjeva da se inicijalna kontrola agitacije i agresije postigne nekim drugim lijekom. Navedeno čini upotrebu zuclopendixol acetata u hitnim stanjima ograničenom.

BENZODIJAZEPINI

Benzodijazepini su se u početku koristili isključivo kao dodatna terapija uz antipsihotike. Postupno se uvidjelo da su za neposrednu kontrolu agitacije i agresije kao monoterapija podjednako uspješni, kao i klasični antipsihotici. Njihovo djelovanje nekad je čak i brže (naročito lorazepam).

Diazepam

Benzodijazepini su se pokazali podjednako učinkovitim kao antipsihotici u kontroli agitacije i agresije.

Preporučena početna doza diazepama je 10mg i.v. ili i.m. Doza se može ponoviti nakon 4 sata. Nastup djelovanja nakon i.v. aplikacije je brži nego i.m. Kuriozitet je da je rektalna aplikacija nešto brža od i.m. Maksimalna brzina i.v. aplikacije je 5mg/min. Uobičajena dnevna doza je do 40 mg/d, ali se u praksi koriste i znatno veće doze. Radi mogućnosti respiratorne depresije, flumazenil kao antidot, mora biti dostupan. Treba voditi računa da je diazepam lijek dugog poluživota sa aktivnim metabolitima te je moguća akumulacija naročito u osoba s oštećenom jetrenom funkcijom i starijih.

Lorazepam

^esto lijek izbora za kontrolu agitacije. U svijetu se najčešće daje i.v. zato što je i.m. apsorpcija jednako brza kao i oralna.

U Hrvatskoj nije dostupna i.v./i.m. formulacija. Dozira se 0,5mg – 2 mg p.o. svakih 1-2 sata do postizanja kontrole simptoma ili jače sedacije. Radi manje akumulacije pri ponovljenim dozama, lorazepam je sigurniji od diazepam. Koristi se i kod agitirane demencije.

Klonazepam

Koristi se slično poput diazepam i lorazepam ali je nastup djelovanja sporiji. Oprez je potreban kod starijih osoba i onih sa pulmonalnom insuficijencijom.

U hitnim psihijatrijskim stanjima (osobito pri paničnim atakama) daje se u dozi od 0,5 – 2 mg/d. Ima vrijeme poluživota u plazmi 30-40 sati.

DRUGI PSIHOFARMACI

Valproat

Može uzrokovati redukciju agitacije korekcijom niskih vrijednosti GABA-e. Efikasnost se uspoređuje sa quetiapiinom. Učinak se postiže nakon 48 do 72 sata. Nedostaje validnih podataka o učinkovitosti u terapiji hitnih stanja u psihijatriji.

Litij

Reducira razinu agresije naročito kod osoba s poteškoćama u razvoju i onih s organskim poremećajima SŽS. Uska terapijska širina i potencijalna toksičnost čine litij neadekvatnim za upotrebu u hitnim stanjima u psihijatriji.

NUSPOJAVE PRI DAVANJU ANTIPSIHOTIKA

Djelovanje antipsihotika je vrlo složeno. Razlikuju se u svojoj selektivnosti i imaju učinak na niz neurotransmiterskih sustava. Radi toga, uz terapijska svojstva, oni imaju i cijeli niz nuspojava. Za farmakoterapiju hitnih stanja najvažnije su neke od ekstrapiramidalnih nuspojava, posturalna hipotenzija, antikolinergičke nuspojave, maligni neuroleptički sindrom. Neke

nuspojave poput kardiotoksičnosti, tromboembolizama, moždanih udara i idiosinkrazija su rijetke, a neke poput sedacije u terapiji hitnih stanja nekad koristimo kao pogodnost.

EKSTRAPIRAMIDALNE NUSPOJAVE (EPS)

EPS su česte, uzrokuju veliku neugodu kod pacijenata i jedan su od glavnih uzroka slabe terapijske suradljivosti. Za farmakologiju hitnih stanja važne su distonična reakcija i akatizija.

Distonična reakcija

Distonična reakcija, poput tortikolisa ili okulogiralnog spazma, često uzrokuje veliku neugodu, bol i strah kod bolesnika. Javlja se kod 10% osoba liječenih klasičnim antipsihoticima, rjeđa je pri korištenju atipičnih antipsihotika. Najčešće se javlja kod osoba koje prethodno nisu bile izložene antipsihoticima (drug-naive), pri početku liječenja i pri korištenju većih doza. Distonične reakcije imaju impresivnu kliničku sliku, ali se učinkovito rješavaju korištenjem antikolinergika, poput biperidina 2mg i.m. ili p.o. (radi spazma, pacijent nekad ne može gutati).

Akatizija

Vrlo česta nuspojava koja predstavlja stanje motornog nemira. Za pacijente je vrlo neugodna, izaziva nemir i neprepoznata može uzrokovati agitaciju i pojavu hitnosti. Pojavljuje se s učestalošću od 20-25% kod liječenja klasičnim antipsihoticima, rjeđa je pri liječenju atipičnim antipsihoticima. Za razliku od distonije (i suprotno uobičajenoj praksi), terapijski slabije odgovara na antikolinergike, uspješno se akutno rješava upotrebom β -blokatora, poput propranolola 30-80 mg dnevno, pogodno djelovanje imaju i benzodijazepini (diazepam 15mg dnevno, klonazepam 0,5 do 3mg dnevno), a pravo rješenje pred-

stavlja promjena (smanjenje) doze ili zamjena antipsihotika.

Posturalna hipotenzija

Antagonističkim djelovanjem antipsihotika na adrenergičke α_1 receptore izaziva se posturalna hipotonija. Uz fenotijazine, snažan afinitet za adrenergičke α_1 receptore, imaju klozapin, risperidon, quetiapin i sertindol. Navedeno zahtjeva pažljivu uporabu lijekova osobito u starijih ili mlađih osoba.

MALIGNI NEUROLEPTIČKI SINDROM (MNS)

MNS je potencijalno fatalna komplikacija terapije psihofarmacima. Smatra se da uzrokovan blokadom hipotalamičkih i stri-

jatalnih dopaminskih receptora, što djeluje na termoregulaciju i mišićni spazam. Prethodno se smatralo da je vrlo rijedak. Danas se učestalost procjenjuje na 0,5% pacijenta koji su liječeni antipsihoticima prve generacije (naročito haloperidolom), ali se može pojaviti i pri terapiji drugim psihoaktivnim supstancama poput litija, SIPPSS, IMAO i TCA. Mortalitet potpuno klinički izraženog MNS je do 20%! ^imbenici rizika uključuju agitaciju i dehidraciju.

Simptomi MNS-a su: hipertermija, smetnje svijesti, konfuzija, agitacija, mišićni rigiditet, autonomna nestabilnost (promjene krvnog tlaka, tahikardija). Od laboratorijskih nalaza prisutno je znatno povećanje serumskog CPK (posljedica mišićne destrukcije koja uzrokuje i renalno ošteće-

Tablica 2. Preporuka izbora farmakoterapije agitiranih/agresivnih pacijenata s komplikacijama

Komplikacija	1 linija	2 linija	Ne preporučuje se
COPB	AP	AAP	BZD
Kardijalne smetnje	BZD	AP AAP	
Delirium	AP	AAP	
Demencija	AAP AP		
Starost	AAP	AP	BZD
Akatizija	BZD AAP		AP
Tardivna diskinezija, Maligni neuroleptički sindrom, Distonija, Mb. Parkinson	BZD	AAP	AP
Mentalna retardacija	AP		
Ovisnost		AAP AP	BZD
Epilepsija	BZD	AP	
Akutni alkoholizam i oduka od alkohola	BZD*		

AA – antipsihotik; AAP – atipični antipsihotik; BZD – benzodijazepini

* Benzodijazepini se mogu primijeniti i kod akutno alkoholiziranog stanja uz umjerenu koncentraciju alkohola u krvi, mogućnost depresije centra za disanje vrlo je mala dok upotreba antipsihotika može dovesti do epileptičkih napadaja.

nje), leukocitoza (skretanje u lijevo), elevacija jetrenih enzima.

Liječi se u psihijatrijskoj intenzivnoj njezi, prekida se davanje antipsihotika, snižava se tjelesna temperatura, korigiraju elektroliti. Od terapije se daje bromokriptin, u literaturi se navodi da se često koristi kombinacija sa dantrolenom, ali novije studije (Cohrane) nisu pokazale efikasnost dantrolena. Agitacija se kontrolira benzodijazepinima. Nekad se koristi elektrokonvulzivna terapija.

NUSPOJAVE PRI DAVANJU BENZODIJAZEPINA

Najvažnija nuspojava pri davanju benzodijazepina u hitnoj psihijatriji je jaka sedacija i moguća depresija centra za disanje. U slučaju snažne sedacije za koju sumnjamo da je uzrokovana benzodijazepinima, daje se flumazenil. Treba naglasiti da je toksičnost benzodijazepina mala te da je

smrtnost niska, ako nisu uzeti u kombinaciji sa drugim farmacima ili alkoholom. Najniže doze koje mogu uzrokovati smrtnost su ekvivalentne 100 mg diazepamama. Smatra se da je alprazolam najtoksičniji.

Flumazenil

Odobren od FDA za terapiju predoziranja benzodijazepinima. Blokira benzodijazepinske receptore na GABA-A time sprečavajući vezanje benzodijazepina. Kod predoziranja benzodijazepinima daje se i.v. u dozi 0,2mg nakon 30 sekundi, 0,3mg, nakon 30 sekundi potom 0,5mg nakon narednih 60 sekundi do maksimalne doze od 3mg. Terminalni poluživot flumazenila iznosi 40-80min te ga treba ponoviti kod predoziranja dugodjelujućim benzodijazepinima. Po upotrebi flumazenila pacijent treba biti praćen najmanje sljedeća dva sata radi moguće ponovne pojave sedacije. Upotreba flumazenila može uzro-

Tablica 3. Preporuka izbora oralnog atipičnog antipsihotika za kontrolu agitacije i agresije u pacijenata s komplikacijama

Komplikacija	1 linija izbora	2 linija izbora	Ne preporučuje se
Delirijum	Risperidon		
Kardijalne smetnje		Risperidon Olanzapin	
Demencija	Risperidon	Olanzapin Quetiapin	
Tjelesna težina	Risperidon	Quetiapin	Olanzapin
toDiabetes m.	Risperidon	Quetiapin	Olanzapin
Diabetes m. u obitelji	Risperidon	Quetiapin	
Akatizija, Tardivna diskinezija, Maligni neuroleptički sindrom, Distonija, Mb. Parkinson	Quetiapin	Olanzapin	
Mentalna retardacija	Risperidon	Olanzapin Quetiapin	
Amenoreja i/ili galaktoreja	Quetiapin	Olanzapin	
Epilepsija		Risperidon	
wrapdefault		Olanzapin Quetiapin	
Starost			

kovati konvulzije, paradoksalnu agitaciju ili panične atake.

Diferencijalna dijagnostička procjena između tjelesnih i psihičkih stanja te stanja zlorabe ili intoksikacije psihoaktivnim tvarima kritični je trenutak u hitnim stanjima u psihijatriji. Neke se tjelesne bolesti mogu prezentirati psihičkim simptomima. Tjelesni poremećaji, koji uzrokuju psihičke simptome, liječe se na službama ili intenzivnim jedinicama gdje se može riješiti uzrok tog stanja, uz psihijatra kao konzultanta. Psihički poremećaji često su udruženi s drugim psihičkim poremećajem, što komplicira procjenu i terapiju.

INTOKSIKACIJE I SINDROMI SUSTEZANJA

Intoksikacije i sindromi sustezanja samo u iznimnim situacijama liječe se u hitnoj psihijatrijskoj službi. Tek nakon neuspjeha terapije benzodijazepinima i simptomatskim mjerama mogu se liječiti antipsihoticima.

AKUTNI MOŽDANI SINDROM

Akutni moždani sindrom, uslijed organske bolesti mozga, ili tjelesnog stanja/bolesti može se liječiti nižim dozama antipsihotika. Prema dosadašnjim iskustvima najčešće se primjenjuje haloperidol uz opreznu titraciju (niske doze) i monitoriranje. U novije se vrijeme daju i atipični antipsihotici.

Literatura

1. Allen MH i sur. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Behavioral Emergencies. *J Psychiatr Pract.* 2005; 11(1):5-108.
2. Allen MH. *Emergency psychiatry.* American psychiatric publishing Inc. Washington DC 2007.
3. Barry J, Taylor CC, Meehan K. The efficacy of a rapid-acting intramuscular formulation of olanzapine for positive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(2): 22-24.
4. Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, Meehan K, Wright PA. Calming Versus Sedative Effects of Intramuscular Olanzapine in Agitated Patient. *Am J of emerg medicine* 2003; 21(3):192-8.
5. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs.* 2005; 65(9): 1207-22.
6. Bazire S. *Psychotropic drug directory 2010.* HealthComm UK. Aberdeen. 2010
7. Castle M, Jones R *Acute psychiatry.* Churchill Livingstone Elsevier Oxford 2007.
8. David SR, Jones B, Wright P, Baker RW, Kinon BJ, Breier A, San L. Administering olanzapine to acutely ill patients: The efficacy of intramuscular olanzapine rapid initial dose escalation, and olanzapine orally disintegrating tablet across multiple psychiatric disorder. Poster at 6th World Congress of the international association of emergency psychiatry Barcelona 2002; June 9-12.
9. Dodig G, Glavina T, Janović Š, Romac D. Aggression and Alcoholism. *Coll. Antropol.* 25 (2001) 1: 239-244.
10. Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(3):175-9.
11. Gater R, Jordanova V, Maric N, Alikaj V, Bajs M, Cavic T, Dimitrov H, Iosub D, Mihai A, Szalontay AS, Helmchen H, Sartorius N. Pathways to psychiatric care in Eastern Europe. *Br J Psychiatry.* 2005 Jun;186:529-35.
12. Janović Š, Bajs M: Cognitive Functions in the Involuntary Hospitalized Schizophrenic Patients. *Psychiatria Danubina* 2005; 17:1-2:30-35.
13. Janovic S. Suicide Attempts At The Psychiatric Emergency Care Unit, *World J of Biol Psychiatry,* 2, 1S. 384S 2001
14. Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A, Bégin S, Raskin J, Roychowdhury SM. Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62: 12-16.
15. Khouzam HR, Tiu Tan D, Singh Gill T. *Handbook of emergency psychiatry,* Mosby Elsevier, Philadelphia 2007.
16. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients

- with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 622–629.
17. Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (14): 5-10.
 18. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo, in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21: 389–397.
 19. Mohr P, Pečnak J, Švestka J, Swingler D, Treuer T. Treatment of acute agitation in psychiatric disorder. *Neuroendocrinol Lett*. 2005; 26(4): 327-355.
 20. Petit JR. Handbook of emergency psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004.
 21. Puri BK, Treasaden IH. Emergencies om psychiatry. Oxford university press. Oxford 2008.
 22. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients *The Lancet* 2000; 355(9209): 1047-1052
 23. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley prescribing guidelines, 9th edition, London 2008.
 24. Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J*. 2003;20:339–346. doi: 10.1136/emj.20.4.339.

Karakteristike farmakoterapije forenzičnih bolesnika

Branimir Margetić

Kada govorimo o forenzičnom bolesniku, mislimo na osobe koje su u sudskom procesu koji je vođen zbog počinjenja kažnjivog djela proglašene neubrojivima. Ovim osobama je određeno prisilno liječenje na odjelima za forenzičnu psihijatriju.

Neubrojiva osoba u forenzično-psihijatrijskom tretmanu je ona osoba koja u vrijeme ostvarenja zakonskih obilježja kaznenog djela ili prekršaja nije bila u mogućnosti shvatiti značenje svojega postupanja ili nije mogla vladati svojom voljom zbog duševne bolesti, privremene duševne poremećenosti, nedovoljnog duševnog razvitka ili druge teže duševne smetnje.

Prisilno hospitalizirati se mogu bolesnici koji nisu počinili obilježje kažnjivog djela, odnosno bolesnici koji ozbiljno i izravno ugrožavaju vlastiti život ili zdravlje ili sigurnost, odnosno život ili zdravlje ili sigurnost drugih osoba. Ovi bolesnici se liječe na „običnim psihijatrijskim odjelima“.

Kada govorimo iz konteksta farmakoterapije forenzičnih bolesnika, može se reći da:

- na prvi pogled ne postoje razlike između farmakoterapije ovih bolesnika od drugih, odnosno upotrebljavaju se isti lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje ostalih bolesnika,
- dominantno se radi o bolesnicima sa shizofrenijom ili nekim drugim psihotičnim poremećajem. Manje su zastupljene druge dijagnoze (mentalna retardacija, demencija, epilepsija, afektivni poremećaji ili nešto drugo),
- većina bolesnika je počinila agresivna djela,
- liječenje je dugotrajno, kompleksno i često višegodišnje.

Laici često pretpostavljaju da „teška dijagnoza“, odnosno prisutnost nekog od teških duševnih poremećaja po automatizmu znači da je netko napravio djelo u neubrojivom stanju. To naravno nije tako. Odluku o liječenju donosi sud, nakon sudskog procesa u kojem sudjeluju i tužilac i odvjetnik, i psihijatar kao ekspert ili kao svjedok optužbe odnosno obrane. U nekim zemljama će odluku donijeti porota. Prema tome, ne samo na način na koji je donijeta odluka o liječenju već i na strukturu forenzičnih bolesnika u pojedinim zemljama jako utječe sudska praksa u pojedinim zemljama.

Činjenica je da je veliki broj bolesnika počinio agresivna djela, a ono što je krucijalno je pitanje kakav je odnos između agresije i prisutnosti poremećaja, odnosno motiva djela i simptoma prisutnih u trenutku djela.

Veliki broj studija je ustanovilo da prisutnost psihotičnog poremećaja znatno povećava rizik za počinjenje nasilnog i kažnjivog djela. Tako na primjer Brennan i sur. navode podatak da prisutnost shizofrenog poremećaja povećava rizik za nasilno ponašanje pacijenata 4,6 puta i čak 23,2 puta za nasilno ponašanje bolesnika. Prvo nam pada na pamet da je nasilje shizofrenih bolesnika dominantno povezano s prisutnošću pozitivnih simptoma poremećaja ili akutnim psihotičnim dekompenzacijama. Navedeno mišljenje je, međutim, krajnje upitno, a rezultati raznih studija su kontradiktorni. S jedne strane je razumljivo da prisutni „pozitivni simptomi“ imaju direktan utjecaj na funkcioniranje bolesnika od shizofrenije u mnogim domenama života, te da mogu biti motiv za agresivno

ponašanje. Međutim, ističe se važnost emocija povezanih s sumanutostima ili halucinacijama. Ustanovljeno je da je za pojavu nasilja vezanog uz prisutnost halucinacija ili sumanutosti nužna pojava pratećih emocija, te da bez emocija kao što su ljutnja, bijes, osjećaj veličine ili ljubomore, rizik za agresivno ponašanje ne raste. Osim toga, a suprotno uobičajenom vjerovanju, studije nisu ustanovile da kronične komandne halucinacije povećavaju mogućnost nasilja, ili da oni shizofreni bolesnici s kroničnim komandnim halucinacijama čine više nasilnih djela od onih koji ovakve obmane nemaju. Nadalje, rezultati pojedinih studija ukazuju da postoji povezanost između nasilnog ponašanja i izraženosti pozitivnih simptoma, ali samo ako su popraćeni izraženim depresivnim simptomima ili je osoba bila pod dodatnim stresom. S druge strane, rezultati pojedinih studija pokazuju da je agresivno ponašanje dominantno odraz manjkavih interpersonalnih vještina, odnosno zatajenja u psihosocijalnom funkcioniranju. Smetnje u psihosocijalnom funkcioniranju su više povezane s prisutnošću negativnih simptoma i depresije i postignućima na psihološkim testovima, nego s pozitivnim simptomima. Slijedom navedenog, poboljšavanje socijalnih interakcija bolesnika sa shizofrenijom i njihove okoline, osobito članova obitelji, bi u prevenciji nasilnog ponašanja trebalo imati izrazito važnu ulogu. U ovom smislu tretman se ne odnosi samo na smanjenje pozitivnih simptoma koji se prečesto smatraju krucijalnim, već je bar jednako bitno poboljšati negativne simptome, smanjiti depresiju, i raditi na poboljšavanju interakcija s okolinom.

Treba imati na umu da su ovisnici i osobe s poremećajima ličnosti češće nasilni nego psihotični bolesnici, te da je osobiti problem tretman forenzičnog bolesnika sa psihotičnim poremećajem koji je osim toga ovisan o alkoholu ili drogama ili ima psihopatsku strukturu ličnosti. U takvih

bolesnika, ovisnost i osnovna struktura ličnosti su značajni prediktori nasilja.

Konačno, treba kazati da rezultati studija govore u prilog tome da shizofreni bolesnici nisu samo nositelji povišenog rizika za nasilno ponašanje, već i povećanog rizika da budu viktimizirani, odnosno žrtve nasilja. Stoga se ne treba zanemariti mogućnost da je dio nasilnog ponašanja shizofrenih bolesnika odgovor na njihovu prethodnu viktimizaciju.

Bez obzira na uzroke agresivnog ponašanja duševnih bolesnika, nekoliko procesa se u zadnjim dekadama događa paralelno u većini zemalja razvijenog svijeta:

- 1) Raste broj duševnih bolesnika u zatvorima, što znači da se u vrijeme djela prisutna simptomatologija nije mogla povezati s djelom.
- 2) Raste broj „forenzičnih kreveta“. Tako na primjer, u periodu između 1991 i 2001. raste broj forenzičnih kreveta (Engleska +38%, Njemačka +70%, Italija +10%, Nizozemska +143 %, Španjolska +25%, Švedska +46%).
- 3) Jedan od faktora rasta broja djela od strane duševnih bolesnika vjerojatno je i deinstucionalizacija tretmana koja nije praćena ni približno primjerenim razvojem komunalne psihijatrije.

Prema nekim autorima, upravo zahvaljujući takvoj pogrešnoj politici došlo je do porasta kriminaliteta duševnih bolesnika i porasta broja forenzičnih psihijatrijskih kreveta u cijelom nizu europskih zemalja. Ovdje je možda dobar primjer Danska. Radi se o zemlji nešto većoj od Hrvatske, sa oko 5.300.000 stanovnika. Danska je 1970-ih imala 10000 psihijatrijskih kreveta i 300 forenzičnih, 2005 su imali 3200 psihijatrijskih i 2000 forenzičnih kreveta.

OBlici NASILJA

Iako se vrste agresivnog ponašanja mogu podijeliti na različite načine, u ljudi

se mogu prepoznati dva osnovna tipa agresivnog ponašanja:

1) agresivno ponašanje povezano s emocijama. Ovakva agresivnost je najčešće neplanirana, impulzivna, nekontrolirana, često provocirana vanjskim faktorima, a naknadno se često pojavljuju osjećaj žaljenja ili konfuznost počinitelja. Vidi se kod osoba koje imaju poteškoće s kontrolom ponašanja.

2) planirano i kontrolirano agresivno ponašanje. Ovakva agresivnost uglavnom nije praćena promjenom emotivnog stanja. U biti agresivni napad je hladnokrvan i planiran. Ovaj tip agresije je dominantno povezan sa psihopatskim karakteristikama ličnosti.

Ako se ovakva podjela primjeni općenito na životinjski svijet, onda se ponovno radi o bazično dvije vrste agresije: jednoj obrambenoj, a drugoj napadačkoj.

U skupini duševnih bolesnika, na odjelu i izvan njega, agresivno ponašanje može biti motivirano na tri osnovna načina:

(1) nemogućnost kontrole impulsa. Kod ovakve motivacije ne postoji planiranje, postoji neposredna provokacija, oružje je ono što je pri ruci ili oružja nema, a žaljenje i osjećaj odgovornosti se eventualno javljaju kasnije.

(2) psihotični motiv. U takvom slučaju agresivni napad učinjen je pod utjecajem sumanutosti i/ili halucinacija, a napad je često praćen i formalnim poremećajem mišljenja i promjenama ponašanja.

Ovakav napad često ima i emocionalnu komponentu (pod pretpostavkom da shvaća što se dogodilo, te da bolesnik ima kapacitet za emocionalno reagiranje), i osoba često pokazuje žaljenje zbog djela koje je zbog prisutnih psihopatoloških fenomena morao učiniti. U principu ovakve osobe imaju osjećaj da se brane.

U slučaju da je akutno psihotični shizofreni bolesnik počinio ovako motivirano djelo, onda je ponašanje te osobe pod utje-

cajem psihopatoloških fenomena i prije počinjenja, kako i neposredno nakon djela, promijenjeno.

(3) psihopatski motiv. Osnovne karakteristike ovakvih napada su: a) u počinitelja ne postoji osjećaj direktne ugroženosti, već se radi dominantno o potrebi da se nekoga kazni i da mu se osveti; b) provokacije za napad nema ili je minimalna; c) ovakvi napadi su planirani (npr. često su učinjeni s od ranije pripremljenim oružjem); d) za žrtvu su iznenađujući, potpuno nenadani, npr. dok je okrenuta leđima ili dok spava. f) nema vidljivog žaljenja, g) značenje samog napada se umanjuje, a ponekad kada je moguće, potpuno negira.

Iako psihopat može i najčešće ima otežanu kontrolu impulsa, osnovna razlika je da je njemu njegova agresija bliska, ego-sintona („žrtva je zavrijedila kaznu“, odnosno „dobio je što je tražio“). Ponekad je, pa i u najtežim djelima, agresija povezana i sa sadizmom - perverznom zadovoljstvom zbog svega što se zbiva oko njega. Ovakve osobe ne posjeduju osjećaj ljudskog sažaljenja, te je užas upravo u tome što, u ovakvim situacijama, ne osjećaju užas. Nema osjećaja odgovornosti ni prema svojim bližnjima, pa ni prema sebi, odnosno ne razmišljaju o tome kako na njihove postupke gledaju članovi njihove obitelji. Postoji potpuni nedostatak kapaciteta da se osjeća krivnja. Manje misli na budućnost, a klasične građanske vrijednosti (obitelj, kuća, posao, privređivanje, skrb za bližnje) su mu od marginalnog značenja. Odnosno, ako se radi o institucionaliziranoj osobi, kada i misli na budućnost, to je dominantno u smislu „hoću van“, a planovi vezani za stvarni život su manje izraženi.

