Liječenje razdražljivosti u djece s poremećajem iz spektra autizma

Gnjidić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:094166

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Gnjidić

Liječenje razdražljivosti u djece s poremećajem iz spektra autizma

Diplomski rad

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Rebro, pod vodstvom prof.dr.sc. Ivana Begovca i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica korištenih u radu

5-HTTLPR – engl. *5-HTT gene linked polymorphic region* (serotoninski transporter s obzirom na polimorfnu regiju vezanu za gen 5-HTT)

ABA – engl. *applied behavior analysis* (primijenjena analiza ponašanja)

ABC – *The Aberrant Behavior Checklist* (Lista devijantnog ponašanja)

ABI – *Autism Behavior Inventory* (Popis autističnih oblika ponašanja)

ADHD – engl. *attention deficit hyperactivity disorder* (poremećaj pažnje s hiperaktivnošću)

ADOS – *Autism Diagnostic Observation Schedule* (Opservacijski protokol za dijagnostiku autizma)

APA PsycInfo – znanstvena bibliografska baza Američkog udruženja psihologa

AR – engl. *augmented reality* (proširena stvarnost)

ARI – *Affective Reactivity Index* (Indeks afektivne reaktivnosti)

CBCL – *Child Behavior Checklist* (Lista ponašanja djece)

CGI-I scale – *Clinical Global Impression – Improvement Scale* (Ljestvica kliničkog općeg dojma – poboljšanje poremećaja)

CGI-S – *Clinical Global Impression – Severity* (Ljestvica kliničkog općeg dojma – težina poremećaja)

CGSQ – *Caregiver Strain Questionnaire* (Upitnik o opterećenju njegovatelja)

CL-ARI – *The Clinician – Affective Reactivity Index* (Indeks afektivne reaktivnosti – za kliničare)

CNTNAP2 gen - engl. *contactin-associated protein-like 2* (gen čiji je produkt sličan kontaktinu pridruženom proteinu)

DB-DOS – *Disruptive Behavior Diagnostic Observation Schedule* (Plan dijagnostičkog promatranja disruptivnog ponašanja)

DMDD – engl. *disruptive mood dysregulation disorder* (disruptivni poremećaj regulacije raspoloženja)

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje)

DSM-IV-TR – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, revidirano četvrto izdanje)

EKG – elektrokardiogram

EMA – engl. *European Medicines Agency* (Europska agencija za lijekove)

E-CRI – *Early Childhood Irritability-Related Impairment Interview* (Intervju o oštećenjima u ranom djetinjstvu povezanima s razdražljivošću)

EPS – ekstrapiramidni simptomi

ESDM – *Early Start Denver Model* (Denverski model ranog početka)

ESRS – *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (Ljestvica za ocjenjivanje ekstrapiramidnih simptoma)

FDA – engl. *Food and Drug Administration* (Agencija za hranu i lijekove)

GUK – glukoza u krvi

HDL – engl. *high density lipoprotein* (lipoprotein visoke gustoće)

ITM – indeks tjelesne mase

JAMA – engl. *The Journal of the American Medical Association* (Časopis Američke liječničke udruge)

LDL – engl. *low density lipoprotein* (lipoprotein niske gustoće)

LEAP – *Learning Experiences – An Alternative Program for Preschoolers and Parents* (Iskustva učenja – alternativni program za djecu predškolske dobi i roditelje)

MAP-DP – *Multidimensional Assessment of Preschool Disruptive Behavior* (Multidimenzionalna procjena disruptivnog ponašanja djece predškolske dobi)

M-CHAT-R/F – *Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up* (Modificirana lista za dijagnostiku autizma u male djece, revidirana, s pitanjima za dodatnu procjenu)

NCBRF – *Nisonger Child Behavior Rating Form* (Nisonger obrazac za ocjenu ponašanja djeteta)

NIMH – engl. *National Institute of Mental Health* (Nacionalni institut za mentalno zdravlje Sjedinjenih Američkih Država)

ODD – engl. *oppositional defiant disorder* (poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem)

PedsQL – *Pediatric Quality of Life Inventory* (Upitnik o kvaliteti života pedijatrijskih pacijenata)

PDD – engl. *pervasive developmental disorder* (pervazivni razvojni poremećaj)

PSA – poremećaj iz spektra autizma

PT – engl. *parent training* (trening roditelja)

PubMed – medicinska bibliografska baza podataka

QTc – engl. *corrected QT* (QT interval korigiran prema frekvenciji srca)

QTd – engl. *QT dispersion* (disperzija QT intervala)

RDoC – engl. *Research Domain Criteria* (Istraživački kriteriji domena)

RUPP – engl. *Research Units On Pediatric Psychopharmacology* (Jedinica za istraživanje u pedijatrijskoj psihofarmakologiji)

SD – standardna devijacija

SHANK/ProSAP – engl. *SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein/ proline-rich synapse-associated protein* (protein sa SH3 domenom i domenom mnogostrukih ankirinskih ponavljanja/sinaptički protein bogat prolinom)

SMD – engl. *severe mood dysregulation* (teški poremećaj regulacije raspoloženja)

SOAP – engl. *Standardized Observational Analogue Procedures* (Standardizirani analogni postupci promatranja)

WPPSI – *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (Wechslerova predškolska i primarna ljestvica inteligencije)

YSR – *Youth Self Report* (Upitnik za samoprocjenu mladih)

Sažetak

Liječenje razdražljivosti u djece s poremećajem iz spektra autizma

Jelena Gnjidić

Poremećaj iz spektra autizma neurorazvojni je poremećaj obilježen teškoćama u socijalnoj komunikaciji i interakciji te ograničenim, ponavljajućim obrascima ponašanja, interesa i aktivnosti. Etiologija ovog poremećaja još nije u potpunosti jasna i pokušava se objasniti utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika. U otprilike 20 % djece s poremećajem mogu se prepoznati simptomi razdražljivosti koji predstavljaju dodatno opterećenje kako za djecu, ometajući njihov razvoj i napredovanje u socijalnim interakcijama, tako i za njihove obitelji i skrbnike. Nekoliko je definicija razdražljivosti, a prema neuroznanstvenim istraživanjima najbolje bi bilo reći kako se radi o neuobičajenoj reakciji na frustraciju koja proizlazi iz nemogućnosti postizanja cilja i agresivnom odgovoru na prijetnju. Kada metode kojima se pokušava djelovati na glavne karakteristike poremećaja ne poluče dovoljan uspjeh u ublažavanju teških simptoma razdražljivosti, pokušavaju se uvesti intervencije koje će olakšati teret dodatnih simptoma. Risperidon i aripiprazol su zasad jedina dva lijeka odobrena za ovu indikaciju, i to u SAD-u, dok se u Europi propisuju neodobreno. Osim risperidona i aripiprazola koji pripadaju skupini antipsihotika, postoje istraživanja i izvještaji o upotrebi drugih psihotropnih lijekova. Kako se ipak radi o djeci, trebalo bi težiti tome da se razdražljivost najprije pokuša reducirati nekim nefarmakološkim metodama kojima bismo izbjegli pojavu neželjenih nuspojava koje ovi lijekovi mogu izazvati pa tako postoje pokušaji uvođenja treninga roditelja, terapijskog jahanja te novih tehnologija u program liječenja. Ove bi metode mogle biti naročito korisne kada simptomi razdražljivosti nisu još toliko izraženi jer bi tako spriječile njihovo pogoršanje.

KLJUČNE RIJEČI: poremećaj iz spektra autizma, razdražljivost, nefarmakološke metode, antipsihotici

Summary

Treatment of irritability in children with autism spectrum disorder

Jelena Gnjidić

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social communication and social interaction and restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities. The etiology of the disorder is still not entirely known, and there are efforts to explain its roots in genetic and environmental factors. About 20 % of children with this disorder are experiencing difficulties because of irritability which is being recognized as an additional symptom of the disorder and is burdensome for the child's development and progress in the field of social interactions, as well as for their families and caregivers. Literature offers several definitions of irritability, but according to neuroscientific research, it would be best to define it as aberrant responses to frustration (i.e., blocked goal attainment) or aberrant approach responses to threat. When methods targeting core symptoms of ASD fail to improve severe symptoms of irritability, clinicians are trying to introduce new methods to yield improvements. Risperidone and aripiprazole are currently the only two medications approved for this indication in the USA, but they are sometimes also prescribed in European countries, although off label. Except for risperidone and aripiprazole, which are antipsychotics, there are research studies and reports on usage of some other psychoactive medications. When treating children, it is preferred to begin the attempt to reduce symptoms of irritability with nonpharmacological treatments to avoid side effects of medications. To this end, efforts are being made in implementation of parent training, therapeutic horse riding and new technologies in the treatment program. These methods could be particularly useful in preventing exacerbation of symptoms of irritability when they are still mild.

KEY WORDS: autism spectrum disorder, irritability, nonpharmacological treatments, antipsychotics

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod ***1***

2. Poremećaj iz spektra autizma ***2***

2.1 Klinička slika *2*

2.2 Dodatni poremećaji i simptomi u djece s poremećajem iz spektra autizma *5*

2.3 Probir i dijagnostika djece s poremećajem iz spektra autizma u Hrvatskoj *6*

3. Razdražljivost ***7***

3.1 Definicija razdražljivosti *7*

3.2. Položaj razdražljivosti u psihijatriji *8*

3.3. Razdražljivost i agresija *9*

3.4. Razdražljivost u djece s poremećajem iz spektra autizma *10*

3.5 Procjena razdražljivosti *11*

2. Liječenje razdražljivosti ***16***

2.1. Bihevioralna terapija i drugi nefarmakološki oblici liječenja *16*

2.1.1. „Osnaženi mozak“ (engl. *Empowered brain*) *16*

2.1.2. Trening roditelja (engl. *parent training*, PT) *17*

2.1.3. Terapijsko jahanje *20*

2.2. Farmakološko liječenje *21*

2.2.1. Antipsihotici *21*

2.2.1.1. Risperidon *22*

2.2.1.2. Aripiprazol *25*

2.2.1.3. Ziprasidon *28*

2.2.1.4. Ostali antipsihotici *29*

2.2.2. Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina *29*

2.2.2.1. Citalopram *29*

2.2.2.2. Escitalopram *30*

2.2.3. Inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina *31*

2.2.3.1. Mirtazapin *31*

3. Zaključak ***32***

4. Zahvale ***33***

5. Literatura ***34***

6. Životopis ***40***

1. Uvod

Autizam kao pojam javlja se tek početkom 20. stoljeća kada Eugen Bleuler imenuje jedan od glavnih simptoma bolesti koja je do tada bila poznata kao *dementia praecox*, a koju je također Bleuler preimenovao u *grupu shizofrenija*. Kako navodi Evans (1), za Bleulera je „autizam definirao simbolički unutarnji život subjekta, do kojeg drugi ne mogu lako doprijeti", a „autističko mišljenje bilo je karakterizirano djetinjim željama za izbjegavanjem nezadovoljavajuće stvarnosti i njeno zamjenjivanje fantazijama i halucinacijama". Od te Bleulerove definicije autizma kao simptoma koji označava bijeg u maštu i povlačenje u sebe, pojam se koristio i kako bi se opisale normalne faze psihološkog razvoja čovjeka (2), a negdje polovicom 20. stoljeća Leo Kanner ga je upotrijebio za opis djece za koju je vjerovao da su se rodila bez urođene sklonosti za socijalno ponašanje (3). Autizam je 1980. godine u Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje III (DSM-III) uvršten kao službena dijagnoza u razred poremećaja koji je nazvan pervazivnim razvojnim poremećajem. U sljedećim izdanjima i revizijama DSM-a naziv za kategoriju poremećaja se mijenjao, kao i kriteriji za dijagnozu te broj stanja koja su povezana s autizmom i ulaze u kategoriju poremećaja. Danas u DSM-5 klasifikaciji dijagnoza je nazvana „poremećaj iz spektra autizma" (PSA; poremećaj spektra autizma, poremećaj autističnog spektra) koji se uz intelektualne teškoće, poremećaje komunikacije, poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), specifični poremećaj učenja, motoričke poremećaje te ostale neurorazvojne poremećaje svrstava u grupu neurorazvojnih poremećaja (4). Metode kojima se nastoje ublažiti glavni simptomi PSA podrazumijevaju pretežito metode bihevioralne terapije kao što su primijenjena analiza ponašanja (engl. *applied behavior analysis*, ABA) i druge intervencije koje se temelje na osnovama ABA metode, poput Lovaas modela, Denverskog modela ranog početka (*Early Start Denver Model*, ESDM), LEAP programa (*Learning Experiences – An Alternative Program for Preschoolers and Parents*) i drugih, kojima je cilj poboljšati socijalnu interakciju djece i njihovo adaptivno ponašanje (ponašanje koje omogućuje svakodnevni život, snalaženje u životnim promjenama i zahtjevima okoline – briga o sebi, stanovanje, slobodno vrijeme i sl.). Osim djelovanja na osnovne simptome, ove metode mogu povoljno djelovati i na niz simptoma koji se pojavljuju kao dodatno opterećenje zdravlja djece i života osoba koje se o njima skrbe, a jedan od tih simptoma je i razdražljivost. Nažalost, u nekim slučajevima ti oblici terapije nisu dovoljni za smanjivanje teških simptoma razdražljivosti pa je potrebno uvesti dodatne intervencije kako bi se postigao dobar učinak. U ovom diplomskom radu bit će obrađene mogućnosti liječenja koje preostaju kada uobičajene metode liječenja glavnih simptoma ne poluče dovoljan uspjeh u tretiranju razdražljivosti, bez daljnjeg osvrta na uobičajene metode liječenja glavnih simptoma PSA.

