

# Liječenje rezistentne shizofrenije

---

**Medić, Antonija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:920966>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonija Medić**

**Liječenje rezistentne shizofrenije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju „Vrapče“ pod vodstvom doc. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./19.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

VTA	ventralna tegmentalna area
DAT	dopaminski transporter
PET	pozitronska emisijska tomografija
SPECT	single-photon emission computed tomography
NMDA	N-metil-D-aspartat
GRIN2A	glutamatni ionotropni receptor NMDA tip, podjedinica 2A
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
TRS	rezistentna shizofrenija
1H-MRS	protonska magnetsko rezonantna spektroskopija
MKB-10	Međunarodna klasifikacija bolesti, deseto izdanje
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećanje, peto izdanje
EKT	elektrokonvulzivna terapija
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
PANSS	Positive and Negative Symptom Scale
CGI	Clinical Global Impression
FACT-SCZ	Functional assessment for comprehensive treatment of schizophrenia
GAF	Global Assessment of Function
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CUtLASS	Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study
InterSePT	International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial
MMSE	Mini-Mental State Examination
TMS	transkranijalna magnetska stimulacija
DBS	duboka moždana stimulacija
tCDS	transkranijalna stimulacija direktnom strujom
VNS	stimulacija n. vagusa

# Sadržaj

i.	SAŽETAK.....	
ii.	SUMMARY .....	
1.	OSNOVNE ZNAČAJKE SHIZOFRENIJE .....	1
1.1.	Povijest shizofrenije.....	1
1.2.	Epidemiologija.....	2
1.3.	Etiologija i patofiziologija.....	2
1.3.1.	Dopamin .....	3
1.3.2.	Glutamat .....	5
1.3.3.	Usporedba dvaju neurotransmitera .....	6
1.4.	Klinička slika .....	7
1.5.	Dijagnoza.....	8
1.6.	Terapija .....	9
2.	REZISTENTNA SHIZOFRENIJA .....	10
2.1.	Terapija TRS.....	12
2.1.1.	Farmakološke opcije .....	12
2.1.2.	Neuromodulacijske metode.....	18
3.	ULTRAREZISTENTNA SHIZOFRENIJA .....	21
4.	ZAKLJUČAK.....	24
5.	ZAHVALE .....	25
6.	LITERATURA .....	26
7.	ŽIVOTOPIS.....	38

## **i. SAŽETAK**

### Liječenje rezistentne shizofrenije

Antonija Medić

Shizofrenija je psihijatrijska bolest od koje obolijeva jedan posto populacije. Najčešća zahvaća mlade ljude. Primarno se liječi tipičnim i atipičnim antipsihoticima.

Rezistentna shizofrenija se dijagnosticira kad se ne primijeti odgovor na liječenje dvama različitim antipsihoticima od kojih je jedan atipičan. Liječenje mora biti provedeno u odgovarajućoj dozi i trajanju. Klozapin je zlatni standard u liječenju rezistentne shizofrenije. Pokazao se superiornim u odnosu na ostale antipsihotike u različitim istraživanjima. Osim veće učinkovitosti, njegova prednost je i to što ne izaziva ekstrapiramidne nuspojave. Za vrijeme terapije klozapinom potrebno je provoditi redovite pretrage krvne slike kao probir za agranulocitozu. Dvadeset do trideset posto pacijenata sa shizofrenijom boluje od rezistentnog oblika, a šezdeset posto od njih boluje od ultrarezistentnog oblika u kojem izostaje odgovor i na klozapin. Dakle, dvanaest do osamnaest posto svih pacijenata oboljelih od shizofrenije ne odgovara ni na kakav oblik liječenja.

Pokušaji povećanja učinka klozapina učinjeni su povećanjem doze monoterapije, korištenjem kombinacije antipsihotika te kombinacijom klozapina s drugim grupama lijekova. Nažalost, ove metode povećavanja nisu se još dokazale kao dovoljno učinkovite da bi bile uključene u standardni terapijski algoritam. S druge strane, elektrokonvulzivna terapija je neuromodulacijska metoda koja djeluje obećavajuće za povećanje terapijskog uspjeha.

Iako su brojne metode liječenja istražene, rezistentna shizofrenija ostaje klinički izazov koji pogađa značajan postotak populacije i zahtijeva daljnja istraživanja.

Ključne riječi: shizofrenija, liječenje, klozapin, elektrokonvulzivna terapija

## **ii. SUMMARY**

### Treatment of resistant schizophrenia

Antonija Medić

Schizophrenia is a psychiatric disease which affects one percent of population. It is most common in young adults. It is primarily treated with typical and atypical antipsychotics.

Resistant schizophrenia is a condition diagnosed after no response is noticed to two different antipsychotics of which one is atypical. The treatment has to be undertaken with adequate doses and duration of therapy. Clozapine is the golden standard in the treatment of therapy-resistant schizophrenia. It has shown its superiority among other antipsychotics in various studies. Aside from greater effectiveness, advantages include absence of extrapyramidal side effects. During clozapine treatment, regular blood tests should be performed as a screening method for agranulocytosis. Twenty to thirty percent of schizophrenia patients suffer from treatment resistant schizophrenia. Sixty percent of the latter ones show no therapeutic response to clozapine. In conclusion twelve to eighteen percent of all patients suffering from schizophrenia show no response to any form of treatment.

Attempts to augment clozapine effectiveness are being made by increasing the dose of monotherapy, using antipsychotic polypharmacy or adding other types of drugs to clozapine. Unfortunately, these augmentation methods have not yet proven themselves to be effective enough to be added to standard therapy algorithms. On the other hand, electroconvulsive therapy is neuromodulatory method that shows promise in increasing therapeutic success.

Although many methods of treatment are being researched, therapy-resistant schizophrenia remains a clinical challenge which affects a significant percentage of population and will require additional research.

Keywords: schizophrenia, treatment, clozapine, electroconvulsive therapy

# 1. OSNOVNE ZNAČAJKE SHIZOFRENIJE

## 1.1. Povijest shizofrenije

Povijest shizofrenije kakvu danas poznajemo započinje na prijelazu iz 19. u 20. stoljeće prvenstveno zaslugom njemačkog psihijatra Emila Kraepelina. Dotadašnje unitarno shvaćanje koncepta psihoze podijelio je u dva stanja: manična depresija (danas podijeljena u raspon poremećaja raspoloženja) i *dementia praecox* iz koje se razvio današnji koncept shizofrenije. Kraepelinova *dementia praecox* bila je definirana kao subakutni razvoj neuobičajenog jednostavnog stanja mentalne slabosti koja se javlja u ranoj životnoj dobi (1). Na Kraepelinov se rad nadovezuje švicarski psihijatar Eugen Bleuler koji 1908. godine na konferenciji u Berlinu prvi put predstavlja naziv shizofrenija. Skovao ga je od riječi iz antičkih grčkih izraza *skhízō*, što znači rascijepati i *phrén* što znači um, srce ili dijafragma. Bleulerova shizofrenija izravno se razvila iz dotadašnje *dementiae praecox*, a on ju je definirao kao odvajanje funkcija ličnosti, mišljenja, pamćenja i percepcije. Kao i Kraepelin, bolest je smatrao prvenstveno biološkim poremećajem. Daljnjim razvojem shvaćanja koncepta shizofrenije tadašnja psihijatrija se isprva udaljila od Kraepelinove ideje o organskoj podlozi bolesti i sve do sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća dominiralo je socijalno i psihološko shvaćanje etiologije bolesti. Unatoč tome, novija istraživanja se ponovno približavaju originalnim Kraepelinovim pretpostavkama što će biti detaljnije objašnjeno u daljnjem tekstu (2). O shizofreniji prije devetnaestog stoljeća zna se vrlo malo. Nedostatak postojanja samog koncepta shizofrenije i nedovoljno detaljni povijesni izvori o eventualnim slučajevima ne dopuštaju retrogradno dijagnosticiranje bolesti. Spisi iz antičkih vremena govore u prilog tome da su tadašnji liječnici razlikovali akutne i kronične oblike psihičkih bolesti, te psihozu i delirij. Razvoj bolesti objašnjavao je teorijama vezanim uz četiri tjelesne tekućine, te je uočeno da oboljeli obično imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu. U slavnim djelima antičke književnosti opisivani su likovi sa simptomima koji bi mogli biti povezani s psihozama. Osim u fikciji, potencijalno oboljeli mogu se naći i u zapisima povjesničara Herodota i Plutarha. Pri tumačenju treba misliti i na to da je netko opisivan sa svim simptomima i uistinu je bio bolestan, a netko je opisan zato



što njegovo ponašanje nije bilo u skladu s društvenim normama te su ga ljudi smatrali bolesnim. Iz ovog razdoblja mnogi su spisi izgubljeni, ali u onima koji su preostali je jasno da su ljudi bili upoznati s psihičkim bolestima, iako ih nisu nazivali današnjim imenima (3). Shizofrenija i njezino postojanje u prošlosti su kontroverzna tema. Srednjovjekovni zapisi sa zapada o bolesti su ograničeni, na istoku je jako malo truda uloženo u traženje stručne literature, ali kao tema je prisutna u Tisuću i jednoj noći, jednom od najpoznatijih srednjovjekovnih djela s istoka. Svestrani Ibn Sina u svojoj najpoznatijoj knjizi u tri poglavlja opisuje neuropsihijatrijske bolesti, definira ludilo kao stanje u kojem je realnost zamijenila mašta, opisuje kliničku sliku i načine razlikovanja od sličnih stanja, kao što je na primjer bjesnoća. Briga o bolesnima prvenstveno je pripadala obitelji, osim u slučaju kad dođe do nasilja ili bolest poprimi kroničan tijek, kada bi ih smjestili u bolnice. Nekolicina iracionalnih i ekscentričnih ponašanja, halucinacija i sličnih simptoma bili su prihvaćeni u društvu zbog religiozne tematike i tumačenja u skladu s tim. Kao i u antičko doba, ljudi su poznavali simptomatologiju ali ne i današnju terminologiju (4).