NEUROANATOMIJA AGRESIJE

Zna se da je cijeli niz međusobno povezanih moždanih struktura odgovorno za pojavu i/ili kontrolu agresivnog ponašanja. Međutim, koja je točna uloga svake pojedine strukture se ne zna. Nadalje, dok su

znanja i literatura o impulzivnoj agresiji relativno velika, dotle se o dugotrajno planiranoj agresiji i fiziološkim procesima u podlozi ovakvog tipa agresije znatno manje zna. Nema, naime, odgovora na pitanje o tome koje su moždane strukture uključene u dugotrajno planiranje agresivnog napada, što se događa mjesecima ili tjednima prije, te kako mozak funkcionira neposredno za vrijeme agresije kod one osobe koja je agresivno ponašanje planirala duže vrijeme.

PRODUŽENA MOŽDINA

Različite strukture produžene moždine se smatraju bitnim za agresivno ponašanje. Osobita važnost se pridaje periakveduktalnoj sivoj supstanci (PGA) i ventralnoj tegmentalnoj areji (VTA).

PGA je usko povezana s hipotalamusom. Za obrambeno agresivno ponašanje smatra se bitnim veza između anteriornog medialnog hipotalamusa i silazne projekcije za dorzolateralni dio PGA. Iz PGA potom idu projekcije usmjerene na strukture koje upravljaju simpatikusom i somatomotornim akcijama, te tako pripremaju organizam na obranu. Za predatornu agresiju se pak smatraju odgovornim aktivacija lateralnog hipotalamusa, ventrolateralnog PGA i VTA. Ventralna tegmentalna areja (VTA) je obilno povezana dopaminskim projekcijama s korteksom, hipotalamusom, amigdalama, n. accumbensom (NAc), i septalnom areom (S). Ove mezokortikolimbicke projekcije se smatraju bitnim pri donošenju odluke o napadu ili bijegu, a smatra se da vrsta odluke ovisi o ravnoteži između dopaminske i serotoninске transmisije.

HIPOTALAMUS

Studije u sisavaca su ukazale da stimulacija ventralnih struktura hipotalamusa (ventromedialne i lateralne jezgre) dovodi do agresivnog ponašanja. Taj dio hipotalamusa, između ostalog, šalje projekcije u

dorzalne n. raphe, medijalne amigdale, centralnu sivu supstancu, mediodorzalne jezgre talamusa, septum i prefrontalni korteks, odnosno u cijeli niz struktura koje kontroliraju ponašanje. Unutar medijalnog hipotalamusa postoje bazično dvije vrste neurona koje su uključene u regulaciju obrambenog agresivnog odgovora. Prva vrsta neurona šalje opisane projekcije u PGA, dok druga vrsta omogućava gabaergičku inhibiciju lateralnog hipotalamusa, odnosno služi da se pri obrani inhibira predatorna agresija, koja je vezana za aktivnost lateralnog hipotalamusa. Vrijedi i obrnuto. Ukoliko se aktivira laterani hipotalamus gabaergičke projekcije će inhibirati njegov medijalni dio, odnosno u ovom slučaju će biti aktivirana predatorna agresija. Hipotalamus se smatra regulatorom filogenetski starih vrsta agresije kao npr. spolno specifične agresije (npr. borba među mužjacima za prevlast, infanticid, seksualna agresija) na koju znatno utječu seksualni hormoni. Efekt stimulacije 5-HT1 receptora smatra se važnim za smanjivanje hipotalamusom regulirane agresije.

AMIGDALE

Amigdale su limbičke strukture koje su uključene u davanje brzih odgovora na senzorne informacije. Ne samo u smislu reguliranja odgovora u situacijama „fight versus flight“, već reguliraju odgovore vezane za hranjenje, seksualne aktivnosti, itd. Pri kontroli agresivnog ponašanja, amigdale su „zadužene“ za procjenu prijetnje, i manje ih aktivira jasna prijetnja nego nesigurna prijetnja, tj. situacija koju treba procijeniti. Prema tome, u njih dolaze projekcije koje su zadužene za davanje informacija o prijetnji, a nakon procjene prijetnje izlaze projekcije kojima se kontrolira odgovor na prijetnju.

Amigdale se mogu podijeliti u dva glavna dijela. 1) kortikobazolateralne amigdale (BLA) koje su uključene u kondicioniranje straha i 2) cenromedijalne amigdale

(CMA) koje šalju projekcije u hipotalamus i produženu moždinu (kontrola visceralnog odgovora), ali i u motorni korteks (kontrolira motornu komponentu ev. agresivnog odgovora), kao i orbitofrontalni korteks, odakle idu projekcije u cingulum i dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC). Ove veze s prefrontalnim korteksom (PFC) se smatraju bitnim za povezivanje nesvjesnih reakcija s višim centrima. Aktivacija medijalnih dijelova amigdala pojačava, a aktivacija lateralnih amigdala smanjuje obrambeni odgovor, odnosno potencira ili inhibira aktivnost medijalnog hipotalamusa. Osnovni aktivacijski neurotransmitor ovdje je supstanca P (SP), koja u medijalnom hipotalamusu djeluje preko neurokinin-1 (NK1) receptora. Aktivacija medijalnih amigdala također smanjuje aktivnost lateralnog hipotalamusa, odnosno predatornu agresiju.

NUCLEUS AKUMBENS

Lezije NAc su povezane s izrazitim porastom agresije bilo obrambene bilo predatorne u glodavaca i pasa. Interesantno je da ove životinje pokazuju smanjenu socijalno-kompetitivnu agresiju.

PREFRONTALNI KORTEKS

Općenito se može kazati da prefrontalni korteks integrira senzorno-emotivne impute s memorijom te obavlja procjenu posljedica određenog ponašanja. Prefrontalni korteks čini veći dio frontalnog korteksa, odnosno onaj dio frontalnog korteksa koji u sebe ne uključuje motoričku koru mozga. Ono što treba znati je da oštećenja frontalne kore mogu povećati, ali i smanjiti agresivno ponašanje. PFC se ponekad dijeli na: a) ventromedijalni kompleks, koji u sebi sadrži orbitofrontalni korteks, prednji dio girusa cinguli, te ventromedijalni korteks u užem smislu, te b) dorzolateralni prefrontalni korteks.

VENTROMEDIJALNI PFC KOMPLEKS

U smislu iskazivanja agresije, uloga ventromedijalnog kompleksa je u inhibiranju neadekvatnog ispoljavanja „nepromišljene“, impulzivne agresije.

Oštećenje većeg dijela inferiornog ili medijalnog dijela VMPFC oduzima mogućnost planiranja, razumijevanja socijalnog značenja, te zaustavljanja impulzivnog odgovora (bez promišljanja). Ovakva oštećenja najčešće dovode do povišenja dezinhbirane agresije. Ovdje je interesantna i uloga prednjeg dijela girusa cinguli, u kojem se detektira konflikt i procjenjuje njegovo značenje. Ne radi se samo o procjeni značenja nekakvog agresivnog konflikta, ili o odabiru reakcija tipa bježi ili napadaj, već je girus cinguli zadužen za detaljniju procjenu rizika ili koristi od stupanja u konflikt općenito. Smatra se da dobiva projekcije iz ostalog dijela PFC i limbičkih struktura, te da potom šalje projekcije u DLPFC. Oštećenja ovog dijela kore mogu teoretski dovesti do nepromišljenog, impulzivnog, emocijama vođenog i neprihvatljivog agresivnog ponašanja.

DORZOLATERALNI PREFRONTALNI KORTEKS

Svjesno, promišljeno i planirano ponašanje je pod kontrolom DLPFC. Smatra se da je oko 60% neurona ovog dijela korteksa zaduženo da kontrolu ovakve vrste ponašanja, a da je oko 40% zaduženo za kontroliranje tzv. radne memorije. DLPFC, dobiva projekcije VMPFC, a šalje projekcije u motornu i premotornu koru koja izvršava najprimjereniji oblik ponašanja.

Oštećenje DLPFC može povisiti ili sniziti agresivnost, što vjerojatno ovisi o vrsti ozljede, ali i strani mozga (smatra se da je za kontrolu agresije bitniji lijevi PFC i strukture unutar desnog temporalnog režnja - amigdale). Tako osoba s oštećenjem DLPFC može imati promijenjenu sposobnost integracije emocija s organiziranim ponašanjem. Može se, na primjer, osjećati

uzbuđenom, ali bez odgovarajućeg odgovora, odnosno agresija može izostati. Drugi sa sličnom ozljedom može osjećati bijes, ponašati se sukladno bijesu, ali nema mogućnost predviđanja posljedica, odnosno rezultat može biti impulzivna agresija.

Ovdje se treba spomenuti da su u bolesnika s cijelim nizom psihičkih poremećaja ustanovljene promjene u strukturi navedenih moždanih područja.

NEUROKEMIJA AGRESIJE

Nema odgovora na pitanja kako snižena ili povišena neurotransmisija, aktivacija ovih ili onih pre i post-sinaptičkih receptora, funkcija transporterata, genetske ili epigenetske specifičnosti mogu objasniti različite oblike agresije.

SEROTONIN

Promjene u serotonergičkoj transmisiji su povezane s impulzivnom agresijom. Još 1960-ih je utvrđeno da agresivni miševi imaju snižene vrijednosti serotonina i 5-hidroksiindolactene kiseline (5-HIAA). Slično je ustanovljeno u agresivnih marincima, tj. nađene su snižene vrijednosti 5-HIAA u likvoru. Osim navedenog, ustanovljeno je da inhibitori ponovne pohrane serotonina smanjuju impulzivnu agresivnost.

Ovakvi nalazi su doveli do pojednostavljene pretpostavke da serotonin umanjuje agresiju. Međutim, proces je znatno složeniji. Kod agresivnih muškaraca, prehrana bez triptofana će dovesti do povišenja agresije, međutim povećano dodavanje triptofana neće umanjiti istu. Kod žena je čini se drugačije, jer će isto kao kod muškaraca dijeta bez triptofana povećati agresivnost, ali povećani sadržaj triptofana smanjuje agresivnost.

5-HT_{1A} agonisti smanjuju agresivnost glodavaca. Međutim, miševi bez 5HT_{1A} (knock-out) su manje agresivni, a oni bez 5HT_{1B} receptora su više agresivni. Ono što nije jasno je jesu li uključeni pre ili postsinaptički receptori.

Buspiron je lijek koji djeluje preko 5-HT_{1A} i postoje nalazi koji sugeriraju da bi mogao imati antiagresivni učinak. Međutim, njegov je učinak na agresiju složen. Na primjer, u jednoj studiji je davan ipsapiron, također 5HT_{1A} agonist, agresivnim muškarcima, a mjereni su i endokrini odgovori (kortizol, prolaktin hormon rasta i ACTH) na ovaj medikament. One osobe kod kojih je došlo do manjeg endokrinog odgovora, pokazivale su više impulzivnog agresivnog ponašanja. Interesantno je primijetiti i da su u jednoj studiji osobe s niskim 5-HIAA imale visoki testosteron, iako je testosteron vezan dominantno za kompetitivno ponašanje, odnosno agresiju, a serotonin za impulzivno ponašanje i agresiju.

Serotonin se stvara dominantno u dorsalnim n. rafe, a receptori se nalaze u različitim područjima mozga odgovornim za kontrolu agresije. Ono što treba imati na umu je da promišljena psihopatska agresija nije u takvoj mjeri pod kontrolom serotonina, koliko je to impulzivna agresija.

DOPAMIN

Dopamin (DA) primarno nastaje u supstanciji nigri i VTA. Kao i 5-HT, DA receptori se nalaze u raznim regijama osobito u n. akumbensu i korteksu. U kontrolu agresije je vjerojatno uključen mezokortikolimbčki dio DA sustava, međutim čini se da je ta kontrola indirektna. Čini se da je dopamin dominantno uključen u kontrolu osjećaja nagrade i ugone. I farmakologija je zagonetna. Naime, D₁ agonisti, ali i D₁, D₂ i D₃ antagonisti vjerojatno smanjuju agresivno ponašanje. Klozapin and risperidon smanjuju agresivnost, ali je također pitanje koliko je za ovaj efekt bitno vezanje na 5HT receptore. Konačno, smatra se da dopaminski i serotoniniski sustav djeluju antagonistički. Prema tome, nije iznenađujuće da bi agonisti serotonina mogli djelovati slično kao i antagonisti dopaminskog sustava.

ADRENALIN I NORADRENALIN

Čini se da NA i AD imaju različitu ulogu. Utječu ne samo na „centralnu” već i periferne funkcije koje se „bude“ u ugrožavajućim situacijama. Aktivacija simpatikusa mijenja funkciju kardiovaskularnog statusa i mobilizira potrošnju energije u slučaju prijetnje. Ovaj sustav se aktivira i kod obrambene i kod napadačke agresije. Potiče pažnju, smanjuje bol. Osim toga, u mozgu NA potiče nastanak CRFa i steroidnih hormona.

Г-AMINO BUTYRIC ACID (GABA)

GABA agonisti uglavnom smanjuju agresiju, ali je mogu i povećati. Studije na životinjama dominantno ukazuju da benzodijazepini u malim dozama povećavaju, a u većim smanjuju agresiju.

HORMONI

Testosteron

Veza je čini se poznata stoljećima. Zna se da su muškarci agresivniji. Veza testosterona s agresijom je međutim kompleksna. Studije na glodavcima ukazuju da je agresivnost mužjaka i testosteron vezana uz dvije faze izlaganja testosteronu. Odrasli glodavac će biti agresivan samo ako je dobio testosteron za vrijeme fetalnog razvoja i ponovno u pubertetu. Inače ne. Ovaj učinak je nužan ne samo za agresiju već i za karakteristike ponašanja mužjaka.

Nadalje, u glodavaca testosteron ne kontrolira samo agresivno ponašanje, nego dominantno načine procesuiranja informacija. Na primjer, utječe na spoznaju tko u skupini ima dominantnu ulogu, odnosno na spoznavanje hijerarhije. I sama spoznaja hijerarhije mijenja razine ovog hormona.

Konačno, nema jasnih dokaza da viša razina testosterona znači i veću agresivnost. Na primjer, kod agresivnih zatvorenika nađene su veće razine, ali i kod onih koji su socijalno dominantni, premda nisu

agresivni. Odnosno, čini se da razine znatnije koreliraju s potrebom da se dominira nego da se napadne. Pobjednik u tuči ima viši testosteron, ali tako je i s tenisom ili nekim drugim sportom, dok gubitnik doživi sniženje razine.

Smatra se da testosteron može značajno utjecati na neurotransmisiju. Moguće je da testosteron mijenja senzitivnost 5HT receptora i neki smatraju da samo u onih koji imaju sniženu aktivnost serotonina utječe na pojačanu agresivnost.

Kortizol

Dugotrajno niski kortizol je povezan s impulzivnom agresijom, ali ne u svim istraživanjima. Nakon akutnog stresa kortizol raste, ali niski kortizol može ukazivati na dugotrajnu anksioznost.

Peptidni hormoni

Cijeli niz peptidnih hormona je uključeno u regulaciju ponašanja, a veća pozornost je posvećena arginin-vasopresinu (AVP) i čimbeniku oslobađanja kortikotropina (CRF).

Mikro-injekcije AVPa u limbičkim strukturama mogu dovesti do provokiranja agresivnog ponašanja koje je bilo smanjeno davanjem fluoksetina, što sugerira vezu između AVPa i serotoninskog sustava. Nadalje u agresivnih osoba s poremećajima ličnosti, ustanovljene su povišene razine AVPa u CSFu.

Čimbenik oslobađanja kortikotropina (CRF) dokazano regulira agresivnost glodavaca. Receptori za CRF su osobito brojni u limbičkim regijama, a davanje mikro-injekcija CRFa u amigdale povećavalo je agresiju glodavaca prema nepoznatim mužjacima.

LIJEČENJE

U liječenju forenzičnih bolesnika primarni cilj je maksimalno smanjiti mogućnost ponavljanja sličnog ili težeg kaznjivog djela. Na primjer, u slučaju shizofrenog agresivnog bolesnika nužno je

smanjiti mogućnost ponavljanja agresivnog ponašanja zbog poremećaja. Željeni rezultat forenzičkog liječenja je postizanje zadovoljavajuće remisije. Međutim, remisija nije nužan preduvjet da bi se forenzičnog bolesnika otpustilo iz bolnice. Postoji i obrnuta mogućnost, u nekih bolesnika moguće je postići povlačenje većeg dijela psihotičnih simptoma, a da sklonost agresivnom ispadima zaostaje. Ovakva mogućnost se uglavnom nalazi kod bolesnika kod kojih postoji komorbiditet s poremećajima ličnosti.

Bilo kako bilo, upotrebljavaju se različiti antipsihotici i veliki broj drugih medikamentata koji smanjuju i mogućnost ponavljanja agresivnog djela i intenzitet različitih poremećaja. Ono što nije do kraja jasno je koliku važnost u liječenju ima direktan utjecaj lijeka na smanjenje mogućnosti ponavljanja djela (najčešće agresivnog djela), a koliku važnost ima smanjenje intenziteta osnovnog poremećaja, vježbanje socijalnih vještina i poboljšanje ukupnog bolesnikovog funkcioniranja.

Vrijedno je spomenuti i činjenicu da je veliki dio literature vezane uz tretman agresije temeljen na studijama provedenim na manjem broju bolesnika, često bez kontrolne skupine i bez upotrebe placeba, a često su zaključci temeljeni na primjeni nekoliko lijekova zajedno.

Iako konsenzus o farmakološkom tretmanu agresije, bez obzira na vrstu poremećaja, općenito ne postoji, smatra se da su za tretman akutne agresije primjereni parenteralni oblici haloperidola i flufenazina, a u najnovije vrijeme olanzapin i ziprasidon. Navedeni lijekovi se često primjenjuju u kombinaciji s benzodijazepinima. S druge strane, smatra se da se pri tretmanu perzistirajuće agresije treba prije svega upotrebljavati atipične antipsihotike same ili u kombinaciji s drugim medikamentima.

Uglavnom se savjetuje neka od sljedećih opcija: klopazapin, visokopotentne tipične antipsihotike, risperidon, olanzapin, niskopotentne tipične antipsihotike,

quetiapin, ziprasidon. U slučaju da agresivnost perzistira, treba pokušati s dodavanjem neke od sljedećih supstanci: valproat, litij, karbamazepin, benzodijazepini, beta-blokeri, gabapentin, lamotrigin, buspiron, topiramet, trazodon, difenilhidantoin. Ono što treba imati na umu je, kako je već rečeno, da u nekim slučajevima agresivnost perzistira iako je postignut dobar odgovor psihotičnih simptoma na terapiju.

Kod agresije i agitacije dementnih se predlaže pokušati s ciklopiksolom, haloperidolom ili levomepromazinom, zatim u obzir dolaze valproat, karbamazepin, propranolol (uglavnom u dozama od 10-80 mg/dan, ali ima i slučajeva kada se lijek korišten u dozi i do 500mg/dan), a trazodon (možda zbog 5HT_{2A} blokade) neki smatraju učinkovitijim od inhibitora ponovne pohrane serotonina.

Kod bolesnika s ozljedama mozga savjetuje se primjena propranolola do 420mg/dan, pindolola, valproata karbamazepina, litija.

Kod osoba s mentalnom retardacijom opisani su uspjesi s uporabom ciklopiksiksa, propranolola (oko 120 mg/dan), litija, buspirona.

Literatura

1. Bjørkly S. Psychotic symptoms and violence toward others - a literature review of some preliminary findings. Part 1. Delusions. *Aggress Violent Behav.* 2002;7: 617-631.
2. Brennan P, Mednick S A, Hodgins S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 494-500.
3. Buckley PF, Noffsinger SG, Smith DA, Hroudá DR, Knoll JL 4th. Treatment of the psychotic patient who is violent. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26:231-72.
4. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20:427-451.
5. Hodgins S. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treat-

- ment, and prevention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363:2505-2518.
6. Lindenmayer JP, Kanellopoulou I. Schizophrenia with Impulsive and Aggressive Behaviors. *Psychiatr Clin North Am.* 2009; 32:885-902.
 7. Munk-Jørgensen P. Has deinstitutionalization gone too far? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999; 249:136-43.
 8. Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8:536-546.
 9. Saver JL. Aggression. U: *Encyclopedia of the Human Brain.* Elsevier Science 2002, (USA). Vol. 1 , str. 21-42.
 10. Sheldon CT, Aubry TD, Arboleda-Florez J, Wasylenki D, Goering PN; CMHEI Working Group. Social disadvantage, mental illness and predictors of legal involvement. *Int J Law Psychiatry.* 2006; 29:249-256.
 11. Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS. The Neurobiological Bases for Development of Pharmacological Treatments of Aggressive Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2007; 5:135-147.
 12. Victoroff J. Human aggression. U: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (9th Edition), Ur: Sadock BJ, Sadock V A, Ruiz P. Lippincott Williams & Wilkins, 2009 st. 2672 -.2702.

Pozitina i negativna sindromska skala – PANSS

Maja Živković, Saša Jevtović, Alma Mihaljević-Peleš, Marina Šagud

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) je mjerni instrument za procjenu težine psihopatologije u oboljelih od shizofrenije. Brojna istraživanja nastojala su razjasniti kompleksnost shizofrenije istraživanjem odnosa između njezinih različitih simptoma. Raznolikost simptoma bila je teško objašnjiva i vodila je u pretpostavku patofiziološke heterogenosti, kao konceptualni model bolesti (1). Tijekom istraživanja shizofrenih simptoma, uslijedila je promjena u smislu zamjene klasičnih podtipova shizofrenije s podjelom simptoma u pozitivne i negativne komponente. Iako je ova distinkcija dugo bila uzimana u obzir (2,3), to je bilo samo relativno novije fokusiranje pažnje na ove dvije komponente kao moguće predstavljanje odvojenih patoloških procesa u shizofreniji. Strauss i suradnici (4) opisali su pozitivne ili produktivne simptome i negativne ili deficitarne simptome. Temeljem tog modela Crow (5) je postavio hipotezu da pozitivni i negativni simptomi predstavljaju različite podtipove shizofrenije.

U cilju empirijskog dokaza ove distinkcije, bile su potrebne metode fenomenološkog prikaza i nozološke kategorizacije. Ljestvica za procjenu negativnih simptoma (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) i ljestvica za procjenu pozitivnih simptoma (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) se razvila prema Crow-ovom konceptu u pokušaju grupiranja svih simptoma u pozitivne i negativne kategorije (6,7).

Godine 1987. Kay je predložio PANSS kao ocjensku ljestvicu s ciljem da se osigura sveobuhvatnija procjena simptoma shizofrenije (8,9,10). PANSS je danas naju-

potrebljavanja ocjenska ljestvica za shizofreniju. Ljestvica se sastoji od 30 osnovnih čestica. Dizajnirana je tako da procijeni tri glavne skupine simptoma :

1. podljestvica pozitivnih simptoma (7 čestica, P1-P7),
2. podljestvica negativnih simptoma (7 čestica, N1-N7) i
3. opća psihopatološka podljestvica (16 čestica, G1-G16).
4. dodatna podljestvica od 3 čestice odnosi se na profil rizične agresivnosti.

Svaka čestica ima numeričku vrijednost od 1-7 (1 - odsutno, 2 - minimalno prisutno, 3 - slabo prisutno, 4 - umjereno prisutno, 5 - umjereno jako prisutno, 6 - jako prisutno, 7 - ekstremno prisutno). Ljestvica uključuje sve čestice iz BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, 11) i odabrane čestice iz psihopatološke ocjenske ljestvice (Psychopathology Rating Scale,) (12). PANSS je uporabom u kliničke i straživačke svrhe pokazao visoku pouzdanost (reliability), konstruktivnu nepobitnost (validity) te nepristranost (objectivity) za procjenu simptoma shizofrenije (13,14) kako u studijama kratkog tako i u studijama dugog trajanja (15,16).

Kriteriji remisije: Osam čestica PANSS-a (tzv. „core“ ili vodeći simptomi shizofrenije) predloženo je za kriterije simptomatske remisije (P1 - sumanute ideje, P2 - konceptualna dezorganizacija, P3 - halucinatorno ponašanje, N1 - afektivna tupost, N4 - pasivnost/ apatično socijalno povlačenje, N6 - nedostatak spontanosti i nesmetanog odvijanja konverzacije, G5 - manirizmi i neobičan stav tijela, G9 - neobičan

sadržaj misli), moraju biti ocijenjeni s 3 ili manje i moraju trajati najmanje 6 mjeseci (17). Kriteriji su predloženi u svrhu daljnjeg ispitivanja njihove ispravnosti i korisnosti, te kao pomoćno sredstvo pri definiranju oporavka ili drugih tipova definicija koje uključuju funkcionalne kriterije (17). Prihvatanje, usavršavanje i primjena ovih kriterija mogla bi omogućiti usporedbu dostupnih terapijskih opcija i podržati pozitivne dugoročne koncepte vezane uz ishod u liječenju shizofrenije (17).