2. *Poremećaj iz spektra autizma*

Poremećaj iz spektra autizma (PSA) je poremećaj koji pripada skupini neurorazvojnih poremećaja čija etiologija do sada nije u potpunosti razjašnjena, a kao mogući uzrok navode se genetički čimbenici i čimbenici okoline, odnosno njihovo međudjelovanje. PSA je povezan s poznatim mutacijama gena u 10 do 15 % slučajeva kada je moguće djetetu dijagnosticirati sindrom fragilnog X, Rettov sindrom, tuberoznu sklerozu ili se nađu duplikacije 15q1-q13 ili 16p11 regija (5). Istraživanja provedena s monozigotnim i dizigotnim blizancima pokazala su kako u 60 – 92 % slučajeva monozigotnih i 0 – 10 % dizigotnih blizanaca oba djeteta imaju PSA (postotak ovisi o definiciji fenotipa) (6). Ove razlike u pojavi PSA u monozigotnih blizanaca, ali i pojava PSA u druge djece, pokušavaju se objasniti toksičnim djelovanjem raznovrsnih čimbenika okoline i epigenetskim djelovanjem fizičkih i psihičkih čimbenika koje rezultira promjenama u tkivu živčanog sustava (7). Rezultati asocijacijskih istraživanja ukazuju na povezanost PSA i mutacija u genima koji kodiraju proteine s važnom ulogom u neurotransmisiji i diferencijaciji sinapsi. Ti proteini pripadaju obitelji neureksina, neuroligina i SHANK/ProSAP proteina (engl. *SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein/proline-rich synapse-associated protein*). Neki od njih su *CNTNAP2* (engl. *contactin-associated protein-like 2*) (8), *NRXN1* (9), *NRXN3* (10), *NLGN3*, *NLGN4* (11), *SHANK1* (12), *SHANK2* (13,14), *SHANK3* (15,16) te regije 1q21.1 (9) i 16p11.2 (8). Također, u časopisu *Nature* 2009. su godine objavljeni rezultati cjelogenomskog asocijacijskog istraživanja u kojemu su u regiji između dva gena za kaderine (protein koji posreduju adheziju stanica ovisnu o kalciju) pronađeni polimorfizmi jednog nukleotida povezani s podložnošću PSA-u (17).

2.1. Klinička slika

Glavne su karakteristike (engl. *core symptoms*) PSA teškoće u socijalnoj komunikaciji i interakciji te prisutnost ograničenih, ponavljajućih obrazaca ponašanja, interesa i aktivnosti. Prema DSM-5, može se reći da dijete ima teškoće u komunikaciji i socijalnoj interakciji ako perzistiraju neka od sljedećih obilježja:

- abnormalni socijalni pristup, izostanak normalne razmjene u konverzaciji, oskudna podjela interesa, osjećaja ili afekta, izostanak započinjanja socijalnih interakcija ili odgovora na njih;
- deficiti u neverbalnoj komunikaciji koja se koristi za socijalnu interakciju, u rasponu od loše integracije verbalne i neverbalne komunikacije, abnormalnosti u kontaktu očima i govoru tijela ili deficita u razumijevanju korištenja gesti do potpunog izostanka ekspresije lica i neverbalne komunikacije;

- deficiti u uspostavljanju, održavanju i razumijevanju ljudskih odnosa, u rasponu od teškoća u prilagođavanju ponašanja raznovrsnim socijalnim kontekstima, teškoća u zajedničkoj simboličkoj igri ili sklapanju prijateljstava do nepostojanja zanimanja za vršnjake.

Ograničena i ponavljajuća ponašanja, aktivnosti i interesi manifestiraju se najmanje dvama od navedenih obilježja:

- stereotipni ili ponavljajući motorički pokreti (npr. ljuljanje, pljeskanje rukama), korištenje predmeta (npr. slaganje igračaka) ili govor (npr. eholalija);
- inzistiranje na nepromjenjivosti, nefleksibilno pridržavanje rutina ili ritualiziranih obrazaca verbalnih ili neverbalnih oblika ponašanja (npr. krajnja žalost zbog malih promjena, teškoće pri promjenama, kruti obrasci mišljenja, rituali pozdravljanja, potreba za istom rutom putovanja ili istom hranom svakog dana);
- jako ograničeni, fiksirani interesi koji su abnormalni u svom intenzitetu ili fokusu (jaka privrženost neobičnim objektima ili preokupacija njima, npr. gledanje u okretanje bubnja perilice za rublje, pamćenje brojeva, brojanje betonskih blokova na stazi, itd.);
- hiper- ili hiporeaktivnost na osjetilne podražaje ili neobičan interes za senzoričke aspekte okoline: npr. očigledna ravnodušnost prema boli/temperaturi, pretjerana reakcija izazvana neugodom zbog specifičnih zvukova ili tekstura (npr. pokrivanje ušiju rukama i ispuštanje neobičnih zvukova kao odgovor na zvukove iz okoline), pretjerano njušenje i diranje predmeta, fascinacija svjetlom ili pokretom.

Navedeni simptomi moraju biti prisutni u razdoblju ranog razvoja, iako ne moraju biti u potpunosti manifestni dok zahtjevi okoline ne prevladaju kapacitete djeteta, i moraju uzrokovati klinički značajne poremećaje funkcioniranja djeteta koji se ne mogu bolje objasniti intelektualnim teškoćama ili globalnim razvojnim usporenjem (4). U *tablici 1* navedene su neke manifestacije PSA koje mogu biti prisutne u djece različite dobi.

Tablica 1. Neke kliničke manifestacije PSA u djece različite dobi, prema Begovac I, Majić G, Vidović V, Barišić N. Autizam ranog djetinjstva. U: Barišić N, ur. Pedijatrijska neurologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 734-739, (18)

Dob	Klinički znakovi i simptomi
0 – 1 godina	poremećaj interakcije dijete-njegovatelj; smanjeni kontakt očima, odsutna privrženost, manjak združenog usmjeravanja pažnje, manjak pažnje i aktivnosti dojenčeta, zaokupiranost dojenčeta senzornim osjetima; nema brbljanja ili upiranja prstom, mahanja ili drugih gesta do 12. mjeseca; izostanak razvoja govora; regresija govora ili socijalizacije
1 – 2 godine	kao prije navedeno; nema pojedinačne riječi do 16. mjeseca; nema spontane fraze od dvije riječi (ne-eholalične) do 24. mjeseca; ne pokazuje strah od odvajanja, ne oponašaju druge; konstrukcija riječi ograničena
2 – 3 godine	kao prije navedeno; slab odgovor na poziv; govor je ograničen ili ga nema/koristi žargon; nema simboličnog igranja; sve više prisutne stereotipije i zaokupiranosti; stereotipna igra; komunikativne geste odsutne
3 – 5 godine (predškolsko doba)	pokazuju tipičan sindrom naveden u dijagnostičkim klasifikacijama: odsustvo ili poremećaj socijalnog kontakta (usamljenost i socijalna izolacija), poremećaj (upotreba pojedinih riječi, eholalija) ili odsustvo govora i prisutne stereotipije, inzistiranje na „istosti“ (nepromjenjivosti); stereotipne igre
školsko doba	pokazuju ograničenu privrženost prema roditeljima, kao i različitost u socijalnom odgovoru; može postojati self-stimulacija, kao i samo-povređivanje; komunikacija s vršnjacima može biti ograničena; govor, ako postoji, koristi samo po potrebi i za jednostavno komuniciranje; imaginarno igranje ne postoji ili je ograničeno; prisutna zaokupiranost s istim (tjelesna ili kognitivna)

2.2. Dodatni simptomi i poremećaji u djece s poremećajem iz spektra autizma

Djeca sa PSA-om često uz karakteristične, glavne simptome poremećaja imaju i neke dodatne koji otežavaju kliničku sliku, a mogu ukazivati i na komorbidni poremećaj. Ti dodatni simptomi i poremećaji mogu imati čak i veći utjecaj od utjecaja glavnih teškoća na funkcioniranje djeteta i ishod. Neke od bihevioralnih i razvojnih teškoća koje se mogu javiti u djeteta sa PSA-om uključuju intelektualne teškoće, simptome ADHD-a, aktivne (eksternalizirane) oblike ponašanja (ponašanja usmjerena prema van, prema drugima, npr. agresija), razdražljivost, depresiju, anksioznost i sl., a neki od nabrojenih mogu zahtijevati farmakološko liječenje. Neka djeca također imaju i češće gastrointestinalne smetnje i neurološke poremećaje (tikove, epilepsiju). Više poremećaja i simptoma navedeno je u *tablici 2*.

Tablica 2. Dodatni poremećaji i simptomi u djece sa PSA-om, prema Levy i sur. (5)

Razvojni	intelektualne teškoće, teškoće govora, problemi s pažnjom, impulzivnošću i hiperaktivnošću, zastoj u razvoju motorike, hipotonija
Psihijatrijski	anksioznost, depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaj ili interferirajuća ponavljajuća ponašanja, poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem problemi ponašanja
Poremećaji ponašanja	disruptivno, razdražljivo ili agresivno ponašanje, samoozljeđivanje
Problemi s osjetilima (hiper- ili hiporeaktivnost na osjetilne podražaje)	osjetljivost na taktilne i auditorne podražaje
Neurološki	tikovi, epileptički napadaji
Gastrointestinalni	gastroezofagealni refluks, konstipacija, izbirljivost u hrani
Poremećaji spavanja	teškoće s usnivanjem, buđenje noću

2.3. Probir i dijagnostika djece s poremećajem iz spektra autizma u Hrvatskoj

Rano prepoznavanje djece sa PSA-om i uvođenje intervencija omogućuje pravodobnu podršku i edukaciju roditelja, smanjuje obiteljski stres, vodi k boljim jezičnim sposobnostima, socijalnim odnosima, adaptivnom funkcioniranju i smanjenju nepoželjnih ponašanja. Zbog svega navedenog, 2015. godine završena je izrada Nacionalnog okvira za probir i dijagnostiku djece s poremećajem iz spektra autizma u djece dobi 0 – 7 godina u Republici Hrvatskoj (19). Na temelju istraživanja koja zaključuju kako je probir najbolje provesti u dobi između 18 i 30 mjeseci, u Hrvatskoj je donesena odluka da probir provodi liječnik primarne zdravstvene zaštite koji skrbi za djecu do 7 godina (specijalist pedijatrije ili obiteljske medicine) i to u dobi od 18 mjeseci ili malo više (prvi korak probira vrši se kada dijete dođe na prvo docjepljivanje 6/1 što je uglavnom s 18 mjeseci ili par mjeseci više ako je docjepljivanje moralo biti odgođeno). Tada liječnik provjerava postoje li klinički pokazatelji koji pobuđuju sumnju na postojanje poremećaja iz spektra autizma. Ako se u djeteta dobi od 18 mjeseci kliničkim pregledom uoče odstupanja, primjenjuje se Ljestvica probira M-CHAT-R/F (*Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up).* Iznimno, ako roditelji izraze zabrinutost za djetetov razvoj prije 18 mjeseci, liječnik bi trebao s većom pažnjom pratiti dijete te ga poslati psihologu na procjenu razvojnih odstupanja. U slučaju da psiholog utvrdi da odstupanja postoje, dijete se odmah uključuje u ranu intervenciju, a zatim se s 18 mjeseci primjenjuje M-CHAT-R/F. Ako je dijete u prvom koraku probira izdvojeno kao rizično i uključeno u proces rane intervencije, potrebno je ponoviti M-CHAT-R/F za 6 mjeseci (osim ako je dijete tada već starije od 30 mjeseci). Ako i prilikom drugog koraka dijete postigne pozitivan rezultat na probiru (utvrđen umjeren ili visoki rizik za PSA), treba ga uputiti na dijagnostički postupak. Prema Nacionalnom okviru dijagnostiku bi trebao provoditi multidisciplinarni tim stručnjaka (neuropedijatar i/ili dječji psihijatar, logoped, psiholog, defektolog/edukacijski rehabilitator), a konačnu dijagnozu donosi neuropedijatar ili dječji psihijatar. Postupak bi trebao započeti u roku od mjesec dana od upućivanja na dijagnostiku, a završiti maksimalno 6 mjeseci nakon započinjanja. U postupku dijagnostike potrebno je provesti klinički intervju s roditeljem/skrbnikom (koji ne mora biti standardiziran, nego se provodi u skladu s pravilima struke) te klinički opservirati dijete, primijeniti instrumente za dijagnostiku PSA, provesti ciljane biomedicinske pretrage te procijeniti kognitivne, komunikacijske, jezične i govorne sposobnosti i adaptivne vještine djeteta. Velik je broj raznoraznih ljestvica i mjernih instrumenata koji se koriste u svijetu, ali ipak se neki koriste u većem broju država i ocijenjeni su kao pouzdani i valjani pa su postali standard u dijagnostici. Hrvatski stručnjaci dali su preporuke koje od tih bi trebalo što prije standardizirati u Republici Hrvatskoj i u Nacionalnom planu navodi se kako bi to trebali biti ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*, Opservacijski protokol za dijagnostiku autizma), Mullen Scales of Early Development i WPPSI-III/WPPSI-IV (*Wechsler Preschool and Primary Scale*

of Intelligence), za procjenu PSA u užem smislu i procjenu kognitivnih sposobnosti djece od 0 do 8 godina. Od 29. ožujka 2019. godine Klinički bolnički centar Zagreb posjeduje ADOS-2 opservacijski protokol za dijagnostiku autizma. Neki testovi za procjenu kognitivnih sposobnosti (Razvojni test Čuturić), socijalno-komunikacijskih sposobnosti (Komunikacijske razvojne ljestvice – Koralje) te jezičnih i govornih sposobnosti (Peabody slikovni test rječnika i Komunikacijske razvojne ljestvice – Koralje) već su bili standardizirani u trenutku objavljivanja Nacionalnog okvira, a test za procjenu adaptivnih vještina bio je u postupku standardizacije. Analiza sustava upućivanja djece na dijagnostiku PSA-a pokazala je kako je sustav u Hrvatskoj izrazito centraliziran, te se većina djece na dijagnostiku upućuju u Zagreb u Centar za rehabilitaciju Edukacijsko-rehabilitacijskog fakulteta, zatim u Psihijatrijsku bolnicu za djecu i mladež, Centar za autizam, Kliniku za dječje bolesti i Polikliniku Suvag. U Osijeku je 2019. službeno otvoren regionalni Centar za autizam koji bi također trebao provoditi dijagnostiku.