## **1.2. Epidemiologija**

Shizofrenija je psihička bolest koja pogađa jedan posto populacije. Podjednako je zastupljena u oba spola, ali se ne javlja u isto vrijeme. U oba spola se javlja u mladosti i to kod muškaraca u ranim dvadesetima, a kod žena u kasnim dvadesetima i ranim tridesetima (5).

## **1.3. Etiologija i patofiziologija**

Smatra se da shizofrenija nastaje međudjelovanjem genetske predispozicije i okolišnih čimbenika. Regije određenih kromosoma smatraju se vulnerabilnima i potencijalno rizničnima za razvoj bolesti. Na postojeću predispoziciju nadovezuju se okolišni čimbenici koji utječu na razvoj bolesti, najčešće u trećem desetljeću života. Neki od okolišnih čimbenika su autoimune bolesti, traumatska iskustva te stres u gestacijsko doba i djetinjstvu. Kao posljedica interakcija čimbenika rizika, dolazi do nepravilnog povezivanja regija mozga što ga čini ranjivim i sklonim disfunkciji. U vrijeme adolescencije razvoj mozga i rizična ponašanja pojedinca s takvom predispozicijom mogu dovesti do

razvoja bolesti. Istraživanja su u središte patofizioloških mehanizama smjestila neurotransmitere dopamin, glutamat i serotonin. U nastavku su opisani patofiziološki mehanizmi dopamina i glutamata (6)

### **1.3.1. Dopamin**

Spoznaja o povezanosti između prekomjerne aktivnosti dopamina i shizofrenije u početku je bila neizravna. Proizlazila je iz pozitivnog učinka D<sub>2</sub>antagonista na simptome pacijenata koji su ih uzimali dok su se s druge strane kod pacijenata koji su uzimali njihove agoniste simptomi pojavljivali. Kod rizičnih pacijenata taj učinak D<sub>2</sub>agonista zabilježen je već i pri niskim dozama (7). Pokazalo se da gubitak veza s frontalnim kortikalnim neuronima rezultira smanjenom kortikalnom, a povećanom subkortikalnom aktivnošću dopamina. Stanje snižene aktivnosti dopamina u frontalnim kortikalnim neuronima čija se tijela nalaze u VTA povezuje se s negativnim simptomima bolesti. Povećana aktivnost mezolimbickih dopaminskih neurona povezuje se s pozitivnim simptomima (8). U počecima istraživanja terapije znalo se da tvari poput amfetamina povećavaju razinu dopamina te mogu dovesti do razvoja simptoma, a tvari koje reduciraju koncentraciju dopamina, poput rezerpina, dovode do ublažavanja simptoma psihoze (9). Također je poznato da njihov učinak nije ograničen na funkciju dopamina, nego utječu i na ostale monoamine, ali lokalizacija patološkog procesa nije bila poznata. Istraživanja na mozgu postmortalno odgovorila su na razna pitanja o anatomiji i biokemijskim značajkama bolesti. Ranije studije opisuju porast razina dopamina u striatumu (10) uz porast gustoće receptora (11), ali ne opisuju promjene dopaminskog transportera (DAT) (12). Kasnije su opisane značajno povećane razine enzima tirozin-hidroksilaze u pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na zdrave ljude i pacijente oboljele od depresije, što je važno zbog aktivnosti istog u sintezi dopamina (13). Opisano je i povećanje ekspresije presinaptičkog D<sub>2</sub>receptora, u suprotnosti sa sniženjem ekspresije istog postsinaptički u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu u usporedbi s kontrolom (14). U konačnici su i genetička istraživanja potvrdila povezanost dopaminskog D<sub>2</sub>receptora i shizofrenije (15).

Navedeni dokazi su postmortalni i iako su uvelike olakšali razumijevanje bolesti, iz brojnih razloga su potrebna in vivo istraživanja. Nalazi na mozgu u trenutku istraživanja ne mogu se primijeniti na

pacijente koji nisu u istoj fazi bolesti u kojoj je bio ispitanik, a za neke od nalaza postoji mogućnost da su nastale kao posljedica primjene lijekova, odnosno da su jatrogeni (16). In vivo ispitivanja su moguća uz PET (Pozitronska emisijska tomografija) i SPECT (Single-photon emission computed tomography) koji omogućuju kvantitativnu provjeru odgovora pacijenta na stimulaciju, procjenu sinteze dopamina te dostupnosti postsinaptičkih dopaminskih receptora i transportera (17). Provode se primjenom radionuklidnih biljega koji se vežu za D<sub>2</sub>receptore postsinaptičkih membrana u kompeticiji s endogenim dopaminom. Lučenje endogenog dopamina u ispitivanjima se potiče farmakološki, primjerice amfetaminom. Nalaz smanjenog vezivanja radionuklidnih biljega govori u prilog povišenim razinama sinaptičkog dopamina, što je dosljedno gore navedenim teorijama (18). Proširenje nalaza dalje je učinjeno zamjenom farmakološkog poticanja lučenja dopamina stresom, što objašnjava ulogu stresa u razvoju shizofrenije (19). Korištenje povećanog kapaciteta sinteze dopamina kao markera u shizofreniji diskutabilno je zbog njegove nespecifičnosti. Unatoč navedenim dokazima koji govore u prilog ulozi dopamina u patofiziologiji shizofrenije, postoje istraživanja koja to dovode u pitanje. Kod jedne trećine pacijenata ne dolazi do poboljšanja kliničke slike uz primjenu antipsihotika (osim klopazina) iako je velik broj receptora zauzet lijekom (20). Osim antipsihotika, ni pokušaji smanjenja koncentracije presinaptičkog dopamina ne dovode do povlačenja simptoma (21). Iz toga se može zaključiti da kod značajnog broja pacijenata patofiziološka podloga nije vezana uz disfunkciju dopamina. Jedno od istraživanja potvrdilo je i da kod pacijenata s rezistentnom shizofrenijom ne dolazi do povećanja razine dopamina, te se smatra da se u podlozi krije drugi patofiziološki proces ili je učinak terapije antipsihoticima u ovih pacijenata drukčiji (22). Osim ovih ograničenja u objašnjenju patofiziologije dopamina, na ograničenja nailazimo i u dualnim poremećajima. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, kod pacijenata s dualnom dijagnozom na stimulaciju amfetaminom izmjerene su niže razine dopamina (23). Slično tome, niža razina dopamina izmjerena je i kod ovisnika o kanabisu, koji su visokorizični za razvoj shizofrenije (24).

### 1.3.2. Glutamat

U razvoju shizofrenije također se istražuje djelovanje neurotransmitera glutamata. Ima ekscitacijsku funkciju i dvije vrste receptora, metabotropne i ionotropne. Jedan od ionotropnih receptora je NMDA, nazvan po N-metil-D-aspartatu, vlastitom selektivnom agonistu, te se primarno njegova disfunkcija istražuje u patofiziologiji shizofrenije (25). Dio istraživanja na pacijentima postmortalno ukazuje na smanjen broj NMDA podvrste receptora u frontalnom (26) i temporalnom korteksu (27), a neka istraživanja ne nalaze smanjen ukupan broj receptora, nego promijenjenu lokalizaciju (28). Genetička istraživanja su utvrdila da je gen GRIN2A, koji kodira 2A tip receptora za NMDA, povezan s razvojem shizofrenije (15). Hipoteza o povezanosti disfunkcije NMDA receptora i shizofrenije proizašla je iz zapažanja da nekompetitivni antagonisti istog, kao što su fenciklidin i ketamin, dovode do trenutnih psiholoških učinaka koji nalikuju onima koji su vidljivi u shizofreniji, uključujući karakteristike kliničke slike tipičnog i atipičnog oblika bolesti (29). Cjelokupan mehanizam nastanka ovih simptoma nije u potpunosti osvijetljen, ali smatra se da je povezan sa smanjivanjem inhibitorne uloge GABA interneurona (30), što za posljedicu ima pojačanu aktivaciju piramidarnih stanica (31). Način na koji to postižu također nije razjašnjen. Postoji teorija da su u tom slučaju aktivirani NMDA receptori smješteni na GABA neuronima, ali ona nije u potpunosti potvrđena (30). Nalazi manjih kliničkih studija o glutamatergičkim lijekovima podupiru hipotezu o hipofunkciji NMDA receptora u razvoju psihoze (32). Jedna od meta-analiza opisuje značajno poboljšanje i pozitivan učinak na preostale pozitivne ili negativne simptome u pacijenata koji su uz antipsihotike uzimali i glutamatergične lijekove (33). Iako su neki od nalaza obećavajući i posljedice terapije su objektivno zapažene, meta-analize koje obuhvaćaju veći broj ovakvih istraživanja opisuju učinke kao skromne (16). Od slikovnih metoda istraživanja učinaka i fiziologije glutamata jedna od češće korištenih metoda je protonska magnetsko rezonantna spektroskopija (1H-MRS). Uz pomoć nje, mjerene su razine glutamina i glutamata u pojedinaca s prvom epizodom bolesti i u visokorizičnih (34). Na ovaj način su zabilježene više razine glutamina u prednjem cingularnom korteksu i nucleus caudatusu (35). Javio se interes za korištenje 1H-MRS u procjeni odgovora na terapiju u budućnosti jer su na ovaj način izmjerene i visoke razine glutamata u prednjem cingularnom korteksu u pacijenata koji imaju