PANSS – POZITIVNA I NEGATIVNA SINDROMSKA LJESTVICA

Pozitivna ljestvica (P)

P1. Sumanutosti. Vjerovanja koja su neosnovana, nerealna i idiosinkrazijska. Osnova za procjenu: sadržaj misli iskazan tijekom intervjua i njihov utjecaj na socijalne odnose i ponašanje kako je navedeno od medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

P2. Konceptualna dezorganizacija. Dezorganizirani proces mišljenja karakteriziran prekidanjem slijeda, npr. opširnost, tangencijalnost, slabe asocijacije, pogrešno zaključivanje, krupne nelogičnosti i blokirano mišljenje. Osnova za procjenu: kognitivno-verbalni procesi primjećeni tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

P3. Halucinatorno ponašanje. Verbalni iskazi ili ponašanje koje upućuje na per-

cepciju koja nije posljedica vanjskih podražaja. Ovo se može pojaviti u auditornom, vizualnom, olfaktornom ili somatskom području. Osnova za procjenu: verbalni iskaz i fizičke manifestacije tijekom intervjua te izvještaj medicinskog osoblja i obitelji o bolesnikovom ponašanju.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

P4. Uzbuđenje. Hiperaktivnost koja se očituje kao ubrzano motoričko ponašanje, pojačano reagiranje na podražaje, pojačana budnost ili neumjerena labilnost raspoloženja. Osnova za procjenu: manifestacije ponašanja tijekom intervjua te izvještaji dobiveni od medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

P5. Grandioznost. Pretjerano mišljenje o sebi i nerealna uvjerenja o superiornosti, uključujući i deluzije o izuzetnim sposobnostima, bogatstvu, znanju, slavi, moći i moralnim vrijednostima. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema izvještajima medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

P6. Sumnjičavost/ proganjanje. Nerealne i pretjerane ideje proganjanja očituju se u

oprezu, nepovjerljivom stavu, sumnjičavom hipervigilitetu ili u otvorenim deluzijama da bolesniku drugi žele nanijeti zlo. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema izvještajima medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

P7. Neprijateljstvo. Verbalne i neverbalne ekspresije ljutnje i odbijanja uključujući sarkazam, pasivno agresivno ponašanje, verbalno zlostavljanje i vrijeđanje. Osnova za procjenu: interpersonalno ponašanje zapaženo tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

Negativna ljestvica (N)

N1. Afekt tuposti. Smanjeno emocionalno odgovaranje karakterizirano redukcijom facijalnih ekspresija, modulacije osjećaja i komunikacijskih gesti. Osnova za procjenu: zamjećivanje fizičkih manifestacija afektivnog tona i emocionalnog odgovora tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

N2. Emocionalno povlačenje. Nedostatak interesa, uključivanja i afektivnog odnosa prema životnim zbivanjima. Osnova za oc-

jenu: izvještaji o funkcioniranju dobiveni od medicinskog osoblja i opservacija interpersonalnog ponašanja tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

N3. Siromaštvo odnosa/ loš transfer.

Odsutnost interpersonalne empatije, otvorenosti u komunikaciji, interesa, bliskosti i uključivanja u intervju. To se očituje u interpersonalnom distanciranju i smanjenoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Osnova za procjenu: interpersonalno ponašanje tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

N4. Pasivnost/ apatično socijalno povlačenje.

Smanjen interes i inicijativa u socijalnim interakcijama zbog pasivnosti, apatije, pomanjkanja energije i bezvoljnosti. To dovodi do smanjenog interpersonalnog angažiranja i zanemarivanja svakodnevnih aktivnosti. Osnova za procjenu: izvještaji o socijalnom ponašanju od medicinskog osoblja ili obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

N5. Teškoće u apstraktnom mišljenju.

Smanjena upotreba apstraktno-simboličnog načina mišljenja što se vidi kao teškoća u klasificiranju, formiranju generalizacija i nadilaženju konkretnog i egocen-

tričnog mišljenja pri rješavanju problemnih zadataka. Osnova za procjenu: odgovori na pitanja o sličnostima i interpretacija poslovice, uporaba konkretne nasuprot apstraktnoj formi tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

N6. Nedostatak spontanosti i nesmetanog odvijanja konverzacije. Smanjenje normalnog tijeka komunikacije povezano s apatijom, avolicijom, obrambenim stavom i kognitivnim deficitom. To se manifestira kroz smanjenu fluidnost i produktivnost verbalno-interakcijskog procesa. Osnova za procjenu: kognitivno-verbalni procesi zapaženi tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

N7. Sterotipno mišljenje. Smanjena fluidnost, spontanost i fleksibilnost razmišljanja vidljiva u rigidnom, siromašnom i ponavljajućem sadržaju misli. Osnova za procjenu: kognitivno-verbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

Opća psihopatološka ljestvica (G)

G1. Somatske brige. Fizičke pritužbe ili uvjerenja o tjelesnoj bolesti ili pore-

mećenom funkcioniranju. Ovo može varirati od nejasnog osjećaja bolesti do jasnih deluzija o katastrofičnoj fizičkoj bolesti. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G2. Anksioznost. Subjektivno iskustvo nerveze, brige, bojazni ili nemira koje varira od pretjerane brige za budućnost ili sadašnjost do osjećaja panike. Osnova za procjenu: verbalni izvještaj tijekom intervjua i odgovarajuće fizičke manifestacije.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G3. Osjećaj krivnje. Grižnja savjesti ili samooptuživanje za realne ili umišljene pogreške u prošlosti. Osnova za procjenu: verbalni izvještaj osjećaja krivnje tijekom intervjua te utjecaj na stavove i misli.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G4. Tenzija/ napetost. Očite fizičke manifestacije straha, anksioznosti i agitacije kao što su tremor, ukočenost, obilno znojenje i nemir. Osnova procjenu: verbalni izvještaj koji ukazuje na anksioznost i, stoga, ozbiljnost fizičkih manifestacija tenzije zamijećene tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno

- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G5. Manirizmi i stav tijela. Neprirodni pokreti ili držanje karakterizirani čudnim, nadmenim, neorganiziranim i bizarnim izgledom. Osnova za procjenu: opservacija fizičkih manifestacija tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G6. Depresija. Osjećaji tuge, obeshrabrenosti, bespomoćnosti i pesimizma. Osnova za procjenu: verbalni izvještaj depresivnog stanja tijekom intervjua te njegov utjecaj na stavove i ponašanje prema izvještajima medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G7. Motorička retardacija. Smanjenje motoričke aktivnosti koja se očituje u usporavanju ili smanjenju pokreta i govora, smanjenom reagiranju na podražaje i reduciranom tonusu mišića. Osnova za procjenu: manifestacije tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G8. Nesuradnja. Aktivno odbijanje poviđenja za tuđom voljom uključujući ispitiivača, bolničko osoblje ili obitelj, što može biti povezano s nepovjerenjem, obrambenim stavom, tvrdoglavošću, negativizmom, odbijanjem autoriteta, neprijateljstvom ili ratobornošću. Osnova za procjenu: interpersonalno ponašanje tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G9. Neobičan sadržaj misli. Mišljenje je karakterizirano čudnim, fantastičnim ili bizarnim idejama, a varira od onih koje su atipične do onih koje su poremećene, nelogične i apsurdne. Osnova za procjenu: sadržaj misli zapažen tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G10. Dezorijentacija. Nedostatak svjesnosti za svoj odnos sa okolinom, uključujući osobe, mjesto i vrijeme, a može nastati zbog zbunjenosti i povučенosti. Osnova za procjenu: odgovori na pitanja o orijentaciji tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G11. Slaba pažnja. Nedostatak u fokusiranju budnosti manifestiran kroz slabu koncentraciju, odvlačenje pažnje zbog internih ili eksternih podražaja te poteškoće

pri zadržavanju ili prebacivanju fokusa na nove podražaje. Osnova za procjenu: manifestacije tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G12. Nedostatak procjene i uvida. Smanjenje svjesnosti ili razumijevanja vlastitog psihijatrijskog stanja i životne situacije. To se očituje u teškoći prepoznavanja prošle ili sadašnje psihijatrijske bolesti ili simptoma, negiranje potrebe za psihijatrijskom hospitalizacijom ili liječenjem, odluke karakterizira slabo očekivanje posljedica te nerealno kratkotrajno i dugotrajno planiranje. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G13. Poremećaj volje. Poremećaj u voljnoj inicijativi, održavanju i kontroliranju vlastitih misli, ponašanja, pokreta i govora. Osnova za ocjenu: sadržaj misli i ponašanje manifestirano tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G14. Slaba kontrola impulsa. Poremećena regulacija i kontrola djelovanja po unutarnjim porivima što dovodi do naglih, nemoduliranih, samovoljnih ili pogrešno usmjerenih izljeva napetosti i emocija bez obzira na posljedice. Osnova za ocjenu: pona-

šanje tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G15. Zaokupljenost. Preokupiranost interno izazvanim mislima i osjećajima te autističnim doživljajima na štetu orijentiranosti prema stvarnosti i adaptivnog ponašanja. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje zamijećeno tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

G16. Aktivno socijalno izbjegavanje. Smanjena socijalna angažiranost povezana s nerealnim strahom, neprijateljstvom i nepovjerenjem. Osnova za ocjenu: izvještaj medicinskog osoblja ili obitelji o socijalnom funkcioniranju.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

Dopunske čestice za profil rizične agresivnosti

S1. Bijes/ ljutnja. Subjektivno stanje neugode i iritacije usmjereno prema drugima. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj o osjećajima ljutnje tijekom intervjua i, zbog toga, neprijateljsko ponašanje tijekom intervjua ili prema izvještajima medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno

- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

S2. Teškoće u odgađanju zadovoljenja.

Zahtjeva i inzistira da se njegove potrebe smjesta zadovolje, a vidljivo je uzrujan kad je ispunjenje njegovih potreba ili želja odgođeno. Osnova za ocjenu: promatranje ponašanja tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

S3. Afektivna labilnost. Emocionalne ekspresije su nestabilne, fluktuirajuće, neprimjerene i/ili slabo kontrolirane. Osnova za procjenu: afektivno stanje zapaženo tijekom intervjua.

- 1) odsutno
- 2) minimalno
- 3) slabo
- 4) umjereno
- 5) umjereno jako
- 6) jako
- 7) ekstremno

Literatura

1. Buchanan RW, Carpenter WT: Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:193-204.
2. Reynolds JR: *Essays and Addresses*. Macmillan, London, England; 1896.
3. Jackson JH: *Selected Writings of JH Jackson*. Hodder and Stoughton, London, England; 1931.
4. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ: The diagnosis and understanding of schizophrenia: II. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974; 11:61-76.
5. Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980; 280:66-68.
6. Andreasen NC: *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. University of Iowa, Iowa City, IA; 1983.
7. Andreasen NC: *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. University of Iowa, Iowa City, IA; 1984.
8. Kay SR, Fisbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276.
9. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP: Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 1988; 23:99-110.
10. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (Suppl. 7):59-65.
11. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:97-99.
12. Singh MM, Kay SR: Anticholinergic-neuroleptic antagonism in terms of positive and negative symptoms of schizophrenia: implications for psychobiological subtyping. *Psychol Med* 1987; 17:39-48.
13. Bell M, Milstein R, Beam-Goulet J, Lysaker P, Cicchetti D: The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale. Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180:723-728.
14. Muller MJ, Rossbach W, Dannigkeit P, Muller-Siecheneder F, Szegedit A, Wetzel H: Evaluation of standardized rater training for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* 1998; 32:151-160.
15. Lindenmayer JP, Kay SR, Friedman C: Negative and positive schizophrenic syndromes after the acute phase: a prospective follow-up. *Compr Psychiatry*. 1986; 27:276-286.
16. Kay SR, Fiszbein A, Lindenmayer JP, Opler L: Positive and negative syndromes in schizophrenia as a function of chronicity. *Acta Psychiatr Scand*. 1986; 74:507-518.
17. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR: Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162:441-449.

Farmakogenetika – oruđe u liječenju antipsihoticima?

Nada Božina

UVOD

Kraj dvadesetog stoljeća donio je nove spoznaje i nadu za značajnim pomacima u medicini temeljenim na saznanjima o humanom genomu. Personalizirano farmakološko liječenje se nametnulo kao velika mogućnost u primjeni genetičkih spoznaja u kliničkoj praksi. Prva potpora genomskoj revoluciji bila je razvoj novih tehnologija koje su omogućavale genetička testiranja. Danas najnaprednije tehnologije omogućuju testiranje više od milijuna jednonukleotidnih polimorfizama (engl. *single nucleotide polymorphisms* - *SNP*). Mapiranjem humanog genoma spoznalo se da on sadrži oko 30 000 gena (očekivalo se više od 100 000). Međutim, 30 000 gena stvara i milijune genetičkih varijacija, uključujući gotovo 9 milijuna SNP. Do danas se još uvijek ništa ne zna o funkciji trećine ljudskih gena. Novije spoznaje u ovom području dokazuju da je bilo naivno očekivati da će mapiranje humanog genoma promijeniti medicinu u kratkom vremenu. Osim SNP pokazalo se da i drugi oblici genetičkih varijacija poput delecija ili duplikacija, ili ponavljajućih ulomaka doprinose genetičkoj varijabilnosti i značaju u farmakogenomici. Rjeđe genetičke varijacije poput mikrosatelita i translokacija, inverzija i supstitucija također mogu biti značajni za farmakogenomiku. Konačno, važnost epigenetike za farmakogenetički odgovor u ljudi još uvijek nije u potpunosti razjašnjena.

Vogel je prvi upotrijebio naziv farmakogenetika, koji je niz godina bio povezan sa genetikom farmakokinetskih faktora, naročito metaboličkih enzima. Od 1990.-

ih u literaturu je uveden koncept farmakogenomike. Farmakogenetika je podrazumijevala istraživanje varijabilnosti odgovora na primjenjeni lijek, dok je farmakogenomika širi pojam koji obuhvaća sve gene u genomu koji mogu utjecati na učinkovitost/nuspojave lijeka.

Posljednje desetljeće u istraživanju farmakogenetike antipsihotika ponajprije je rezultiralo razvojem genetičkih testova na osnovi kojih se mogao procijeniti bolesnikov metabolički status što su i prvi pokušaji personalizacije antipsihotičnog liječenja. Najznačajniji rezultati su postignuti u asocijacijskim studijama između polimorfizama metaboličkih enzima lijekova, uglavnom gena citokroma P450, sa varijabilnostima u brzini metabolizma određenog lijeka i pojavi štetnih učinaka. Najviše ispitivana varijabilnost je povezana s polimorfizmom metaboličkog enzima CYP2D6. Uz metaboličke enzime iz faze I metabolizma, koja se još zove oksidacijska i faze II, tzv. konjugacijska, na farmakokinetičkoj razini transportni proteini su se pokazali vrlo značajnima za biodostupnost lijekova supstrata. Uloga transportera je u prijenosu lijekova preko različitih barijera (crijevne, jetra-žuč, krvnomoždane, bubrega). Osim toga polimorfizam gena dopaminskih i serotoninских receptora se u mnogim studijama ponavljano povezuju sa učinkovitosti, vjerojatno zbog snažnog afiniteta koji većina antipsihotika pokazuje za te receptore.

Primjena ovih znanja u kliničkoj praksi polako pronalazi put. Prednjači genotipizacija metaboličkih enzima na temelju koje se pretpostavlja metabolički fenotip bolesnika. Genetička determinacija bole-

snikova metaboličkog statusa očekuje se doprinijet će boljem odabiru lijeka i doze i smanjenju štetnih nuspojava. Genetički testovi za predikciju antipsihotičkog odgovora prije početka terapije jasno su se pokazali korisnima u selekciji i poboljšanju antipsihotičnog liječenja. Ovakav razvoj se može smatrati uspjehom, ali konačni cilj uvođenja spoznaja dobivenih u farmakogenetičkim i farmakogenomskim istraživanjima u kliničku praksu su još daleko od potpune realizacije. Daljnji razvoj genetičkih testova je nužan da bi se koncept personalizirane medicine mogao primijeniti u psihofarmakoterapiji.

KONCEPT BIOMARKERA

FDA (*Food and Drug Administration*, Agencija za hranu i lijekove u SAD) je razmatrala odobravanje farmakogenetičkih testova kao valjanih biomarkera. Postoje različite definicije biomarkera a jedna od njih opisuje da je biomarker osobina koja se može objektivno mjeriti i evaluirati kao indikator normalnog biološkog procesa, patogenog procesa, ili farmakološkog odgovora na terapijske intervencije. Između ostalih farmakogenetičkih biomarkera FDA preporučuje genotipizaciju CYP2D6. Također se zahtijeva uz prijavu za odobrenje novog lijeka dostaviti i podatke vezane za relevantne biomarkere. Tako ako je lijek supstrat CYP2D6 treba dostaviti podatke za različite, o genotipu ovisne, fenotipove ovog enzima. Također se potiče ali na dobrovoljnoj osnovi i prezentiranje podataka i za druge farmakogenetičke biljege.

Da bi se što bolje primijenili principi personalizirane medicine nužno je razumijevanje kompleksnog utjecaja genetike, okoliša, i osobnih čimbenika na farmakokinetiku i farmakodinamiku svakog lijeka.

FARMAKOKINETIKA PSIHIJATRIJSKIH LIJEKOVA

Naše znanje o farmakokinetici psihotropnih lijekova je razmjerno dobro u po-

druđu faze I metaboličkih enzima. Većina psihijatrijskih lijekova se metabolizira putem enzima citokroma P450(CYP). Genetika je posebno važna za dva polimorfna enzima CYP, citokrom P450 2D6 (CYP2D6) i citokrom P450 2C19 (CYP2C19). Rjeđi metabolički fenotipovi uključujući spore metabolizatore koji nemaju aktivnog enzima, i vrlo brze metabolizatore koji imaju aktivni enzim u suvišku, opisani su i u slučaju CYP2D6 i CYP2C19. Rijetko (<1/1000) osoba može biti spori metabolizator i za CYP2C19 i CYP2D6. Citokrom P450 1A2 (CYP1A2) i citokrom P450 3A4 (CYP3A4) su također važni za psihijatrijske lijekove. Na njih snažno utječu okolišni faktori a spori i vrlo brzi metabolizatori za ove enzime ne postoje ili su vrlo rijetki. Enzimi CYP2C19, CYP1A2 i CYP3A4 su podložni i inhibiciji i indukciji.

Citokrom P450 2D6 (CYP2D6)

Enzim CYP2D6 je specifičan jer na njega okolišni faktori imaju vrlo ograničen utjecaj. Prema genetičkom ustrojstvu poznata su četiri moguća metabolička fenotipa za ovaj enzim: brzi metabolički fenotip je određen sa prisustvom dva alela divljeg „wt“ tipa; intermedijarni metabolizatori imaju jedan wt i jedan mutirani alel; spori metabolizatori su nosioci oba mutirana alela; dok je vrlo brzi metabolički fenotip rezultat višestrukog umnažanja gena CYP2D6. Bolesnici sa genetički determiniranim sporim metaboličkim fenotipom za CYP2D6 (engl. *poor metabolizer – PM*) mogu trebati niže doze antipsihotika. Nasuprot tome vrlo brzi metabolizatori za CYP2D6 (engl. *ultrarapid matabolizers -UM*) će trebati povećane doze lijeka za postizanje terapijskog učinka. Normalni CYP2D6 metabolizatori, mogu se ponašati kao spori metabolizatori ako uzimaju snažne inhibitore (poput fluoksetina, paroksetina ili bupropiona) koji inhibiraju CYP2D6. Metabolizam putem CYP2D6 je važan za neke antipsihotike i neke antidepressive.

Molekularna su istraživanja u farmakogenetici počela s CYP2D6. Otkrivene su različite varijante alela CYP2D6. Fenotip ekstenzivnog metabolizma, s homozigotnim divljim tipom alela, zastupljen je u 60-75% populacije i ima normalnu aktivnost enzima, dok heterozigotni prijelazni fenotip nalazimo u 25-40% populacije, s smanjenom aktivnošću enzima. Fenotip slabog metabolizma, koji dovodi do nagomilavanja specifičnih lijekova-supstrata u organizmu koji mogu proizvesti toksične učinke, ima učestalost 5-10% u bijeloj i crnoj-afričkoj populaciji, dok je učestalost u azijata oko 1%. Fenotip izrazito pojačanog metabolizma u 1-10% bijele populacije, u etiopskoj populaciji i do 30%, rezultat je amplifikacije odgovornog gena, s osobinom ubrzanje razgradnje lijekova-supstrata, a nasljeđuje se kao autosomno dominantno svojstvo.

CYP2D6, debrisoquin-4-hidroksilaza, ključan je u metabolizmu velikog broja (oko 25 %) vrlo često propisivanih lijekova kao što su antiaritmici, blokatori β -adrenergičkih receptora, antidepresivi, neuroleptici (tablica 1). Ovaj enzim također sudjeluje u metabolizmu endogenih supstrata važnih za funkciju središnjeg živčanog sustava (SŽS) kao što su amini i steroidi. Još je 1987 g. jedna švedska studija na zdravim dragovoljcima pokazala značajnu razliku u osobnosti (personality) između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. Spori metabolizatori su bili više podložni anksioznosti i teže su se socijalizirali u usporedbi s brzim metabolizatorima. Danas postoje značajni dokazi da je CYP2D6 prisutan i aktivan u središnjem živčanom sustavu, premda mu je aktivnost niža od one u jetri. Druga istraživanja su pokazala da je regeneracija serotonina iz 5-metoksitriptamina te konverzija p- i m- tiramina u dopamin posredovana s CYP2D6, što znači da je ovaj polimorfni enzim izravno uključen u serotoninsku i dopaminsku homeostazu.

Fenotipizacija se za CYP2D6 najčešće provodi s deksmetorfanom. Općenito, pri standardnoj dozi lijeka, slabi metabolizatori mogu razviti neželjene nuspojave, dok će kod vrlo brzih metabolizatora zbog suboptimalnih terapijskih koncentracija izostati očekivana učinkovitost lijeka. Uočeno je da je pojavnost ekstrapiramidalnih nuspojava, češća u bolesnika s inaktivnim alelima CYP2D6.

Do danas je otkriveno više od sedamdeset različitih alelnih varijanti (www.imm.ki.se/CYPalleles/). U kliničkoj praksi analiza CYP2D6*3, *4, *5, *6 mutiranih alela i genskih multiplikacija osigurava s 99%-tnom sigurnošću otkrivanje sporih i brzih metabolizatora. Postoji i „genski čip“ (AmpliChip CYP450) za analizu najvažnijih mutacija CYP2D6 i CYP2C19. Upravo se ova analiza (odobrena od FDA u SAD) u svijetu najviše rabi za genotipizaciju psihijatrijskih bolesnika jer je biotransformacija velikog broja psihotropnih lijekova ovisna o ova dva metabolička enzima.

Različite studije su pokazale da su dometi interakcija lijekova supstrata CYP2D6 ovisni o genskom polimorfizmu tog enzima. Kako psihijatrijski bolesnici često imaju komobirditet s drugim somatskim bolestima i uzimaju politerapiju, važno je znati putove biotransformacije svih tih lijekova te fenotip-genotip bolesnika da bi se pouzdano procijenili mogući učinci pojedinog lijeka te njihove uzajamne interakcije.

Meta-analiza publiciranih istraživanja od 1970.-2003. o važnosti farmakogenetičke predispozicije i učincima varijabilnih enzima CYP2D6 i CYP2C19 na 36 antidepresiva i 38 antipsihotika.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

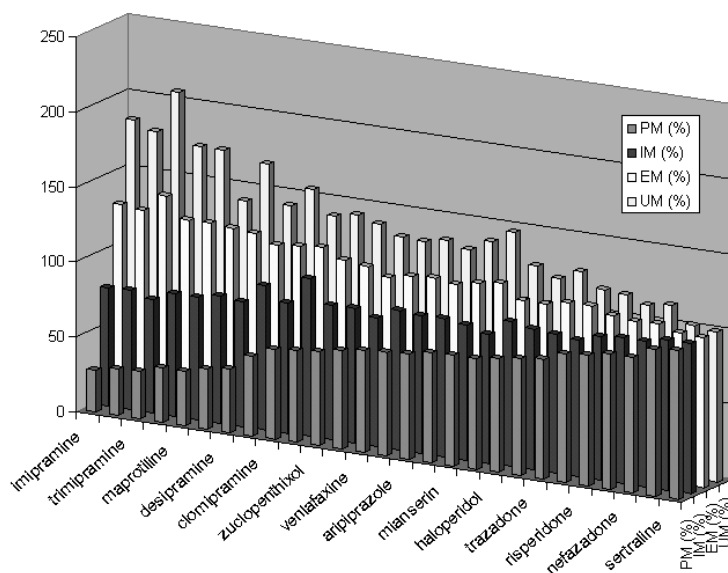
Uočena je značajna međuetnička varijabilnost u učestalosti pojedinih fenotipova CYP2C19: incidencija slabih metabolizatora je 1-5% u bijeloj populaciji, 13-23% u orijentalnoj populaciji, 6% među Etioplja-

Tablica 1. Važniji supstrati CYP2D6 enzima

Skupina lijekova	
Analgetici	kodein, dekstrometorfan, fentanil, hidrokodon, meperidon, metadon, morfin, oksikodon, tramadol
Antiaritmici	amiodaron, ajmalin, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon
Betablokatori	alprenolol, bisoprolol, bufuralol, karvedilol, labetalol, metoprolol, pindolol, propranolol, timolol
Psihofarmaci	amfetamin, amitriptilin, aripiprazol, fluoksetin, fluvoksamin, haloperidol, imipramin, klomipramin, klorpromazin, klozapin, maprotiline, nefazadon, olanzapin, paroksetin, perfenazin, risperidon, tioridazin, trazodon, venlafaksin, zuklopentiksol
Ostali	gvanoksan, kaptopril, tamoksifen, trimetoprim

nima, a čak 70% među stanovništvom Vanuatu. Dokumentirano je 15 različitih alela *CYP2C19* gena, a dosadašnja istraživanja navode zastupljenost alela *CYP2C19*2* i **3* u 95% osoba sporih metabolizatora. Alel *2C19*2* je zastupljen u bijeloj populaciji dok alel *2C19*3* nalazi se u azijata. Važniji lijekovi supstrati enzima *CYP2C19* navedeni su u tablici 2.

Uz genetički status vrlo je važno znati i potencijale inhibitore enzima. Među važne inhibitore enzima *CYP2C19* koji će usporiti biotransformaciju lijeka i time povećati moguće toksične nuspojave ubrajamo slijedeće lijekove: fluoksetin, fluvoksamin, flukonazol, izoniazid, omeprazol, oralni kontraceptivi, tiklopidin, topiramet, vorikonazol. Važni induktori enzima



Slika 1. Prilagodba doze prema genotipu CYP2D6

Kirchheiner J, et al. Mol Psychiatry 2004; 9:442-473. "Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response".

Tablica 2. Važniji supstrati CYP2C19 enzima

Skupina lijekova	
Antikonvulzivi	barbiturati, fenitoin, valproati
Blokatori protonske pumpe	omeprazol, lansoprazol, pantoprazol
Psihofarmaci	amitriptilin, citalopram, diazepam, doksepin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, klomipramin, klozapin, sertralin,
Ostali	klopidogrel, progvanil, propranolol, ritonavir, tolbutamid

CYP2C19 koji će ubrzati biotransformaciju lijeka supstrata su ginko biloba, gospina trava, rifampin.