3. Razdražljivost

3.1. Definicija razdražljivosti

Pregledom dostupne literature može se doći do zaključka kako još nema dobre definicije razdražljivosti koja se dosljedno koristi. U hrvatskom jeziku razdražljivost je definirana kao svojstvo nekoga tko je razdražljiv, koga je lako razdražiti, a razdražiti znači nekoga ili nešto potaknuti, pobuditi, pojačati zlovolju, ljutnju ili neki drugi osjećaj, jako se uznemiriti, uzrujati se, razljutiti ili rasrditi (20). U stranoj znanstvenoj literaturi može se pronaći više predloženih definicija. Neki o razdražljivosti govore kao o *stanju (raspoloženju)* u kojem osoba ima smanjenu kontrolu nad svojom naravi što može rezultirati naglim verbalnim ispadima ili ispadima ponašanja koji ne dovode do olakšanja, a samo raspoloženje može postojati i bez takvih manifestacija. Također, ovakvo raspoloženje može se pojavljivati samo u određenim okolnostima ili pak biti generalizirano (21). Drugi pak razdražljivost predstavljaju kao *sklonost* ljutnji ili značajku ljutnje koja je prekomjerna zbog svog trajanja, učestalosti, intenziteta, lakoće kojom se izaziva ili nemogućnosti kontroliranja (22). Može se naći i objašnjenje da je razdražljivost *raspoloženje*, a ljutnja *emocija* koja to raspoloženje definira (23). Pojam raspoloženja koristi se za opis pozitivnih ili negativnih stanja koja duže traju, pa je razdražljivost raspoloženje u smislu da mladi ljudi mogu ostati u stanju sklonosti ljutnji dugo vremena, čak i bez očitog razloga. Odgovor na pitanje koliko dugo nešto treba trajati da bi se moglo prozvati raspoloženjem, a ne emocijom, nije baš jasan, iako postoje kriteriji koji kažu kako se trajanje emocije mjeri u sekundama, dok se trajanje raspoloženja izražava u minutama, satima i danima (24). Još jedna razlika leži u tome da su emocije uvijek odgovor na neki podražaj, dok se u definiciji

raspoloženja podražaj ne spominje. Također, emocije su intenzivnije od raspoloženja (25). Iako, dakle, razlike očito postoje, budući da granice između raspoloženja i emocije ipak nisu čvrsto utemeljene, u literaturi se ponekad raspoloženje i emocija koriste kao sinonimi (primjerice engl. *mood lability, emotional lability*). Čini se kako bi prema Istraživačkim kriterijima domena (engl. *Research Domain Criteria*, RDoC), klasifikaciji koja se koristi za istraživanja mentalnih poremećaja, razdražljivost bila najbliža konstruktu „*frustrative nonreward*“ (26), koji pripada sustavima negativne valencije, a mogao bi se prevesti kao frustracija zbog nenagrađivanja. Ovaj konstrukt opisan je kao reakcija koja se javlja zbog sprječavanja pristupa nagradi ili njenog povlačenja, te nemogućnosti postizanja cilja, nagrade, unatoč ponavljanim pokušajima (27). Mogli bismo uočiti kako to možda nije dovoljno dobar opis za razdražljivost koja ne nestaje ni nakon završetka događaja u kojem je dostizanje cilja bilo zaustavljeno, nego bi se moglo iskoristiti samo za epizodičku razdražljivost. Ipak, moguće je da su ljudi koji su skloni kroničnoj razdražljivosti upravo isti oni koji jače reagiraju na frustraciju izazvanu nepostizanjem cilja i tom bi slučaju ovaj konstrukt mogao vrijediti i za ljude s kroničnom razdražljivošću (28). Nacionalni institut za mentalno zdravlje Sjedinjenih Američkih Država (engl. *National Institute of Mental Health*, NIMH) je 2014. godine održao multidisciplinarnu radionicu za znanstvenike iz područja razvoja, genomike, neuralnih krugova, patofiziologije, ponašanja, rizika i intervencije kako bi se utvrdio stav znanstvenika o kroničnoj razdražljivosti mladih i sastavile upute za daljnja istraživanja. Na toj radionici dogovorena je definicija razdražljivosti koja se temelji na saznanjima dobivenima u neuroznanstvenim istraživanjima i kaže kako je razdražljivost reakcija koja se pojavljuje kao odgovor na frustraciju, odnosno na spriječeno postizanje nekog cilja, i koja odstupa od uobičajene, ili je neuobičajen prilazni odgovor na prijetnju (engl. *aberrant approach responses to threat*), odnosno sklonost reaktivnoj agresiji (agresivnom odgovoru na prijetnju). Klinički razdražljivost možemo podijeliti na toničku i fazičku. Tonička (trajna) razdražljivost opisuje raspoloženje karakterizirano ljutitošću, mrzovoljom, gunđavošću, a fazička (trenutna) razdražljivost odnosi se na sklonost razvojno neprimjerenim ispadima intenzivne ljutnje (29). Detaljniji klinički opisi razdražljivosti bit će spomenuti kasnije.

3.2. Položaj razdražljivosti u psihijatriji

Razdražljivost je u psihijatriji dugo bila shvaćena uglavnom samo kao simptom, karakteristika mnogih psihičkih poremećaja među kojima je i autizam, a u DSM-5 klasifikaciji kronična razdražljivost uvrštena je i kao posebna kategorija. Naime, u DSM-5 uvedena je nova dijagnoza za djecu koja imaju probleme u vidu teške razdražljivosti, a kojima je prije bila dodjeljivana dijagnoza bipolarnog poremećaja. Budući da takva djeca zapravo nisu zadovoljavala kriterije za bipolarni poremećaj, prvo se pojavio prijedlog da se ta teška, kronična razdražljivost klasificira kao teški poremećaj regulacije raspoloženja (engl. *severe mood dysregulation*; SMD). SMD je zapravo bio

prijedlog Ellen Leibenluft i suradnika za jedan od tri, odnosno četiri fenotipa juvenilne manije. SMD predstavljao bi široki fenotip juvenilne manije kojemu nedostaju glavna obilježja manije ili hipomanije, ali su prisutne teška razdražljivost i pobuđenost (nesanica, velika uzbuđenost i tjelesni nemir, rastresenost, bježanje misli i ideja, nametljivost) te tuga ili ljutnja koje traju u periodima između jakih emocionalnih ispada. Prema Leibenluft i sur., razdražljivost je definirana kao pojačana reakcija na negativne emocionalne stimulanse, a može se klinički manifestirati u verbalnom obliku ili pak u ponašanju koje uključuje tantrume (u daljnjem tekstu se koristi i izraz napad/izljev bijesa), koji se javljaju kao odgovor na frustraciju, i agresiju prema drugim ljudima ili imovini (30). Tantrum je zapravo izraz jake frustracije koji uključuje plakanje i vrištanje te nasilne pokrete kao što su bacanje na pod, lupanje glavom, rukama i nogama o pod i bacanje stvari (31). Iako SMD nije uvršten u DSM-5 kao dijagnoza, u Priručnik je uvedena dijagnoza disruptivnog poremećaja regulacije raspoloženja (engl. *disruptive mood dysregulation disorder*, DMDD), koji, doduše, ne zahtijeva zadovoljenje kriterija pobuđenosti za postavljanje dijagnoze, kao što je to bio slučaj sa SMD-om. Teška razdražljivost glavna je karakteristika DMDD-a i opisuje se čestim ispadima bijesa (engl. *temper outbursts*), koji se javljaju kao odgovor na frustraciju, a mogu se manifestirati verbalno ili pak agresivnim postupanjem prema imovini, drugima ili sebi, te razdražljivim ili ljutitim raspoloženjem prisutnim i između epizoda gubitka nadzora nad ponašanjem (perzistirajuće, uporno prisutno raspoloženje). Po sličnostima između SMD-a i DMDD-a može se reći kako je SMD poslužio kao temelj za formiranje dijagnoze DMDD-a. U dijagnostičkim kriterijima za dijagnozu još jednog od poremećaja u kojemu se javlja razdražljivost, poremećaja s prkošenjem i suprotstavljanjem (engl. *oppositional defiant disorder,* ODD), navedeno je kako osoba s karakteristikama ljutitog/razdražljivog raspoloženja često burno reagira, lako je uvredljiva i lako se uzruja, te je često ljuta i uvrijeđena (4).

3.3. Razdražljivost i agresija

Osnovna podjela agresije je podjela na fizičku i verbalnu agresiju. Kada se govori o agresiji, u pravilu se misli na namjerno fizičko agresivno ponašanje usmjereno prema drugoj osobi, iako agresija može biti usmjerena i prema imovini. Važno je reći kako se uz problem agresije veže i namjera te u slučaju kada netko drugoga ozlijedi ili napravi štetu na imovini bez namjere ne kažemo da je osoba bila agresivna, nego da je to bilo slučajno, nenamjerno. Kod osoba s duševnim poremećajima uglavnom ne postoji namjera za ozljeđivanjem drugih i uništavanjem stvari, iako njihovo ponašanje može odgovarati agresivnom (32). Stoga se pojam agresije koristi i za opis takvog ponašanja, iako ono ne odgovara u potpunosti pravoj definiciji agresije. S obzirom na to da se razdražljivost i agresija u literaturi ponekad poistovjećuju, a razdražljivost ipak ne mora nužno značiti i agresivno ponašanje te se može razlikovati među ostalim simptomima psihijatrijskih poremećaja kao jedinstvene pojava,

toliko da je za kroničnu razdražljivost uvrštena i posebna dijagnoza u DSM-5 i da se povezuje s budućim funkcionalnim oštećenjima kao što su niža financijska i edukacijska postignuća (33) te lošijim zdravstvenim ishodima u odrasloj dobi (nađena povezanost između razdražljivosti i depresije i anksioznosti koje se mogu razviti kasnije u životu pacijenta (34)), važno ju je prepoznati čak i kada se ne manifestira agresijom i liječiti ako liječenje osnovne bolesti ne dovodi do poboljšanja razdražljivosti. Agresivna djela mogu se roditi iz intenzivne ljutnje, ali razdražljiva djeca mogu biti samo mrzovoljna, uzdisati i puhati ili kuhati iznutra, jako plakati i vrištati, bez iskazivanja agresije, što također treba uzeti u obzir. Zašto je, dakle, važno razlikovati agresiju i razdražljivost? Zato da se prepoznajući razdražljivost spriječi njezino napredovanje i agresivno ponašanje, i zato što razdražljivost može biti opterećujuća neovisno o agresivnom ponašanju – utječe na odnos djeteta s vršnjacima i s njegovim roditeljima te može imati dugotrajne posljedice na psihičko zdravlje djeteta i njegove sposobnosti, ali i na zdravlje roditelja (35).

3.4. Razdražljivost u djece s poremećajem iz spektra autizma

Razdražljivost je uz glavne simptome dodatni problem otprilike jednoj petini djece sa PSA-om (36). Čimbenici koji mogu doprinositi razdražljivosti i problematičnom ponašanju u djece s poremećajem iz spektra autizma navode se u priručniku o postupanju s djecom sa PSA-om za liječnike primarne zdravstvene zaštite koji su najčešće osobe prvog kontakta u potrazi za zdravstvenom skrbi i mogli bi isključiti neke moguće uzroke prije upućivanja djece psihijatru (37). Čimbenici koji su navedeni, a za koje je u istraživanjima potvrđena veza s razdražljivošću, uključuju bol ili smetnje uzrokovane akutnom bolešću, pogotovo ako se razdražljivost prvi puta javlja (djeca s autizmom kao i sva druga djeca podložna su primjerice karijesu i gastrointestinalnim problemima kao što su konstipacija i bol u trbuhu, ali često ne mogu izraziti što im smeta, gdje ih boli), poremećaj spavanja koji je češći u djece sa PSA-om, epileptički napadaji, nuspojave lijekova kao što su stimulansi, inhibitori fosfodiesteraze, mišićni relaksansi, antiepileptici, inhibitori ponovnog unosa serotonina, benzodiazepini, antihistaminici i antikolinergički lijekovi. Važno je također napomenuti kako i naglim ukidanjem nekog lijeka može nastupiti razdražljivost. Ostali navedeni čimbenici su pridruženi psihijatrijski poremećaj (poremećaj pažnje s hiperaktivnošću, anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj, depresija, manija), psihosocijalni stresori (zlostavljanje, maltretiranje u školi, stres roditelja, neodgovarajuće okruženje kod kuće ili u školi), težak zadatak ili nestrukturirano vrijeme te nedostatak funkcionalnih sustava za komunikaciju (djetetu je možda potrebno više tretmana s logopedom ili bi znakovni jezik, komunikacija sličicama, različiti uređaji i aplikacije mogli biti od pomoći, intervencija ovisi o tome kolike su verbalne sposobnosti djeteta). Zapravo je moguće kako nije dovoljno pažnje posvećeno glavnim simptomima PSA-a jer je, kako je već ranije navedeno, uobičajenim metodama koje se koriste u djece sa PSA-om moguće poboljšati socijalne interakcije i

verbalno izjašnjavanje djeteta što utječe i na smanjenje simptoma razdražljivosti. Utjecaj svih ovih čimbenika trebalo bi umanjiti ili, ako je moguće, otkloniti kako bismo procijenili kolika je razina razdražljivosti prisutna bez njih i zatim odlučili kako ćemo se prema toj razdražljivosti postaviti, odnosno koje daljnje korake poduzeti ako su potrebni.