shizofreniju rezistentnu na terapiju (TRS) u usporedbi s oboljelima od oblika koji reagira na terapiju i sa zdravim kontrolama (34). Jedna od mana ove slikovne metode je nerazlikovanje unutarstaničnog i izvanstaničnog prostora, tako da zapažene promjene mogu biti posljedica zbivanja u bilo kojem od njih (36). Općenito, postoji još ograničenja u tumačenju uloge glutamata u patofiziologiji shizofrenije. Nije u potpunosti jasno značenje hipofunkcije NMDA na molekularnoj razini (16). Lijekovi koji djeluju glutamatergički ne koriste se u liječenju. Zahvaljujući bliskim interakcijama glutamata i dopamina, te opisima djelovanja ketamina na otpuštanje dopamina, učinci ketamina na kliničku sliku ne mogu se isključivo pripisati učinku na NMDA receptore (37). Dakle, postoje studije o umiješanosti glutamata u patofiziologiju shizofrenije, ali još se brojne moraju provesti s ciljem otkrivanja detaljnijih objašnjenja. Nijedan dosadašnji nalaz o glutamatu nema tako uvjerljive dokaze kao studije o dopaminu i njegovim učincima.

### **1.3.3. Usporedba dvaju neurotransmitera**

U prethodnim odlomcima objašnjeni su argumenti koji podupiru, odnosno opovrgavaju uloge glutamata i dopamina pojedinačno, ali kao i cijeli organizam, oni ne djeluju samostalno nego su u interakcijama s drugim tvarima, te su izrazito povezani jedan s drugim (16). Za kraj pregleda patofiziologije slijedi pregled nekih od dosadašnjih zaključaka o interakciji ova dva neurotransmitera. Abnormalnosti dopamina povezane su s psihotičnim simptomima, ali njihova povezanost s negativnim i kognitivnim simptomima nije toliko jasna (38). Bolja saznanja o disfunkciji glutamatnog sustava možda bi mogla odgovoriti na nejasnoće u pacijenata s takvim simptomima. Funkcija dopaminskih neurona regulirana je glutamatergičnim projekcijama u dopaminskoj jezgri u srednjem mozgu (39). Ranije je objašnjeno da smanjena dostupnost ili funkcija NMDA receptora djeluje na GABA neurone tako da u konačnici dolazi do smanjenja inhibicije u glutamatergičnim projekcijama u srednjem mozgu. To za posljedicu ima pojačano oslobađanje glutamata, a u konačnici i pojačanu aktivaciju dopaminergičkih neurona. Može se pretpostaviti da su dopaminske abnormalnosti u shizofreniji nastale sekundarno, kao posljedica promjena u glutamatergičnom sustavu (17). Poremećaji mogu nastati u oba smjera, tako da abnormalnosti jednog neurotransmitera dovode do abnormalnosti u funkcioniranju drugog. Iako brojna pitanja iz

patofiziologije još nisu odgovorena, bolje razumijevanje neurobiologije trebalo bi poboljšati terapijske opcije i stvoriti nove mogućnosti liječenja (16).

#### **1.4. Klinička slika**

U shizofreniji se javljaju dvije skupine simptoma: pozitivni i negativni. Pozitivni simptomi su halucinacije, deluzije, poremećaji u govoru, razmišljanju i ponašanju, klinička slika je često dramatična. Negativni simptomi se također očituju promjenama u funkcioniranju, ali se u ovom slučaju javljaju asocijalnost, anhedonija, avolicija, afektivna zaravnjenost, problemi s oblikovanjem rečenica i misli. Javljaju se i kognitivne smetnje kao što su razdijeljena pažnja, smetnje pamćenja, nemogućnost obrade informacije i učenja, te socijalne smetnje koje podrazumijevaju oslabljene socijalne i emotivne interakcije (40).

## 1.5. Dijagnoza

Tablica 1 Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 (6)

Najmanje jedan od sljedećih simptoma:	a) nametanje ili oduzimanje misli, jeka ili emitiranje misli	
	b) sumanutosti kontrole, utjecaja ili pasivnosti koja se odnosi na:	tijelo i pokrete tijela
		specifične misli, akcije i senzacije
		sumanute percepcije
	c) halucinatorni glasovi koji:	komentiraju bolesnikovo ponašanje
		međusobno razgovaraju o bolesniku
		dolaze iz nekog dijela tijela
	d) trajne bizarne sumanutosti neskladne bolesnikovoj kulturi i intelektu	nemogući politički, zdravstveni ili religiozni identitet
		nadljudske sposobnosti i moći, npr. kontrola vremena
		komunikacija s izvanzemaljcima i sl.
Ili najmanje dva od sljedećih:	e) perzistentne halucinacije bilo kojeg modaliteta kad su praćene prolaznim sumanutostima bez emocionalnog sadržaja ili perzistentne precijenjene ideje ili kad su halucinacije trajno prisutne tjednima i mjesecima	
	f) disocirano mišljenje, irelevantan i dezorganizirani govor, neologizmi	
	g) katatono ponašanje	
	h) negativni simptomi (apatija, alogija, afektivna nivelacija, socijalna izolacija)	
	i) znatne i trajne promjene ponašanja: gubitak interesa, besciljnost, zaokupljenost sobom, socijalno udaljavanje	

Za dijagnozu potreban je minimalno jedan simptom iz skupine od a do d ili najmanje dva simptoma iz skupine od e do i u trajanju od minimalno mjesec dana (6).

**Tablica 2 Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema DSM-5 (6)**

A) Dva ili više od sljedećih simptoma, svaki prisutan veći dio vremena tijekom jednog mjeseca (manje ako su bili uspješno liječeni). Barem jedan mora biti jedan od prva tri.	Sumanutosti
	Halucinacije
	Disocirani govor
	Jako dezorganizirano ili katatono ponašanje
	Negativni simptomi
B) Duljina trajanja tegoba	Kratki psihotični poremećaj: minimalno 1 dan, maksimalno 1 mjesec
	Shizofreniformni psihotični poremećaj: najmanje 1 mjesec, najviše 6 mjeseci
	Shizofrenija: najmanje 6 mjeseci
C) Ako tegobe nisu bolje objašnjene drugim poremećajima	
D) Isključuje se shizoafektivni, depresivni ili manični poremećaj s psihotičnim obilježjima	

## 1.6. Terapija

Liječenje se provodi prvenstveno antipsihoticima koji se tradicionalno dijele u dvije generacije. Lijekovi prve generacije, koje još nazivamo tipičnim antipsihoticima dovode do ekstrapiramidnih nuspojava kao što su akatizija, akutna distonija, parkinsonizam i tardivna diskinezija. Od devedesetih godina prošlog stoljeća u uporebu dolaze atipični antipsihotici druge generacije. Iako je na taj način došlo do smanjenja učestalosti ekstrapiramidnih nuspojava, uz njih se češće javljaju nuspojave drugih organskih sustava kao što su debljanje, dislipidemija i poremećaj regulacije glukoze. Osnovni mehanizam djelovanja antipsihotika je antagonistički učinak na dopaminske D<sub>2</sub>receptore u središnjem živčanom sustavu (6). Podatci iz devedesetih godina s Klinike za psihijatriju Vrapče ukazuju na to da je uz primjenu nove generacije lijekova došlo do smanjenja broja dana hospitalizacije i relapsa u odnosu na pacijente koji se liječe prvom generacijom antipsihotika (41). Novi antipsihotici izazivaju nuspojave koje pacijenti lakše podnose i imaju širi spektar aktivnosti, odnosno djeluju na pozitivne,



negativne, afektivne i kognitivne simptome. Na taj način pacijenti bolje funkcioniraju u radnom okruženju i obitelji (42). Klozapin je lijek iz skupine antipsihotika koji se razlikuje od ostalih zbog svoje učinkovitosti u pacijenata s rezistentnom shizofrenijom. Budući da je njegovo djelovanje izrazito važno u rezistentnoj shizofreniji, o njegovim karakteristikama bit će više riječi u kasnijim odlomcima (6).