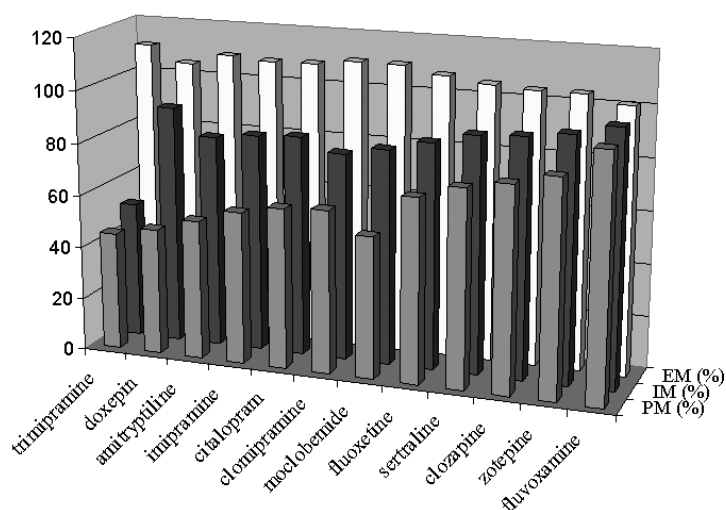
Citokrom P450 3A4 (CYP3A4)

Enzim CYP3A4 kodira nifedipin-oksidadu koja je uključena u metabolizam endogenih spojeva i ksenobiotika. Interindividualna varijabilnost u ekspresiji enzima CYP3A4 vrlo je velika (20-40 puta), što dovodi i do interindividualnih razlika u dispoziciji lijekova supstrata CYP3A4. Unutar gena CYP3A4 opisano je dvadesetak mutiranih alela koji se u populaciji bijelaca pojavljuju s učestalošću do 7%, međutim tek je za manji broj potvrđeno da modificiraju funkciju enzima. S obzirom da su psi-

hijatrijski bolesnici često na politerapiji a ovaj enzimski sustav ima svoje inhibitore i induktore, zbog mogućih interakcija važno je poznavati metaboličke puteve svih primijenjenih lijekova. Lijekovi supstrati enzima CYP3A4 navedeni su u tablici 3.

Citokrom P450 1A2 (CYP1A2)

Aktivnost enzima CYP1A2 je vrlo varijabilna. Važnije polimorfne varijante su: CYP1A2 *1F, *1C, *1D. Neki genotipovi CYP1A2 se povezuju s povišenom inducibilnošću / aktivnošću enzima. Pušenje inducira aktivnost enzima CYP1A2 koji je bitan u metabolizmu antipsihotika poput klozapina i olanzapina. Identificiran je polimorfizam CYP1A2 164A>C



Slika 2. Prilagodba doze prema genotipu CYP2C19

Kirchheiner J, et al. Mol Psychiatry 2004; 9:442-473.

Tablica 3. Važniji supstrati CYP3A4 enzima

Skupina lijekova	
Analgetici	acetaminofen, alfentanil, kodein, dekstrometorfan)
Antiaritmici	disopiramid, lidokain, kinidin
Antimikrobni	doksiciklin, eritromicin, klaritromicin, klindamicin, ketokonazol, mikonazol, troleandomicin, HIV-proteaza inhibitori
Antihistaminici	astemizol, loratadin, terfenadin
Antikonvulzivi	karbamazepin, etosuksimid
Antilipemici	atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin
Antitumorski	busulfan, ciklofosamid, doksorubicin, paklitaksel, tamoksifen, vinblastin, vinkristin
Blokatori kalcijevih kanala	amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, verapamil
Steroidi	estradiol, kortizol, progesteron, prednizon, testosteron,
Imunosupresivi	ciklosporin, sirolimus, takrolimus
Kardiotonički glikozidi	digitoksin
Narkotici	metadon, kanabinoidi, kokain, fentanil
Psihofarmaci	amfetamin, fluoksetin, haloperidol, klomipramin, klonazepam, klorpromazin, midazolam, risperidon, triazolam
Ostali	cimetidin, deksametazon, enalapril, lidokain, paracetamol, salmeterol

(CYP1A2*1F) koji se povezuje s smanjenom aktivnošću enzima u pušača. Pušači s CYP1A2- C/C genotipom mogu imati i do 40% nižu aktivnost enzima u odnosu na nepušače. Tragom tih spoznaja neka su ispitivanja pokazala da CC genotip u shizofrenih bolesnika predstavlja potencijalni faktor rizika za nuspojave uključujući tardivnu diskineziju, s obzirom da su većina tih bolesnika pušači. Zbog uloge enzima u aktivaciji prokarcinogena (aromatskih i heterocikličkih amina te policikličkih aromatskih ugljikovodika-PAH) polimorfizam CYP1A2 se također smatra čimbenikom rizika za neke maligne bolesti prvenstveno vezane uz prehrambene navike (karcinomi kolona, rektuma, mokraćnog mjehura). Ipak, rutinska genotipizacija CYP1A2 nije zaživjela u kliničkoj praksi.

FAZA II METABOLIZMA LIJEKOVA

Od enzima faze II, uridin5'-difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) su najvažniji enzimi za psihijatrijske lijekove, uključujući neke antipsihotike, neke antidepresive, neke stabilizatore raspoloženja i neke benzodiazepine. U usporedbi sa enzimima CYP, problematika enzima UGT se manje razumije. Čimbenici koji tome doprinose uključuju preklapajuću aktivnost enzima UGT i nedostatak selektivnih proba; kompleksnost glukuronidacijskog ciklusa; poteškoće u razvoju analitičkih metoda za mjerenje glukuronida. Opisano je više polimorfizama gena UGT koji rezultiraju varijabilnom aktivnosti enzima.

TRANSPORTNI PROTEINI

Novija istraživanja sve više naglašavaju značajnu ulogu transportnih proteina.

P-glikoprotein (P-gp), je jedan takav transporter. P-gp je pumpa ovisna o ATP a ključna je u krvno-moždanoj brani. Također može biti važna za apsorpciju jer je locirana u tankom crijevu. P-gp ima svoje supstrate, induktore i inhibitore koji se preklapaju sa CYP3A. Neki, ali ne svi anti-depresivi antipsihotici i vjerojatno anti-konvulzivi/stabilizatori raspoloženja su supstrati ovog transportnog proteina, što upućuje da mogu postojati razlike između koncentracija lijeka u krvi i mozgu. Štoviše mogu postojati razlike između spojeva i njihovih metabolita, a u slučaju risperidona i njegovog metabolita 9-OH risperidona to može doprinosti razlikama u nastanku nuspojava i stoga doziranju. Izlučivanje putem bubrega je važno za neke psihijatrijske lijekove, posebno za litij, i može utjecati na klirens risperidona i paliperidona. Premda se zaključuje da bi transporter mogli biti značajni za psihijatrijske lijekove saznanja o o toj relevantnosti su još uvijek ograničena i nedostatna. U idealnom slučaju, za propisivanje svakog lijeka doprinos genetičkih, okolišnih, i osobnih varijabilnosti svakog bolesnika bi trebalo uzeti u obzir ako želimo predvidjeti točnu dozu. Međutim u literaturi nalazimo parcijalna nastojanja u kreiranju farmakokinetičkih modela i utvrđivanja njihove relevantnosti za psihotropne lijekove .

Jaquenoud i sur. su proveli farmakogenetičko ispitivanje sa klopazinom u kojem su istraživali povezanost polimorfizama P450CYP i transportnog proteina ABCB1(kodira P-glikoprotein). Da bi ispitali genetičke čimbenike sa utjecajem na kinetiku klopazina proveli su genotipizaciju više metaboličkih enzima i transportnog peroteina ABCB1 i fenotipizaciju za aktivnost CYP1A2 i CYP3A. Koncentracija klopazina u ravnoteži bila je značajno povezana sa aktivnosti CYP1A2, ali bez utjecaja polimorfizma *CYP1A2*1F*. Spori metabolizatori *CYP2C19* (genotip*2/*2) imali su 2,3 puta veću koncentraciju klopazina u odnosu na brze metabolizatore. U

bolesnika na komedikaciji sa fluvoksaminom, snažnim inhibitorom CYP1A2, koncentracije klopazina i norklopazina su korelirale sa aktivnosti CYP3A. Nosioi *ABCB1 3435TT* genotipa, koji podrazumijeva nižu ekspresiju i aktivnost P-glikoproteina su imali 1,6 puta veću koncentraciju klopazina u usporedbi sa osobama koje nisu bile nosioi tog genotipa ($p=0,046$). U ispitivanjima sa risperidonom (Jovanović i sur. 2010.) dokazana je povezanost koncentracija risperidona i njegovog glavnog metabolita 9-OH risperidona sa polimorfizmima *CYP2D6* i *ABCB1(G2677T i C3435T)*.

FARMAKODINAMIKA PSIHIJATRIJSKIH LIJEKOVA

Još nema sasvim jasnog razumijevanja kako djeluju psihijatrijski lijekovi. Ako primjenjujemo isti lijek za različite indikacije, farmakokinetičke varijable mogu biti zajedničke za različite psihijatrijske poremećaje ali to ne možemo sa sigurnošću ustvrditi za farmakodinamska ciljna mjesta. Tako se inhibitori povratnog unosa serotonina uvijek metaboliziraju na isti način neovisno o bolesnikovoj dijagnozi, ali njihova farmakodinamika može i ne mora biti ista u depresiji kao u anksioznim poremećajima.

Danas se smatra da se učinkovitost antipsihotika uglavnom objašnjava preko blokade dopaminskih receptora D2. Neke nuspojave poput hiperprolaktemije i ekstrapiramidalnih učinaka se takođe većim dijelom pripisuju blokadi D2. Drugi češći štetni učinci se mogu objasniti blokadom drugih receptora. Tako ortostatska hipotenzija nastaje zbog blokade α adrenergičkih receptora. Sedacija se najvjerojatnije dešava zbog blokade histaminskih i/ili muskarinskih receptora. Za debljanje je vjerojatno odgovorna blokada histaminskog i/ili serotinskog 2c receptora. Konstipacija i suha usta se pojašnjavaju antimuskarinskim učincima lijeka. Drugi štetni učinci imaju periferne mehanizme, uk-

ljučujući poremećaje u metabolizmu lipida i glukoze i produljenje QT intervala u srcu.

Doista se može ustvrditi da je farmakodinamska problematika kompleksnije područje u odnosu na farmakokinetiku. In vivo farmakokinetički faktori mogu se ispitati određivanjem koncentracija u krvi. Međutim ostaje pitanje da li te koncentracije lijeka u krvi dobro reflektiraju koncentracije u mozgu na mjestu djelovanja. In vivo aktivnost farmakodinamskih čimbenika se jedino može ispitati indirektno putem vizualnih prikaza „brain imaging“. Te su metode ograničene zbog visokih troškova i kompleksnosti tehnologije. Stoga možemo zaključiti da su informacije o genetičkim, okolišnim i osobnim varijabilnostima vezanim za farmakodinamiku jako oskudne i nedostatne. Klinička literatura sugerira da interakcije lijekova, starenje i neke bolesti poput Parkinsonove, imaju značajan utjecaj na farmakodinamiku antipsihotika. Glavni nedostatak literaturnih podataka o utjecaju genetike na farmakodinamsku varijabilnost psihijatrijskih lijekova je u njihovoj replikabilnosti. Pomak je zabilježen u asocijacijskim studijama između debljanja i polimorfizama serotoninskog receptora, premda testovi još nisu u kliničkoj primjeni. Podaci u literaturi ističu da je genetika farmakodinamskih ciljeva kompleksnija od genetike farmakokinetičkih faktora.

Ističe se da su farmakokinetički geni vrlo penetrantni i sa pretežno monogenim osobinama, za razliku od farmakodinamskih osobina koje su više poligenne.

I drugi ističu da su farmakodinamske osobine pod utjecajem varijabilne aktivnosti više gena od kojih svaki ima malen učinak; za razliku od farmakokinetike gdje mnogi dokazi upućuju na snažnu ulogu genskih varijanti, u kojoj je uključen ograničen broj gena.

POLIMORFIZAM DOPAMINSKIH RECEPTORA

Okupiranost dopaminskih receptora ima važnu ulogu u mehanizmu djelovanja tipičnih i atipičnih antipsihotika. Zbog toga genetička varijabilnost u gustoći receptora može utjecati na učinkovitost antipsihotika. Na molekularnoj razini najviše je istražen dopaminski receptor D2 (DRD2). Identificirani su različiti polimorfni oblici DRD2 koji rezultiraju i različitim fenotipskim osobinama. Osobe nosioci DRD2 A1 alela imaju reduciranu gustoću D2 dopaminskih receptora u odnosu na osobe koje nemaju taj alel. Reducirana dopaminergična aktivnost mozga koja karakterizira osobe s A1 alelom se reflektira u različitim vidovima moždane funkcije i ponašanja. DRD2 varijante se tako povezuju s heroinskom ovisnosti (A1 alel je češći u ovisnika) a također i s ishodom metadonske terapije (ovisnici, nosioci A1 alela češće imaju negativan ishod metadonske terapije). Mnoge studije su potvrdile vezu DRD2-A1 s teškim oblikom alkoholizma. U toj populaciji i liječenje je češće neuspješno u odnosu na nosioce A2 alela. Studije su također pokazale da je A1 alel češće zastupljen u psihijatrijskih bolesnika koji su razvili neuroleptički maligni sindrom u odnosu na bolesnike koji nisu razvili taj sindrom. Za polimorfizam DRD2-Taq I (A1/A2) u nekim studijama ustanovljena je također veza s učinkovitošću antipsihotika poput haloperidola. A1 alel je bio učestaliji u bolesnika koji su imali bolji odgovor na terapiju, dok je A2 varijanta bila češća u rezistentnih bolesnika. Polimorfizam -141C Ins/Del u promotorskoj regiji DRD2 se pojavljuje s učestalosti 11%. -141C insercijski alel rezultira povišenom ekspresijom mRNA i povećanom gustoćom receptora. Najnovija istraživanja su također potvrdila povezanost polimorfizma DRD2-A241G s brzinom terapijskog odgovora u shizofrenih bolesnika. Bolesnici s 241G varijantom su značajno brže reagirali na terapiju risperidonom i

olanzapinom. Mutacija Ser9Gly u dopaminskom D3 receptoru se povezuje s učinkovitošću klopazina. Rezultati studija navode da su bolesnici s dobrim odgovorom na terapiju češće nosioci Gly-9 alela. Neka su istraživanja potvrdila polimorfne varijante dopaminskih receptora važnom predispozicijom za ekstrapiramidne simptome. Tako je u nekim studijama Ser9Gly polymorfiziran u dopaminskom D3 receptoru istaknut kao genska predispozicija za tardivnu diskineziju. Uz to rezultati istraživanja sugeriraju da Taq I A varijante dopaminskog D2 receptora, te polimorfizam 5-HT2C receptora - 23Ser mogu povisiti osjetljivost za tardivnu diskineziju.

Najnovije preporuke za asocijacijske studije o psihofarmakoterapiji i genetičkim predispozicijama ističu da korelacije genskih polimorfizama treba provoditi s pojedinačnim učincima lijeka poput utjecaja na negativne ili pozitivne simptome ili poboljšanje kognitivnih funkcija, umjesto povezivanja s ukupnim odgovorom na terapiju. To se pokazalo dobrim pristupom u istraživanjima varijanata 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6, DRD2 i DRD3 gena u bolesnika liječenih risperidonom ili olanzapinom. Tako su ustanovljene korelacije između 5-HT2C -759C/T promotorskog polimorfizma i negativnih simptoma, te utjecaj polimorfizma 5-HT1A na negativne i depresijske simptome pri primjeni antipsihotika.

Najnovije studije navode nekoliko gena izvan dopaminergičkog i serotoninergičkog sustava, poput neuregulina, disbindina ili gena neuralnih faktora rasta, kao moguće interesantne farmakogenetičke kandidate.

Jasno je da utjecaj različitih gena može biti veći od utjecaja pojedinačnog gena. Stoga se očekuje da će sistemska istraživanja gen-gen interakcija donijeti primjerenije rezultate, i takav pristup bi trebao imati prednost u budućim istraživanjima.

POLIMORFIZAM SEROTONINSKIH RECEPTORA

5-HT receptori su ciljna mjesta djelovanja različitih antipsihotika, posebno atipičnih.

Slijedeći prve pozitivne rezultate asocijacijske studije između polimorfizma 5-HT2A-T102C i terapijskog odgovora na klopazin provedena su daljnja istraživanja s različitim serotoninским receptorima. Istraživanja su uključila i druge receptore poput polimorfizama u 5-HT2c, 5-HT6, 5-HT7. Rezultati korelacija s terapijskim učincima su kontroverzni i zahtijevaju daljnja istraživanja. Arranz i sur. (2000) su pobudili veliki interes, kada su dizajnirali sustav koji je kombinirao varijante gena koji su kodirali 5-HT2A, 5-HT2C, i H2 receptore te serotoninски transporter 5-HTT sa svrhom predikcije terapijskog učinka klopazina, što je predstavljalo prvi takav farmakogenetički test u psihijatriji. Kasnije su se pojavile i druge proširene poboljšane varijante ovog testa, koje su uključivale i druge genetičke polimorfizme.

NUSPOJAVE LIJEKOVA

Vrste nuspojave lijekova i uloga farmakogenetike u njihovu nastanku su područje koje je još nedovoljno istraženo. Dva su glavna tipa nuspojava. Tip A (ili farmakološki) se odnosi na povećani farmakološki učinak i ovisi o dozi. Farmakokinetički geni u tom slučaju mogu biti značajni posebno u doziranju lijekova sa uskim terapijskim rasponom, pri čemu su spori metabolizatori pod posebnim rizikom razvoja nuspojava. Farmakodinamski geni također mogu imati značajnu ulogu u predviđanju nuspojava tipa A. Nuspojave tipa B (ili idiosinkratske) se ne mogu predvidjeti na osnovu farmakološkog djelovanja, već su uglavnom rezultat imunološkog odgovora na lijek. Neke idiosinkratske reakcije su povezane sa sustavom HLA. Tako je HLA-B*1502 snažno povezan sa karbamazepinom induciranim Ste-

ven-Johnson sindromom/ toksičnom epidermalnom nekrolizom u kineskoj Han populaciji. Na temelju tih saznanja američka agencija FDA je donijela preporuku da se ta populacija genotipizira na HLA-B*1502 prije uporabe karbamazepina.

Mnogi antipsihotici imaju uski terapijski raspon, s nuspojavama ovisnima o koncentraciji lijeka. Te nuspojave uključuju posturalnu hipotenziju, prekomjernu sedaciju, te ekstrapiramidalne simptome ili tardivnu diskineziju. Uočena je povećana zastupljenost mutiranih alela CYP2D6 u bolesnika sa parkinsonizmom, ili drugim nuspojavama poput prekomjerne sedacije ili učinaka na autonomni sustav pri primjeni klasičnih antipsihotika.

Dizajniran je farmakogenetički test za ispitivanje genetičke predispozicije za razvoj agranulocitoze pri primjeni klopazina (PgxPredict:CLOZAPINE test (PgxHealth, 2008), i test za metabolički sindrom, the PhysioType system (Genomas, 2008). Metabolički sindrom se puno češće razvija u psihijatrijskih bolesnika na terapiji antipsihoticima nego u općoj populaciji (McEvoy et al 2005; Kuzman 2010.). Testovi se temelje na nekoliko markera DNA različitih gena povezanih s biostatističkim algoritmom sa svrhom predviđanja rizika razvoja štetnih učinaka uključujući antipsihoticima induciranog metaboličkog sindroma. Većina antipsihotika (posebno neki atipični antipsihotici, ali i neki tipični) povećavaju rizik od razvoja pretilosti, vjerojatno povećavajući apetit, ili blokiranjem receptora u mozgu, uključujući H₁ i 5-HT_{2c}. Neki od atipičnih antipsihotika posebno olanzapin i klopazin čini se da direktno interferiraju sa metabolizmom glukoze i lipida. Različite su studije pokazale genetičku predispoziciju koja dijelom objašnjava zašto su pojedinci podložniji razvoju pretilosti i posljedično metaboličkog sindroma. (de Leon 2008, Kuzman 2008.)

PERSPEKTIVE ZA BUDUĆNOST

Farmakogenetičko testiranje u psihijatriji još uvijek nema jednoznačne smjernice i nije ispunilo početna očekivanja. Osim kompleksne tehnologije glavni razlozi spore primjene su i nedovoljna edukacija kliničara. Međutim svjesni smo koliko brzo se tehnologije mijenjaju a nova nanotehnologija bi mogla omogućiti brže i jeftinije farmakogenetičko testiranje.

Ipak možemo reći da farmakogenetičko testiranje ima svoju budućnost u individualizaciji terapije sa naglaskom na neka područja kao što je predviđanje interakcija lijekova, gdje se može uz klasično praćenje koncentracija lijeka, postići vrijedna predikcija na farmakokinetičkoj razini posebno za lijekove sa uskim terapijskim rasponom. Glavni ograničavajući čimbenik je nedostatak dobro educiranih psihijatara, što će u budućnosti biti nužno provesti da bi se spoznaje iz farmakogenomike primijenile za personalizirano liječenje.

Pregledom dostupnih literaturnih podataka nalazimo da mnogi autori zaključuju da su testovi za genotipizaciju metaboličkih enzima točni i pouzdani. Što se tiče isplativosti, preporuka je provesti dodatna istraživanja za konačne zaključke, jer nema dobrog ekonomskog modela. Trenutno dostupni podaci ne podupiru široku primjenu farmakogenetičkih testiranja u bolesnika sa shizofrenijom premda se preporučuju daljnja istraživanja u ovom području. Nužno je prikupiti više podataka koji povezuju fenotip i genotip. Takve studije trebaju biti prospektivne i uključiti više pacijenata sa vrlo brzim metaboličkim fenotipom (više kopija wt alela) i sporim metaboličkim fenotipom (mut/mut). Također je nužno da se procijeni i utjecaj okolišnih čimbenika poput pušenja, konkomitantne terapije, suradljivosti bolesnika i njegove etničke pripadnosti. U procjeni suradljivosti uz kliničke faktore nužno je uključiti i farmakokinetičke parametre. Također se ističe da je nužno uz CYP izoforme, ključne u metabolizmu antipsihoti-

ka, uključiti i važne terapijske ciljeve poput dopaminskih i 5-HT receptora.

Svakako su nužne i prospektivne studije kliničke korisnosti primjene testova genotipizacije. Ovdje je važno uključiti sve lijekove koji se trenutno koriste, jer su do sada najviše objavljeni podaci za risperidon i olanzapin.

Možemo zaključiti da unatoč brojnim nekontroliranim varijablama ključnima za metabolizam lijekova genotipizacija CYP može pomoći kliničarima da odaberu prikladnu dozu na osnovi genotipizacije. Također omogućuje identifikaciju bolesnika koji pripadaju metaboličkim ekstremima i imaju najveći rizik razvoja nuspojava. Za CYP2D6 se ipak može ustvrditi da postoje koristi genotipizacije bazirane na dokazima.

Najnovije studije na farmakodinamskoj razini pokazuju da genetičke varijante u BDNF (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) mogu biti značajne za varijabilnost učinkovitosti risperidona.

Drugi autori također izvještavaju da polimorfizam Val108/158Met u katehol-O metiltransferazi (COMT) također ima utjecaj na učinkovitost risperidona.

MICROARRAY TESTOVI; NESIGURNOST PERIFERNIH BIOMARKERA ZA PROCJENU POREMEĆAJA U CNS-U

S obzirom da je krv lako dostupna, postoji veliki interes za korištenje tzv. mikropostroja (engl. *microarray*) za istraživanje transkripcijskog profila (aktivnosti RNA) kao mogućeg markera i/ili pomagala u farmakogenetičkim studijama. Publicirano je više studija u kojima se koristila ekspresiju u krvi kao biomarker u dijagnozi psihijatrijskih poremećaja, uključujući shizofreniju i PTSP. Još se ne može sa sigurnosti zaključiti o njihovoj pouzdanosti, jer je ograničen broj podataka o tome mogu li periferne krvne stanice adekvatno prezentirati ekspresiju u moždanim stanicama,

premda su nalazi za druge poremećaje poput Parkinsonove bolesti obećavajući (Scherzer, 2007).

EPIGENETIKA

Osobe sa neuropsihijatrijskim bolestima imaju i epigenetički programirane poremećaje u mozgu, koji je primarno zahvaćen organ ali i u sekundarnim tkivima. Epigenetičke modulacije su molekularne modifikacije na DNA, RNA i proteinima koje suptilno mijenjaju fenotip bez baznih promjena DNA. Na primjer, modulacija genske ekspresije je vezana uz epigenetski kod u kromatinu koji se sastoji od post-replikacijske metilacije DNA i histonske modifikacije. Epigenetičko kodiranje je modulirano okolišnim čimbenicima koji uključuju prehranu, toksine, lijekove itd. Analiza epigenetičkih aberacija u bolesti pomaže identifikaciji disfunkcionalnih gena i puteva, i predviđanju jasnijih odnosa uzroka – učinaka, nego što to mogu genetičke studije same, a ujedno mogu identificirati nove farmakološke ciljeve i lijekove, poput inhibitora RNA. Razvoj nove grane farmakoepigenomike tako može imati značaj i u liječenju psihijatrijskih i drugih kompleksnih bolesti. Tako neki novi lijekovi imaju za cilj epigenetičko programiranje. U budućnosti bi epigenetičke intervencije mogle pomoći stabilizaciji zahvaćenih osoba i dovesti do razvoja preventivnih strategija.

Literatura

1. Abdolmaleky HM, Zhou JR, Thiagalingam S, Smith CL. Epigenetic and pharmacoepigenomic studies of major psychoses and potentials for therapeutics. *Pharmacogenomics*. 2008 Dec;9(12):1809-23.
2. Al-Janabi I, Arranz MJ, Blakemore AI, Saiz PA, Susce MT, Glaser PE, Clark D, de Leon J Association study of serotonergic gene variants with antipsychotic-induced adverse reactions. *Psychiatr Genet* 2009; 19(6):305-11.

3. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007;12(8):707-47.
4. Bondy B, Spellmann I. Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:126-130.
5. Božina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol*. 2007 21(7):728-34.
6. Božina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60(2):217-42.
7. Božina N, Medved V, Kuzman MR, Sain I, Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J Psychopharmacol*. 2007 Sep;21(7):728-34. Epub 2006 Nov 8. PubMed PMID: 17092963.
8. Božina N, Kuzman MR, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. 2008;42(2):89-97.
9. de Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Maw L, Shao A, Allen AC, Chifafari FA, Hillman G, Nikoloff DM. DNA microarray technology in the clinical environment: the AmpliChip CYP450 test for CYP2D6 and CYP2C19 genotyping. *CNS Spectr* 2009;14(1):19-34.
10. Foley KF, Quigley DI. Pharmacogenomic potential of psychiatric medications and CYP2D6. *MLO Med Lab Obs* 2010; 42(1):32-4.
11. Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, Harenberg S, Oneda B, Crettol S,
12. Ansermot N, Baumann P, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(4):319-26.
13. Jovanović N, Božina N, Lovrić M, Medved V, Jakovljević M, Peleš AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Jun 19. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 20563569.
14. Kuzman MR, Medved V, Božina N, Grubišić J, Jovanovic N, Sertic J. Association study of MDR1 and 5-HT2C genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J* 2010 Mar 2. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 20195292.
15. Kuzman MR, Medved V, Božina N, Hotujac L, Sain I, Bilusic H. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2008;160(3):308-15.
16. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J* 2010;10(1):20-9.
17. Lexchin J. Drug withdrawals from the Canadian market for safety reasons, 1963-2004. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 765-767.
18. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce, Woerner MG, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK. DRD2 Promoter Region Variation as a Predictor of Sustained Response to Antipsychotic Medication in First-Episode Schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry* 2006;163:529-531.
19. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80(1):19-32.
20. Need AC, Keefe RS, Ge D, Grossman I, Dickson S, McEvoy JP, Goldstein DB.
21. Pharmacogenetics of antipsychotic response in the CATIE trial: a candidate gene analysis. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(7):946-57.
22. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Influence of serotonin 3A and 3B receptor genes on clozapine treatment response in schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(4):274-6.

23. Souza RP, Romano-Silva MA, Lieberman JA, Meltzer HY, MacNeil LT, Culotti JG, Kennedy JL, Wong AH. Genetic association of the GDNF alpha-receptor genes with schizophrenia and clozapine response. *J Psychiatr Res* 2010;44(11):700-6.
24. Rodríguez-Antona C, Gurwitz D, de Leon J, Llerena A, Kirchheiner J, de Mesa EG, Ibarreta D. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. *Pharmacogenomics* 2009; 10(4):685-99.
25. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1363-1369.
26. Xu M, Li S, Xing Q, Gao R, Feng G, Lin Z, St Clair D, He L. Genetic variants in the BDNF gene and therapeutic response to risperidone in schizophrenia patients: a pharmacogenetic study. *Eur J Hum Genet* 2010;18(6):707-12.
27. Xu MQ, St Clair D, Feng GY, Lin ZG, He G, Li X, He L. BDNF gene is a genetic risk factor for schizophrenia and is related to the chlorpromazine-induced extrapyramidal syndrome in the Chinese population. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(6):449-57.

Primjena antipsihotika u bipolarnom i drugim psihotičnim poremećajima

Bjanka Vuksan-Ćusa

Premda se smatra da je shizofrenija paradigma duševne bolesti i da su antipsihotici prva linija u liječenju shizofrenije, antipsihotici se naširoko primjenjuju i u liječenju drugih psihotičnih poremećaja. U ovom tekstu ćemo razmotriti primjenu antipsihotika u bipolarnom poremećaju, sumanutom poremećaju te u psihotičnim stanjima u okviru različitih tipova demencije.

BIPOLARNI AFEKTIVNI POREMEĆAJ

Bipolarni poremećaj karakteriziran je izmjenama maničnih i depresivnih epizoda. Životna prevalencija poremećaja je 1% u općoj populaciji, a kada govorimo o bipolarnom spektru, prevalencija je još i veća i iznosi 3 – 5%. Uglavnom pogađa mlađu populaciju (srednja dob tijekom prve epizode 20 godina) i često je praćen komorbidnim psihijatrijskim, ali i somatskim bolestima.

Postoje dva tipa bipolarnog poremećaja. Prema DSM-IV tip I karakteriziran je najmanje jednom maničnom ili miješanom epizodom. Tip II karakteriziran je pojavom depresivnih i hipomanih epizoda i za razliku od tipa I češći je kod žena. 20% pacijenata ima tzv. brzoizmjenjujući oblik bolesti koji se definira s 4 ili više epizoda tijekom godine.

Terapija litijem predstavlja prvu liniju i „zlatni standard“ u liječenju čiste, euforične manije kao i za profilaksu maničnih simptoma. Međutim litij može pogoršati depresivne simptome, osobito kad se dugoročno uzima u terapiji održavanja. Nadalje, miješana manija, brzoizmjenjujući oblici, kao i bipolarni poremećaj s komorbidnim bolestima ovisnosti ne reagiraju dobro na terapiju litijem. Stoga se, u zad-

nje vrijeme, umjesto litija ili uz terapiju litijem koriste antipsihotici u akutnim fazama bolesti kao i za terapiju održavanja. Klasični antipsihotici su učinkoviti, ali mogu uzrokovati tardivnu diskineziju, porast TT, sedaciju, seksualnu disfunkciju te depresiju. Neželjeni učinci često dovode do nesuradljivosti, osobito u okolnostima kad se antipsihotici kombiniraju s litijem. Zbog dobre podnošljivosti i terapijske učinkovitosti u liječenju bipolarnog poremećaja sve se više koriste antipsihotici novije generacije. Brojne su randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije koje su dokazale antimanično i antidepresivno djelovanje klopazina, risperidona i olanzapina u monoterapiji, ali i kao dodatnoj terapiji stabilizatorima raspoloženja. (Vacheron-Trystram i sur, 2004).

Valja reći da je uloga antipsihotika najviše dokazana u maničnoj fazi bolesti, dok su dokazi o učinkovitosti u depresivnoj fazi manje uvjerljivi. Novi antipsihotici su učinkoviti u tretmanu akutne agitacije i agresije tijekom manične epizode, a također i u liječenju brzoizmjenjujućih oblika bolesti, miješanih faza te refrakternih oblika bolesti (Berk i Dodd, 2005).

Čini se da su najuvjerljiviji podaci o učinkovitosti u liječenju akutne manične faze te u terapiji održavanja za olanzapin (Gentile, 2007). Brojne su studije koje potvrđuju učinkovitost olanzapina u dugoročnoj prevenciji ponovne pojave manične ili depresivne epizode, u monoterapiji i kao adjuvantna terapija stabilizatoru raspoloženja (Cipriani i sur, 2009).

Dugodjelujući pripravak risperidona je indiciran za terapiju održavanju bipolarnog poremećaja tipa I. Fluktuacije plaz-

matske koncentracije risperidona su u ovom pripravku 1,7 puta manje nego kod oralnog risperidona. Terapija održavanja dugodjelujućim risperidonom bilo kao monoterapija, bilo kao adjuvantna terapija stabilizatorima kod stabiliziranih bipolarnih bolesnika bila je učinkovita u odgođi relapsa simptoma u dvije dobro dizajnirane kliničke studije s trajanjem faze održavanja od 1 do 2 godine. Vrijeme do relapsa bilo koje epizode bolesti bilo je značajno dulje kod bolesnika s dugodjelujućim risperidonom u odnosu na skupinu s placebo u obje studije. Dugodjelujući risperidon također je značajno smanjio rizik relapsa u odnosu na placebo. Terapija održavanja dugodjelujućim risperidonom povezuje se s dobrom podnošljivošću, bilo kao monoterapija ili adjuvantna terapija (Fagiollini i sur, 2010; Deeks, 2010).

Godine 2009. FDA (Food and drug administration agency) je odobrila uporabu ziprasidona za terapiju održavanja kod odraslih bolesnika s bipolarnim poremećajem kao dodatne terapije litiju ili valproatu. Placebo kontrolirana studija provedena je kod pacijenata sa zadnjom maničnom ili miješanom epizodom, sa ili bez psihotičnih simptoma. Ziprasidon je bio superioran u odnosu na placebo u produženju vremena do relapsa epizode bolesti. Ziprasidon nije imao značajan učinak na tjelesnu težinu i razinu glukoze (Citrome, 2010).

Kvetiapin je prvi lijek koji je dobio odobrenje u Europi za liječenje bipolarnе depresije zahvaljujući specifičnom farmakološkom profilu –djelovanju na tri neurotransmitterska sustava koji su uključeni u neurobiologiju bipolarnе depresije. Kvetiapin djeluje na pojačano otpuštanja dopamina u prefrontalnim regijama antagonizmom na 5-HT_{2A} receptore, parcijalnim agonizmom na 5-HT_{1A} i antagonizmom na alfa 2 adrenoceptore. Kvetiapin također pojačava serotonergičnu transmisiju povećavajući gustoću 5-HT_{1A} receptora u prefrontalnom korteksu i antagoniz-

mom 5-HT_{2A} receptora i alfa 2 adrenoceptora. S druge strane, norkvetiapin, glavni metabolit kvetiapina, djeluje kao antagonist 5-HT_{2C} receptora i kao snažan inhibitor transportera za noradrenalin što povećava razinu noradrenalina u sinapsama te u kombinaciji s porastom dopamina i serotonina u prefrontalnim regijama može objasniti antidepresivni učinak kvetiapina (Prieto i sur, 2010).

DRUGI PSIHOTIČNI POREMEĆAJI

Sumanuti poremećaj je relativno čest psihijatrijski poremećaj, ali je liječenje bazirano uglavnom na kliničkim opservacijama budući ima vrlo malo kliničkih studija na toj populaciji bolesnika. Stoga su i podaci iz literature dosta oskudni, ali postoje studije koje govore o učinkovitosti aripiprazola u malim dozama u liječenju ovog poremećaja (Dimopoulos i sur, 2008; Miyamoto i sur, 2008).

DEMENCIJE

Različiti oblici demencije pored kognitivnih ispada mogu biti praćeni bihevioralnim simptomima koji uključuju agitaciju, sumanute ideje i halucinatorna doživljavanja. U slučajevima kad nefarmakološke metode ne daju željeni rezultat često se prepisuju klasični i atipični antipsihotici u odsustvu učinkovitijih, podnošljivijih i sigurnijih alternativa. Na kliničkoj praksi zasnovani dokazi sugeriraju da su umjereni terapijski učinci ipak zasjenjeni rizikom značajnih neželjenih učinaka. CATIE studija je pokazala da zbroj rizik/dobrobit učinaka atipičnih antipsihotika nije bio različit u odnosu na placebo (Daiello, 2007). Budući je CATIE studija izvedena na pacijentima oboljelima od demencije koji nisu institucionalizirani, ostaje pitanje da li bi se njezini rezultati mogli generalizirati na pacijente sa uznapredovalijom demencijom. U kliničkoj se praksi zapaža da pacijenti s demencijom kojoj su pridruženi izrazitiji bihevioralni simptomi u vidu agi-

tacije i agresije, a bez psihotičnih simptoma mogu više profitirati od antipsihotične terapije nego pacijenti s blagim biheviornim simptomima. Činjenica da pacijenti s demencijom bez psihoze dobro reagiraju na antipsihotičnu terapiju može zvučati neobično, ali može ići u prilog hipotezi da je neurobiologija psihoze u demenciji drugačija od shizofrene ili psihoze u bipolarnom poremećaju. Neželjeni učinci antipsihotične terapije kod dementnih bolesnika moraju biti pažljivo i intenzivno monitorirani. Terapijom izazavana sedacija bila je u CATIE studiji prisutna kod svih ispitivanih antipsihotika i najvjerojatnije je glavni medijator porasta rizika mortaliteta kod pacijenata s demencijom. Sedacija pogoršava od ranije postojeće kognitivne ispade, a također povećava rizik aspiracijske pneumonije. Stoga treba izbjegavati konkomitantnu terapiju benzodijazepinima kad god je moguće ili ograničiti primjenu na kratak period uz stalnu opservaciju bolesnika. Kako intenzitet i učestalost biheviornih simptoma obično slabi s a progresijom demencije uputno je kod stabilnih pacijenata smanjivati i ukinuti antipsihotičnu terapiju nakon 2-8 mjeseci primjene.

Ako je riječ o primjeni antipsihotika u pacijenata s demencijom, valja svakako navesti neke specifičnosti za pacijente s demencijom *Lewy body* (DLB). Prema literaturi DLB je druga ili treća po učestalosti, odmah iza Alzheimerove i vaskularne demencije. DLB se često ne dijagnosticira pravilno, odnosno dijagnosticira se kao Alzheimerova ili demencija vezana uz Parkinsonovu bolest. Osnovna obilježja te bolesti su kognitivna deterioracija uz jedno od sljedećega: fluktuacije kognicije, vidne halucinacije i parkinsonizam. Također može biti praćena preosjetljivošću i pogoršanjem stanja na primjenu antipsihotika, ponavljanim padovima, sinkopama, prolaznim gubicima svijesti, poremećajima REM faze, depresijom te sumanutim idejama. S obzirom na preosjetljivost, antipsihotike bilo klasične bilo one novije ge-

neracije u pacijenata s DLB valja primjenjivati s posebnim oprezom (Henricksen i sur, 2006).

Literatura.

1. Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cherref S, Auffray L. Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale*. 2004;30(5):417-24.
2. Berk M, Dodd S. Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Drugs*. 2005;65(2):257-69.
3. Gentile S. Atypical antipsychotics for the treatment of bipolar disorder: more shadows than lights. *CNS Drugs*. 2007; 21(5):367-87.
4. Deeks ED. Risperidone long-acting injection: in bipolar disorder. *Drugs* 2010; 70(8):1001-12.
5. Fagiolini A, Casamassima F, Mostacciolo W, Forgione R, Goracci A, Goldstein BI. Risperidone long-acting injection as monotherapy and adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11(10):1727-40. Review.
6. Citrome L. Ziprasidone HCl capsules for the adjunctive maintenance treatment of bipolar disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(7):1031-7.
7. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. *Cochrane Database Syst Rev*. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. 2009;(1):CD004367.
8. Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(1):22-32.
9. Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Endo T, Yamaguchi N. Successful treatment of delusional disorder with low dose aripiprazole. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(3): 369.
10. Dimopoulos NP, Mitsionis CI, Psarra W. Delusional disorder, somatic type treated with aripiprazole-mirtazapine combination. *J Psychopharmacol* 2008;22(7):812-4.
11. Daiello LA. Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update. *Med Health R I*. 2007; 90(6):191-4.
12. Henriksen AL, St Dennis C, Setter SM, Tran JT. Dementia with lewy bodies: therapeutic opportunities and pitfalls. *Consult Pharm*. 2006;21(7):563-75.

Kronične tjelesne bolesti i primjena antipsihotika u liječenju psihičkih komorbidnih stanja

Igor Filipčić

Prevalencija duševnih bolesti u bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti iznosi 55%, a 65% bolesnika barem jednom tijekom života ima neki od psihijatrijskih poremećaja. Somatoformni poremećaj se dijagnosticira u 30-42%, fobije u 30%, depresija od 10-30%, a psihotični poremećaji u 8-12% kroničnih tjelesnih bolesnika.¹ Psihijatrijski morbiditet značajno opada s dobi. Psihijatrijski poremećaji javljaju se u 60% žena i 40% muškaraca, a zlorporaba sredstava ovisnosti češća je u muškaraca i pojavljuje se u 20% bolesnika.^{1,2} Funkcionalne neurološke simptome kroničnih bolesti u komorbiditetu sa somatoformnim, afektivnim ili psihotičnim poremećajem nekog stupnja nalazimo čak u trećine neuroloških bolesnika, oni znatno otežavaju dijagnostiku i pravilno liječenje.² Opisano je liječenje **psihotičnih poremećaja te smetenih i delirantnih stanja** koja nalazimo u komorbiditetu s najčešćim neurološkim kroničnim tjelesnim bolestima (epilepsiji, multiploj sklerozi, demencijama i parkinsonovoj bolesti) te u bolesnika koji boluju od dijabetesa, kronično obstruktivne plućne bolesti (KOPB-a), cerebro i kardiovaskularnih kroničnih bolesti. Terapija izbora u liječenju navedenih stanja su psihofarmaci, i to antipsihotici.

Liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja provodi se stabilizatorima raspoloženja i antipsihoticima, prvenstveno nove generacije. Navedeni lijekovi se u kombinaciji sa anksioliticima koriste i u liječenju raznih poremećaja osobnosti, koji se pojavljuju kao posljedica organskih tjelesnih bolesti.^{4,5} Antipsihotični učinak

povezuje se s blokadom u mezolimbickom i mezokortikalnom dopaminergičkom sustavu. Utjecaj na otklanjanje sumanutih ideja i halucinacija povezuje se prije svega s blokadom dopaminergičkih receptora, utjecaj na negativne simptome (apatija, abulija, aplanirani afektivitet) s blokadom serotoninergičkih, a sedativni učinak s blokadom histaminskih receptora. Nove antipsihotike zbog specifičnog profila nuspojava i visoke učinkovitosti danas koristimo kao antipsihotike prvog izbora. Značajan je njihov učinak na simptome snažne i nekontrolirane anksioznosti te u nesanica i tegoba sa uspavljivanjem koji su česti u kroničnih tjelesnih bolesnika. Klasični antipsihotici primjenjuju se u iznimno agitiranih i nesuradljivih bolesnika, a izbjegavaju se zbog neugodnih ekstrapiramidalnih i kognitivnih nuspojava.⁶

EPILEPSIJA

Epilepsija se ubraja u najučestalije kronične neurološke bolesti, ozbiljan je medicinski i socijalni problem, a trećina oboljelih je farmakorezistentna. Definira se kao stanje, odnosno bolest u kojoj se opetovano pojavljuju neprovocirani, spontani epileptički napadaji.³ Podaci iz literature ukazuju da 25-35% bolesnika koji boluje od epilepsije boluje i od nekog psihičkog poremećaja, a najčešće se javljaju u epilepsijama temporalnog režnja.⁴ Tucker i sur. na velikom uzorku bolesnika sa kompleksnim parcijalnim napadima nalaze u 70% ispitanika neki od psihičkih poremećaja, 32-38% je depresivnih, a 13% psihotičnih.⁵ Torta i Keller navode da se psihoza šest

puta češće javlja u bolesnika koji boluju od epilepsije u odnosu na opću populaciju sa prevalencijom od 7-9%, a u pola od njih dijagnosticira se shizofrenija.⁷ Epileptički status i iktalne abnormalnosti liječe neurolozi kao i ostale epilepsije koje nisu povezane sa psihičkim poremećajima. Postiktalne psihoze najčešće prolaze spontano ili se povremeno u kratkom vremenskom intervalu liječe antipsihotičkom terapijom. Interiktalne psihoze zahtjevaju ozbiljno, dugotrajno i prvenstveno farmakoterapijsko liječenje antipsihoticima.⁸ Terapija izbora su novi antipsihotici i to na prvom mjestu risperidon, a potom ziprasidon i aripripazol.^{9,10} Risperidon u dozi od 2-5 mg., pokazuje visoku učinkovitost u liječenju psihotičnih poremećaja bez indukcije epileptičkih napadaja i utjecaja na prag podražljivosti.¹⁰ Klozapin je antipsihotik koji ima značajan utjecaj na prag podražljivosti, u 5-10% ispitanika inducira epi napadaje stoga se preporučuje uporaba uz značajnu korekciju antiepileptičke terapije i u slučajevima kada je njegova primjena jedini izbor.¹¹ Olanzapin i kvetiapin zbog profila nuspojava zahtjevaju nadzor pri primjeni i u iznimnim slučajevima korekciju antiepileptičke terapije. Klasični antipsihotici lijekovi su drugog izbora zbog značajnog broja ekstrapiramidalnih nuspojava i teške podnošljivost, a kao najsigurniji antipsihotik pokazao se haloperidol, koji nema utjecaj na promjenu praga podražljivosti i ne izaziva epileptičke napadaje.¹¹

PARKINSONOVA BOLEST

Psihoza je uobičajena neuropsihijatrijska komplikacija Parkinsonove bolesti (PB) i najveći terapijski izazov. Psihotične reakcije često se vežu uz neprihvatanje bolesti, stres i kao neželjeni događaj antiparkinsoničke terapije, a često se pojavljuju u komorbiditetu sa demencijama. Psihotični simptomi u PB uključuju halucinacije i sumanutosti koje mogu ali i ne moraju biti povezane s promijenama ponašanja.^{12,13}

Vidne obmane osjetila pojavljuju se kao najčešći simptom i to u 15-40% bolesnika.¹³ Prevalencija psihotičnih poremećaja u oboljelih od PB kreće se od 8-40%, ovisno o postavljenim kriterijima za dijagnosticiranje psihoze, različitim uzorcima u studijama i kognitivnom oštećenju ispitanika. Halucinacije i sumanutosti u kombinaciji s delirantnim epizodama i agresivnim ponašanjem obilježja su najtežeg oblika psihoze u oboljelih od PB, najvažniji su čimbenik rizika i povećavaju mortalitet.^{12,15} Liječenje psihoze u oboljelih od PB započinje smanjenjem doze antiparkinsonika i uvođenjem antipsihotika. Liječenje je složeno zbog mogućnosti motornog i kognitivno propadanja izazvanog antipsihoticima. Rezultati objavljenih istraživanja potvrđuju veliku učinkovitost novih antipsihotika koji značajno smanjuju morbiditet poboljšavaju prognozu i dobro se podnose. Od trenutno dostupnih novih antipsihotika klozapin i kvetiapin su lijekovi izbora. Klozapin je „zlatni standard“, pokazao je sigurnost i učinkovitost u kontroliranim studijama bez pogoršanja simptoma PB.¹⁶⁻¹⁸ Uobičajeno početna doza klozapina je 6.25–12.5 mg navečer, koja se postupno podiže do maksimalnih 100mg dnevno, a najčešće nuspojave su sedacija, ortostaza, konfuzija i smetenost. Uporabom klozapina motoričke fluktuacije kao posljedica primjene levodope se u nekih bolesnika pogoršavaju, ali se poboljšavaju distonija, diskinezija i tremor.¹⁹⁻²⁰ Kvetiapin se pokazao sigurnim i učinkovitim u otvorenim kliničkim studijama, iako može doći do neadekvatne kontrole simptoma ili motornih fluktuacija.^{21,22} Najčešće nuspojave su sedacija i konfuzija. Početna doza je 25 mg, uobičajeno navečer, učinkovita doza je 50–200 mg/dan, a bolesnici s izraženim psihotičnim simptomima liječeni su dozama i do 400 mg/dan.²² Klasični antipsihotici, posebice haloperidol, koji se koristi u liječenju agitacije ili delirija ne preporučuju se jer pobuđuju i znatno pogoršavaju simptome primarne bolesti.

DEMENCIJE – BPSD – BIHEVIJORALNI I PSIHIČKI SIMPTOMI DEMENCIJE

Demencije opisujemo kao bolest poremećenog kognitivnog i svakodnevnog životnog funkcioniranja uz simptome promijenjenog ponašanja, psihološkog reagiranja i psihijatrijskih poremećaja BPSD.²³ Prevalencija BPSD-a iznosi 40 do 80%.²⁴ Demencije su problem pojedinca i zajednice, a BPSD otežava i onemogućava funkcioniranje, vezan je uz lošu prognozu, visoke troškove liječenja te institucionalizaciju i trajno zadržavanje (bolnice, domovi) bolesnika. Bihevijoralni simptomi su: agitacija, agresija, poremećaji spavanja te neprikladno seksualno i ponašanje pri hranjenju.²⁴ Od psihičkih simptoma uz anksioznost i poremećaj raspoloženja prevladavaju psihotični simptomi (deluzije, halucinacije i paranoidne ideje) praćeni agresivnim ponašanjem 24% verbalno, a 14% tjelesno, koje se pak vezuje uz delirantna ili akutno smetena stanja.^{23,24} Terapija izbora u liječenju smetenih ili delirantnih stanja BPSD-a su antipsihotici. Kada u kliničkoj slici dominiraju obmane osjetila i agresivno ponašanje na prvom mjestu su od novih risperidon (1 to 2 mg o.d) i haloperidol od klasičnih antipsihotika (0.5 to 1 mg, 2 do 3 puta dnevno), ako u kliničkoj slici dominira uz psihotične sadržaje anksioznost i nesanica izbor su kvetiapin (25 do 150mg), olanzapin (2,5 do 10 mg) ili klozapin (paziti na nuspojave 12,5 do 100mg) u malim dozama.²⁵ Poznato je odgođeno i akumulirano djelovanje antipsihotika u bolesnika starije životne dobi pa se preporuča krenuti sa malim dozama antipsihotika uz postupnu i vrlo sporu titraciju. Nuspojave značajno limitiraju primjenu antipsihotika a dijelimo ih na neurološke, kardiovaskularne i antikolinergičke.²⁶ Novi antipsihotici dobivaju prednost u liječenju anksioznosti i nesаницe u odnosu na benzodiazepine koji potiču smetenost, zaboravljivost i utječu na pogoršanje kognitivnih funkcija.

CEREBROVASKULANI INZULT

Razvoj psihoze kao posljedica cerebrovaskularnog inzulata je rijetka, a u većini slučajeva javlja se u bolesnika sa fronto-parijetalnim lezijama i subkortikalnom atrofijom. ^esto dolazi do razvoja BPSD-a, koji uključuje deluzije, halucinacije (slušne i vidne) i dezorganizaciju. Liječenje uključuje nove antipsihotike kao psihofarmake izbora zbog njihove učinkovitosti i značajnih prednosti iako postoji određeni rizik od razvoja novog inzulata. Predlažu se male doze i pažljiva titracija kroz 2 do 3 tjedna, risperidon, (0.5 do 1 mg dva puta dnevno, likvid) ili olanzapin (2.5 do 5 mg).²⁷ Pravilna uporaba uz postupnu titraciju osnova je optimalnog liječenja te omogućuje bržu i učinkovitiju rehabilitaciju.