3.5. Procjena razdražljivosti

Kako bismo adekvatno zbrinuli dijete s poremećajem iz spektra autizma, trebamo liječiti ne samo glavne simptome nego i pridružene poremećaje ponašanja te brinuti o problemima mentalnog zdravlja koji su češći u djece sa PSA-om nego u onih bez poremećaja, a mogu imati dugoročne posljedice na funkcioniranje djeteta i na njegove roditelje, odnosno obitelj, kako je već ranije rečeno. Pregledom istraživanja koja se bave razdražljivošću u djece sa PSA-om, ali i s drugim poremećajima, može se uočiti da postoji više instrumenata koji se koriste za procjenu razdražljivosti. U nekim istraživanjima koristili su se instrumenti razvijeni baš za to određeno istraživanje, *ad hoc*, izvlačenjem stavki iz postojećih ljestvica ili intervjua koji nisu primarno namijenjeni procjeni razdražljivosti (iako takav pristup zapravo može dovesti do previđanja važnih aspekata razdražljivosti ili mjerenja s problematičnom valjanošću i pouzdanošću). Tako se, na primjer, istraživalo mogu li se razdražljivost i prkos u ODD-u procjenjivati pomoću stavki preuzetih iz Liste ponašanja djece (*Child Behavior Checklist*, CBCL) i Upitnika za samoprocjenu mladih (*Youth Self Report*, YSR) (38). Budući da se razdražljivost vrlo često pojavljuje ruku pod ruku s problematičnim ponašanjem koje uključuje agresivno ponašanje (agresija usmjerena prema sebi, drugim osobama ili pak imovini), često se i u istraživanjima liječenje razdražljivosti i problematičnog ponašanja promatra kao jedinstveni cilj liječenja, odnosno često se razdražljivost navodi kao jedan od oblika poremećaja ponašanja i pritom se promatra zajedno s agresijom ili odvojeno od nje. Primjer instrumenta koji ne odvaja agresiju od razdražljivosti je ABC upitnik (*The Aberrant Behavior Checklist*) koji se u mnogim istraživanjima koristi kao instrument za procjenu neprimjerenog i neprikladnog ponašanja. On je izvorno bio namijenjen procjeni učinka terapije u osoba s razvojnim poremećajima. U razvoj upitnika bile su uključene odrasle osobe i adolescenti, ali ABC se počeo koristiti i za djecu i 2013. godine su autori potvrdili opravdanost njegovog korištenja u djece sa PSA-om (39). U ovom upitniku ponašanje se procjenjuje kroz pet kategorija: razdražljivost, psihomotorni nemir, plač; letargija, socijalno povlačenje; stereotipno ponašanje; hiperaktivnost, nesuradljivost (engl. *noncompliance*); neprimjeren govor. U tih pet kategorija raspoređeno je ukupno 58 točaka koje navode određeno ponašanje, a u kategoriji razdražljivosti, psihomotornog nemira i plača navode se i agresivno ponašanje prema sebi i drugima (ozljeđuje sebe, agresivan prema drugim pacijentima i osoblju, viče u neprimjereno vrijeme, ima tantrume, cmizdri i cvili, vrišti neprimjereno, zahtjevi se moraju odmah izvršiti, sniženo raspoloženje, plače zbog neznatnih boli i uzrujavanja, topće nogama dok udara objekte ili lupa

vratima, namjerno se ozljeđuje, fizički je nasilan prema sebi, kad joj/mu nešto nije po volji, dobije napadaj bijesa). U istraživanju o prevalenciji razdražljivosti u djece sa PSA-om Lecavaliera i sur. (36) korišten je pak Nisonger obrazac za ocjenu ponašanja djeteta (*Nisonger Child Behavior Rating Form*, NCBRF) u kojemu su različiti problemi ponašanja u osoba sa PSA-om podijeljeni u šest glavnih kategorija od kojih je jedna i razdražljivost u upitniku za nastavnike, odnosno pretjerana osjetljivost u upitniku za roditelje, te je odvojena od kategorije agresivnih oblika ponašanja, ali se još uvijek ubraja u problematično ponašanje. Slično je i s instrumentom za procjenu simptoma autizma *Autism Behavior Inventory* (ABI) u kojemu se razdražljivost nalazi među problemima u domeni mentalnog zdravlja (uz anksioznost, depresiju i fobiju), dok je agresija u domeni izazovnog (engl. *challenging*) ponašanja (40). U nekim istraživanjima koristi se i Ljestvica kliničkog općeg dojma – težina poremećaja (*Clinical Global Impression – Severity*, CGI-S) kojom ocjenjivač na temelju svog kliničkog iskustva duševnoj bolesti (u ovom slučaju razdražljivosti) pripisuje ocjenu od 0 (nije procijenjeno) do 7 (među najteže bolesnim pacijentima). (Vidi *tablicu 3*.)

Tablica 3. Prikaz CGI-S ljestvice, prema ECDEU Assessment manual for psychopharmacology (41)

Rezultat	Značenje rezultata
0	nije procijenjeno
1	uredno, nema poremećaja
2	granično duševno bolestan
3	blago bolestan
4	umjereno bolestan
5	značajno bolestan
6	teško bolestan
7	među najteže bolesnim pacijentima

Razvojem Indeksa afektivne reaktivnosti (*Affective Reactivity Indeks*, ARI), Multidimenzionalne procjene disruptivnog ponašanja djece predškolske dobi (*Multidimensional Assessment of Preschool Disruptive Behavior*, MAP-DP) i Plana dijagnostičkog promatranja disruptivnog ponašanja (*Disruptive Behavior Diagnostic Observation Schedule*, DB-DOS) standardizirani su testovi za klinička zapažanja koji omogućuju veću dosljednost u procjeni razdražljivosti u istraživanjima, a konačni je cilj standardizacije ovih instrumenata njihovo uvođenje i dosljedno korištenje i u kliničkom radu (42). Indeks afektivne reaktivnosti ARI može se koristiti za jezgrovitu procjenu razdražljivosti (43). Ovaj instrument je prvotno bio korišten za procjenu djece s bipolarnim poremećajem te s teškim poremećajem regulacije raspoloženja. ARI se zapravo sastoji od upitnika za roditelje i upitnika za

dijete – roditelj i dijete zasebno ocjenjuju u kolikoj se mjeri nešto odnosi na djetetovo ponašanje u posljednjih 6 mjeseci. Šest je stavki koje se procjenjuju i za svaku od njih potrebno je dati odgovor je li ona netočna, djelomično točna ili u potpunosti točna za dijete. Svaki odgovor se boduje od 0 (netočno) do 2 (u potpunosti točno). (Vidi *tablicu 4.*) Potrebno je odgovoriti i na pitanje kojim se procjenjuje koliko razdražljivost utječe na dijete, odnosno uzrokuje li mu probleme u svakodnevnom funkcioniranju. Budući da ga ispunjavaju i djeca i roditelji, može se koristiti za procjenu razdražljivosti u djece s „visoko funkcionalnim"autizmom, odnosno djece koja takav upitnik mogu razumjeti (44).

Tablica 4. Indeks afektivne reaktivnosti (ARI), upitnik za dijete, prema podacima iz istraživanja Stringaris i sur. (43)

	Netočno (0)	Djelomično točno (1)	U potpunosti točno (2)
Drugi me lako uzrujaju			
Često burno reagiram			
Dugo ostajem ljutit			
Ljutit sam većinu vremena			
Često se naljutim			
Lako gubim nadzor nad svojim ponašanjem			

Nedavno je osmišljena i nova varijanta ovog upitnika, ARI za kliničare (*The Clinician – Affective Reactivity Index*, CL-ARI), polustrukturirani intervju s roditeljem i djetetom kojim bi kliničar procijenio razdražljivost djeteta u prethodnom tjednu, i to detaljnije nego što to ispituje ARI (45). U CL-ARI-ju se razdražljivost procjenjuje ocjenjujući odvojeno razdražljivo raspoloženje i gubitak nadzora nad ponašanjem, odnosno burno reagiranje, ispade bijesa (engl. *temper outbursts*), što podrazumijeva razvojno neprimjerene manifestacije ljutnje u ponašanju, koje su svojim intenzitetom i trajanjem disproporcionalne situaciji u kojoj se javljaju. Gubitak nadzora nad ponašanjem vrednuje se kao blagi ispad (na primjer, otresanje na druge, svađa), umjereni (npr. vikanje, upućivanje verbalnih prijetnji drugima, zloupotreba imovine) i teški (npr. guranje i udaranje drugih nogama ili ponavljano uništavanje imovine) i za svaku od tih razina težine ispada potrebno je zabilježiti koliko se često javlja i koliko dugo traje kad se javi. Razdražljivo raspoloženje, odnosno prisutnost negativnog afekta (gunđavosti, zagrižljivosti) druga je stavka koja se ocjenjuje – kao i kod ponašanja, moraju se zabilježiti učestalost, trajanje i težina razdražljivog raspoloženja. Kao i u ARI-ju, i u CL-ARI-iju se ispituje koliko razdražljivost utječe na funkcioniranje djeteta u obitelji, školi i među vršnjacima. Pomoću CL-ARI-ja je moguće detaljno ispitati komponente razdražljivosti i procijeniti razdražljivost u različitim poremećajima. Ovaj instrument pokazao se dobrim u procjeni razdražljivosti djece s

ADHD-om, DMDD-om, djece koja su samo malo ispod granice za dostizanje kriterija za dobivanje dijagnoze DMDD-a (engl. *subtreshold DMDD*) i djece s primarnim anksioznim poremećajem, a za djecu s autizmom se to, kako autori i sami naglašavaju, tek treba ispitati. MAP-DB je instrument za procjenu disruptivnog ponašanja u djece predškolske dobi, a koristi se dimenzionalnim i razvojnim pristupom. Dimenzionalni pristup podrazumijeva procjenjivanje ponašanja u spektru, odnosno kontinuitetu od normativnog do atipičnog, dok razvojni pristup znači da se u obzir uzima varijabilnost oblika ponašanja u predškolskoj dobi. U skladu s tim, neki oblici nedoličnog ponašanja u ranoj dobi ne predstavljaju odstupanje od normativnog ponašanja, nego varijabilnost prihvatljivu za tu dob. S druge strane, neki oblici ponašanja koje očekujemo u djece od 3 do 5 godina mogu biti klinički značajni ako se javljaju prečesto ili su pretjerani zbog intenziteta ili lakoće kojom ih se može potaknuti. Jedna od dimenzija koje se ovim instrumentom ispituju je i gubitak nadzora nad ponašanjem (engl. *temper loss*) čija je glavna značajka razdražljivost. Dimenzija se sama po sebi ne može direktno mjeriti, ali se može ocijeniti težina simptoma koji pripadaju dimenziji i po toj težini odrediti radi li se o atipičnom ponašanju ili ne. Simptomi su za dimenziju gubitka nadzora nad ponašanjem raspoređeni u 22 točke i većim dijelom se proglašavaju atipičnima ako se javljaju većinu dana u tjednu ili svaki dan. Svi simptomi koji se procjenjuju navedeni su u *tablici 5* (46). Plan dijagnostičkog promatranja disruptivnog ponašanja (DB-DOS) je metoda kojom se uz pomoć posebno dizajniranih zadataka izazivaju reakcije u djece koje možemo protumačiti kao klinički značajno disruptivno ponašanje ili kao neprikladno ponašanje koje se može očekivati u njihovoj dobi. Kao i MAP-DB, i ova metoda osmišljena je za primjenu u djece predškolske dobi te procjenjuje ponašanje u kontinuumu od varijacije normativnog ponašanja do klinički značajnog, koristeći podatke o intenzitetu, fleksibilnosti (koliko je dijete sklono prestati neprikladno se ponašati kada dobije uputu i potporu), učestalosti, trajanju, predvidljivosti i očekivanosti u određenom kontekstu. Korištenjem DB-DOS mogu se uočiti i obrasci ponašanja u različitim kontekstima koji ovise o osobi koja s djetetom provodi zadatak (roditelj ili ispitivač) i osobitostima samog zadatka (47). Nedavno je objavljeno istraživanje u kojemu je prikazan još jedan instrument usmjeren isključivo procjeni razdražljivosti u ranoj dječjoj dobi, odnosno prepoznavanju razdražljivosti koja je atipična i ukazuje na postojanje nekog od duševnih poremećaja (48). Instrument je nazvan Intervju o oštećenjima u ranom djetinjstvu povezanima s razdražljivošću (*Early Childhood Irritability-Related Impairment Intervju*, E-CRI), a način na koji ispituje razdražljivost temelji se na točkama dimenzije gubitka nadzora nad ponašanjem verzija MAP-DB upitnika za dojenčad/malo, tek prohodalo dijete (engl. *infant/toddler*) i predškolsku dob.

Tablica 5. Procjena dimenzije „burnog reagiranja“, multidimenzionalna procjena disruptivnog ponašanja djece predškolske dobi (MAP-DB), prema Wackschlag i sur. (46)

	Rijetko ili više	Poneki dan u tjednu ili više	Većinu dana u tjednu ili više	Svaki dan ili više	Mnogo puta u danu
1. Burno reagira ili ima tantrum kad je ljutito, isfrustrirano ili uzrujano				x*	
2. Burno reagira ili ima tantrum kako bi dobilo što želi				x	
3. Ima tantrum ili burno reagira kad je preplavljeno senzornim podražajima, emocijama ili informacijama (engl. *meltdown*[+])				x	
4. Burno reagira ili ima tantrum kad je umorno, gladno ili bolesno				x	
5. Lako se isfrustrira			x		
6. Burno reagira ili ima tantrum tijekom dnevnih rutina			x		
7. Burno reagira ili ima tantrum kad je s roditeljima				x	
8. Ljutito viče na nekoga			x		
9. Ima „kratak fitilj”			x		
10. Ima poteškoća sa smirivanjem kad je ljutito			x		
11. Ima vatrenu ili eksplozivnu narav			x		
12. Jako se naljuti			x		
13. Ponaša se razdražljivo			x		
14. Topće nogama ili drži dah tijekom tantruma			x		
15.Tantrum se nastavlja čak i kad mu se pokuša pomoći da se smiri			x		
16. Ima tantrum koji traje više od 5 minuta			x		
17. Burno reagira ili ima tantrum kad su prisutni drugi odrasli ljudi (osim roditelja)			x		
18. Lomi ili uništava stvari tijekom tantruma			x		
19. Tantrum traje dok se ne iscrpi			x		
20. Burno reagira ili ima tantrum „iz vedra neba”			x		
21. Udara, grize ili udara nogama tijekom tantruma			x		
22. Dugo ostaje ljutito		x			

[*] prag za karakterizaciju nekog ponašanja atipičnim

[+] razlika između tantruma i onoga što se u anglosaksonskoj literaturi naziva *meltdown* je u tome što tantrum ima svoju svrhu, odnosno kod izvođenja tantruma dijete ima neki cilj, dok se *meltdown* javlja kad je dijete preplavljeno podražajima, bez djetetove želje da njime nešto postigne

4. *Liječenje razdražljivosti*

Razdražljivost, ako je iznad neke uobičajene razine i prečesto se javlja, ometa dijete da ostvari svoje potencijale i utječe na kvalitetu života djeteta i cijele njegove obitelji. Kako bi doskočili tome problemu, liječnici i roditelji na razne načine pokušavaju pomoći – bihevioralnom terapijom, raznim suplementima, promjenom prehrane, novim tehnologijama, lijekovima. U nastavku će biti izložene neke metode bihevioralne terapije i nefarmakološkog liječenja te lijekovi koji su do sada odobreni za ovu indikaciju i neki od lijekova koji bi potencijalno mogli biti korisni kao monoterapija ili dodatak odobrenim lijekovima u slučaju da odobreni lijekovi sami ne ostvaruju zadovoljavajući učinak.