## **2. REZISTENTNA SHIZOFRENIJA**

Smatra se da dvadeset do trideset posto pacijenata oboljelih od shizofrenije boluje od TRS (43). Poveznice s ovim oblikom bolesti su dužina bolesti, loše funkcioniranje prije razvoja bolesti, zlouporaba droga, pozitivna obiteljska anamneza i nedostatak precipitirajućih čimbenika (44). Brojni radovi istraživali su terapijski odgovor kod pacijenata oboljelih od shizofrenije i od takvih istraživačkih grupa ponuđene su različite definicije rezistentne shizofrenije. Kombinacijom podataka prikupljenih u različitim istraživanjima utvrđeno je da se za pacijenta može smatrati da ima TRS ako zadovoljava sljedeće kriterije:

- Izostanak odgovora na barem dva antipsihotika (osim klozapina) u odgovarajućoj dozi i trajanju (četiri do šest tjedana), od kojih je barem jedan atipičan. Odgovor nije zadovoljavajući, simptomi su prisutni.

Pacijenti kod kojih izostaje odgovor na klozapin i nefarmakološke opcije liječenja kao što je elektrokonvulzivna terapija čine dvije podskupine TRS. Nazvane su klozapin rezistentna shizofrenija (ultrarezistentna) i EKT rezistentna shizofrenija (45).

U smislu trajanja terapije, noviji podatci ukazuju da se većina terapijskog odgovora događa u prva dva tjedna terapije. Pri izostanku terapijskog odgovora u tom periodu male su šanse da će do odgovora doći naknadno. Ovaj nalaz bi u budućnosti mogao dovesti do promjena u definiciji TRS (46). U dijagnosticiranju TRS treba voditi računa o mogućim čimbenicima zabune. Kod dijela pacijenata ne radi se o rezistentnoj bolesti, nego o manjku suradljivosti (47). Kako bi detektirali ovakvu zabunu, liječnici se odlučuju za injekcije dugodjelujućih antipsihotika. Na taj način se isključuje takozvana

„pseudorezistencija“ (48). Druga prepreka u dijagnozi su komorbidna stanja, primjerice zlouporaba droga (44) ili opsesivno-kompulzivni poremećaj (49), koji mogu doprinijeti dojmu loše učinkovitosti antipsihotika (44).

Kako bi kvantitativno ocijenili učinak antipsihotika potrebno je opisati kriterije za odgovor i remisiju. Pritom se služimo ljestvicama kojima budujemo simptome pacijenta u različitim stadijima terapijskog postupka i na temelju njih zaključujemo o uspješnosti lijeka (47). Neke od ljestvica koje se koriste su:

- Kratka psihijatrijska ljestvica ocjenjivanja (BPRS) (50)
- Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS) (51)
- Cjelokupan klinički dojam (CGI) (52)
- Funkcionalna procjena za cjelokupno liječenje shizofrenije (FACT-SCZ) (53)
- Cjelokupna procjena funkcije (GAF) (54)

**Tablica 3 Procjena terapijskog odgovora (55)**

TERAPIJSKI ODGOVOR	
Potpun	Promjena za 1 ili 2 boda na CGI ljestvici ili promjena od $\geq 20$ bodova na FACT-SCZ ili smanjenje od $\geq 20\%$ na BPRS/PANSS
Djelomičan	Promjena za 3 boda na CGI ljestvici ili povećanje za 10 do 20 bodova na FACT-SCZ/GAF ili smanjenje od $\geq 10\%$ na BPRS/PANSS
REZISTENCIJA NA TERAPIJU	
A	Dokumentiran neuspjeh terapije s 2 ili više antipsihotika
B	Jasno dokumentiran neuspjeh terapije jednim antipsihotikom i mogućnost potvrde neuspjeha terapije drugim antipsihotikom
C	Doza ekvivalentna $\geq 600$ klorpromazina dnevno, u trajanju $\geq 6$ tjedana
D	Nema poboljšanja, na ljestvicama CGI $\geq 4$ I $\leq 49$ bodova na FACT-SCZ ili $\leq 50$ bodova na GAF ljestvici

Dva su različita oblika terapijske rezistencije. U prospektivnoj studiji koja je trajala pet godina i obuhvatila 246 pacijenata s prvom epizodom shizofrenije, 34 posto pacijenata bilo je rezistentno na terapiju (56). U toj je skupini čak 70 posto bilo rezistentno od samog početka. Takav oblik rezistencije naziva se rana terapijska rezistencija. Potvrđuje se ako izostane odgovor na terapiju neklozapinskim antipsihoticima unutar prvih šest mjeseci od pojave shizofrenije bez razdoblja remisije. Ostali pacijenti su inicijalno odgovorili na terapiju, ali kasnije su razvili rezistenciju što se naziva kasna terapijska rezistencija. Potvrđuje se ako nakon terapijskog odgovora dođe do nove epizode bolesti u kojoj nema odgovora na neklozapinske antipsihotike te simptomi traju duže od šest mjeseci (57).

Rano javljanje bolesti i muški spol najdosljedniji su pokazatelji mogućnosti za razvoj TRS (56). U Danskoj je istražen niz karakteristika pacijenata i bolesti s ciljem otkrivanja rizičnih čimbenika za TRS te su dobiveni podatci potvrdili da se rezistentni oblik shizofrenije češće javlja u mlađoj dobi. Pacijenti su češće živjeli u ruralnim područjima, imali veći broj hospitalizacija i uporaba lijekova (antipsihotika, benzodiazepina, antidepresiva) prethodila je prvoj epizodi shizofrenije (58). Shizofrenija se općenito češće javlja u urbanim, a rezistentni oblik češći je u ruralnim područjima. Budući da se stresom inducirano oslobađanje dopamina u kontekstu shizofrenije povezuje s urbanim stilom života, javljanje TRS u ruralnim sredinama podupire teoriju o nekom drugom patofiziološkom mehanizmu nastanka bolesti (59).

## **2.1. Terapija TRS**

Terapijske su opcije trenutno ograničene i dijele se u tri skupine: lijekovi, neuromodulacijske metode i psihoterapija.

### **2.1.1. Farmakološke opcije**

#### **Klozapin**

U Švicarskoj je 1958. godine sintetizirana skupina tricikličkih spojeva opisanih kao antidepresivi s neuroleptičkim svojstvima. Jedan od spojeva iz te skupine nazvan je klozapin. Laboratorijski testovi i ispitivanja na životinjama ukazivali su na sličnost s klorpromazinom, a uskoro je otkrivena

učinkovitost u liječenju shizofrenije (60). Provedena je dvostruko slijepa studija u trajanju od šest tjedana čija je svrha bila usporedba klorpromazina i klozapina. Svaki tjedan objektivno su procijenjeni simptomi pacijenata, njihovo ponašanje i funkcioniranje, te postojanje ekstrapiramidnih nuspojava. Već u prvom tjednu klozapin se pokazao kao bolji izbor. Klorpromazin je dosegao vrhunac djelovanja nakon dva ili tri tjedna, dok se klozapin iz tjedna u tjedan pokazivao kao uspješniji. Trideset posto pacijenata liječenih klozapinom zadovoljili su kriterije značajnog oporavka, dok se isto u skupini liječenoj klorpromazinom dogodilo u četiri posto pacijenata. Rezultati su se odnosili i na pozitivne i negativne simptome. Ovakvi rezultati nisu se javili ni kod jednog antipsihotika do tad (61). Slikovne metode i farmakološka testiranja dokazuju da klozapin svoje učinke postiže ne samo interakcijom s dopaminskim, nego i serotoninskim, noradrenergičkim i glutamatergičnim receptorima (62). Nakon primjene klozapina nisu se javljale ekstrapiramidne nuspojave, što je bilo različito od dotadašnjih lijekova. S druge strane, nakon početka marketinga u Finskoj uočena je nuspojava agranulocitoza. Kasnija istraživanja pokazala su da se najveći postotak poremećaja bijelih krvnih stanica javlja u prva tri mjeseca, a vrlo mali postotak nakon godine dana primjene lijeka. Zbog toga je klozapin od samog otkrića u jedinstvenom položaju. Lijek je velike učinkovitosti čijom se primjenom izbjegava teška nuspojava dotadašnje terapije, a uzrokuje nuspojavu koja je potencijalno smrtonosna. Srećom, ta nuspojava je reverzibilna i može se otkriti na vrijeme (60).

Nakon slavnog istraživanja koje su proveli Kane i suradnici 1988., brojna istraživanja su potkrijepila dokaze o superiornosti klozapina u odnosu na ostale lijekove. Randomiziranom dvostruko slijepom studijom uspoređeni su učinci klozapina i haloperidola, čime je ustanovljeno da pacijenti na terapiji klozapinom imaju znatno manje simptoma mjerenih PANSS skalom te imaju kraće vrijeme hospitalizacije povezane s psihijatrijskom dijagnozom (63).