MULTIPLA SKLEROZA (MS)

Multipla skleroza je najčešća onesposobljavajuća neurološka bolest koja pogađa ljude mlađe i srednje životne dobi. Uobičajeno započinje između 20 i 40 godine i karakterizirana je multiplim demijelinizirajućim lezijama koje najčešće zahvaćaju optički živac, mali mozak i leđnu moždinu.²⁸ Najčešće psihičke promijene su: depresivni simptomi (75%), agitacija (40%), anksioznost (37%), razdražljivost (37%), apatija (20%), euforija (13%), halucinacije i deluzije (17%).²⁴ Prevalencija bipolarnog afektivnog poremećaja dva do tri puta je viša u odnosu na opću populaciju.²⁹ Izdvojeni psihotični poremećaji su rijetki u bolesnika oboljelih od MS. U različitim studijama prevalencija psihoze u MS pokazuje varijacije od 4-8% bolesnika s multiplom sklerozom, nekoliko puta češće nego u općoj populaciji.³⁰ Nema podataka o prevalenciji psihoze u ostalim demijelinizirajućim bolestima. Osobe s multiplom sklerozom i psihozom češće imaju plakove bilateralno u temporalnim rogovima.³¹ Psihotični simptomi u oboljelih od MS-a učestalo se javljaju u kombinaciji s drugim psihičkim poremećajima (BAP,

manija, psihotična depresija) i treba ih razlikovati od psihotičnih poremećaja i shizofrenije radi intenziteta simptoma, bržeg rješenja, manjeg broja relapsa, boljeg odgovora na liječenje i bolje prognoze. Sustavo praćenje i ispitivanja nisu objavljena, ali na temelju prikazanih slučajeva prvi izbor u liječenju psihotičnih poremećaja u oboljelih od MS-a su novi antipsihotici. Koriste se manje doze risperidona, olanzapina, kvetiapina, ziprasidona i klozapina koji se u starijim radovima spominje kao prvi izbor³²⁻³⁴ Novi antipsihotici su terapija izbora zbog visoke učinkovitosti, podnošljivosti i značajno manjeg broja nuspojava u odnosu na klasične antipsihotike.^{32,33} Također se primjenjuju kao stabilizatori raspoloženja u liječenje eufrije u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja. Učinkovit u liječenju psihotičnih simptoma i uspješan kao terapija održavanja uz mali broj nuspojava pokazao se i dugodjelujući preparat risperidona primjenjen u bolesnika koji boluju od multiple skleroze.³⁴

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) kronična je upala dišnih putova i plućnog parenhima. Nastaje godinama, dugotrajno i postupno. Najčešći uzrok nastanka ove bolesti je aktivno ili pasivno pušenje, a nastaje zbog bolesti dišnih putova i emfizema u pušača ili osoba izloženih onečišćenju zraka. Opće tjelesno zdravlje je narušeno uz slabu kvalitetu života oboljelih.³⁵ Velik broj psihičkih i tjelesnih simptoma odnosi se na oba poremećaja: simptomi povećanog umaranja, poremećaj sna i apetita, poteškoće s koncentracijom, otežanim kretanjem i uspojenjem. Uz depresivno raspoloženje dominiraju simptomima BPSD-a od kojih posebno smetena povremeno i delirantna stanja, praćena paranoidnim interpretacijama okoline, idejama beznađa te snažnom i nekontroliranom anksioznošću uz strah od gušenja i smrti koji dosežu sumanutu nivo.³⁵ Iznimno

rijetko javljaju se i halucinacije vezane uz nisku saturaciju kisikom dok tipične simptomi shizofrenije nalazimo samo u onih bolesnika koji su već od prije bolovali od navedene bolesti. Novi antipsihotici su terapija izbora za liječenje navedenih stanja i to niske doze tekuće forme risperidona 1-2 mg, te olanzapin i kvetiapin u niskim dozama 5mg. odnosno 100-200mg, koji ujedno učinkovito djeluju na anksioznost i nesanicu. U liječenju paranoidnih ideja kao i obmana osjetila uz čuvanje kognitivnih funkcija i mali broj nuspojava u obzir dolaze i ostali novi antipsihotici (ziprasidon, aripriprazol, sertindol).^{36,37}

Klozapin je antipsihotik koji zbog svog profila nuspojava treba izbjegavati u oboljelih od KOPB-a

Literatura

1. Fink P, Hansen MS, Søndergaard L, Frydenberg M., .Mental illness in new neurological patients. 2003 Jun;74(6):817-9.
2. Moriarty J. Psychiatric disorders in neurology patients *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2007;78:331.
3. Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. Fast facts: Epilepsy.Oxford: Health Press.2005;7-13.
4. William J Nowack, *Psychiatric Disorders Associated with Epilepsy, Neurology Medicine Journal*, April 12 2002, Volume 3, Number 4.
5. Tucker GJ: Seizure disorders presenting with psychiatric symptomatology. *Psychiatr Clin North Am* 1998 Sep; 21(3): 625-35.
6. Cummings JL, Jeste DV. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(4):89-98
7. Torta R, Keller R: Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 10: S2-20.
8. Tarulli A, Devinsky O, Alper K: Progression of postictal to interictal psychosis. *Epilepsia* 2001 Nov; 42(11): 1468-71.
9. McConnell H, Duncan D: Treatment of psychiatric co-morbidity in epilepsy. In: McConnell HW, Snyder PJ, eds. *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy.* Washington DC and London: American Psychiatric Press; 1998: 245-361.
10. Nahla A. Mahgoub. A Report of Successful Treatment of Psychosis in Epilepsy With

- Risperidone, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19:347-348, 2007.
11. Guarnieri R, Hallak JE, Walz R, et al: Pharmacological treatment of psychosis in epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26:57-61
 12. Marsh L. Psychosis in Parkinson's Disease, *Primary Psychiatry*. 2005;12(7):56-62. 88
 13. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology, and risk factors. *Brain*. 2000;123:733-745.
 14. Peyser CE, Naimark D, Zuniga R, Jeste DV. Psychoses in Parkinson's Disease. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1998;3(1):41-50.
 15. Factor S, Feustel PJ, Friedman J, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*. 2003; 60:1756-1761.
 16. Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(5):689-695.
 17. The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999; 353:2041.
 18. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(10):757-763.
 19. Durif F, Vidailhet M, Assal F, et al. Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997; 48(3):658-662.
 20. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC et al. Benzotropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48(4):1077-1081.
 21. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2003;18(5):510-514.
 22. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(1):29-35.
 23. Grossberg GT. The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *Int Psychogeriatr*. 2002;14(suppl 1):27-49.
 24. Schatz RA. Olanzapine for psychotic and behavioral disturbances in Alzheimer disease. *Ann Pharmacotherapy*. 2003; 37:1321-1324.
 25. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 11):11-15.
 26. Tune LE. Risperidone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 21):29-32
 27. Rabins PV, SE Starkstein and RG Robinson Risk factors for developing atypical (schizophreniform) psychosis following stroke Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.
 28. Feinstein, A. (1999) *The Clinical Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press.
 29. Diaz-Olavarrieta, J.I. Cummnings, J. Velazquez, C.G de la Cadena. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry. Clin. neurosciences* 1999; 11:51-57.
 30. Schiffler R.B., L.R. Weitkamp, N.M. Wieman: The association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1986; 143:94-95.
 31. Scott B, LV. Svenson L.M. Metz: Psychotic disorders in MS: Population-based evidence of an association. *Neurology* 2005., 5:1123-1125.
 32. Chong S, Ko S. Clozapine treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Can J Psychiat* 1997;42:90-1.
 33. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 2004; 28:743-4.
 34. Hussain A, Belderbos S. Risperidone depot in the treatment of psychosis associated with multiple sclerosis — a case report. 2008; 22(8):925-6.
 35. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364(9434):613-20.
 36. Donnelly L, Rogers D. Therapy for chronic obstructive pulmonary disease in the 21st century. *Drugs* 2003; 63:1973.
 37. Birrell MA, Crispino N, Hele DJ, Patel HJ, Yacoub MH, Barnes PJ, Belvisi MG. *Br J Pharmacol*. 2002 Jun;136(4):620-8.

Upotreba antipsihotika u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji

Zorana Kušević

UVOD

Pitanje primjene lijekova u terapiji djece i adolescenata uopće, zadire u mnoga stručna, etička i kulturološka stanovišta, pitanja i dileme.

To se posebice odnosi na primjenu psihofarmaka, kako zbog tradicionalnog stava društva prema liječenju psihičkih bolesti uopće, tako i glede specifičnosti odnosa i povezanosti roditelj djeteta, osjećaja odgovornosti i krivnje prilikom odlučivanja o liječenju svog djeteta, te specifičnih osjećaja kompeticije sa profesionalcima koji brinu o psihičkom zdravlju djece i time zadiru u vrlo poseban odnos roditelj-dijete, a čije kvalitete nedvojbeno jako ovise o fazi razvoja djeteta, ne samo zbog biološke zrelosti, tj. nezrelosti pojedinih dijelova CNS-a, nego i zbog fazno specifičnih razvojnih karakteristika, koje su odrednice normalnog psihološkog razvoja djeteta i / ili adolescenta.

Dijete nije samo mali čovjek, organizam u malom, nego predstavlja svako za sebe, sasvim posebni i specifični unikum, posebice gledano u psihološkom smislu.

Prema mišljenju W.Poppera (1) dječja i adolescentna psihofarmakologija zadnjih godina tj. desetljeća zauzima vodeće mjesto unutar dječje i adolescentne psihijatrije, i pojačano se razvija zadnje vrijeme iako nije uvijek bilo tako.

Prema istom autoru početak razvoja dječje i adolescentne psihofarmakologije esencijalno počinje 1937. kada Bradley (1) izvještava o zapanjujućem popravljaju ponašanja u kod djece sa smetnjama u ponašanju nakon primjene psihostimulativnih lijekova. Još i danas ta skupina psiho-

farmaka predstavlja prototip za liječenje ADHD-a, koji je radi brojnih i kompleksnih razloga poremećaj koji danas blježi povišenu incidenciju i prevalenciju kako kod nas tako i u drugim zemljama zapadne civilizacije (1).

U jednoj od prvih knjiga (2) dječje i adolescentne psihijatrije (Kanerr, 1935) ne opisuje se gotovo ni jedan terapijski protokol, koji se danas suvremeno primjenjuje za liječenje psihijatrijskih poremećaja i smetnji vezano uz djecu i adolescente.

Valja napomenuti da se razvojno gledano, dječja i adolescentna dob, kao i po još nekim značajkama osim razvojnih, toliko razlikuju da je danas gotovo uobičajeno da se unutar dječje i adolescentne stručno i organizacijski razdvajaju odjeli, dnevne bolnice i ambulanti sadržaji koji su namijenjeni djeci od onih namjenjenih adolescentima, s time da se unutar dječje psihijatrije opet razlikuju pristupi predškolskoj djeci u odnosu na školsku, kao i pristupi adolescentima u razdoblju rane, srednje ili kasne adolescencije. Npr. pristup adolescentu u srednjoj ili kasnoj adolescenciji približava se pristupu odraslim pacijentima, a zakonska regulativa naravno respektira dostizanje punoljetnosti, što onda prate i upute kao i ograde i ograničenja u njima, kojima se i farmaceutska industrija štiti od upotrebe većine psihofarmaka za dječju dob.

Vodeći problem primjene psihofarmaka danas u Republici Hrvatskoj, prema ocjeni autora, a za područje dječje i adolescentne psihijatrije predstavlja činjenica, da ne postoje jasni protokoli tj. algoritmi, za njihovu upotrebu, iza kojih bi stajala

stručna društva, odnosno koje bi pratila hrvatska zakonska regulativa, a to se posebice odnosi na primjenu antipsihotika obzirom da se u usporedbi s ostalim tzv. blažim psihofarmacima ipak radi o skupini lijekova koji potencijalno mogu imati ozbiljne nuspojave (1).

Dvije godine nakon što je Bradly upotrijebio amfetamin objavljen je originalni članak o korisnosti upotrebe amfetamina u liječenju problema ponašanja kod djece (3). Drugi autori (Molitch i Sullivan) iste godine izvještavaju o također uspješnoj primjeni amfetamina u smislu uticaja na ponašanje kod djece i adolescenata (1). ^etrdesetih i pedesetih godina u mnogim člancima izvještava se o uspješnoj primjeni psihostimulansa i antiepileptika u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji. Biološka revolucija pedesetih godina prošlog stoljeća unutar psihijatrije za odrasle, odnosno početak sinteze chlorpromazina 1950. g odnosno izvješća o njegovoj uspješnoj primjeni 1952. Odrazili su se i unutar dječje i adolescentne psihijatrije, a u smislu antipsihoičnih karakteristika i povijesne važnosti njihove primjene zauzimaju važno mjesto u povijesti psihofarmakologije inače. Prva izvješća o njegovoj primjeni kod djece i adolescenta sežu već u 1953. godinu a odnose se na primjenu kod djece (n=6) i adolescenata u dobi od 5-14 godina sa psihozom i agitacijom. Dvije godine kasnije pojavljuju se slična izvješća o primjeni na većem broju djece, uspješnoj primjeni za različite dijagnoze (1).

Zatim slijede izvješća o uspješnoj primjeni, meprobamata, difenilhidramina, MAO inhibitora, tricikličkih antidepresiva itd. Odnosno otkriće i upotreba novih psihofarmaka u populaciji odraslih psihijatrijskih pacijenata slijedila je relativno brzu primjenu kod djece, sa nažalost do današnjih dana nema dovoljno istraživanja i iskustava koja bi predstavljala jasne kliničke smjernice za većinu psihofarmaka, a posebice se to odnosi na primjenu antipsihotika. Zatečeno stanje u tom području

kao i njihova klinička primjena kod djece i adolescenata ovise snažno i o snazi i razvijenosti biološke psihijatrije u pojedinim sredinama, s obzirom na činjenicu da je i danas psihoterapija komplementarna terapija drugim metodama kad su djeca i adolescenti u pitanju, a često i terapija prvog izbora, osobito za lakše kliničke slike ili srednje teške, tj. za one za koje se procjenjuje da bi se mogle primjereno izliječiti ili zaliječiti primijenom psihoterapi, gdje pak primjena pojedinih tehnika ovisi o orijentaciji autora knjige ili članka, no većinom se na tom području danas preporučuje primjena, psihoterapije igrom- za manju djecu, art terapije, individualne psihoterapije analitičkog ili kognitivnobiheviornalnog tipa, konzultacije majka (roditelji) djeteta, obiteljske psihoterapije, grupne psihoterapije djece i / ili adolescenata, analitičke psihodrame tj. scenska ekspresija, te naravno radna i sociookupaciona terapija koja unutar terapije djece i adolescenata sa psihičkim smetnjama zauzima posebno važno mjesto.

Naravno da se primjena svega gore navedenog uobičajeno odnosi na primjenu tijekom stacionarnog liječenja, parcijalne hospitalizacije i ambulantnog praćenja. Pitanje prevencije u kontekstu i upotrebe različitih tehnika liječenja, predstavlja uvijek i pitanje javnozdravstvene politike u jednoj sredini, ali je briga o djeci i nemoćnima općenito uvijek i odraz razvijenosti i organiziranosti društva, a ne samo razine stručne i znanstvene razvijenosti pojedinog segmenta unutar dječje i adolescentne psihijatrije u jednoj sredini.

Nadalje valja napomenuti i specifičnosti timskog pristupa u radu sa populacijom djece i adolescenata, što se onda nužno odražava na organizaciju službe, pa i na druga pitanja počevši od zakonske regulative pa do organizacije psihijatrijske službe, razvijenosti socijalne psihijatrije odnosno psihijatrije u zajednici u jednoj sredini.

Sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog stoljeća izraziti je bum u produkciji

ji radova u području primjene psihofarmaka kod djece, a odnosi se na upotrebu karbamazepina, imipramina, propranolola, litija, raznih antidepresiva, klonidina, psihostimulansa.

Devedesetih godina prošlog stoljeća psihofarmakološko liječenje djece i adolescenata postaje prema navodima autora (1) dio uobičajene i svakodnevne prakse, naravno integrirano sa raznim psihosocijalnim intervencijama među kojima psihoterapija zauzima posebno mjesto. Postepeno lijekovi tipa SSRI zauzimaju navodno vodeće mjesto u psihofarmakologiji unutar dječje i adolescentne psihijatrije, što je uzimajući u vidu profil njihove učinkovitosti i sgrnosti, pri čemu ovo zadnje predstavlja posebno važan aspekt primjene kod djece i adolescenata, zapravo posve razumljivo. Unatoč određenim preporukama FDA-a koje su posljedično imale za posljedicu i ogradu farmaceutskih industrija glede primjene tih lijekova kod djece i adpolescenata osobito u nekim indikacijama, stručne preporuke vodećih autora na tom području ipak pokazuju veću korist od štetnosti glede njihove primjene uz potrebu posebnog monitoringa (4). Otprilike 1990. godine barem u SAD dolazi isto tako do pojačane primjene atipičnih antipsihotika odnosno nove generacije antipsihotika u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji, što do današnjih dana bilježi povećani trend, barem po izvješću američkih autora (5). Pri tome čini se da uporeba risperidona zauzima vodeće mjesto (6,7)

Danas se antipsihotici prema Kaplanu (2009.) unutar dječje i adolescentne psihijatrije primjenjuju za liječenje psihoza, agitiranih stanja sa autodestruktivnim ponašanjem, mentalne retardacije, pervazivnih razvojnih oremećaja, nekih smetnji ponašanja unutar različitih dijagnostičkih kategorija, te Tourettovog sindroma (6).

Komparirano s primjenom kod odraslih, generalno rečeno djeca imaju veći hepatalni kapacitet, višu glomerálnu filtraciju i manje masnog tkiva, te se stoga stimulan-

si, antipsihotici te triciklici eliminiraju mnogo brže nego li kod odraslih a to se može odnositi i na primjenu litija (6). Prilikom primjene antipsihotika kod djece uvijek treba posebnu pažnju posvećivati minucioznoj i često multidiciplinarnoj dijagnostici (važnost psihološke, defektološke i logopedске obrade), češćem monitoriranju, kontrolni pregledi su prosiječno češći nego kod odraslih, izrazita pažnja se posvećuje suradnji sa roditeljima koji moraju biti upoznati s potencijalnom koristi ali i mogućim nuspojavama uslijed primjene pojedinog lijeka, odnosno posebna pažnja se kod primjene antipsihotika kod djece i adolescenata posvećuje analizi „risk-benefit“, kao i vrlo postupnom titriranju doze kako kod uvođenja terapije tako kod prekida uzimanja terapije.

OPČENITO O UPOTREBI ANTIPSIHOTIKA U DJECE I AOLESCENATA

Kaplan navodi za gore navedene indikacije (psihoze, razne smetnje ponašanja uključujući autoagresiju, mentalnu retardaciju, pervazivni razvojni poremećaj, Touretov sindrom) kod djece upotrebu slijedećih antipsihotika upotrebljenih u jednoj ili više dnevnih doza : haloperidol za djecu u dozi od 0,5-6 mg/dnevno, a za adolescente u dozi od 0,5 do 16 mg dnevno, a kao naješće nuspojave navodi sedaciju, hipotenziju, povećanje tjelesne težine, ekstrapiramidalne simptome, agranulocitozu, distonične reakcije, smanjenje epileptogenog praga, tardivnu diskineziju, generalno je preporuka da to bude druga linija primjene nakon atipičnih antipsihotika. Inače izlučuje se majčinim mlijekom pa se za doilje ne preporuča. Prema Stahlu (7) nema preporuka za upotrebu kod djece mlađe od tri godine. Preporučene doze su 0,05 mg -0,15 mg mg/kg za psihotične poremećaje, a 0,05-0,075 za nepsihotične poremećaje. Glede eventualne primjene u trudnoći navodi se da u slučaju potrebe prednost treba dati atipičnim antipsihoticima.

Kao indikaciju za haloperidol Stahl navodi u djece i adolescenata i mogućnost primjene kao druga linija lijekova ali kratkotrajno primijenjena kod ADHD-a s teškim simptomima. Također se navodi da predstavlja generalno drugu liniju primjene nakon primjene atipičnog antipsihotika.

Za Clozapine Kaplan (6) navodi na nema preporuka za upotrebu kod djece a za adolescente se preporučuje za rezistentnu shizofreniju kod adolescenata. Prema istom autoru preporučuju se doze do 600 mg dnevno (dok se za odrasle preporučuje i do 900 mg), uglavnom za ranu shizofreniju i rezistentnu shizofreniju kod adolescenata. Prema Stahlu (7) za primjenu kod djece i adolescenata još uvijek nema u potpunosti etabliiranog mišljenja o sigurnosti i učinkovitosti. Svakako se preporučuje češće monitoriranje nego kod odraslih. Glede upotrebe tijekom trudnoće i nema humanih istraživanja, navodi se da treba biti primijenjen samo ako je potencijalna korist veća od rizika za fetus, a prema istraživanjima na životinjama sada u tzv. B grupu prema Stahlu, a glede primjene kod doilja je stav uglavnom da se ne primjenjuje, s djeca majki koje eventualno primaju Clozapin tijekom dojenja prema Stahlu trebaju biti posebno monitorirana. Simptomi kod kojih primarno pomaže navode se pozitivni simptomi, negativni simptomi, kognitivni simptomi, afektivni simptomi, suicidalno ponašanje i nasilje i agresija. Kao moguće nuspojave izdvajaju se sedacija, salivacija, rizik dijabetesa i poremećaji lipida, glavobolja tahikardija, mučnina, konstipacija, suha usta, povećanje težina, rjeđe tardivna diskinezija, hipotenzija, znojenje, agranulocitoza, sniženje epileptogenog praga, za djecu je preporuka tjedno monitoriranje bijele krvne slike i češća kontrola EEG-a. Za upotrebu chlorpromazina kod djece i adolescenata Stahl navodi da može biti upotrijebljen za djecu stariju od jedne godine za različite probleme ponašanja. Pa tako navodi primjenu do 40 mg dnevno do pete godine života a 75

mg od 5-12 godine života dok se za odrasle navodi i do 800 mg kao maksimalna doza. Navodi se da primjenu treba izbjegavati u trudnica i doilja, te da prenost treba dati atipičnim antipsihoticima. Kao ciljani simptomi na koje djeluje navode se pozitivni simptomi, motorna i autonomna hiperaktivnost te nasilničko i agresivno ponašanje. Kao moguće nuspojave navode se sedacija, akatizija, parkinsonizam, ekstrapiramidalni simptomi, hipotenzija, tahikardija, sinkopa, povećanje teine, seksualne disfunkcije, galaktoreja, amenoreja, konstipacija, urinarna retencija, smetnje vida i memorie, prijelazna agranulocitoza. Prednosti za djecu jer postoje osim tableta i kapsula i oblici za rektalnu primjenu kao i otopina što omogućuje titraciju doze.

Za upotrebu u gore navedenim indikacijama navode se prema Kaplanu kod djece i adolescenata slijedeći lijekovi: Osim haloperidola i clozapina, pimozide, triflorperazin, thiothixene, chlorpromazine, a od atipičnih: risperidon, olanzapin, quetiapin and clozapin.

OSOBITOSTI PRIMJENE U DJECE I ADOLESCENATA NEKIH ANTIPSIHOTIKA (PREMA STAHLU)

Amisulpiride: efikasnost i sigurnost nedovoljno poznati za primjenu ispod 18 g. života

Aripiperazol: prporuča se za primjenu kod shizofrenije za djecu od 13.g. života nadalje, te za bipolarni poremećaj (manično depreivne epizode), od 10. godine života nadalje, dosadašnja klinička iskustva govore da je ovaj lijek povoljnih kliničkih učinaka na različite smetnje ponašanja kod djece i adolescenata, djeca i adolescenti moraju biti češće monitorirani nego odrasli pacijenti na ovoj terapiji

Chlorpromazin: za djecu od prve godine života nadalje, može se primijeniti svakih 4-6 sati, 40 mg je maksimalna doza do pete

godine života, a 75 mg do dvanaeste godine života

Clozapin: nema sasvim pouzdanih pokazatelja o sigurnosti i učinkovitosti od djece i adolescenata, dosadašnja upotreba ukazuje na efikasnost kod rezistentne shizofrenije u djece i adolescenata, djeca i adolescenti na ovoj terapiji moraju biti češće monitorirani u odnosu na protokole za odrasle

Flupenthixol: zasada nema preporuke za upotrebu kod djece i adolescenata

Fluphenazin: se zasada preporučuje kao druga linija iza upotrebe atipičnih antipsihotika, još uvijek nedovoljno dobro poznat i etabliran umjerene učinkovitosti i sigurnosti kad je u pitanju primjena kod djece i adolescenata, decanoat i enanthat injektibilni pripravci su kontraindicirani za djecu ispod dvanaeste godine života

Haloperidol: druga linija za tretiranje psihotičnih i nepsihotičnih simptoma kod djece (psihoze, teški bihevioralni problemi, Touretov poremećaj, ADHD – neke forme), nedovoljno etablirana sigurnost i efikasnost za primjenu kod djece i adolescenata, 0,05-0,15 mg po kg za psihotične, i 0,05-0,075 mg/kg za nepsihotične smetnje

Loxapin: generalno druga linija, a sigurnost i efikasnost kod djece i adolescenata za sada nedovoljno fundirana

Molindon: generalno druga linija primjene, efikasnost i učinkovitost kod djece nedovoljno poznata

Olanzapin: obično nema preporuka za upotrebu ispod 18. godine života iako postoje već brojna iskustva koja upućuju na efikasnost i sigurnost pri oralnoj primjeni kod djece i adolescenata uz preporuku češćeg monitoringa, IM primjena se ne preporuča ispod 18. godine života

Paliperidon: Sigurnost i efikasnost nedovoljno poznata u djece i adolescenata, preporuka češćeg monitoringa nego li u odraslih ako se primjeni

Perospiron: upotreba s velikim oprezom

Perphenazin: ne za djecu mlađu od 12 godina, generalno druga linija nakon atipičnih antipsihotika, uz preporuku za manjom dozom nego u odraslih

Pimozid: za djecu stariju od dvanaeste godine, ima izvješća o upotrebi i nakon druge godine života, generalno druga linija nakon atipičnih i standardnih antipsihotika uglavnom za psihotične simptome i u Touretovom sindromu.

Pipothiiazin: ne preporuča se za djecu i adolescente.

Quetiapin: nema konvencionalne preporuke za upotrebu ispod osamnaeste godine života, klinička izvješća do sada sugeriraju efikasnost za različite bihevioralne probleme, sugeriraju se manje doze i češći monitoring u odnosu na odrasle pacijente.