4.1. Bihevioralna terapija i drugi nefarmakološki oblici liječenja

4.1.1. „OSNAŽENI MOZAK“ (engl. *Empowered brain*)

„Osnaženi mozak“ novi je naziv za Brain Power System pametne naočale (engl. *smartglasses*) dizajnirane kao pomoćna tehnologija za poboljšanje socijalne komunikacije djece i odraslih sa PSA-om. Ova tehnologija sadrži aplikacije osmišljene u obliku igara koje pomažu korisnicima usmjeriti pogled u lice sugovornika, održati kontakt očima i prepoznati ekspresiju emocija na licima drugih osoba. Tijekom polustrukturirane interakcije s voditeljem, dijete nosi naočale, a na optičkom zaslonu prikazuju se upute koje se dobivaju i putem zvučnika iza desnog uha. Smatra se da djeci sa PSA-om pogled sugovornika nije dovoljno važan podražaj da bi mu posvećivali pažnju (49), a moguće je i da aktivno izbjegavaju gledati druge osobe u oči (50). Igra lica (engl. *Face game,* kasnije preimenovana u *Face2Face*) pomoću proširene stvarnosti (engl. *augmented reality*, AR) povećava interes korisnika za lice sugovornika – najprije detektira lice u vidnom polju korisnika i na njega postavi crtež koji postupno blijedi i otkriva ljudsko lice ako korisnik usmjeri pogled prema njemu. Dok crtež blijedi, korisnik dobiva bodove koji se u početku brzo skupljaju, ali nakon nekog vremena skupljaju se sve sporije i na kraju skupljanje prestane kako se dijete ne bi naučilo zurenju u druge. Što bliže očima sugovornika dijete usmjeri svoj pogled, to više bodova skupi. Aplikacija bilježi ostvarene rezultate i omogućava prilagođavanje razine težine igre – kako korisnik napreduje, digitalni elementi se mogu ublažiti, učiniti suptilnijima. Igra emocija (engl. *Emotion game*) pomoću softvera identificira emocije na ljudskim licima i zatim nudi korisniku dva emotikona između kojih korisnik mora izabrati onaj koji odgovara emociji na ljudskom licu koje gleda. U istraživanju mogućnosti primjene ove tehnologije, dvojici dječaka sa PSA-om je pomoću ABC upitnika procijenjena razdražljivost prije

intervencije i 24 h nakon intervencije koja je uključivala jednokratno korištenje pametnih naočala. Prije intervencija dječaci su u kategoriji razdražljivosti ABC upitnika ostvarili 18, odnosno 14 bodova (od 45), dok su nakon intervencije ostvarili 2, odnosno 3 boda. Ovdje je važno napomenuti kako u istraživanju nema podataka o IQ vrijednostima dječaka, navedeno je samo kako su oba išla u državnu osnovnu školu u kojoj postoji mogućnost obrazovanja djece s posebnim potrebama te su prije ove intervencije prolazili i terapije govora i jezika, radnu terapiju, trening socijalnih vještina, kognitivno-bihevioralnu terapiju, psihoterapiju, promjene prehrane, terapiju anksioliticima, odnosno samo psihoterapiju u slučaju drugog dječaka. Također, razdražljivost prema bodovima dodijeljenima u ABC upitniku prije intervencije nije teška – inače se u istraživanja uglavnom uključuju djeca s ≥ 18 bodova. Iz svega navedenoga, mogli bismo zaključiti kako bi ovi dječaci pripadali dijelu spektra s blažim simptomima (51). Provedeno je i istraživanje u kojem su 4 dječaka s dijagnozom PSA dva puta dnevno tijekom ukupno četiri tjedna koristila ove naočale u kojem autori izvješćuju o smanjenju razdražljivosti (52). Iako treba uzeti u obzir da su se ocjenjivači prilično razlikovali po apsolutnom broju bodova kojim su procijenili razdražljivost djece, ipak su približno jednako procijenili promjenu prije i nakon intervencije. Zaključno, pametne naočale vjerojatno imaju potencijal smanjiti razdražljivost djeci sa PSA-om, ali još preostaje razlučiti koja bi podskupina djece imala najviše koristi.

4.1.2. TRENING RODITELJA (engl. *parent training*, PT)

Budući da se znanstvenici nisu slagali oko odluke treba li prihvatiti istraživanja pojedinačnih slučajeva (engl. *single-subject studies*) kao dokaz za uspješnost psihosocijalnih intervencija temeljenih na ABA metodi, NIMH je potaknuo objedinjavanje rezultata provedenih istraživanja pojedinačnih slučajeva u jedan priručnik koji bi služio kao temelj za provođenje većih randomiziranih kontroliranih istraživanja koja bi mogla potvrditi ili opovrgnuti korisnost tih metoda. Za takva istraživanja osmišljen je program intervencija poduprtih iskustvom iz prijašnjih istraživanja, koje se mogu provoditi izvan bolnica, na jednaki način primijeniti na svim mjestima na kojima se provodi istraživanje, iskoristiti ponovno u kasnijim istraživanjima te primijeniti i u kliničkom radu (53). Ova verzija programa uključuje dva kućna posjeta (na početku i tijekom praćenja), 11 glavnih, 3 neobavezna i 3 dopunska susreta u trajanju od 75 do 90 minuta. Prije početka primjene intervencija prikupljaju se podaci o djetetovom ponašanju kroz intervju s roditeljem, ali i provođenje standardiziranih analognih postupaka promatranja (engl. *Standardized Observational Analogue Procedures*, SOAP) tijekom kojih se promatra djetetovo ponašanje dok se igra s roditeljem pri čemu se od njega ništa ne zahtijeva, kad se od njega nešto zahtijeva, pri združenom usmjeravanju pažnje dok je roditeljeva pažnja ograničena i kad su mu uskraćene najdraže aktivnosti. Kroz susrete koje provode kliničari s magisterijem ili doktoratom te prethodno završenim obrazovanjem koje ih kvalificira za provođenje bihevioralne

terapije u djece, roditelji dobivaju direktne upute ili se kroz primjere i igranje uloga unaprjeđuju njihove vještine. Tijekom susreta roditelji nastoje identificirati što prethodi problematičnom ponašanju (tantrumima, agresiji, samoozljeđivanju, destruktivnom ponašanju, hiperaktivnosti i nesuradljivosti) i koje su njegove posljedice, uči ih se kako pomoću vizualnih strategija pomoći djetetu (npr. koristeći sličice za prikaz dnevnog rasporeda aktivnosti kako bi se smanjila pojava neželjenog ponašanja kao odgovor na nepredvidljive situacije), pomaže im se prepoznati funkciju neželjenih oblika ponašanja u komunikaciji i pokazuje kako mogu utjecati na njihovu pojavu i promijeniti ih u primjerenije oblike (npr. selektivnim ignoriranjem) te kako te primjerene oblike ponašanja zadržati u različitim okolnostima i tijekom djetetovog razvoja. U dodatnim susretima moguće je, ovisno o razini djetetovog funkcioniranja i procijenjenoj mogućnosti, raditi na treningu odlaska na toalet ako dijete ima intelektualne teškoće ili ekonomiji žetonima (engl. *token economy*) s djecom koja više razumiju. Ekonomija žetona je sustav potkrepljivanja baziran na upotrebi „žetona", pri čemu kao žetoni mogu služiti zvjezdice, kvačice i slično, koje dijete skuplja kada se ponaša onako kako je poželjno, dok mu se žetoni mogu oduzeti kada manifestira nepoželjna ponašanja. Kad skupi određeni broj žetona, može ih zamijeniti za neku ugodnu aktivnost, igračku, hranu ili nešto drugo (podupirući potkrepljivači). Dobro je napomenuti kako autori ovog priručnika za trening roditelja kao njegove nedostatke ističu manji intenzitet i kraće trajanje sastavljenog programa od većine ABA programa za malu djecu sa PSA-om te nedovoljnu individualizaciju (iako pruža fleksibilnost u primjeni, ona nije dovoljna da bi se intervencija označila kao individualizirana). 2009. godine su objavljeni rezultati randomiziranog kontroliranog istraživanja u kojemu je 124 djece u dobi od 4 do 13 godina s pervazivnim razvojnim poremećajem (engl. *pervasive developmental disorder*, PDD), odnosno autističnim poremećajem, Aspergerovim poremećajem ili nespecificiranim PDD-om (prema kriterijima revidiranog četvrtog izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaja – engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision,* DSM-IV-TR) i problemima ponašanja povezanima s razdražljivošću kao što su tantrumi, samoozljeđivanje i agresija, podijeljeno u dvije grupe. Jedni su primali samo risperidon (ili aripiprazol, u slučaju da nakon 8 tjedana korištenja risperidona nije bilo poboljšanja definiranog kao smanjenje broja bodova u kategoriji za razdražljivost ABC upitnika ≥ 25 % ili velikog ili jako velikog poboljšanja na sedamstupanjskoj Ljestvici kliničkog općeg dojma – poboljšanje poremećaja (*Clinical Global Impression – Improvement Scale*, CGI-I scale, *tablica 6.*), dok se u drugoj grupi risperidon kombinirao s intervencijama temeljenima na analizi ponašanja (54). Rezultati istraživanja pokazali su kako je došlo do značajnog smanjenja razdražljivosti u obje grupe – u grupi koja je primala samo risperidon na početku istraživanja prosječan broj ostvarenih bodova u kategoriji razdražljivosti iznosio je 29,69 i na kraju 24. tjedna 14,53, dok je u grupi u kojoj su se kombinirali lijek i PT prosječna vrijednost na početku bila 29,33, a na kraju 10,96. To je i statistički značajno veće smanjenje razdražljivosti u djece koja su primala risperidon uz bihevioralne tehnike koje su roditelji usvojili na PT-u. Uz to, treba napomenuti kako su djeca koja su primala samo risperidon na kraju istraživanja primala veću dozu lijeka (prosječno 2,26 mg/dan, 0,071

mg/kg/dan) od djece koja su bila u grupi u kojoj se primjenjivala kombinacija liječenja (prosječno 1,98 mg/dan, 0,066 mg/kg/dan). Prosječni indeks tjelesne mase (ITM) u grupi koja je dobivala samo risperidon na početku istraživanja nalazio se na 71. percentili uz standardnu devijaciju (SD) 31, a onih u grupi liječenoj risperidonom uz PT na 65. percentili uz SD 28. Na kraju istraživanja prosječni ITM u prvoj grupi bio je na 86. percentili uz SD 21, a u drugoj na 84. percentili uz SD 19. Na temelju podataka iz ovog istraživanja objavljen je još jedan rad u kojemu autori izvješćuju kako su se funkcionalne vještine procijenjene pomoću Vinelandske ljestvice adaptivnog ponašanja (engl. *Vineland adaptive behavior scales)* djece iz obje grupe poboljšale, ali su u domeni socijalizacije i ukupnoj ocjeni adaptivnog ponašanja primijećene veće promjene u grupi koja je liječena kombinacijom lijeka i PT-a. Kad su promjene prikazane prema odgovarajućoj dobi (engl. *age equivalent*), odnosno kad su procijenjeni mjeseci života djece koja se tipično razvijaju kojima odgovara broj bodova koji su djeca s PDD-om ostvarila na ljestvici na početku i na kraju istraživanja, uočena je veća razlika u dobi u domenama socijalizacije i komunikacije u grupi liječenoj kombiniranim načinom, a postotak djece koja su ostvarila napredak veći od 6 mjeseci bio je za tu istu grupu veći u svim domenama.