- CATIE i CUtLASS

Dvije su studije velikih razmjera potvrdile saznanja o učinkovitosti klozapina. Prva od njih je CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention and Effectiveness), kojom su se trebali usporediti učinci novijih antipsihotika s tipičnim antipsihotikom perfenazinom. U prvoj fazi ovog istraživanja pacijenti

su dobivali ili tipični antipsihotik perfenazin ili neki od četiri odabrana atipična antipsihotika, a to su kvetiapin, risperidon, olanzapin i ziprasidon. Prva faza je trajala 18 mjeseci, ali pacijentima s diskinezijama ukinut je tipični antipsihotik i kao zamjenu su dobivali neki od atipičnih. Ako nije došlo do poboljšanja, u drugoj fazi istraživanja dobivali su ili klopazin ili jedan od tri preostala neklopazinska atipična antipsihotika iz prve faze. Učinkovitost svih ispitivanih lijekova osim klopazina nije se puno razlikovala. Tipični antipsihotik perfenazin bio je ekonomski najisplativiji, ali se isticao ekstrapiramidnim nuspojavama. Olanzapin je također bio vrlo učinkovit, ali uz njegovu primjenu zabrinjavajući su bili dobivanje na težini i metabolički poremećaji. Klopazin se pokazao kao superioran u odnosu na druge lijekove. U ovom istraživanju također se ističe da za prognozu nisu ključne samo karakteristike lijeka, nego i osobine pacijenta, primjerice sklonost razvoju tardivnih diskinezija (64). Drugo istraživanje je CUTLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study). Pacijenti s TRS randomizirani su i kao terapiju su dobili ili klopazin ili neki od četiri odabrana atipična antipsihotika (risperidon, olanzapin, kvetiapin, amisulprid). Pacijenti koji su primali klopazin imaju bolju kvalitetu života, značajno povlačenje simptoma prema PANSS skali tijekom jednogodišnjeg praćenja te poboljšanje ukupnog mentalnog zdravlja u usporedbi s pacijentima koji su dobivali druge lijekove (65).

- Suicidalno ponašanje

Randomizirana međunarodna studija (InterSePT - International Suicide Prevention Trial) istražila je učinak klopazina na suicidalno ponašanje pacijenata i zaključak istraživanja je značajno smanjenje rizika od suicida u pacijenata koji uzimaju klopazin u odnosu na grupu koja se liječi olanzapinom. Olanzapin služi za usporedbu jer se smatralo da je on najučinkovitiji u liječenju shizofrenije nakon klopazina. Pacijenti liječeni klopazinom manje puta su pokušali samoubojstvo, manje puta su bili podvrgnuti intervencijama i hospitalizacijama povezanim sa samoubojstvom (66). Značajna je činjenica da se u dijelu pacijenata nakon prekida liječenja klopazinom ubrzo ponovno pojavilo suicidalno ponašanje. U jednom od istraživanja opisana su trojica muškaraca u dvadesetim godinama sa suicidalnim idejama i pokušajima samoubojstva prije liječenja. Tijekom liječenja klopazinom nisu imali suicidalne sklonosti, ali su razvili nuspojave te su isključeni iz istraživanja. Nakon prestanka

terapije klozapinom počinili su samoubojstvo. Dakle, klozapin je iznimno učinkovit u smanjenju rizika za samoubojstvo u odnosu i na tipične i na atipične antipsihotike (67). To je izrazito važna činjenica budući da pedeset posto oboljelih od shizofrenije pokuša samoubojstvo u odnosu na jedan posto u općoj populaciji, a deset posto pacijenata i umre na taj način (66).

- Zloupotreba tvari

U pacijenata sa shizofrenijom često se javlja zloupotreba tvari. Postoje četiri teorije kojima se objašnjava ova povezanost. Prva teorija je teorija o samoliječenju, koja povezuje zloupotrebu tvari i konzumiranje alkohola s pacijentovim pokušajima smanjenja ekstrapiramidnih nuspojava ili negativnih simptoma (68). Iako je ova teorija intuitivno privlačna, postojeća saznanja i rezultati istraživanja joj ne idu u prilog i ona nije objašnjenje za taj komorbiditet (69). U istraživanjima se pokazalo da je kod pacijenata s negativnim simptomima zloupotreba tvari manje učestala (70). Teorija faktora kumulativnog rizika objašnjava ovo stanje okolišnim čimbenicima kao što su niži socioekonomski status i lakši pristup drogama (71). Sljedeća teorija je stres dijateza. Poznato je da shizofrenija ima značajnu genetičku komponentu, ali u kombinaciji s okolišnim stresorom dolazi do manifestacije (72). Posebno je uočena uloga zloupotrebe kanabisa i nastupa shizofrenije u ranijoj životnoj dobi (73). Posljednja, četvrta teorija je hipoteza o primarnoj ovisnosti (74), koja se može nazvati i teorijom oštećenja sustava nagrađivanja (75). Tipični antipsihotici ne dovode do redukcije zloupotrebe tvari (76) te čak mogu dovesti do daljnje uporabe (77). S druge strane, atipični antipsihotici različito utječu na ovaj komorbiditet. Dok većina atipičnih antipsihotika pokazuje skromne učinke u ovom području, klozapin bitno smanjuje konzumaciju alkohola i zloupotrebu tvari u populaciji oboljelih od shizofrenije (78, 79).

- Razine klozapina u plazmi

Doze od 300 do 600 mg povezane su s plazmatskim pragom odgovora (80). Istraživanja o razinama plazmatskog klozapina pokazuju da je razina od 350 ng/mL povezana s dobrim odgovorom, ali neki faktori mogu utjecati na to, kao na primjer pušenje (81).

**Tablica 4 Učinci pojedinih plazmatskih koncentracija klozapina (82)**

Razina klozapina	Klinička slika
250-400 ng/mL u plazmi	Veća mogućnost kliničkog odgovora
600-838 ng/mL u plazmi	Ne dolazi do poboljšanja kliničkog odgovora, gornja razina terapijske doze

Iako postoji poveznica između peroralne doze klozapina i epileptičkih napadaja, nije dokazana povezanost između plazmatskih razina klozapina i ozbiljnijih nuspojava kao što su epileptički napadaji, miokarditis i agranulocitoza (82).

- Usporedba s drugim antipsihoticima

Jedna od meta-analiza provedena je s ciljem usporedbe učinaka petnaest različitih antipsihotika, tipičnih i atipičnih. Isključene su studije u kojima su pacijenti imali dominantno negativne simptome, pacijenti s TRS-om, pacijenti sa stabilnom kliničkom slikom i s pratećom medicinskom dijagnozom. Svi ispitivani lijekovi bili su značajno učinkovitiji od placeba. Klozapin se pokazao učinkovitijim od svih drugih ispitivanih lijekova (83).

Sljedeći rad ispitivao je učinkovitost i podnošljivost antipsihotika kod pacijenata s TRS-om. Poznata je važnost klozapina u liječenju TRS-a i nuspojave koje ograničavaju njegovu kliničku primjenu. U ovoj studiji analizirano je četrdeset slijepih randomiziranih studija koje su obuhvatile 5172 pacijenta. U ishodima svih studija pronađeno je nekoliko značajnih razlika. Olanzapin se pokazao učinkovitijim od kvetiapina, haloperidola i sertindola. Klozapin se pokazao učinkovitijim od haloperidola i sertindola te risperidon pokazuje bolju učinkovitost od sertindola. Proučavani su i drugi ishodi djelotvornosti te su se olanzapin, klozapin i risperidon i tu istaknuli kao superiorniji od ostalih antipsihotika. Za ostale lijekove osim haloperidola, risperidona, olanzapina i klozapina bilo je dostupno znatno manje randomiziranih studija za analizu. Najvažniji nalaz ove studije je to što se klozapin nije pokazao znatno boljim od ostalih lijekova (84). Postoje objašnjenja zašto je zaključak bio takav. Kao jedan od

razloga navedena je pogreška u biranju uzorka te mogućnost da su ispitanici imali blaži oblik bolesti. Drugi uzrok je to što nisu bile uključene neke od velikih studija koje nisu bile slijepo. Neke od njih su gore opisane (CATIE i CUtLASS). Budući da se analiza odnosila samo na slijepo studije, ova velika istraživanja bila su isključena jer nisu zadovoljila taj kriterij. Naime, klopazin je lijek koji zahtijeva nadzor i redovite kontrole krvi te je iz tog razloga teško provesti slijepu studiju. Treći razlog bio je taj što nema standardne definicije TRS-a, pa se studije ne mogu uspoređivati ako među njima postoji heterogenost u definiciji. Sljedeći razlog je što su prosječne doze klopazina korištene u ovoj studiji bile niže nego u prethodnim studijama. I na kraju, nije se mogao isključiti prethodni učinak antipsihotičkog liječenja kod pacijenata koji su dobivali klopazin (85).

Na kraju možemo zaključiti da je klopazin najučinkovitiji i lijek zlatnog standarda za TRS. U pacijenata s perzistirajućim i klinički značajnim pozitivnim simptomima unatoč primjeni dvaju različitih neklopazinskih antipsihotika u odgovarajućoj dozi i trajanju, potrebno je primijeniti klopazin (86).

### **Strategije pojačanja terapijskog učinka**

Kao jedan od načina pojačanja učinka klopazina istraženo je povećanje doze. Za većinu antipsihotika određene su doze blizu maksimalnog učinka, te je utvrđeno da se povećanjem doze iznad tih razina ne povećava klinički odgovor ni korist lijeka, ali se povećava rizik od nuspojava (87). Nekoliko studija istražilo je učinkovitost povećanja doza antipsihotika u pacijenata sa slabim odgovorom na standardnu dozu. Meta-analizom koja je obuhvatila pet takvih istraživanja zaključeno je da nema razlike učinaka standardne i visoke doze te nije postignuto poboljšanje ni na ljestvicama pozitivnih i negativnih simptoma, ni u stopi odgovora (88). Nema dokaza da bi povećanje doze lijeka bilo učinkovitije od standardne propisane doze. Kad bi se takav režim terapije uveo, trebalo bi ga primijeniti kao individualnu terapiju. Analizom primijenjene terapije treba procijeniti je li došlo do značajnog poboljšanja i ciljnih kliničkih ishoda. Nadalje, treba procijeniti korist u odnosu na potencijalne nuspojave terapije te u ovisnosti o tome nastaviti ili prekinuti terapiju (89).