Risperidon: za shizofreniju od 13. godine nadalje, za miješane manične i depresivne epizode od 10. godine nadalje, za iritabilnost u autistične djece od pete godine života na dalje. Risperidon je najčešće propisivani antipsihotik u populaciji djece i adolescenata. Klinički podaci sugeriraju efikasnost i sigurnost u navedenoj populaciji. Izlučuje se majčinim mlijekom..

Sulpirid: ne za djecu ispod petnaeste godine života. Preporuka je 3-5mg/kg dnevno.

Trifluorperazin: ne preporuča se za djecu ispod petnaeste godine života, mora se strogo monitorirati dijete kod primjene ovog lijeka, oralna inicijalna doza je 1 mg, maksimalno do 15 mg dnevno, intramuskularno 1 mg jednom ili dvaput na dan, uz postepeno povećavanje, generalno druga linija primjene nakon atipičnih antipsihotika.

Ziprasidon: nema oficijalne preporuke za primjenu u mladima od 18 godina, klinička iskustva govore o učinkovitosti i sigurnosti kod primjene u djece i adolescenata za različite probleme kod djece kao što su u teške smetnje ponašanja i kontrola impulsa, kao

i psihotične manifestacije, djeca i adolescenti moraju biti češće monitorirani i toleriraju inače niže doze nego odrasli.

Zotepin: ne preporučuje se za upotrebu ispod osamnaeste godine života.

OPĆENITO O PSIHOTIČNIM POREMEĆAJIMA U DJECE I ADOLESCENATA

Općenito rečeno psihoze se mogu kao psihopatološki sindromi shvatiti kao poremećaji u kojima je odnos prema realitetu duboko poremećen, može biti karakteriziran pojavom produktivnih simptoma, ili poremećajem afekta i kognicije, odnosno negativnim somptomima, i ima najčešće vremenski intermitentni tijek.

Za sposobnost proizvodnje psihotičnih simptoma, koji sliče onima u odrasloj dobi, ili su njima jednaki potrebna je već dosta diferencirana duševna razvojna razina, odnosno viši stupanj zrelosti (8). Što je dijete mlađe to je veća nesigurnost u dijagnostici i mogućnost previda evidentnih psihoorganskih oštećenja. Jedan od mogućih podjela psihoza u dječjoj dobi prema Herzka, 1991 (7) je: infantilni autizam, dezintegrativne psihoze, naknadno nastupajuće psihoze na postojeći organitet, shizofrene psihoze, atipične psihoze, psihotične reakcije. U svezi dječje shizofrenije može se kazati da su dječje shizofrenije rijetke, da dijagnoza ne smije biti postavljena kod pozitivnog organskog nalaza, što je dijete mlađe dijagnoza shizofrenije je problematičnija, obiteljsko opterećenje povisuje sumnju. Oblici pojavljivanja shizofrenije kod djece i adolescenata pokazuju i razvojne karakteristike. Formalno bismo ih mogli podijeliti na dječije, (do desete godine života), preadolescentne (od desete godine do četrnaeste) i adolescentne. Shizofrenije djetinjstva u cjelosti možemo podijeliti na one do treće godine, zatim shizofrenije malog i djeteta predškolske dobi, te shizofrenije srednjeg i kasnog djetinjstva. Shizofrenija s ranim nastupom definira se prije

osamnaeste godine, a s vrlo ranim prije tri naeste godine. Postoji općenito mišljenje da je simptomatologija nespecifičnija što je dijete mlađe. npr. rane forme sumanutosti, koje se čine karakterističnim za dječje shizofrenije manifestiraju se kao tzv. tranzitorni depersonalizacijski događaji, pri kojima se djeca identificiraju s ljudima, životinjama i predmetima u svojoj okolini. Ovdje više nego kod odraslih dolazi do izražaja nesposobnost razlikovanja dječjeg ja od ostatka svijeta, nego u odraslih. Nadalje tipični su tjelesni osjeti i strahovanja. Općenito se može reći da najranije nastupaju cenestopatsko-hipohondrijski sadržaji, nakon čega slijede paranoidnosumanuti simptomi. Oni su poslije četrnaeste godine obogaćeni i daljnjim simptomima kao što su ideje veličine, poslanja, religioznosti, ljubavne sumanutosti. Sistematiziranost sumanutosti opaža se obično od dvanaeste godine nadalje (8). U dobi do deset godina često se ne može razlikovati halucinatorni doživljaj od sumanute predođbe, što se dovodi u vezu sa nedovoljnim razvojem apstrakcije (8). Danas je sve više uvriježeno mišljenje da postoje i premorbidna obilježja (8). Etiološki gledano pozornost valja usmjeriti na različite aspekte od genetskih, preko neurorazvojnih, psiholoških pa do sistemskih bolesti. U općoj populaciji stopa shizofrenije iznosi oko 1% a nastup prije osamnaeste godine je u oko 7% slučajeva, s time da je nastup prije 14. Godine života u oko 4% slučajeva, a kod 0,1 do 1% populacije počinje prije desete godine života. Oko 10-20% djece sa ranim nastupom shizofrenije ima granični IQ (8). Kod djece i adolescenata nešto je učestalija kod muške populacije, s tendencijom izjednačenja kako se odrasta. Smatra se da ipak 50% onih kod kojih se shizofrenija manifestira u adolescenciji ipak ima uredno premorbidno funkcioniranje. U više od 50% dječjih shizofrenija prognoza je nepovoljna.

**NEKI POREMEĆAJI PREMA MKB 10
KOD KOJIH U DJECE I
ADOLESCENATA DOLAZI U OBZIR I
PRIMJENA ANTIPSIHOTIKA**

F20 Shizofrenija, Perzistirajući sumanutni poremećaj, F23 Akutni i prolazni psihotični poremećaj, F2 Shizoafektivni poremećaj, F28 Ostali psihotični poremećaji, F29 Nespecifična psihoza, F31 Bipolarni afektivni poremećaj, F32.3 i F33.3 Psihotična depresija, F50 Poremećaji prehrane, F70-F79 Mentalna retardacija, F84 Pervazivni razvojni poremećaji, F90 Hiperkinetički poremećaj, F95 Poremećaji s tikom. Upotreba antipsihotika dolazi u obzir i kod psihotičnih smetnji uzrokovanih psihoaktivnim tvarima, kao i onih zbog općeg zdravstvenog stanja.

Literatura

1. Kutcher S., (2003.) Practical child and adolescent psychopharmacology, Cambridge University Press
2. Kanner L., (1935.) Child Psychiatry. Baltimore
3. Bradley C., (1937.) The Behavior of children receiving of Bazedrine. Am J Psychiatry, 9:577-85.
4. Kušević Z., (2009.) Primjena antidepresiva u dječjoj i adolescentnoj dobi; Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Rebro
5. Kapetanović S., Simpson GM. (2006.) Review of antipsychotics in children and adolescents. Expert Opin Pharmacotherap; Oct;7(14):1871-85.
6. Kaplan and Sadock (2009.): Concise Textbook of Child and Adolescent Psychiatry, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 19106, USA
7. Stahl SM. (2009.) The Prescriber's Guide, Cambridge University Press, NY, USA
8. Nikolić S, Marangunić M (2004.): Dječja i adolescentna psihijatrija, Školska knjiga, Zagreb.

Primjena antipsihotika u trudnoći

Maja Bajs, Špiro Janović

Za liječenje antipsihoticima u trudnoći, nema dostatnih podataka o neškodljivosti lijekova iz ove skupine. Općenito se savjetuje izbjegavanje farmakološkog liječenja i oprez kod prepisivanja lijekova.

Potrebno je izbjegavati sve lijekove tijekom prvog trimestra, ako je moguće. Period maksimalnog teratogenog rizika je od 17-60 dana (2-9 tjedna) nakon začeća. Odluka mora uvažavati relativni i apsolutni rizik. Ako bolesnica otkrije neplaniranu trudnoću prije 17 dana od začeća, terapija se može privremeno ukinuti. Nakon 60 dana od začeća, najveći rizik je prošao i tada nije potrebno brzati s odlukom o terapiji. Dozu antipsihotika je potrebno prilagoditi zbog promjena farmakokinetike u trudnoći, a liječenje nastaviti najmanje učinkovitom dozom uz oprezno monitoriranje učinaka terapije. U mnogim će slučajevima rizik relapsa psihoze biti veći nego rizik fetalnih malformacija.

Optimalno liječenje antipsihoticima tijekom trudnoće komplicira promijenjena farmakokinetika u sva tri trimestra, strah od teratogeneze, potreba za zaštitom trudnoće i sigurnim porodom, potreba za prevencijom nuspojava u novorođenčeta i briga zbog suptilnih učinaka na neuralni razvoj djeteta. U laktaciji je potreban jednak oprez. Tijekom trudnoće, volumen plaze se povećava 50%, a raste i tjelesna masnoća, što povećava volumen distribucije lijeka. Porast protoka krvi kroz bubrege, te porast glomerularne filtracije zajedno sa ubrzanjem renalna eliminacije. Jetreni enzimi su pojačano reaktivni, pa se lijekovi metaboliziraju brže i povećavaju klirens. Krajnji rezultat je smanjena koncentracija lijeka u plazmi tijekom trudnoće. U isto vrijeme zbog hormona trudnoće koji djeluju na receptore, neke trudnice ne trebaju

visoke doze za kontrolu bolesti. Promjene u fiziologiju počinju u ranoj gestaciji i najizraženije su u trećem trimestru trudnoće. Fetalna cirkulacija, u usporedbi s majčinom cirkulacijom, ima manje proteina, što ostavlja više lijeka nevezanog što potencira ulazak umozak. Jetreni enzimi fetusa su relativno neaktivno, što povećava mogućnost toksičnog učinka. Izlučivanje je relativno produljeno. Krvno-moždana barijera je nekompletna i živčani sustav je nezreo te stoga osjetljiviji na učinke lijeka.

Uporaba lijekova tijekom trudnoće i laktacije zahtijeva složenu procjenu o uvremenjivanju doziranja, dozi, duljini uzimanja i osjetljivosti fetusa. Osnovno je da svi psihotropni lijekovi prolaze placentarnu barijeru. Rizik za fetus i novorođenče treba biti u ravnoteži sa smirivanjem psihotičnih simptoma. Shizofrenija majke povezana je s povećanim rizikom za mrtvorodenje, smrt novorođenčeta, preuranjen porođaj, smanjenu porođajnu težinu i veličinu za gestacijsku dob djece shizofrenih majki. Žene s akutnom epizodom shizofrenije tijekom trudnoće imaju najveći rizik.

S uvođenjem antipsihotika druge generacije koji imaju manji utjecaj na prolaktin (naročito klopazapin), mnoge žene na terapiji tim antipsihoticima zatrudne. Niska razina serumskog folata, koja se nalazi u žena koje uzimaju atipične antipsihotike, uz nedostatnu nadoknadu, povećava rizik deficita neuralne cijevi. Stoga je nadomjesna terapija folatima nužna u žena koje planiraju trudnoću. Postotak placentarnog prijelaza za najvažnije antipsihotike druge generacije: olanzapin 72% (najveći), halopridol 66%, risperidon (49%), kvetiapin 24% (najmanji).

Svi antipsihotici, prema klasifikaciji FDA o potencijalnoj teratogenosti lijekova, pripadaju skupini umjerenog rizika (B ili C), osim zotepina koji ima najveći rizik (skupina D ili X). B skupina uključuje lijekove za koje životinjske studije ne pokazuju rizik, ali nema studija na ljudima ili životinjske studije pokazuju rizik, ali studije na ljudima ne pokazuju rizik za fetus. C skupina uključuje lijekove za koje animalne studije pokazuju teratogeni ili embriocidni učinak ali nema kontroliranih studija na ljudima ili nema studija ni u životinja ni u ljudi. Teratogeni učinak je istovremeno ovisan o dozi i vremenu ekspozicije lijeku. Neurorazvojni učinci antipsihotika nisu još pokazani u ljudi, ali ostaje teoretska zabrinutost.

Općenito, reproduktivna toksičnost, uzrokovana lijekovima, uključuje pojavu: intrauterine smrti i/ili spontanog pobačaja, fizičke malformacije, poremećaje intrauterinog rasta, postporođajna toksičnost, neonatalna toksičnost (simptomi sustezanja ili direktni učinci lijeka koje uzima majka). Novije studije o udruženom liječenju atipičnim antipsihoticima i trudnoći ne pokazuju povezanost između liječenja tim lijekovima i velikih malformacije. Neke studije navode promjene porođajne težine u odnosu na gestacijsku dob, te sindrom sustezanja (tremor i poremećaji pokreta, nemir, iritabilnost, poteškoća hranjenja, poteškoće hranjenja, pospanosti ili letargija, konvulzije).

Nedostaju podaci za zaključnu usporedbu sigurnosti antipsihotika u trudnoći. Prema nedavnoj meta analizi, antipsihotici prve i druge generacije mogu biti povezani s povećanim rizikom neonatalnih komplikacija. Većina antipsihotika druge generacije čini se da je povezana s povećanim rizikom gestacijskih metaboličkih komplikacija i porastom težine u odnosu na gestacijsku dob, te povećanjem srednje porođajne težine nego antipsihotici prve generacije (Gentile S, 2008). Ukoliko liječenje antipsihoticima započinje tek u trudnoći, sma-

tra se da je liječenje antipsihoticima prve generacije manje štetna opcija. Ukoliko se trudnoća javi tijekom liječenja antipsihoticima, poželjno je nastaviti terapiju. Općenito su najveća iskustva s klorpromazinom, haloperidolom, klopazinom i olanzapinom.

Nova studija Liu i suradnika, pokazuje da je povećani rizik preuranjenog porođaja povezan s tipičnim antipsihoticima, a ne atipičnim. Uzimanje antipsihotika u shizofrenih trudnica (N=696) nije značajno utjecalo na smanjenu porođajnu težinu i smanjeni rast u usporedbi s zdravim trudnicama (N=3480).

Risperidon nije pokazao teratogenost u animalnim studijama. Prospektivna kohortna studija nije pokazala porast malformacija u žena koje su uzimale risperidon (N=49). Nekoliko studija slučajeva pokazuje normalan ishod trudnoća žena koje su uzimale oralni risperidon ili Constu.

Za aripiprazol nema dostatnih podataka, ali postoje slučajevi normalne trudnoće s dobrim ishodom. U jednom je slučaju opisan nedostatak laktacije, vjerojatno zbog učinka aripiprazola na prolaktin.

Studija o ishodu trudnoća na olanzapinu nalazi u 516 dokumentiranih trudnoća, 65% normalne, 10,3 % prematurne, 8,7% spontani pobačaji, 8,3% s perinatalnim komplikacijama, 4,7% velike kongenitalne malformacije i 2,9% ostalo. Jedna prospektivna kohortna studija nije pokazala porast učestalost malformacija ploda u žena koje su uzimale olanzapin (N=60). Prema podacima koje je sakupio proizvođač Zyprexe, Lilly, spontani pobačaj nastupa u 13% trudnoća na olanzapinu, mrtvorodenje u 5% i prematurnost u 5% - što je sve u rasponu normalnih stopa. Nisu pokazane velike malformacije. U pojedinačnim slučajevima navode se kardiološke malformacije. Iskustva s olanzapinom prilično su velika u SAD-u i Velikoj Britaniji. Postoji rizik gestacijskog dijabetesa.

Dostupni podaci, premda nedovoljni, za kvetiapin u trudnoći ne pokazuju

značajan rizik. Prospektivna kohortna studija nije pokazala porast učestalosti malformacija u žena koje uzimaju kvetiapin (N=36).

Klozapin vjerojatno nije značajni teratogen, ali se ne može preporučiti u trudnoći. Od 84 izvještaja o trudnoćama na klozapinu, bilo je 51 porođaj, 7 spontanih pobačaja i 14 induciranih. Od rođene djece, 43 je rođeno zdravo i normalno, a 8 je imalo neke poremećaje, od niske razine glukoze do malformacije. Klozapin prolazi placentarnu barijeru u životinja, pa se pretpostavlja da prolazi i u žena. No, povećan je rizik za konvulzije i agranulocitozu, te gestacijski dijabetes.

Sulpirid ne pokazuje nuspojave u životinjskim studijama. Amilsulprid ne pokazuje reproduktivnu toksičnost za životinje, ali je kontraindiciran za trudnoću u ljudi.

Sigurnost haloperidola nije dostatno utvrđena. Prospektivna studija 188 trudnoća na haloperidolu ne pokazuje značajni porast učestalosti malformacija, čak i ako se uzima u prvom trimestru, ali se nalazi veća učestalost terapijske terminacije, preuranjenog porođaja i male porođajne težine.

Teratogenost fenotijazina istraživana je u nekim studijama, ali se radi o malim dozama. Fenotijazini se smatraju niskog rizika, ali postoji potencijal za hipotenziju, sedaciju i antikolinergičke učinke. Učestalost teških malformacija nije značajna za ove lijekove. U novorođenčeta je moguća respiratorna depresija, s dozama većim od 500 mg ekvivalenta klorpromazina.

Preporuča se da žene, koje se liječe antipsihoticima, planiraju trudnoću. Ukoliko

već uzimaju antipsihotike, najbolje je da nastave s uzimanjem istog lijeka tijekom trudnoće, u najmanjoj mogućoj dozi. Neki stručnjaci predlažu ukidanje antipsihotika 5-10 dana prije porođaja. Nakon porođaja, dozu antipsihotika treba korigirati do pune terapijske doze, radi prevencije relapsa psihoze.

Zaključno, dosadašnja znanja i znanstvena izvješća ne pružaju dovoljno dokaza o sigurnosti uporabe antipsihotika u trudnoći, niti o mogućnosti procjene rizika štetnosti za fetus. Stoga se preporuča oprez i opservacija trudnice koja mora uzimati antipsihotike, uz suradnju s ginekologom-opstetričarem i neonatologom.

Literatura

1. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust. Prescribing Guidelines. 9th Edition. Taylor D, Paton C, Kerwin R (ed.). Informa Healthcare, London, 2007.
2. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2010. Healthcomm UK Ltd, 2010.
3. Wichman CL. Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review. *Ach Womens Ment Health* 2009;12:53-57.
4. Gentile S. Antipsychotic therapy during Early and Late Pregnancy. A systematic Review. *Schizo Bull* 2008;36(3):518-544.
5. McCauley-Elsom K, Gurvich C, Elsom SJ, Kulkarni J. Antipsychotics in pregnancy. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2010; 17(2):97-104
6. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):333-7.

Primjena antipsihotika u starijoj dobi

Maja Bajs, Špiro Janović

Antipsihotici su često propisivani lijekovi u starijoj dobi, naročito u osoba koje su institucionalno smještene. Općenito se smatra da je njihova uporaba neopravdano učestala i potencijalno značajno štetna za osobu starije dobi, nego što je pozitivan učinak. Glavne indikacije za uporabu antipsihotika u starijoj dobi su psihotični poremećaji, uključujući kronificiranu shizofreniju, sumanutu poremećaji, poremećaji raspoloženja psihotičnog intenziteta i brojne organske psihoze. Jedna od sljedećih značajnih indikacija za uporabu antipsihotika u starijoj dobi su poremećaji ponašanja i ličnosti povezani s demencijom, koji se pojavljuju u čak 80% bolesnika s demencijom, a odnose se na agitirana stanja, agresivnost, psihozu, lutanje, vikanje i slično. Simptomi su uvijek uznemirujući za bolesnika i okolinu i usmjeravaju bolesnika prema institucionalnom zbrinjavanju. Učinkovitost antipsihotika u liječenju problema ponašanja i ličnosti povezanih s demencijom nije dostatno utvrđena u randomiziranim kliničkim studijama. Stoga, antipsihotici, kao potencijalni terapijski izbor, imaju značajna ograničenja zbog diskutabilne i/ili nedostatne učinkovitosti i povećanog rizika za ozbiljne nuspojave u bolesnika starije dobi s demencijom.

ANTIPSIHOTICI PRVE GENERACIJE (TIPIČNI, KONVENCIONALNI)

Ova skupina lijekova smatra se zlatnim standardom u liječenju psihotičnih poremećaja u starijoj dobi, bez obzira na uzrok (organski, demencija i dr.). Značajnu poteškoću u liječenju konvencionalnim antipsihoticima predstavlja osjetljivost bolesnika starije dobi na razvoj nuspojava, naročito EPS, kao što su akatizija, distoni-

ja i parkinsonizam (u čak 50% starijih bolesnika na toj terapiji), koji nastaju zbog blokade D2 receptora u nigrostrijatalnom putu. Stoga se općenito preporučuju niske dnevne doze i pažljiva titracija antipsihotika ove skupine. Zasada, to i dalje ostaje terapija izbora, naročito u poremećaju ponašanja i ličnosti povezanih s demencijom, npr. psihoza povezana s demencijom, agresivno ili agitirano stanje i dr.

Upute proizvođača o haloperidolu nedavno navode da bolesnici starije dobi koji boluju od psihoze povezane s demencijom, imaju povećani rizik od smrti – najčešće kardiovaskularni (zatajenje srca, nagla smrt) ili infektivni (pneumonija). Istraživanja pokazuju da liječenje bolesnika s psihotičnim simptomima u demenciji haloperidolom nosi 1.6-1.7 puta veći rizik od smrti u usporedbi s placebo.

Novi studije nalaze da je rizik za CVI na 1000 pacijenata godina u osoba starijih od 65 godina veći ako uzimaju butirofenone, fenotijazine i benzamide, i atipične antipsihotike, nego bez tih lijekova, ali rizik je nešto veći sa starijim, konvencionalnim antipsihoticima nego atipičnima. Povećan je rizik smrti u prvih 30 dana terapije u odnosu na liječenje placebo i nekim atipičnim antipsihoticima. Klorpromazin treba izbjegavati, zbog sumnjive učinkovitosti i nuspojava. Općenito se savjetuje uporaba 33-50% dnevne doze fenotijazina za bolesnike starije dobi koji su osjetljiviji na EPS i teži za suradnju i liječenje.

ANTIPSIHOTICI DRUGE GENERACIJE

Učinkovitost, sigurnost i podnošljivost atipičnih antipsihotika za liječenje bolesnika starije dobi još uvijek je područje intenzivnih istraživanja i povremeno kontrover-

znih rezultata. Atipični antipsihotici, kao i haloperidol, nisu uvijek učinkoviti u poremećajima ponašanja povezanih s demencijom. Smatra se da povećavaju rizik od CVI. Stoga npr. britanske smjernice (2004) ne preporučuju liječenje risperidonom i olanzapinom u tim indikacijama. Cochranova analiza pokazuje da iako ovi lijekovi dokazano smanjuju agresivno ponašanja u demenciji, zbog rizika od nuspojava ne treba ih prepisivati rutinski. Finkelova analiza rezultata za preko 8 milijuna bolesnika starije dobi ipak ne pokazuje veću učestalost CVI-a u bolesnika s demencijom koji uzimaju atipične antipsihotike u usporedbi s bolesnicima koji uzimaju haloperidol i benzodijazepine. I usporedba atipičnih antipsihotika međusobno ne pokazuje značajne razlike učestalosti CVI-a/TIA-e u bolesnika koji uzimaju risperidon, olanzapin i kvetiapin. Moguće je da je demencija rizični čimbenik za cerebrovaskularne događaje. Povećan rizik od CVI-a javlja se u prvih 9 tjedana liječenja, a zatim se vraća na početak nakon tri mjeseca, dok kronično liječenje antipsihoticima nije povezano s CVI-om.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi opserviramo učinkovitost i podnošljivost te nuspojave atipičnih antipsihotika u liječenju bolesnika starije dobi, no veće randomizirane i placebo-kontrolirane studije su potrebne za potvrdu njihove komparativne učinkovitosti i sigurnosti uporabe.

Risperidon je jedini atipični antipsihotik registriran u Europi za kratkoročno liječenje perzistirajuće agresivnosti u bolesnika s Alzheimerovom demencijom odnosno liječenje poremećaja ponašanja povezanog s demencijom srednjeg do težeg stupnja koji su rezistentni na nefarmakološke metode i kada postoji rizik auto- i heteroagresivnog ponašanja. Preporučeno vrijeme liječenja u navedenom slučaju jest do 6 tjedana.

Preporučena početna doza u liječenju bolesnika starije dobi kreće se od 0.25 mg/2puta dnevno, uz postupno povećanje

do 0,50 mg/2 puta dnevno koje se smatra optimalnim, ali se mogu dati doze do 2 mg/dan.

Srednja doza risperidona od 1.5 mg/dan pokazala se sigurnom i učinkovitom za poremećaje ponašanja povezane s demencijom, uključujući psihozu, nesanicu, agresivnost i agitiranost.

Risperidon se parcijalno metabolizira na aktivni metabolit, pa u slučaju oštećenja jetre, potrebne su niže dnevne doze. Bolesnici stariji od 40 godina imaju znatno više plazmatske razine lijeka u odnosu na mlade bolesnike, a ta se razlika povećava do 30% u svakom narednom desetljeću života.

Risperidon je jednako učinkovit kao olanzapin i kvetiapin, a iako zbog receptorskog profila ima određenu tendenciju za razvoj EPS, ima bolju podnošljivost od haloperidola.

Olanzapin pokazuje veću učinkovitost od placeba u liječenju poremećaja ponašanja i psihoze u Alzheimerovoj i Lewy body demenciji. Preporučene su niže doze olanzapina za bolesnike starije dobi, 5-10mg/dan. Najčešće nuspojave mogu biti sedacija, porast tjelesne težine, blagi antikolinergički učinak i ortostaza. Prednosti olanzapina u terapiji bolesnika starije dobi uključuju nisku incidenciju EPS-a i dobar učinak na pozitivne i negativne simptome. Postoji rizik od pojave dijabetes mellitusa.

Iako je apsolutni rizik od inzulta nizak, britanske smjernice ne preporučuju olanzapin u bolesnika starije dobi s poremećajima ponašanja povezanih s demencijom zbog povećanog rizika od inzulta (2% olanzapin vs. 1% placebo). Ako se izuzme olanzapin, alternative koje ostaju još su neutvrđenog rizika i time gotovo nesigurnije. Ta se restrikcija ne odnosi na demenciju bez problema u ponašanju. Niže doze od 5mg/dan olanzapina mogu biti dostatne jer je srednji polu-život eliminacije 50% dulji i klirens je blago reduciran u zdravih osoba starije dobi. Preporuča se perio-

dična kontrola tlaka, te oprez od pada radi prolazne sedacije i pospanosti.