Tablica 6. Prikaz CGI-I ljestvice, prema ECDEU Assessment manual for psychopharmacology (41)

Rezultat	Značenje rezultata
0	nije procijenjeno
1	jako veliko poboljšanje
2	veliko poboljšanje
3	minimalno poboljšanje
4	bez promjene
5	minimalno pogoršanje
6	veliko pogoršanje
7	jako veliko pogoršanje

2013. godine su objavljeni i rezultati pilot istraživanja PT-a za roditelje djece sa PSA-om u dobi od 3 do 6 godina u kojemu autori izvješćuju o 54 %-tnom smanjenju razdražljivosti procijenjenoj ABC upitnikom (pad prosječne vrijednosti s 16,00 na početku istraživanja na 7,38 nakon 24 tjedna istraživanja). Nažalost, podaci o ocjeni razdražljivosti koju su dali učitelji djece dostupni su samo za početak istraživanja i značajno se razlikuju od ocjene koju su dali roditelji (prosječna vrijednost 5,5) pa ne možemo znati jesu li i oni procijenili da se razdražljivost značajno smanjila, ali ovu veliku razliku u procjeni roditelja i učitelja autori nisu komentirali. U časopisu JAMA (engl. *The Journal of*

the American Medical Association) objavljeni su rezultati randomiziranog kliničkog ispitivanja koje je uspoređivalo učinak PT-a i edukacije roditelja, bez poduke o tehnikama utjecanja na ponašanje djeteta (55). Roditelji 180 djece u dobi od 3 do 7 godina s dijagnozom autističnog poremećaja, Aspergerovog poremećaja ili nespecificiranog PDD-a (DSM-IV-TR) i s problemima ponašanja koji uključuju tantrume, nesuradljivost, agresiju i samoozljeđivanje te najmanje 15 bodova dodijeljenih razdražljivosti u ABC upitniku, bili su randomizirani u dvije grupe. Jedna grupa (roditelji 89 djece) je tijekom 16 tjedana prolazila trening kroz koji je usvajala vještine predviđene u ranije spomenutom programu, dok je druga grupa (roditelji 91 djeteta) prolazila edukaciju kroz 12 susreta u trajanju od 60 do 90 minuta i 1 kućni posjet tijekom kojih su učili o poremećaju (npr. kako se dijagnosticira, kako interpretirati kliničke nalaze, što očekivati u različitim stupnjevima razvoja, koji su oblici liječenja dostupni i sl.), ali bez uputa o izlaženju na kraj s djetetovim ponašanjem. Prosječni broj bodova u kategoriji razdražljivosti ABC upitnika djece čiji su roditelji prolazili PT iznosio je 23,7 (raspon od 22,3 do 25,0) i do kraja 24. tjedna PT-a spustio se na 12,4 (raspon od 10,5 do 14,3), dok je djeci čiji su roditelji prolazili samo edukaciju na početku istraživanja dodijeljeni broj bodova iznosio u prosjeku 23,9 (raspon od 22,6 do 25,2), a na kraju 24. tjedna 16,3 (raspon od 14,4 do 18,2). Na CGI-I ljestvici je u 68,5 % djece u prvoj grupi i 39,6 % u drugoj grupi primijećeno veliko ili jako veliko poboljšanje stanja. Zaključno se može reći kako su i PT i edukacija roditelja pomogli u smanjivanju težine razdražljivosti djece barem do stanja umjerene ili blage težine simptoma, ali se PT ipak pokazao kao bolja metoda.

4.1.3. TERAPIJSKO JAHANJE

Za djecu s teškoćama u razvoju postoje različite intervencije koje uključuju terapeutske životinje (engl. *animal assisted interventions*), a u njih se ubraja i EAAT (engl. *Equine – Assisted Activity and Therapy*) – aktivnosti i terapija uz konje. Termin EAAT obuhvaća hipoterapiju, interaktivnu gimnastiku na konju, terapijsko jahanje (engl. *therapeutic horse riding*, THR), terapeutsku vožnju, psihoterapiju uz konja, učenje te razne druge aktivnosti uz konja (56), a u posljednje vrijeme pojavljuje se sve više istraživanja koja proučavaju utjecaj ovakvog tipa terapije na djecu sa PSA-om ili ADHD-om. Više je hipoteza koje pokušavaju objasniti način na koji se ostvaruje pozitivan učinak AAI-ja na ljude. Moguće je da životinje olakšavaju uključivanje u socijalne interakcije, pružaju socijalnu potporu i potiču ostvarivanje socijalnih veza, predstavljaju podražaj koji budi zaštitničke osjećaje u ljudima, imaju sposobnost privući i održavati čovjekovu pažnju, a postoje i hipoteze koje govore o integrativnom biopsihosocijalnom utjecaju životinja na čovjeka (57). Neka istraživanja već su pokazala kako terapijsko jahanje može imati pozitivne učinke na senzornu integraciju (primanje i obradu informacija primljenih putem osjetila), usmjeravanje pozornosti i socijalnu motivaciju, odnosno opseg zainteresiranosti za socijalnu interakciju (58,59), ali postoje i ona u kojima se, među

ostalim, promatrao i učinak terapije na razdražljivost. Jedno je od takvih čak postavilo promjenu u razdražljivosti za primarni ishod i uključilo je prilično velik broj djece (n = 116) kojoj je PSA dijagnosticiran pomoću instrumenta ADOS, a za razdražljivost im je dodijeljeno barem 11 bodova u ABC upitniku (60). Podijeljena u dvije grupe, djeca su tijekom 10 tjedana ili polazila satove jahanja na kojima su učili vještine jahanja i brige za konja (THR grupa), ili su učili samo o brizi za konja bez prisutnosti životinje (engl. *barn activity*, BA). Grupe se na početku nisu razlikovale po prosječnim bodovima u ABC upitniku (THR: 16,0 ± 9,84; BA: 16,1 ± 9,80), ali je na kraju među njima nađena značajna razlika (THR: 9,5 ± 7,98; BA: 13,6 ± 10,08). Autori su 2018. godine objavili i podatke o praćenju 64 od početno uključenih 116 ispitanika (61). 36 djece koja su prolazila THR i 28 koja su prisustvovala BA-iju ponovno je pregledano 6 mjeseci nakon završetka 10-tjednog randomiziranog istraživanja. Razdražljivost 36 ispitanika koji su prolazili THR je prije početka terapije bila ocijenjena s prosječno 15,86 ± 9,52 bodova u ABC upitniku, nakon 10 tjedana terapije 9,00 ± 8,08, a nakon 6 mjeseci 9,69 ± 6,87, dok je ostalima prije početka BA prosjek broja bodova bio 14,43 ± 8.96, nakon 10 tjedana 11,96 ± 9,29 i nakon 6 mjeseci 11,50 ± 7,87. Prosječni pad broja bodova je u THR grupi bio 6,86 ± 1,42, a u BA grupi 2,46 ± 1,10. Iako su i u ovim istraživanjima djeca imala razdražljivost koja je prema ABC upitniku bila blaža od težine razdražljivosti koja se preporučuje za uključivanje djece u istraživanja za lijekove, budući da je ipak primijećeno značajno poboljšanje, a nema nuspojava koje su uvijek moguće kod korištenja lijekova (zbog čega ih ne bi bilo razumno davati ako poboljšanje uz njihovo korištenje nije klinički, a ne samo statistički značajno), terapijsko jahanje čini se kao dobar dodatak terapiji djece sa PSA-om koji može povoljno utjecati na glavne značajke poremećaja i umanjiti značaj dodatnih simptoma, a svakako bi i kod djece koja imaju slabije izražene simptome razdražljivosti bilo korisno u sprječavanju napredovanja tih simptoma.

4.2. Farmakološko liječenje

4.2.1. ANTIPSIHOTICI

Iako neka istraživanja pokazuju povoljne učinke tipičnih antipsihotika na smanjenje razdražljivosti i pojave tantruma u djece sa PSA-om (62,63), zbog učestale pojave diskinezija, pogotovo nakon prestanka uzimanja lijeka i drugih ekstrapiramidnih nuspojava, njihova je upotreba ograničena. Zasad su samo dva lijeka odobrena za liječenje razdražljivosti u djece sa PSA-om i oni pripadaju atipičnim antipsihoticima. Smatra se kako atipični antipsihotici brže disociraju s dopaminskih receptora i zbog toga ne uzrokuju ekstrapiramidne simptome (EPS) toliko često kao tipični antipsihotici (64).

4.2.1.1. RISPERIDON

Risperidon je prvi lijek koji je Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) 2006. godine odobrila za liječenje razdražljivosti koja se manifestira agresijom prema drugima ili namjernim samoozljeđivanjem, provalama bijesa i brzim promjenama raspoloženja u djece sa PSA-om starije od 5 godina. Za istu indikaciju Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) ga još nije odobrila, iako postoje podaci o propisivanju risperidona djeci sa PSA-om u nekim europskim državama (65). Risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon učinak ostvaruju antagonističkim djelovanjem na dopaminske D_2 i serotoninske 5-HT_2 receptore, iako se mogu vezati i na druge podtipove dopaminskih, serotoninskih, adrenergičkih te histaminskih receptora (66). Početna doza za djecu čija je tjelesna masa manja od 20 kg je 0,25 mg, a ako ju treba povećavati, povećava se za 0,5 mg svaka 2 tjedna do postizanja kliničkog poboljšanja ili maksimalne dnevne doze koja iznosi 1 mg. Djecu s tjelesnom masom iznad 20 kg treba početi liječiti dozom od 0,5 mg i po potrebi povećavati za 1 mg svaka 2 tjedna do postizanja kliničkog odgovora ili do dostizanja maksimalne dnevne doze od 2,5 mg, odnosno 3 mg za djecu s tjelesnom masom iznad 45 kg (67). Dva su istraživanja na kojima se temeljila odluka FDA o odobrenju risperidona. Istraživanje provedeno u SAD-u od lipnja 1999. do travnja 2001. bilo je dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano istraživanje koje je provela Jedinica za istraživanje u pedijatrijskoj psihofarmakologiji (Research Units On Pediatric Psychopharmacology, RUPP) (68). U njemu je sudjelovalo 101 dijete s postavljenom dijagnozom autističnog poremećaja prema DSM-IV priručniku, a imalo je izljeve bijesa, bilo je agresivno prema samome sebi ili prema drugima ili je pak pokazivalo neku kombinaciju tih ponašanja. Razdražljivost je bila procijenjena pomoću ljestvice za razdražljivost u ABC upitniku na početku i na kraju istraživanja – nakon osam tjedana liječenja, djeca koja su dobivala risperidon imala su u prosjeku 56,9 % manji broj bodova na ljestvici za razdražljivost u odnosu na broj bodova na početku liječenja, dok je taj pad u grupi djece koja su primala placebo bio 14,1 %. Osim toga, procijenjeno je poboljšanje hiperaktivnosti i stereotipnih ponašanja u djece koja su uzimala risperidon. Djeca su bila praćena i sljedećih 6 mjeseci i u 68 % djece koja su imala pozitivan odgovor na risperidon tijekom prvih 8 tjedana istraživanja, pozitivni učinci zadržali su se i tijekom praćenja. Budući da antipsihotici dovode do povećanja tjelesne mase (jedan od predloženih mehanizama za taj učinak je blokada histaminskih receptora koja vodi do otpuštanja AMP kinaze u hipotalamusu što povećava apetit (69)), svaki tjedan bilježena je tjelesna masa ispitanika i pokazalo se kako je prosječni porast tjelesne mase na kraju istraživanja u odnosu na početak u skupini djece koja su primala risperidon iznosio 2,7 ± 2,9 kg, dok je u skupini djece koja su primala placebo prosječni porast bio 0,8 ± 2,2 kg. Većina zabilježenih nuspojava bila je blaga, nijedna nije bila teška, a najčešće nuspojave u 49 djece koja su primala risperidon bile su povećani apetit (73 %), umor (59 %), kongestija nosa (51 %) i pospanost (49 %). Iako su roditelji prijavili tremor (n = 7), diskineziju (n = 6), mišićnu rigidnost (n = 5) i akatiziju (n = 3), prilikom tjedne neurološke procjene ove nuspojave nisu

bile zabilježene. U drugom istraživanju koje je također bilo dvostruko slijepo, randomizirano, kontrolirano placebom, a istraživalo je utjecaj risperidona na disruptivne bihevioralne simptome u djece s autizmom i drugim pervazivnim razvojnim poremećajima (u skladu s DSM-IV klasifikacijom), korišteni su i ABC i NCBRF upitnik, ali je primarni promatrani ishod bila promjena u razdražljivosti izmjerena pomoću ljestvice za razdražljivost u ABC upitniku (70). S obzirom na to da neki antipsihotici mogu dovesti do produljenja QT intervala (uglavnom remeteći struju K^+ (71)), djeci je redovito sniman EKG. Samo su u jednog djeteta, i to iz grupe koja je uzimala placebo, zabilježene nespecifične i klinički beznačajne promjene provodljivosti. U ovo istraživanje, koje je trajalo 8 tjedana, bilo je uključeno 79 djece s dijagnozom PDD-a (prema DSM-IV kriterijima). U odnosu na razdražljivost procijenjenu na početku istraživanja, na kraju 8. tjedna istraživanja razdražljivost se u prosjeku smanjila za 64 % u djece koja su primala risperidon, dok se u djece koja su primala placebo smanjila u prosjeku za 30,7 %. Analiza podataka djece koja su imala potvrđenu dijagnozu autističnog poremećaja pokazala je kako se razdražljivost u onih koji su primali risperidon poboljšala za prosječno 65,5 %, odnosno 34,7 % u onih koji su primali placebo. Analizom je utvrđeno poboljšanje i u ostalim kategorijama ponašanja procijenjenima ABC upitnikom, a najveća promjena utvrđena je u kategoriji hiperaktivnosti/nesuradljivosti. Prema roditeljskoj inačici NCBRF upitnika statistički značajne razlike u odnosu na početak istraživanja između grupe koja je primala lijek i one koja je primala placebo utvrđene su u pretjeranoj osjetljivosti, hiperaktivnosti, nesigurnosti/anksioznosti i problemima ophođenja. Od neželjenih učinaka lijeka u 72,5 % (n = 29/40) djece koja su ga primala zabilježena je somnolencija koja se u 86 % slučajeva ili spontano razriješila ili je nestala nakon smanjenja doze ili promjene sheme doziranja u dva puta na dan, odnosno jednu večernju umjesto jedne jutarnje doze. Kao ni u istraživanju koje je proveo RUPP, nisu utvrđene značajne razlike u pojavi EPS-a pomoću Ljestvice za ocjenjivanje EPS-a (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*, ESRS) između grupe koja je primala lijek i grupe koja je primala placebo – 11 djece u grupi koja su dobivala risperidon i 6 u grupi koja je dobivala placebo imalo je EPS, ali su oni bili blagi i uglavnom su prošli bez potrebne intervencije (ukupno je 3 djece, od čega 2 koji su primali risperidon, primilo antikolinergički lijek zbog EPS). Najčešće je bila riječ o tremoru, ekstrapiramidnom poremećaju i hipokineziji. Utvrđene razlike u podacima o porastu težine između grupa bile su slične kao u istraživanju provedenom u SAD-u. Ono što je bitno napomenuti i po čemu se ovo istraživanje razlikuje od istraživanja provedenog u SAD-u, su zabilježeni porast pulsa u 5 ispitanika koji su primali risperidon te porast prosječnog sistoličkog tlaka u grupi djece koja su primala risperidon za 4 mmHg u odnosu na 0,7 mmHg u grupi koja je primala placebo. Ovaj porast tlaka bio je statistički značajan, ali ne i klinički. Jednom djetetu koje je liječeno risperidonom zabilježen je klinički značajan poremećaj provođenja u V1 odvodu. Niti jedno od ovih istraživanja nije izvijestilo o produljenju QT intervala u djece koja su primala risperidon, iako je poznato da antipsihotici i prve i druge generacije mogu produljiti QT interval svojim utjecajem na repolarizaciju miokarda, a produljenje QT intervala povezano je s pojavom potencijalno smrtonosnih aritmija (72,73). Za provjeru dugoročne sigurnosti primjene