Druga strategija kojom se pokušava povećati učinak liječenja je kombinacija dvaju antipsihotika. Meta-analizom šesnaest studija ustanovljeno je da je kombinacija dvaju antipsihotika uspješnija od kontinuirane monoterapije, ali to je potvrđeno samo u manjim i manje kvalitetnim istraživanjima. Negativni simptomi su se smanjili samo u skupini koja je primala aripiprazol. Velika istraživanja nisu dokazala da bi primjenom klopazina ili neklopazinskog antipsihotika u kombinaciji s antipsihotikom druge generacije došlo do poboljšanja (90). Propisivanje kombinacije lijekova rizično je jer se time povećava šansa za razvoj nuspojava. Povećan je rizik od ekstrapiramidnih simptoma, hiperprolaktinemije, seksualne disfunkcije, hipersalivacije, sedacije, kognitivnog oštećenja te dijabetesa (91). Dokazi nisu dovoljni da bi se ovaj način koristio, čak ni kao četvrti ili peti korak u algoritmu liječenja (92).

Treća strategija je kombinacija antipsihotika s drugim lijekovima, primjerice antidepresivima, stabilizatorima raspoloženja, benzodiazepinima, ali su do sad rezultati bili razočaravajući (93). U sklopu podnaslova Ultrarezistentna shizofrenija opisana su neka od provedenih istraživanja.

Četvrta strategija su neuromodulacijske metode opisane u sljedećem odlomku.

### **2.1.2. Neuromodulacijske metode**

U ove metode ubrajamo elektrokonvulzivnu terapiju (EKT), transkranijalnu magnetsku stimulaciju (TMS), duboku moždanu stimulaciju (DBS), transkranijalnu stimulaciju direktnom strujom (tCDS) i stimulaciju vagusa (VNS).

#### **Elektrokonvulzivna terapija (EKT)**

Elektrokonvulzivna terapija pojavila se kao metoda liječenja tridesetih godina prošlog stoljeća (94). Koristi se kao druga linija liječenja rezistentne shizofrenije, ako ne dođe do poboljšanja simptoma ni uz klopazin. Preporučuje se oko dvanaest tretmana EKT-a istodobno uz primjenu antipsihotika. EKT se preporučuje osobama koje su bolesne manje od godinu dana, ili više od godinu dana, a u ranoj su fazi akutnog pogoršanja, s dominantno afektivnim ili katatonim simptomima (95). U zadnje vrijeme javlja se velik interes za ovaj oblik terapije te liječnici u istraživačkom radu nastoje u meta-analizama

prikazati dosadašnje podatke. Iako dosadašnja iskustva liječenja zadovoljavaju, dostupni radovi koristili su različitu metodologiju, istraživanja su većinom učinjena na manjem uzorku i nisu dovoljno kvalitetna kako bi se donio zaključak o terapiji (96). Jedna skupina istraživača analizirala je dvadeset i šest studija. Neki od zaključaka su da je EKT dovodio do kliničkog poboljšanja, pacijenti su nakon toga kraće bili hospitalizirani, imali su manji broj relapsa u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Nije bilo dokaza o mogućnosti održavanja ovih pozitivnih kratkoročnih učinaka tijekom dužeg perioda. Kombinacija EKT-a i lijekova pokazala je tek u manjoj mjeri bolji učinak nego svaka od opcija pojedinačno (97). Još jedno ovakvo istraživanje obuhvatilo je podatke iz jedanaest radova u kojima je potvrđen sinergistički učinak kombinacije EKT-a i antipsihotika, te se kombinacijom dvaju metoda učinak terapije mogao vidjeti brže (98). Proučavanje učinaka klopazina, EKT-a i njihove kombinacije u pacijenata sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju pokazalo je da svaki od navedenih oblika liječenja dovodi do poboljšanja, s tim da kombinacija tih dviju metoda ima sinergistički učinak (99). Do istog zaključka došle su i druge meta-analize. U jednoj od novijih zapaženo je da se u skupini pacijenata na EKT javljaju glavobolje i oštećenje pamćenja (100). Provedeno je istraživanje u pacijenata sa shizofrenijom rezistentnom na klopazin te su uspoređeni učinci klopazina samog i u kombinaciji s bilateralnim EKT-om. Isključeni su pacijenti s afektivnim simptomima. Kao odgovor na terapiju definirano je poboljšanje od minimalno 40% na Clinical Global Impression (CGI) skali psihotičnih simptoma. Pola pacijenata u skupini na terapiji klopazinom i bilateralnim EKT-om zadovoljilo je navedeni kriterij, za razliku od 0% pacijenata druge skupine. U crossover fazi istraživanja 47,7% pacijenata iz druge skupine zadovoljilo je kriterije odgovora na terapiju, što je izrazito impresivno s obzirom na to da je poznata uloga klopazina u liječenju rezistentne shizofrenije . Osim toga, na MMSE (Mini-Mental State Examination) testu nijedna od skupina nije pokazala znakove kognitivnog oštećenja u ovom istraživanju (101). EKT se već duže vrijeme koristi kao metoda liječenja katatonije i poremećaja raspoloženja u odraslih, a u zadnje vrijeme sve je više argumenata koji podupiru liječenje prve epizode shizofrenije na ovaj način. Nekoliko je glavnih istraživanih komponenti u razmatranju korištenja EKT-a kao terapije u adolescenata, a to su kratkoročna i dugoročna učinkovitost, kognitivni efekti, kombinacija s klopazinom i stavovi roditelja (102). Kao dodatna, ali povezana tema bitna je i stigmatiziranost elektrokonvulzivne terapije.

Provedeno je istraživanje roditelja djece u Španjolskoj koja su liječena na taj način i one djece koja su bila na medikamentnoj terapiji. Postavljena su im pitanja o načinu izvođenja, sigurnosti i učinkovitosti metode. Roditelji čija djeca su bila na EKT-u su u većem broju smatrali da je ova terapija sigurna i učinkovita za dijete, za razliku od manjeg broja roditelja u drugoj skupini. Na sreću, glavni uzrok ovakve razlike u stavovima bila je razlika u informiranosti. I jedna i druga skupina odgovorile su da bi pristale na ovakav oblik liječenja ako bi bio preporučen njihovom djetetu u budućnosti (103). EKT je preporučen u pacijenata u kojih se očekuje akutna egzacerbacija, u katatoniji te u pacijenata s pozitivnim simptomima. Također je potvrđen kao učinkovita i sigurna metoda u prvoj epizodi psihoze, naročito ako se radi o rezistentnom obliku (102). Istraživanja u ovom području su ograničena iz više razloga. Neki od njih su negativan stav javnosti o proceduri, novčane i etičke prepreke. Rijetko su dostupne kvalitetne informacije u obliku dvostruko slijepih randomiziranih studija. Dugoročni učinci ovakvog oblika liječenja su također neistraženi. Kao metoda liječenja ima svoje mjesto u psihijatriji i većina modernih smjernica preporučuju EKT kao metodu liječenja rezistentne shizofrenije nakon klopazina (104).

### **Ostale neuromodulacijske metode**

Transkranijalna magnetska stimulacija provodi se prislanjanjem zavojnice na skalp, prilikom čega ponavljajuća pulsiranja magnetskog polja stimuliraju regiju mozga ispod zavojnice (102). U liječenju shizofrenije odraslih učinci TMS-a se proučavaju u pacijenata s pozitivnim simptomima, prvenstveno auditornim halucinacijama, a od negativnih simptoma usmjereni su na avoliciju, apatiju i kognitivne teškoće. Istraživanja u ovom području kao ciljano područje mozga u liječenju pozitivnih simptoma navode lijevi temporoparijetalni korteks, a u terapiji se primjenjuju niske frekvencije. Kod pacijenata s negativnim simptomima, ciljano područje primjene TMS-a je dorzolateralni prefrontalni korteks, a frekvencije su visoke (105). TMS-a je dobro podnošljiv postupak s nekoliko apsolutnih i relativnih kontraindikacija. Neke od kontraindikacija su kohlearni implantati, ugrađen pacemaker, liječenje antipsihoticima, antidepresivima i anksioliticima (106).

Deep brain stimulation je neurokirurška metoda prilikom koje se u mozak ugrađuju elektrode, a u područje prsnog koša postavlja se baterija (102). Teoretska osnova za primjenu DBS u terapiji shizofrenije su pretpostavke kako na taj način ciljanjem prednjeg hipokampusa teoretski može doći do smanjenja dopaminske hiperaktivnosti, a ciljanjem nucleusa accumbensa očekuje se ravnoteža dopaminske aktivnosti (107). Opisano je poboljšanje pozitivnih i negativnih simptoma u ograničenom broju istraživanja u prvoj fazi (108). Ova metoda je invazivna i neki od mogućih rizika su intrakranijalno krvarenje i infekcije te slična stanja povezana s invazivnim intrakranijalnim zahvatima (109).