Kvetiapin je jednako učinkovit kao risperidon i olanzapin za liječenje bolesnika starije dobi. Premda nedostaju podaci o sigurnosti lijeka, kvetiapin u dozi od 25-150 mg/dan je postao standardna terapija za poremećaje ponašanja i ličnosti povezane s demencijom. Kvetiapin je jednako učinkovit kao risperidon, ali bez kognitivnog oštećenja. Postoji rizik za dijabetes mellitus.

Uputa proizvođača sadrži upozorenja da kvetiapin nije dozvoljen za psihozu povezanu s demencijom zbog trostruko većeg rizika za CVI koji se nalazi u randomiziranim studijama atipičnih antipsihotika. Srednji klirens kvetiapina u bolesnika starije dobi je 30 – 50 % niži nego zdravih odraslih, tako da početna doza treba biti 25mg/dan, s titracijom od 25-50 mg/dan dalje. Somnolencija, vrtoglavica i posturalna hipotenzija najčešće su nuspojave u starijoj dobi. Kvetiapin može biti učinkovit i siguran u starijih hospitaliziranih bolesnika, ali postoji široki raspon doza, ovisno o inicijalnoj dijagnozi.

Aripiprazol, kao moguća alternativa u dozi od 10 mg/dan čini se sigurnom i učinkovitim u psihozi povezanoj s demencijom, poboljšavajući psihozu, agitaciju i ishod bolesti. U studijama se pokazao učinkovitiji od placeba, uz dobru podnošljivost i bez potrebe za korekcijom doze.

Klozapin je učinkovit lijek u liječenju psihotičnih poremećaja u bolesnika starije dobi. Prvi je lijek izbora u liječenju psihoze povezane s Parkinsonovom bolešću jer dovodi do poboljšanja psihotičnih simptoma bez pogoršavanja parkinsonizma. Klozapin rijetko dovodi do EPS, što je prednost u liječenju bolesnika starije dobi. No, klozapin u starijih osoba nema dobru podnošljivost i dovodi do niza drugih nuspojava, koje mogu biti značajna komplikacija. Klozapin može dovesti do delirija, pospanosti, kardioloških učinaka, ortostaze i pada. Kumulativna incidencija agranulocitoze izno-

si 0,7%, s porastom za 53% u svakom sljedećem desetljeću život.

Brza titracija je naročito problematična za bolesnike starije dobi. Stoga se preporuča oprezna titracija kod uvođenja klozapina s niskim dozama u rasponu od 6.25 do 50 mg/dan. Dnevne doze klozapina za bolesnike starije dobi su značajno manje u odnosu na mlađe bolesnike.

Jednodnevne doze sulpirida su dobro podnošljive i imaju sličan farmakokinetički profil u bolesnika u odnosu na zdrave starije osobe. Slično tome, razina amisulprida u starijih osoba slična je razini osoba mlađe dobi, ali starije osobe mogu očekivati učinak i od manjih doza.

SMJERNICE ZA PROPISIVANJE ANTIPSIHOTIKA U STARIJOJ DOBI

U bolesnika starije dobi treba izbjegavati liječenje antipsihoticima bilo koje generacije, osim kada je to zaista potrebno, zbog još uvijek kontroverzne učinkovitosti i ozbiljnosti potencijalnog razvoja nuspojava.

U starijoj dobi povećana je osjetljivost na lijekove, pa tako i na antipsihotike, zbog promjena u farmakokinetici (promjene apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja, vezanje za proteine plazme) i farmakodinamici (promjene neurona i vezanje receptora) lijeka, koje nastupaju sa starenjem. Osobe starije od 70 godina imaju dvostruko više nuspojava nego osobe mlađe od 50 godina, što se naročito odnosi na posturalnu hipotenziju, pojačanu sedaciju, osjetljivost na antikolinergike i dr.

U starenju dolazi do promjene metabolizma u jetri i smanjenja bubrežnog klirensa koji imaju učinak na mnoge lijekove. Većina lijekova je visoko lipofilna, stoga povećan odnos tjelesne masnoće zajedno sa smanjenim metabolizmom i smanjenim izlučivanjem znači porast polu-života lijeka. Akumulacija lijeka u organizmu može dovesti do postupnog i suptilnog razvoja nuspojava. Lijekovi se trebaju uvoditi i

ukidati postupno. Općenito se lijekovi u starijoj dobi, a to vrijedi i za antipsihotike, trebaju rabiti samo kada je stvarno potrebno. Razumno je izbjegavati lijekove sa sedativnim i hipotenzivnim učincima, koji povećavaju rizik pada. Također treba izbjeci lijekove s antikolinergičkim učinkom jer povećavaju rizik kognitivnog poremećaja i razvoja demencije (triciklici, fenotijazini i antikolinergici). Terapija antipsihoticima i shema uzimanja antipsihotika treba biti jednostavna za osobu starije dobi.

Principi propisivanja antipsihotika u starijoj dobi:

- rabiti najmanju učinkovitu dozu lijeka
- izbjegavati polipragmaziju
- redovito i učestalo nadgledati pozitivne i negativne učinke lijeka
- postupno uvoditi i ukidati antipsihotik
- pokušavati s ukidanjem antipsihotika nakon stabilizacije psihičkog stanja kod bolesnika starije dobi s demencijom, bez obzira na mogućnost ponovljene potrebe uvođenja

Kod osoba starije dobi treba razmotriti ostale relevantne čimbenike – mogućnost za suradnju, uporabu ostalih lijekova, uporabu narodnih pripravaka i sl.

Suvremene smjernice nalažu monitoriranje postojećeg dijabetesa mellitusa u osoba starijih od 66 godina koje počinju uzimati bilo koji antipsihotik, jer je uzimanje antipsihotika povezano s povećanim rizikom hospitalizacije zbog hiperglikemije. Pažnju treba posvetiti međusobnim interakcijama antipsihotika s drugim lijekovima.

Povezane sa starenjem, promjene metabolizma i fiziologije gastrointestinalnog, jetrenog, bubrežnog i kardiovaskularnog sustava značajno mijenjaju distribuciju lijeka u organizmu. Zajednički mogu rezultirati u većoj frakciji aktivnog lijeka koji nije vezan za proteine plazme nego što bi bila u mlađeg bolesnika koji je uzeo jednaku dozu lijeka. Promjene jetrenih enzima

povezane s dobi nisu jedinstvene. Stoga mogu nastati različiti učinci lijeka, koji ovise o interakciji i CYP sustavu koji je uključen. I koncentracija lijeka u plazmi varira u bolesnika koji uzimaju jednaku dozu, a ta je varijabilnost veća u starijih nego u mlađih bolesnika.

Ostale bolesti, uključujući tjelesne i kronične, su uobičajene u starijih bolesnika. Udruženi učinak tjelesnih bolesti i smanjenog kapaciteta za metabolizam lijekova dodatno kompromitira moždanu funkciju i izlaže bolesnike povećanom riziku neurotoksičnog učinka antipsihotika. Povećana učestalost uzimanja različitih lijekova za tjelesnu bolest te smanjeni klijens lijekova čini bolesnike starije dobi osjetljivima za interakcije između lijekova.

Promjene povezane s dobi koji utječu na distribuciju psihotropnih lijekova u osoba starije dobi su:

- odgođeno gastričko pražnjenje, smanjena razina proteina plazme, naročito albumina, smanjen cirkulatorni volumen, smanjena cerebrovaskularna perfuzija, smanjena sinteza i aktivacija jetrenih mikrosomalnih enzima, povećana relativna i apsolutna količina masnog tkiva, smanjena tjelesna voda, smanjen bubrežni protok krvi i poremećena glomerularna filtracija i smanjen bubrežni klijens lijekova.

Antipsihotici se u bolesnika starije dobi, koji se liječe zbog simptoma povezanih s demencijom, trebaju rabiti što je rjeđe i kraće moguće. Neki stručnjaci smatraju da se antipsihotici trebaju davati maksimalno 6 mjeseci, a zatim se, ako je postignuto stabilno stanje, trebaju postupno ukinuti. Neki predlažu ukidanje antipsihotika već nakon 3 mjeseca stabilnog stanja.

U liječenju bolesnika starije dobi antipsihoticima, preporuča se da kliničari imaju na umu da smjernice ne mogu zadovoljiti složenost stanja i potreba za svakog individualnog bolesnika pa u primjeni smjernica treba koristiti razumnu kliničku procjenu temeljenu na kliničkom iskustvu.

Literatura

1. Bouman WP, Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment* 2002; 8: 49-58.
2. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust. *Prescribing Guidelines*. 9th Edition. Taylor D, Paton C, Kerwin R (ed.). Informa Healthcare, London, 2007.
3. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory* 2010. Healthcomm UK Ltd, 2010.
4. Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowith BD, Lyketsos CG, Scott Strop T, Sultzer DL, Tariot PN, Vigen C, Schneider LS. Metabolic Changes Associated With Second-Generation Antipsychotic Use in Alzheimer's Disease Patients: The CATIE-AD Study. *Am J Psychiatry* 2009; 166:583-590.
5. Gentile S. Second-generation antipsychotics in dementia: beyond safety concerns. A clinical, systematic review of efficacy data from randomised controlled trials. *Psychopharmacology* (2010) 212:119-129
6. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD003476.
7. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 2:5-99.

Promjene genoma u shizofreniji

Nikolina Jovanović

UVOD

Genom je ukupan genetički materijal u organizmu, a od svih psihijatrijskih poremećaja shizofrenija i bipolarni poremećaj raspoloženja imaju najvisi stupanj nasljeđivanja određenih (jos nedovoljno poznatih) promjena u genomu. Psihijatrijska genomika je grana molekularne biologije koji se bavi proučavanjem cijele DNA sekvencije, kao i intragenomskih interakcija, dok je proučavanje uloge i funkcije jednog gena zadaća psihijatrijske genetike (1). Ne postoji više ni najmanja sumnja da je sekvencioniranje ljudskog genoma (Human Genome projekt iz 2001. godine) ključna karika koja je omogućila kreiranje istraživanja o patogenezi shizofrenije o kakvima se ranije jedva moglo sanjati. Temelji molekularnih analiza leže na rezultatima epidemioloških istraživanja koja su jasno pokazala da shizofrenija ima visoki stupanj nasljeđivanja (2-4). Nasljednost (engl. heritability), definirana kao udio fenotipske varijacije u općoj populaciji koji se može pripisati genetičkoj varijaciji između pojedinaca, u shizofreniji doseže čak 80% (1). Kod jednojajčanih blizanaca rizik za pojavu bolesti u oba je 46%, kod braće i sestara, te dvojajčanih blizanaca iznosi 15%, u djeteta čiji je jedan roditelj bolestan 13%, a povećava se na 40% ako su oba roditelja bolesna (1).

Ovaj tekst ima dva cilja. Prvi je kritički se osvrnuti na glavne spoznaje o genetičkoj osnovi shizofrenije (A), a drugi komentirati mogućnosti za njihovu primjenu u svakodnevnom radu s oboljelima od shizofrenije, tj. u dijagnostici i liječenju. (B)

A. KOJA JE ULOGA GENA U NASTANKU SHIZOFRENIJE?

Postoji nekoliko modela za istraživanje uloge gena u patogenezi shizofrenije. Prva istraživanja su bile analize «vezanih gena» (engl. linkage studies). Cilj je bio pronaći regije kromosoma koje se zajedno prenose unutar obitelji i dijele ih oboljeli članovi, ali ne i oni koji su psihički zdravi (1). Drugi važan model su studije povezanosti (engl. association studies) kojima se traže razlike u frekvenciji gena kandidata između nesrodnih zdravih pojedinaca i oboljelih od shizofrenije (1). Dosad je na ovaj način identificirano nekoliko gena koji bi mogli biti odgovorni za nastanak shizofrenije. To su geni koji kodiraju katehol-O-metil transferazu (COMT, 22q11), protein koji veže distrobrevin (DTNBP1, 6p22), neuregulin 1 (NRG1, 8p12-21) i tzv. disrupted in schizophrenia 1 (DISC1, 1q42), kao i nekoliko neurotrofičkih čimbenika (5). Svi su uključeni u složene procese neuroplastičnosti i neurogeneze. Problem je što u mnogo slučajeva ovi rezultati nisu replicirani unutar iste ili neke druge populacije.

Tehnološki napredak danas omogućuje mnogo dinamičniji pristup ovoj problematici. Istraživanja na polju funkcionalne genomike i proteomike omogućuju nam da se analiziramo gene dok „rade“, njihove produkte proteine i posttranslacijske promjene.

Trenutačno su glavni istraživački modeli:

1. Pretraživanje cijelog genoma - GWAS

Zadnjih godina provode se velika ispitivanja na razini cijelog genoma (engl. GWAS ili genome-wide association study)

(6). Koristeći se posebno dizajniranim čipovima koji mogu pročitati na milijune DNA sekvenci, moguće je ispitivane varijante povezati s određenim kliničkim opisom (npr. brzina procesuiranja informacija). Čipovi su obično programirani tako da mogu očitati određeni broj varijanti u jednom nukleotidu (engl. SNP ili single nucleotide polymorphism). Zasad glavni rezultati ovih istraživanja su da postoji značajna povezanost shizofrenije i jednog genetskog markera koji se nalazi na 6. kromosomu (6p22.1), te da postoji lokus koji bi mogao biti vezan i u shizofreniji i u bipolarnom poremećaju raspoloženja, a to je ZNF804A (engl. zinc finger binding protein 804A) (7). Budući da se psihijatrijskim istraživanjima uvijek zamjeralo da imaju premalene uzorke, prošle godine je osnovan konzorcij koji će provesti meta-analizu dosad prikupljenih podataka iz GWAS-a. Pretpostavlja se da će to biti najveći biološki "eksperiment" u psihijatriji sa više od 40 bilijuna analiziranih genotipova (8).

2. Ispitivanja rijetkih strukturalnih abnormalnosti - CNV

Posebno su zanimljiva i istraživanja varijanti broja kopija (engl. CNV ili copy number variations) budući da se smatra da je to glavni izvor varijacija u humanom genomu. Radi se o rijetkim i relativno velikim strukturalnim promjenama za koje je pokazano da igraju ulogu u nastanku autizma, mentalne retardacije i drugih neurorazvojnih poremećaja, a ostaje za vidjeti koja im je točno uloga u shizofreniji. Istraživanja CNV-a na razini cijelog genoma u oboljelih od shizofrenije su zasad detektirala ponavljajuće delecije na lokusima 1q21.11, 15q11.3, 15q13.3 kao promjene koje povećavaju rizik za obolijevanje od shizofrenije (9, 10).

3. Modeli interakcije gena i okoliša (G X E) i korelacije gena i okoliša (rGE)

Danas je jedna od najatraktivnijih hipoteza o nastanku shizofrenije ona vezana uz složene procese interakcije genetičkih i okolišnih čimbenika. Radi se multidisciplinarnom pristupu koji okuplja epidemiologe, psihologe, psihijatre, genetičare, neuroznanstvenike i biostatističare. Ključni doprinos ovom konceptu na polju shizofrenije u suvremenoj psihijatriji su postavili Caspi, Moffit i suradnici na temelju navedeno poznate Dundee studije (11). Radi se o prospektivnoj studiji u kojoj su pratili više od 1000 ispitanika od treće do 26. godine života. Zanimala ih je veza korištenja kanabisa i pojave izoliranih psihotičnih simptoma i/ili pune kliničke slike shizofrenije. Pronašli su da je u tom procesu važna uloga funkcionalnog polimorfizma gena koji kodira enzim katehol-metil transferazu (COMT). Osobe koje su bile nositelji alela Val158 i koristile kanabis su bile pod značajno većim rizikom za razvoj psihoze. Oni koji su imali dvije kopije metioninskog alela (Met158Met) nisu imali povećan rizik. Nakon ovog, uslijedio je niz istraživanja interakcije gena i okoliša (u anglosaksonskoj literaturi uobičajena je kratica G x E), kao i korelacije gena i okoliša (rGE). Ovo posljednje se odnosi na to da geni ne samo kontroliraju prijemčljivost na neki čimbenik iz okoliša, već i da, u suprotnom pravcu, kontroliraju i izloženost tom čimbeniku. To bi značilo da pojedinac obolijeva od neke bolesti jer ga njegov genetički materijal predodređuje da izabere neki visokorizični okoliš. Na primjer, čovjek ne mora imati samo genetički determiniranu osjetljivost na alkohol (G x E), već može imati i genetički determiniranu sklonost da uopće počne piti alkohol (12, 13).

Zanimljiva je hipoteza, predložena od francuskih znanstvenika Gorwooda, a bazirana na Knudsovoj teoriji tumora „dvostrukog udara“, kojom predlažu da shizo-

frenija nastaje na način da najprije gen povezan s neurogenezom bude prenešen na potomka („prvi udarac“), a potom neki okolišni čimbenik nepovoljno djeluje na središnji živčani sustav tijekom njegova razvoja („drugi udarac“) (5). Prema ovoj teoriji, potrebni su i osjetljivi pojedinac i okidač da bi se neurogeneza ozbiljno narušila i nastala shizofrenija. Da budemo precizniji, a koristeći istu terminologiju, možemo reći da je u patogenezi shizofrenije ključni „udarac“ nanešen regulaciji dopaminergičke transmisije. Naime, ranije spomenuti geni (neuregulin, dysbindin) igraju važnu ulogu u regulaciji glutamata i dopamina. Predložen je model u kojem bi interakcije ovih gena i ranih nepovoljnih okolišnih čimbenika (na primjer niska porođajna težina, hipoksija) dovele do suptilnih promjena neurogeneze što bi se kasnije očitovale kroz promjene u kogniciji i osobnosti djeteta koje bi bilo osjetljivije na promjene u regulaciji dopamina. Do tih promjena može doći uzimanjem amfetamina ili kanabisa, a može ih uzrokovati i kronični stres, te dolazi do tzv. senzitivizacije dopamina i jakog otpuštanja dopamina u striatumu što je podloga javljanju pozitivnih shizofrenih simptoma (14).

4. Epigenetika

Korak dalje od ideje da je za sve odgovoran jedan gen, ili promjena u određenoj DNA sekvenciji, mogao je biti učinjen nakon još nekoliko važnih spoznaja. Kao prvo, jedna za drugom, studije nisu nalazile veliki učinak gena na nastanak bolesti (kod usporedba osoba sa shizofrenijom vs. opća populacija), a kao drugo, pokazano je da su promjene u genskoj ekspresiji nakon izloženosti nekim okolišnim čimbenicima (pogotovo u ključnim razvojnim stadijima) – dugoročne. To je otvorilo prostor epigenetičkim istraživanjima. Epigenetika je grana biologije koja proučava interakcije gena i njihovih produkata, tj. sve što utječe na razvoj organizma, a nije promjena DNA sekvencije (1). Iako još nemamo jake i iz-

ravne dokaze o epigenetičkoj disfunkciji u shizofreniji, trenutno je vrlo važno to što je tehnologija na tom području sve bolja i za očekivati je da ćemo uskoro moći vrlo precizno ispitivati kako okolišni čimbenici djeluju na genom (ukupan genetički materijal kojeg organizam posjeduje) i dovode do promjene u ekspresiji gena, te kako sve to utječe na pojavu/kontinuitet bolesti. Naravno da se tu otvara i pitanje potencijalne reverzibilnosti epigenetičkih modifikacija, te mogućnosti terapijske intervencije, odnosno prevencije bolesti.

5. Hibridni pristup - Imaging genomics

Ova sintagma se odnosi na još jedno relativno novo područje koje rabi funkcionalne i strukturalne neuroslikovne metode (engl. brainimaging) u kombinaciji GWAS-om. Naime, brainimaging je omogućio identifikaciju abnormalnosti u neuronskim krugovima koji se pojavljuju tijekom kognitivnih, afektivnih ili bihejvioralnih promjena u shizofreniji. Polaziste za ovaj hibridni pristup je detektiranje specifično onih promjena koje imaju genetsku podlogu sto može znaciti i da su nasljedne i/ili važne u neuro-razvojnem procesu. Primjer je istraživanje koje se u prvoj fazi sastojalo od GWAS (909 622 polimorfni lokusa) i kognitivnog testiranja (kratkoročno pamćenje). Time je identificirano 6 genetičkih varijanti koje su povezane s kratkoročnim pamćenjem, a funkcionalna magnetska rezonanca tijekom kognitivnog testiranja (n-back test za radnu memoriju) je identificirala da je ključna razlika u rezultatima bila povezana s alelom polimorfizma SCN1A koji kodira alfa podjedinicu naponom reguliranog natrijskog kanala tip I (15).

B. KAKO SE OVE SPOZNAJE MOGU TRANSLATIRATI U SVAKODNEVNU KLINICKU PRAKSU?

Iako je uloga nasljeđivanja neupitna, i unatoč velikim naporima znanstvenika i

uloženim sredstvima, danas još ne znamo točno koji su geni ni na koji način ključni za razvoj shizofrenije, a niti kako ovo sto znamo možemo primjeniti u kliničkoj praksi. Postoji više razloga za to, a možemo ih grupirati u:

1. Shizofrenija je vrlo vjerojatno multifaktorijska bolest i ne postoji jedan gen koji ju uzrokuje i koji bi se nasljeđivao prema mendelovskim principima, već se radi o promjenama u više gena, od kojih svaki ima mali pojedinačni učinak. Na sličan način se nasljeđuju i druge kronične bolesti kao što su dijabetes ili hipertenzija. Zanimljiva je i donekle upozoravajuća i otriježnjujuća poruka koja je došla od britanskih psihijatarata Jonesa i Murraya da „geni kodiraju proteine, a ne deluzije ili halucinacije“ (16). Ako se doista radi o zbrajanju učinka više gena, potrebno je u našim istraživanjima razviti složene i dinamičke modele kojima bi bilo moguće «uhvatiti» istovremeno odvijanje različitih procesa.

2. Shizofrenija možda nije jedan poremećaj (stara dilema!), već skup različitih poremećaja koji imaju nešto zajedničko, ali to ne mora nužno promjena u genomu. Iz tog proizlazi da su fenotipovi koje opisujemo i istražujemo u psihijatrijskoj genetici previše heterogeni i/ili nedovoljno precizni i da zbog toga ne možemo razumjeti njihovu genetsku determiniranost.

Danas još ne postoje genetički testovi koji bi s velikom pouzdanošću mogli predskazati pojavu shizofrenije. Ponoviti ćemo, razlozi su nedovoljno poznati geni koji povećavaju predispoziciju, te nesigurna penetracija interakcija gena i okoliša. Ipak, od velike je važnosti raspraviti samu ideju uvođenja testova. U tome mogu pomoći rezultati nedavno objavljenog istraživanja iz Australije kojim su ispitanici stavovi ljudi prema predikciji genetičkog rizika za obolijevanje od depresije (17). Evo najvažnijih zaključaka:

- Pozitivna obiteljska anamneza je glavni razlog odlaska na ovakvo testiranje;

- Strah od genetičkog determinizma i povrede privatnosti su glavni razlozi protiv odlaska na testiranje;
- Odlazak medicinskom osoblju u koje čovjek može imati povjerenja je u prednosti nad testiranjem na internetu.

Autori zaključuju da su od izuzetne važnosti obiteljski liječnik, edukacija opće populacije iz područja psihijatrijske genetike, dostupnost učinkovitog tretmana i sustava podrške korisniku.

Zaključno možemo reći da ovo područje brzo napreduje i ostaje nam da vidimo kako će se odraziti na kliničku praksu. Jedan od mogućih načina je da rezultate istraživanja iz psihijatrijske genetike iskoristimo u objašnjavanju velike varijabilnosti u terapijskom odgovoru psihijatrijskih bolesnika. Naime, farmakološko liječenje bi zaista bilo dobro namijeniti, i tu bi se mogla očekivati istovremeno i veća učinkovitost, pojedincima čiji je genotip smanjeno osjetljiv na okoliš. Slično tome, psihoterapijske intervencije bi bilo bolje čuvati za osobe čiji su genotipovi osjetljiviji na okolišne čimbenike.

Literatura

1. McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II. Psychiatric Genetics and Genomics. Oxford University Press, 2002.
2. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. Archives of General Psychiatry 1999; 56: 162–8.
3. Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M and Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. Archives of General Psychiatry 1998; 55:67–74.
4. Laursen TM, Labouriau R, Licht RW, Bertelsen A, Munk-Olsen T, Mortensen PB. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish

- register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:841-8.
5. Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P. The role of genes involved in neuroplasticity and neurogenesis in the observation of a gene-environment interaction (GxE) in schizophrenia. *Curr Mol Med*. 2009;9:506-18.
 6. Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Kennedy JL. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12:289-303.
 7. O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet*. 2009;126:3-12.
 8. Psychiatric GWAS Consortium Steering Committee. A framework for interpreting genome-wide association studies of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2009;14:10-7.
 9. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry*. 2010;167:899-914.
 10. Tam GW, Redon R, Carter NP, Grant SG. The role of DNA copy number variation in schizophrenia. 2009 1;66:1005
 11. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;15:1117-27.
 12. Rutter M. Understanding and testing risk mechanisms for mental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50:44-52.
 13. Uher R. Gene-environment interaction: overcoming methodological challenges. In Rutter M, editor. *Genetic effects on environmental vulnerability to disease*. Chichester, UK: Wiley; 2008:13-20.
 14. Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis—linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*. 2005;79:59-68.
 15. Papassotiropoulos A, Henke K, Stefanova E, Aerni A, Müller A, Demougin P et al. A genome-wide survey of human short-term memory. 2009 Dec 29
 16. Jones P, Murray RM. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatry*. 1991;158:615-23.
 17. Wilde A, Meiser B, Mitchell PB, Schofield PR. Public interest in predictive genetic testing, including direct-to-consumer testing, for susceptibility to major depression: preliminary findings. *Eur J Hum Gen* 2010; 18; 47–51.

Alma Mihaljević-Peš (urednica)
ANTIPSIHOTICI U KLINIČKOJ PRAKSI

Izdavač:
MEDICINSKA NAKLADA
10000 ZAGREB, Cankarova 13

Suizdavač:
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Za izdavača
prof. ANĐA RAIČ

Urednica
ANĐA RAIČ, prof.

Slog i prijelom
BRANKO ŠIMAT

Oblikovanje naslovnice
ANDREA KNAPIĆ

Naklada 100 primjeraka

Digitalni tisak: MEDICINSKA NAKLADA, u studenome 2010.