risperidona, provedeno je istraživanje u trajanju od 26 tjedana tijekom kojih su djeca u dobi od 5 do 17 godina primala maksimalno 1,25 mg/dan ako im je tjelesna masa bila između 20 i 45 kg, odnosno maksimalno 1,75 mg/dan ako je tjelesna masa bila 45 i više kg (74). 56 od 79 uključene djece završilo je svih 26 tjedana liječenja (71 %), a razlozi odustajanja od liječenja bili su nedovoljan odgovor na lijek u 7 pacijenata, neželjeni učinci lijeka u 5 pacijenta i gubitak iz praćenja (engl. *loss to follow up*) 4 pacijenta. Neželjeni učinci zbog kojih su ispitanici odustajali od liječenja bili su povraćanje, slabost i povećanje tjelesne mase, neutropenija, te u jednog pacijenta blefarospazam, konfuzija, plač, smanjeni apetit, razdražljivost, samoozljeđivanje i somnolencija. Ukupno su od neželjenih učinaka u najvećeg broja pacijenata zabilježeni povećani apetit (n = 9), povećanje tjelesne mase (n = 7) i povraćanje (n = 7). Budući da je ovo istraživanje zapravo bilo nastavak na dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano istraživanje u kojemu su pacijenti tijekom 6 tjedana bili podijeljeni u 3 grupe (placebo, niske doze risperidona – od 0,125 do 0,175 mg/dan, visoke doze risperidona – od 1,25 do 1,75 mg/dan) i u ovom su istraživanju djeca ostala podijeljena u tri grupe s obzirom na to kojoj su grupi pripadali u dvostruko slijepom istraživanju. Tako je bilježenje nuspojava po grupama ispitanika pokazalo kako su povećani apetit i povećanje tjelesne mase češće zabilježeni u onih ispitanika koji su prije primali veće doze risperidona, što je slučaj i sa somnolencijom koja je prijavljena kao nuspojava u 4 pacijenta koji su primali veće doze risperidona. Ukupno je u 6 pacijenata (po 2 u svakoj grupi) primijećena pojava EPS-a koji su uključivali slinjenje (n = 2), diskineziju (n = 1), tikove (n = 1), blefarospazam (n = 1) i psihomotornu hiperaktivnost (n = 1). Prosječno povećanje tjelesne mase iznosilo je 4,3 ± 3,25 kg (grupa koja je prije primala placebo), odnosno 5,5 ± 2,86 kg (grupa koja je prije primala visoke doze risperidona), dok je prosječna promjena ITM z vrijednosti iznosila 0,27 ± 0,424, odnosno 0,69 ± 1,643, pri čemu je dobro napomenuti kako su vrijednosti težine i ITM z vrijednosti djece u grupi koja su primala visoke doze risperidona dostigle plato za 3 – 6 mjeseci od početka dvostruko slijepog istraživanja (z vrijednost – standardna devijacija, odstupanje od srednje vrijednosti za referentnu populaciju). Hiperprolaktinemija je zabilježena u sve tri grupe – uočeno je kako se razina prolaktina neko vrijeme povećavala, da bi zatim počela padati, ali se nikada nije vratila na početnu vrijednost. U jedne pacijentice zabilježen je poremećaj menstrualnog ciklusa što bi se moglo pripisati hiperprolaktinemiji. Nakon ovoga, objavljeno je još jedno istraživanje u kojemu su se promatrale posljedice dugotrajnog uzimanja risperidona (75). U ovome istraživanju sudjelovalo je 84 djece koja su prethodno završila dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano istraživanje koje je trajalo 8 tjedana, a nakon njega su ponovno pregledana nakon prosječno 21,4 mjeseca pri čemu je 57 djece primalo risperidon u posljednja 4 tjedna prije pregleda (njih 50 primalo je risperidon > 80 % vremena od završetka randomiziranog istraživanja), a 27 nije. Prosječna doza risperidona iznosila je 2,47 ± 1,29 mg/dan, a najčešće zabilježene nuspojave uključivale su povećani apetit, umor i otežano buđenje, anksioznost, pojačano slinjenje i enureza. EKG je snimljen u 66 ispitanika pri čemu je u 2 ispitanika nađeno granično produljen QTc (s time da jedan ispitanik nije primao risperidon u zadnja 4 tjedna prije pregleda za dobivanje podataka o praćenju), a u 3 ispitanika nađen je produljen

QT interval ili TU fuzija. Z vrijednost tjelesne mase za djecu koja su primala risperidon u zadnja 4 tjedna se od početka istraživanja do pregleda promijenila od 0,64 ± 1,25 na 1,18 ± 1,06, dok se ITM z vrijednost promijenila od 0,56 ± 1,33 na 1,06 ± 1,13. Autori ne izvješćuju o pojavi drugih EPS-a, osim spomenutog pojačanog slinjenja. U jednom opažajnom (opservacijskom) istraživanju nisu našli klinički značajne promjene QT intervala u djece liječene risperidonom (76). Naime, u 60 djece (od kojih je 22 imalo PDD, dok su ostali imali dijagnoze poput ODD-a ili ADHD-a) snimljen je EKG prije početka liječenja i 2 mjeseca nakon stabilizacije doze potrebne za dovoljan učinak. Niti jedno od 31 djeteta koje je imalo risperidon u terapiji (prosječna doza od 1,5 ± 1 mg/dan, raspon od 0,5 do 4 mg/dan) nije imalo QTc interval (QT interval korigiran prema frekvenciji srca) > 450 ms niti QTd (disperziju QT intervala, odnosno razliku između najduljeg i najkraćeg QT intervala snimljenih u 12 odvoda EKG-a) > 100 ms, međutim pokazalo se kako je povećanje prosječnog QTc intervala od bazalno izmjerenih vrijednosti (407,4 ± 11,9 ms) do onih izmjerenih tijekom liječenja (411,2 ± 13,0 ms) te povećanje QTd vrijednosti (od 40,4 ± 4,4 ms do 44,7 ± 5,5 ms) bilo statistički značajno.

4.2.1.2. ARIPIPRAZOL

Američka FDA je 2009. godine odobrila aripiprazol za liječenje razdražljivosti u djece s poremećajem iz spektra autizma (77). Aripiprazol pripada skupini atipičnih antipsihotika i parcijalni je agonist dopaminskih D_2 i serotoninskih 5-HT_{1A} receptora te antagonist 5-HT_{2A} receptora, a ima afinitet i za druge podvrste dopaminskih i serotoninskih receptora, alfa-1 adrenergičke te histaminske H1 receptore, ali je on manji. Glavni metabolit ovog lijeka, dehidroaripiprazol, također se veže na D2 receptore. Poluvrijeme eliminacije aripiprazola, koja se odvija preko CYP2D6 i CYP3A4 jetrenih enzima, je 75 sati, što vrijedi za odrasle i djecu od 10 do 17 godina. Budući da se izlučuje nakon metabolizma u jetri, potrebno je biti oprezan pri prepisivanju lijeka pacijentima kojima je metaboliziranje tvari preko CYP2D6 enzima usporeno te im smanjiti dozu. Uobičajena početna dnevna doza je 2 mg/kg, preporučena doza iznosi 10 mg/kg, a najviša dopuštena doza je 15 mg/kg u danu (78). Za razliku od FDA, EMA nije odobrila korištenje aripiprazola za ovu indikaciju (79). Odluka FDA da odobri korištenje ovoga lijeka za liječenje razdražljivosti u djece sa PSA-om temeljila se na rezultatima dvaju istraživanja koja su objavljena 2009. godine, a pokazuju statistički značajno smanjenje razdražljivosti uz upotrebu aripiprazola. U prvom dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom istraživanju sudjelovalo je 98 djece u dobi od 6 do 17 godina s autističnim poremećajem koji je dijagnosticiran prema DSM-IV-TR kriterijima i kojima je razdražljivost bila procijenjena pomoću ABC upitnika, a manifestirala se izljevima bijesa (tantrumima), agresijom, samoozljeđivanjem ili kombinacijom nekih od tih ponašanja (80). Uključena su samo djeca kojima je razdražljivost bila ocijenjena s najmanje 18 bodova. Djeca s Aspergerovim poremećajem, Rettovim sindromom ili nespecificiranim pervazivnim razvojnim poremećajem te dezintegrativnim

poremećajem u djetinjstvu nisu bila uključena u istraživanje. Tijekom 8 tjedana djeca su dobivala 5,10 ili 15 mg aripiprazola na dan ili placebo. Prosječna ocjena razdražljivosti za grupu koja je primala placebo na početku istraživanja bila je 30,2 ± 6,5 i prosječno smanjenje broja bodova nakon 8 tjedana bilo je –5,0, dok je za grupu koja je primala aripiprazol prosječan broj bodova na početku iznosio 29,6 ± 6,4, a prosječno smanjenje broja bodova iznosilo je –12,9. Osim pozitivnog učinka na razdražljivost procijenjenu ABC upitnikom, aripiprazol je imao učinak i na smanjenje hiperaktivnosti, stereotipija i neprimjerenog govora te na poboljšanje kvalitete života procijenjene pomoću PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*) i CGSQ (*Caregiver Strain Questionnaire*) upitnika. Nije bilo teških neželjenih učinaka niti smrti, EPS je imalo 8 % djece u skupini koja je primala placebo i 14,9 % djece koja su primala aripiprazol, a nuspojave koje su se pojavile (većina je imala barem jednu) bile su blage do umjereno teške. Najčešće nuspojave bile su umor (n = 8) i somnolencija (n = 10). Sedam pacijenata manifestiralo je ekstrapiramidne simptome, od čega je kod četiri pacijenta zabilježen tremor, kod jednog hipokinezija, a zabilježeni su i pojava rigidnosti mišića, psihomotorne hiperaktivnosti te ekstrapiramidnog poremećaja. Ono što je još bitno spomenuti je zabilježeni porast tjelesne mase – u otprilike 30 % djece koja su primala aripiprazol tjelesna masa na kraju istraživanja bila je klinički značajno povećana (≥ 7 %) u odnosu na tjelesnu masu koju su imali na početku, dok je samo 6 % djece koja su primala placebo imalo klinički značajno povećanje tjelesne mase. To izraženo u konkretnim brojkama znači da je prosječno povećanje tjelesne mase nakon 8 tjedana u djece koja su primala aripiprazol bilo 2 kg, a u djece koja su primala placebo 0,8 kg. Također, zabilježeno je značajno sniženje razine prolaktina u serumu djece koja su primala aripiprazol, a između grupa nisu nađene statistički važne razlike u medijanu promjene razine triglicerida, ukupnog kolesterola, LDL-a (engl. *low density lipoprotein*), HDL-a (engl. *high density lipoprotein*) ni GUK-a (glukoze u krvi) mjerenih na početku i na kraju istraživanja. Budući da atipični antipsihotici mogu uzrokovati produljenje QT intervala, pacijentima je prilikom svakog posjeta snimljen EKG i u rezultatima je navedeno kako niti jedan pacijent nije imao QT vrijednost korigiranu prema Fridericia formuli > 450 ms, a prosječna promjena te vrijednosti od početka do kraja istraživanja iznosila je 0,6 ms. U 3 pacijenta korigirani QT interval po Bazett formuli iznosio je > 450 ms, ali su ta tri pacijenta imala srčanu frekvenciju > 100/min, što je važno jer Bazett formula precjenjuje dužinu QT intervala tahikardnog srca. Drugo istraživanje provodilo se usporedno, od lipnja 2006. do lipnja 2008., a vodila ga je skupina znanstvenika po sastavu slična onoj koja je vodila prvo spomenuto istraživanje (81). U ovo istraživanje bilo je uključeno više pacijenata (n = 218), a rezultati su bili vrlo slični rezultatima dobivenima u prvom istraživanju. 2011. godine su objavljeni rezultati retrospektivnog istraživanja u kojemu su analizirani podaci o 21 djetetu s intelektualnim poteškoćama, od kojih je 12 imalo ili autistični poremećaj (n = 2) ili Aspergerov poremećaj (n = 3) ili nespecificirani PDD (n = 7), a primalo je aripiprazol tijekom razdoblja koje je u prosjeku trajalo 60,6 tjedana (raspon od 7 do 132 tjedna) (82). Cilj je bio ispitati podnošenje aripiprazola tijekom dužeg korištenja tog lijeka, s posebnim osvrtom na promjenu tjelesne mase, odnosno promjenu indeksa tjelesne mase. Prosječni ITM