Transkranijalna stimulacija direktnom strujom je oblik terapije u kojem se primjenjuje slaba struja izravno na skalp koja je dovoljna za stimulaciju neuronalne aktivnosti, ali ne i za potizanje depolarizacije (110). Postoje pretpostavke da bi ovakvim pristupom moglo doći do smanjenja negativnih simptoma stimulacijom lijevog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa uz pomoć anode i do smanjenja auditornih halucinacija stimulacijom lijevog temporoparijetalnog spoja uz pomoć katode (111). Novija istraživanja sadrže naznake ublažavanja manjka pažnje, radne memorije i kognitivnih sposobnosti (112).

EKT je metoda čija je primjena opravdana ako izostane odgovor na klozapin u pacijenata s akutnom egzacerbacijom pozitivnih simptoma i katatonijom. Drugi oblici neuromodulacije službeno nisu metode liječenja shizofrenije. Dostupnost podataka o njihovoj uspješnosti još je uvijek ograničena i razjašnjenje terapijskih učinaka ovih metoda predstavljat će izazov u budućim istraživanjima (102).

### **3. ULTRAREZISTENTNA SHIZOFRENIJA**

Ni liječenje klozapinom ne dovodi do uspjeha u svih pacijenata s TRS. Pretpostavlja se da trideset do šezdeset posto pacijenata ima dobar odgovor na klozapin, a nedavna meta-analiza kao zaključak iznosi četrdeset posto kao proporciju pacijenata sa zadovoljavajućim terapijskim ishodima. Iz toga proizlazi da dvanaest do dvadeset posto pacijenata od svih oboljelih s dijagnozom shizofrenije, neće biti

izliječeno ni dvama antipsihoticima ni klozapinom te se oni svrstavaju u kategoriju ultrarezistentne shizofrenije (113).

**Tablica 5 Kriteriji za ultrarezistentnu shizofreniju (114)**

KRITERIJ	
Primjerena doza	Razina u plazmi >350 ng/mL
Primjereno trajanje	8 tjedana
Bez značajnog poboljšanja	<20% smanjenja bodova na BPRS skali
Izraženi simptomi	BPRS $\geq$ 45, $\geq$ 4 na barem dva od četiri pozitivna simptoma na BPRS
Trajanje bolesti s lošim funkcioniranjem	5 godina

Koncept ultrarezistentne shizofrenije je relativno nov. Kao potencijalna rješenja predloženi su drugi oblici liječenja, ali od njih je mali broj pokazao uspjeh u dosadašnjim istraživanjima. Jedna od meta-analiza obuhvatila je dvadeset dvije randomizirane studije i istražila povećanje učinka klozapina istovremenom primjenom antiepileptika u pacijenata s rezistentnom shizofrenijom. Rezultati su pokazali da dolazi do znatnog poboljšanja vezanog i uz pozitivne i negativne simptome u slučaju primjene topiramata i natrij valproata. Terapija kombinacijom s topiramatom je često morala biti prekidana zbog nastupanja nuspojava (115). Osim navedenog topiramata i lamotrigin se u jednom ranijem istraživanju pokazao superioran u odnosu na placebo za poboljšanje liječenja pozitivnih i negativnih simptoma (116). Unatoč navedenim rezultatima istraživanja postoje i druga koja osporavaju djelovanje lamotrigina i topiramata. Zaključci tih istraživanja pokazuju da je npr. glicin značajno pogoršao pozitivne simptome, a učinak na negativne simptome nije bio veći od placeba. U ovom istraživanju ni topiramat ni lamotrigin nisu bili bolji od placeba u svim istraživanim područjima (117). Iako je elektrokonvulzivna terapija u ranijem tekstu opisana opširnije, važno je naglasiti jedan od radova u sklopu ultrarezistentne shizofrenije. Gore je navedena proporcija od četrdeset posto pacijenata s TRS koji reagiraju na klozapin. Sljedeća studija obuhvatila je pet različitih istraživanja te je udruženi učinak klozapina i EKT doveo do toga da je u preko pedeset posto pacijenata došlo do

poboljšanja. Dakle, EKT se čini kao učinkovita i sigurna strategija za povećanje učinka klopapina u TRS-u, ali je moguće da će u slučaju ultrarezistentnog oblika biti potrebno provesti veći broj EKT tretmana. Kao što je ranije opisano, potrebna su dodatna istraživanja u ovom području (118). Potrebno je točno identificirati pacijente s klopapin-rezistentnom shizofrenijom te ih razdvojiti od pacijenata koji nisu liječeni klopapinom. Potrebno je ustanoviti standardizirane dijagnostičke kriterije za ultrarezistentnu shizofreniju, s naglaskom na pozitivnim simptomima (119). Funkcionalni oporavak ne bi trebao biti dio kriterija u definiciji ultrarezistentne shizofrenije, jer klinički oporavak karakteriziran nestankom pozitivnih simptoma, nije nužno i potvrda funkcionalnog oporavka (120).

## 4. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je definirati terapiju rezistentne shizofrenije. Zlatni standard u liječenju je klozapin, te su rezultati brojnih istraživanja pokazali njegovu nadmoć u odnosu i na tipične i na atipične antipsihotike.

Kombinacija klozapina i elektrokonvulzivne terapije pokazuje dobre rezultate i većina modernih smjernica preporučuje navedenu kombinaciju kao metodu liječenja nakon što uz klozapin ne dođe do poboljšanja. Unatoč tome, dio pacijenata ne odgovara ni na kakvu terapiju. Potrebno je istraživanja provoditi i dalje s ciljem pronalaska novih metoda liječenja koje će biti učinkovitije i imati manje nuspojava.

## **5. ZAHVALE**

Na kraju ovog diplomskog rada zahvaljujem prvenstveno svojim roditeljima na trudu koji su uložili kroz cijeli moj život i na podršci koju su mi pružili. Zatim se želim zahvaliti svom mentoru doc. dr. sc. Miroslavu Hercegu na vodstvu i strpljenju tijekom izrade rada. Zahvaljujem sestri Vinki na razumijevanju i potpori te dečku Petru jer je dane studiranja učinio puno ljepšima.



## 6. LITERATURA

1. Ebert A, Bär KJ. Emil Kraepelin. A pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. *NLM*. 2010;52:191-2.
2. Cutting J, Shepherd M. The clinical roots of the schizophrenia concept: translations of seminal European contributions to schizophrenia. *CUP*. 1987;59-74.
3. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:323-30.
4. Youssef H.A, Youssef F.A. Evidence for the existence of schizophrenia in medieval Islamic society. *Hist psychiatry*. 1996;7(25):55-62.
5. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999;340:603-8.
6. Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
7. Lewis DA, Liebermann JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*. 2000;28(2):325-34.
8. Liebermann J Sheitmann BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitisation in the patopsychology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacol*. 1997;17(4):205-29.
9. Davis KL, Kahn RS, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1474–86.
10. Mackay AV, Iversen LL, Rossor M, Spokes E, Bird E, Arregui A i sur. Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39:991–7.
11. Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Longden A, Poulter M, Riley GJ. Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet*. 1978;312:29–32.
12. Pearce R, Seeman P Jellinger K, Tourtellotte WW. Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia. *Eur Neurol*. 1990;30:9–14.

13. Howes O, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK i sur. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: A post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*. 2013;136:3242–51.
14. Kaalund SS, Newburn EN, Ye T, Tao R, Li C, Deep-Soboslay A i sur. Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Mol Psychiatry*. 2014;12:1258-66.
15. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511:421–7.
16. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015;29(2):97-115.
17. McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: Diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:91–8.
18. Egerton A, Hirani E, Ahmad R, Turton DR, Brickute D, Rosso L i sur. Further evaluation of the carbon11-labeled D(2/3) agonist PET radiotracer PHNO: Reproducibility in tracer characteristics and characterization of extrastriatal binding. *Synapse*. 2010;64:301–12.
19. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I i sur. Increased stress induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry*. 2012;71:561–7.
20. Mortimer A, Singh P, Shepherd C, Puthiryackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4:49–55.
21. Remington G, Kapur TS, Foussias G, Agid O, Mann S, Borlido C i sur. Tetrabenazine augmentation in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Pharmacol*. 2012;32:95–9.
22. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(11):1203-10.
23. Mizrahi R, Kenk M, Suridjan I, Boileau I, George TP, McKenzie K i sur. Stress-induced dopamine response in subjects at clinical high risk for schizophrenia with and without concurrent cannabis use. *Neuropsychopharmacol*. 2013;39:1479-89.

24. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry*. 2014;75:470–8.
25. Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacol*. 2005;179:4–29.
26. Sokolov BP. Expression of NMDAR1, GluR1, GluR7, and KA1 glutamate receptor mRNAs is decreased in frontal cortex of “neuroleptic-free” schizophrenics: Evidence on reversible up-regulation by typical neuroleptics. *J Neurochem*. 1998;71:2454–64.
27. Humphries C, Mortimer A, Hirsch S, de Belleruche J. NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. *Neuroreport*. 1996;7:2051–5.
28. Hammond J, Shan D, Meador-Woodruff J, McCullumsmith RE. Evidence of glutamatergic dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia. U: Popoli M, Diamond D and Sanacora G (ur). *Synaptic Stress and Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders*. New York: Springer, str. 265–94.
29. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: Phencyclidine, n-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:69–108.
30. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci*. 2007;27:11496–500.
31. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:998–1007.
32. Stone JM. Glutamatergic antipsychotic drugs: A new dawn in the treatment of schizophrenia? *Ther Adv Psychopharmacol*. 2001;1:5–18.
33. Tsai GE, Lin P-Y. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2010;16:522–37.
34. Poels EMP, Kegeles ls, Kantrowitz JT, Javitt DC, Liebermann JA, Abi-Dargham A i sur. Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: A review of proton MRS findings. *Schizophrenia Res*. 2014;152:325-32.

35. Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. Glutamate in schizophrenia: A focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Schizophr Bull.* 2013;39:120–9.
36. Majo VJ, Prabhakaran J, Mann JJ, Kumar JS. PET and SPECT tracers for glutamate receptors. *Drug Discov Today.* 2013;18:173–84.
37. Egerton A, Brugger S, Raffin M, Barker GJ, Lythgoe DJ, McGuire PK i sur. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2012;37:2515–21.
38. Javitt D, Zukin S. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1991;148:1301–8.
39. Miller DW, Abercrombie ED. Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats. *Brain Res Bull.* 1996;40:57–62.
40. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ.* 1980;280:66–8.
41. Jukić V, Savić A, Herceg M. Importance of the newer generation of antipsychotics in reducing schizophrenia hospitalization rates. *Psychiat Danub.* 2013;25(3):329-33.
42. Jukić V, Herceg M, Savić A. Availability of psychiatric of psychiatric medications to Croatian healthcare users and the influence of availability of atypical antipsychotics on psychiatric hospital morbidity. *Psychiat Danub.* 2011;23:320-4.
43. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD i sur. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med.* 2017;47:1981-9.
44. Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:261-7.
45. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML i sur. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP)

- Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–29.
46. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B i sur. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):617–29.
  47. Correll CU, Kishimoto T, Nielsen J, Kane JM. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther*. 2011;33(12):16–39.
  48. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216–26.
  49. Sa AR, Hounie AG, Sampaio AS, Arrais J, Miguel EC, Elkis H. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Compr Psychiatry*. 2009;50(5):437–442.
  50. Overall J, Gorham D. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*. 1962;10:799–812.
  51. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
  52. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005;79(2–3):231–8.
  53. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville (MD): US Department of Health, Education and Welfare; 1976.
  54. Tracy DK, Shergill S. Treatment-refractory schizophrenia: definition and assessment. U: Buckley PF, Gaughran F (ur). *Treatment-refractory schizophrenia-a clinical conundrum*. Heidelberg (Germany): Springer, 2014;1–19.
  55. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML i sur. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1751–62.
  56. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran SR. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016;9:117-29.

57. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A i sur. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first episode schizophrenia spectrum psychosis. *Psychol Med*. 2016;46:3231-40.
58. Wimberley T, Støvring H, Sørensen HJ, Horsdal HT, Maccabe JH, Gasse C. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based control study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:358-66.
59. Wimberley T, Pedersen CB, Maccabe JH, Støvring H, Astrup A, Sørensen HJ i sur. Inverse association between urbanicity and treatment resistance in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;174:150-5.
60. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market. *Hist psychiatry*. 2007;18(1):39-60.
61. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
62. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB i sur. N-desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13674-9.
63. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L i sur. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*. 1997;337(12):809-15.
64. Liebermann JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO i sur. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
65. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP i sur. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32:715-23.
66. Meltzer HY, Baldessarini RJ. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1122-9.

67. Patchan KM, Richardson C, Vyas G, Kelly DL. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern. *Ann Clin Psychiatry*. 2015;27(4):253–6.
68. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*. 1997;4(5):231–44.
69. Buchanan RW, Strauss ME, Breier A, Kirkpatrick B, Carpenter WT. Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(3):363–70.
70. Batki SL, Leontieva L, Dimmock JA, Ploutz-Snyder R. Negative symptoms are associated with less alcohol use, craving, and “high” in alcohol dependent patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;105(1–3):201–7.
71. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K i sur. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: Demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull*. 2001;16(1):31–56.
72. Pruessner M, Cullen AE, Aas M, Walker EF. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;73:191–218.
73. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(4):273–9.
74. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(2):71–83.
75. Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: Do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry*. 1999;6(6):287–96.
76. Green A I, Noordsy DL, Brunette MF, O’Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: Pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abus Alcohol*. 2008;34(1):61–71.
77. Bedard AM, Maheux J, Levesque D, Samaha AN. Prior haloperidol, but not olanzapine, exposure augments the pursuit of reward cues: Implications for substance abuse in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(3):692–702.

78. Wu BJ, Chen HK, Lee SM. Do atypical antipsychotics really enhance smoking reduction more than typical ones?: The effects of antipsychotics on smoking reduction in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):319–28.
79. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):441–9.
80. Kinon BJ, Ahl J, Stauffer VL, Hill AL, Buckley PF. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(9):597–616.
81. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y i sur. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:133–6.
82. Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacol*. 2013;225(3):505–18.
83. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotics in schizophrenia: a multiple treatment meta-analysis. *Lancet*. 2013;373:31–41.
84. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G i sur. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):199–210.
85. Kane JM, Correll CU. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):187–8.
86. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA i sur. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71–93.
87. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:192–208.



88. Dold M, Fugger G, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 2015;166:187-93.
89. Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. *Coll Rept.* 2014;CR190.
90. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W i sur. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16:77-89.
91. Fleischacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1083-93.
92. Pandurangi AK, Dalkilic A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract.* 2008;14:345-67.
93. Thompson JV, Clark JM, Legge SE, Kadra G, Downs J, Walters JT i sur. Antipsychotic polypharmacy and augmentation strategies prior to clozapine initiation: a historical cohort study of 310 adults with treatment-resistant schizophrenic disorders. *J psychopharmacol.* 2016;30:436-43.
94. Pagnin D, DeQueiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT.* 2004;20:13–20.
95. Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Mimica N, Bajs Bjegović M, Makarić G, Bagarić A i sur. Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam) za liječenje shizofrenije. Preporuke Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju Hrvatskog liječničkog zbora. *Lijec vjesn.* 2001;123(11-12):287-92.
96. Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr.* 2018;1-13.
97. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD000076.
98. Painuly N, Chakrabarti S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. *J ECT.* 2006;22:59–66.

99. Masoudzaleh A, Khalilian Z. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci.* 2007;10:4287-90.
100. Wang W, Pu C, Jiang J, Cao X, Wang J, Zhao M i sur. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015;27:206–19.
101. Petrides G, Malur C, Braga R, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK i sur. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry.* 2015;172(1):52-8.
102. Maley CT, Becker JE, Shultz E. Electroconvulsive therapy and other neuromodulation techniques for the treatment of psychosis. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2018;18:1056-4993.
103. Flamarique I, Castro-Fornieles J, de la Serna E, Pons A, Bernardo M, Baeza I. Thinking about electroconvulsive therapy: the opinions of parents of adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(1):75-82.
104. Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P, Avasthi A. Clinical practice guidelines for management of schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2017;59:19–S33.
105. Nieuwdorp W, Koops S, Somers M, Sommer IE. Transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and electroconvulsive therapy for medication resistant psychosis of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28:222–8.
106. Narayana S, Papanicolaou AC, McGregor A, Boop FA, Wheless JW. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in pediatric neurology. *J Child Neurol.* 2015;30(9):1111–24.
107. Cleary D, Ozpinar A, Raslan A, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurg Focus.* 2015;38(6):1-24.
108. Gault JM, Davis R, Cascella NG, Saks ER, Corripio-Collado I, Anderson WS i sur. Approaches to neuromodulation for schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(7):777–87.
109. Schermer M. Ethical issues in deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:1–5.

110. Palm U, Segmiller F, Epple A, Freisleder FJ, Koutsouleris N, Schulte-Körne G i sur. Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. *J Neural Transm.* 2016;123:1219–34.
111. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF i sur. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2012;169:719–24.
112. Mervis J, Capizzi R, Boroda E, MacDonald AW 3rd. Transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: a quantitative review of cognitive outcomes. *Front Hum Neurosci.* 2017;11(44):1-8.
113. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry.* 2017;62:772-7.
114. Mouaffak F, Tranulis C, Gorevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP i sur. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:28-33.
115. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, De Leon J. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: A meta analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:498-505.
116. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kivinen V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009;109:10-4.
117. Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ, De Haan L. Non-glutamatergic clozapine augmentation strategies: a review and meta-analysis. *Pharmacopsychiatry.* 2014;47:231-8.
118. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016;171:219-24.
119. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Li Sin G, Foussias G, Agid O i sur. Subtyping schizophrenia by treatment response: antipsychotic development and the central role of positive symptoms. *Can J Psychiatry.* 2016;60:515-22.

120. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Bhaloo A, Powell V, Remington G. Positive symptoms are associated with clinicians' global impression in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;24:1622-9.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Zovem se Antonija Medić i rođena sam 28.12.1994. u Vinkovcima. Završila sam Osnovnu školu Vladimira Nazora (2001. - 2009.) i opći smjer gimnazije Matije Antuna Reljkovića (2009. - 2013.) u Vinkovcima s odličnim uspjehom. Nakon završene gimnazije 2013. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Služim se engleskim jezikom u govoru i pismu.