izračunat na početku uvođenja aripiprazola u terapiju iznosio je 23,8 ± 5,9 kg/m^2, a prosječni ITM izračunat za pacijente pri ukidanju aripiprazola iz terapije bio je 24,2 ± 5,2 kg/m^2 – u zaključku istraživanja navodi se kako je za većinu djece aripiprazol imao neutralan učinak na tjelesnu masu, dok je u 4 djece došlo do značajnog povećanja apetita i tjelesne mase. Prosječna ITM z vrijednost promijenila se u prosjeku za + 0,06 ± 0,67 (nekim se pacijentima ITM i smanjio). U Japanu je provedeno istraživanje u kojemu je 70 od početno uključenih 86 djece s autističnim poremećajem (DSM-IV-TR) završilo 48 tjedana liječenja aripiprazolom (u prosjeku je liječenje trajalo 649,9 ± 390,7 dana, odnosno 99,3 ± 55,8 tjedana) i za razliku od istraživanja objavljenog 2011. godine (82), djeca tijekom liječenja aripiprazolom nisu smjela dobivati druge lijekove kao što su karbamazepin, klonidin, guanabenz i drugi, uz iznimku biperidena i triheksifenidila. Neželjeni učinci koji su se pojavili u ≥ 20 % djece su nazofaringitis, somnolencija, gripa i povećanje težine. EPS je imalo u 11 djece i uključivali su najčešće hipersekreciju sline i akatiziju, a po težini su bili ocijenjeni kao blagi. Zbog povećanja težine 3 pacijenta su napustila liječenje aripiprazolom. Kad bismo usporedili prosječnu promjenu ITM z vrijednosti u ovom istraživanju, koja je dobivena uspoređujući rezultate na kraju 48. tjedna s onima na početku liječenja i iznosi 0,24 ± 0,59, s promjenom u prethodno navedenom istraživanju, mogli bismo uočiti prilično veliku razliku. Autori istraživanja provedenog u Japanu ističu kako bi svakako trebalo redovito pratiti težinu i ITM vrijednost pacijenata koji se liječe aripiprazolom, što je u skladu s rezultatom dobivenim u istraživanju razlike u promjeni ITM-a uzrokovanoj aripiprazolom i risperidonom tijekom dugotrajnog liječenja (83). U već spomenutom opažajnom istraživanju (76) u kojemu je 29 djece imalo aripiprazol u terapiji (prosječna doza 7,4 ± 3,1 mg/dan, raspon 2,5 ± 15 mg/dan), nije zabilježen niti jedan slučaj QTc intervala > 450 ms niti QTd > 100 ms, ali je opaženo statistički značajno povećanje QTd vrijednosti (s 40,6 ± 6,5 ms na 46,3 ± 7,2 ms). Moglo bi se reći kako ovo istraživanje Germana i sur. ukazuje na relativno sigurnu upotrebu aripiprazola i risperidona u djetinjstvu, unatoč postojećem utjecaju na repolarizaciju ventrikula. Ovakav zaključak potvrdila je i meta-analiza koja je uključila 23 istraživanja u kojima su ispitanici kao terapiju dobivali risperidon i 14 u kojima je korišten aripiprazol (84). Analizom istraživanja s risperidonom nađeno je statistički značajno produljenje QTc intervala, dok su rezultati za istraživanja s aripiprazolom pokazali njegovo statistički značajno skraćenje. U drugom istraživanju provedenom u Španjolskoj (85), takvo skraćenje nije nađeno, za što autori kao moguće objašnjenje nude dvije pretpostavke – pretpostavku o obrnuto proporcionalnom učinku doze na skraćenje QT intervala, već izloženu u meta-analizi (u ovom istraživanju prosječna doza koju su pacijenti primali bila je više od 2 puta niža nego prosječna doza pacijenata u istraživanjima upotrijebljenima u meta-analizi pa je stoga moguće da pri takvoj dozi još nije došlo do skraćenja QTc intervala) i pretpostavku o produljenju QT intervala tek u kasnijem tijeku liječenja (u ovom istraživanju su pacijente pratili u prosjeku 20 ± 15,1 mjeseci, dok je u meta-analizi prosjek bio 15,0 ± 3,9 mjeseci). Iako neke razlike u zaključcima istraživanja postoje, svakako se slažu u tome da bi ove lijekove djeci s genetičkom predispozicijom za aritmije trebalo propisivati s

posebnim oprezom, ali preporučljivo je i ostalima, bez poznatih predispozicija, redovito snimati EKG i pratiti QTc i QTd vrijednosti tijekom terapije.

4.2.1.3. ZIPRASIDON

Iako neodobreno (engl. *off-label*), i ziprasidon se ponekad prepisuje djeci sa PSA-om, uglavnom samo ako ne reagiraju na prvu liniju liječenja (risperidon ili aripiprazol). U retrospektivnom istraživanju provedenom u SAD-u i objavljenom 2015. godine, analizirani su podaci o djeci kojoj je u terapiju bio uključen ziprasidon, a imala su dijagnozu autističnog poremećaja, Aspergerovog poremećaja ili nespecificiranog pervazivnog poremećaja (86). Analizirani su podaci ukupno 42 djece, od kojih je 24 pripadalo grupi djece s refraktornom razdražljivošću, što znači da su prije uvođenja ziprasidona već dobivali risperidon i aripiprazol kao terapiju (87). Prosječna doza ziprasidona pri posljednjem zabilježenom posjetu liječniku iznosila je 98,7 ± 52,0 mg/dan (1,74 ± 1,14 mg/kg/dan). U istraživanju nije navedeno kojom metodom je procijenjena razdražljivost prije početka korištenja ziprasidona i na kraju istraživanja nego samo način procjene promjene razine razdražljivosti. Promjena je procijenjena pomoću CGI-I ljestvice. U 40,5 % ispitanika uočeno je veliko ili jako veliko poboljšanje u toku liječenja ziprasidonom. U ovom istraživanju zanimljiv je podatak o povećanju tjelesne mase – naime, iako je povećanje ITM-a bilo značajno, promjena u ITM z vrijednosti iznosila je 0,07 ± 0,69 po godini liječenja dok je u istraživanju o utjecaju aripiprazola i risperidona utvrđeno značajno povećanje i ITM vrijednosti (risperidon: 2,36 ± 3,80 kg/m^2 po godini liječenja, aripiprazol: 2,05 ± 5,02 kg/m^2 po godini liječenja) i ITM z vrijednosti (risperidon: 0,53 ± 1,21 po godini liječenja, aripiprazol: 0,56 ± 2,21 po godini liječenja) (83). Rezultati ovog istraživanja govore u prilog tome da ziprasidon manje utječe na tjelesnu masu od risperidona i aripiprazola, što predstavlja podlogu za placebom kontrolirano istraživanje s većim brojem ispitanika, međutim, još jedan podatak o ziprasidonu je bitan. Iako u ovom istraživanju nije nađeno produljenje QTc intervala (prosjek je bio 414 ± 19,88 msec), treba znati kako je EKG zapis tijekom liječenja snimljen za samo 9 pacijenata, nedostaju podaci o bazalnim vrijednostima intervala te je samo jednome pacijentu EKG ponovljen tijekom liječenja, što definitivno ne dopušta donošenje konačnog zaključka o utjecaju ziprasidona na trajanje QT intervala. U jednom istraživanju je u 7 od 29 djece zabilježeno ili produljenje QTc intervala na > 450 ms (najdulji QTc intervali zabilježeni su u prosjeku 47,6 ± 45,2 dana nakon početka liječenja, a liječenje je prosječno trajalo 99,3 ± 108,7 dana), produljenje u odnosu na bazalne vrijednosti za ≥ 60 ms ili QTd > 100 ms, ali nisu zabilježene sinkope niti simptomatske aritmije (88). Iako je korištena Bazett formula za korekciju QT intervala prema frekvenciji srca, ne može se reći kako je to razlog zbog kojeg su zabilježeni slučajevi produljenog QTc intervala jer se prosječna srčana frekvencija još nije bila promijenila do vremena kada je zabilježeno najveće produljenje QTc intervala. U još jednom istraživanju koje je pratilo puno veći broj djece sa shizofrenijom liječenom

ziprasidonom (n = 193) u 5 djece primijećeno je produljenje QTc intervala ≥ 460 ms, a u 4 je razlika između najduljeg izmjerenog QTc intervala i bazalne vrijednosti bila ≥ 60 ms (89), dok su u drugom istraživanju istih autora, u kojemu je praćeno 149 djece s bipolarnim poremećajem liječenim ziprasidonom, zabilježeni jedan slučaj QTc intervala ≥ 460 ms i 2 produljenja ≥ 60 ms u odnosu na bazalne vrijednosti (90). U metaanalizi u koju je uključeno 10 istraživanja sa ziprasidonom, među ostalim i ova navedena ranije, za njega je nađeno statistički značajno produženje QTc intervala. Iako niti za jedan antipsihotik, pa tako ni za ziprasidon, nije pronađena statistički značajna razlika između broja pacijenata sa zabilježenim produljenjem QTc intervala između grupa pacijenata koji su uzimali lijek i onih koji su dobivali placebo, ipak je među pacijentima koji su primali ziprasidon zabilježen najveći broj slučajeva produljenja QTc intervala (84). Zaključno bi se moglo reći kako bi pri svakom propisivanju ziprasidona kao terapije, djeci trebalo redovito snimati i EKG zapis i analizirati QTc interval, kao što je to slučaj i s risperidonom i aripiprazolom.

4.2.1.4. OSTALI ANTIPSIHOTICI

Postoje podaci o pojedinačnim slučajevima, otvorenim istraživanjima (engl. *open label*) ili malim randomiziranim, placebom kontroliranim istraživanjima i za druge atipične antipsihotike, kao što su olanzapin, kvetiapin, klozapin, paliperidon, asenapin, iloperidon i lurasidon, međutim često su zabilježena samo manja poboljšanja ili pak teže nuspojave, dobiveni proturječni rezultati ili je premalo izvještaja o njihovoj upotrebi (91).

4.2.2. SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNOG UNOSA SEROTONINA

4.2.2.1. CITALOPRAM

U randomiziranom, placebom kontroliranom istraživanju provedenom od 2004. do 2006. godine pod pokroviteljstvom američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *National Institute of Health*, NIH), istraživan je utjecaj citaloprama na ponavljajuća ponašanja u djece sa PSA-om, a budući da je jedan od instrumenata koji su korišteni za procjenu učinka lijeka bio i ABC upitnik, dobiveni su i podaci o utjecaju tog lijeka na razdražljivost (92). U istraživanje su bila uključena djeca u dobi od 5 do 17 godina s dijagnozom autističnog poremećaja, Aspergerovog poremećaja ili nespecificiranog pervazivnog razvojnog poremećaja (u skladu s DSM-IV-TR). Iako je nađeno statistički značajno smanjenje broja bodova za kategoriju razdražljivosti, apsolutne vrijednosti učinka placeba i citaloprama pokazuju da je razlika samo 2,27 boda u korist citaloprama, što klinički gledano nije značajno. U spomenutom istraživanju zabilježeno je kako je citalopram izazvao značajno više

nuspojava nego placebo – najčešće nuspojave bile su povišena razina energije, impulzivnost, snižena koncentracija, hiperaktivnost, stereotipije, proljev, nesanica i suha koža ili svrbež. Također, u 6,8 % djece koja su uzimala citalopram zabilježena je pojava noćnih mora, dok u grupi koja je primala placebo nije zabilježen niti jedan takav slučaj. U dvoje djece zabilježeni su i epileptički napadaji, iako nije sigurno jesu li bili uzrokovani citalopramom budući da je jedno dijete već imalo zabilježene napadaje u anamnezi, a u drugog djeteta su se napadaji nastavili i nakon prestanka uzimanja citaloprama. Autori rada navode, doduše, kako postoji mogućnost da bi rezultati bili drugačiji da je prilikom uključivanja djece u istraživanje jedan od kriterija uključenja bio veći broj bodova u kategoriji razdražljivosti (u ovom istraživanju razina težine razdražljivosti nije bio kriterij uključenja jer učinak na razdražljivost nije bio promatran kao primarni ishod), međutim, objavljeno dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano istraživanje upotrebe citaloprama uz metilfenidat u mladih s teškom kroničnom razdražljivošću (s postavljenom dijagnozom SMD-a jer je istraživanje počelo prije uvođenja DMDD-a u DSM-5, ali samo jedan ispitanik nije zadovoljavao kriterije za DMDD) nije pokazalo statistički značajno poboljšanje razdražljivosti nakon 8 tjedana liječenja citalopramom (93). Pretraživanje baza PubMed, APA PsychInfo i Cochrane nije rezultiralo pronalaženjem novijih istraživanja o upotrebi toga lijeka za liječenje razdražljivosti u djece sa PSA-om.

4.2.2.2. ESCITALOPRAM

Escitalopram se u jednom otvorenom istraživanju, u kojem je za procjenu razdražljivosti korišten ABC upitnik, pokazao učinkovitim u djece s PDD-om (DSM-IV) (94). U istraživanje je bilo uključeno 28 ispitanika u dobi od 6 do 17 godina kojima je razdražljivost pomoću ABC upitnika ocijenjena s najmanje 12 bodova, a prosječni broj bodova svih ispitanika bio je 20,5 ± 5,9. 23 ispitanika završilo je 10 tjedana liječenja escitalopramom koje je započeto s 2,5 mg/dan u svih ispitanika s povećavanjem doze tjedno sve do 20 mg ako je bilo potrebno pa je konačna doza u prosjeku iznosila 11,1 ± 6,5 mg/dan. Na kraju istraživanja prosječan broj bodova za razdražljivost u ABC upitniku bio je 10,9 ± 7,2, što predstavlja statistički značajan pad u odnosu na bazalno procijenjenu razdražljivost. Tijekom liječenja, u 18 ispitanika primijećeni su neželjeni učinci lijeka povezani s povećanjem dnevne doze, a zanimljivo je kako su te doze koje djeca nisu mogla tolerirati, zbog čega su morale biti smanjene na dozu koju su ranije tolerirali, uzrokovale pogoršanje upravo razdražljivosti i hiperaktivnosti za koje je pri toleriranoj dozi primijećeno poboljšanje, dok nisu zabilježeni poremećaji spavanja za koje se pretpostavljalo da će se pojaviti. U drugom otvorenom istraživanju uočen je slabiji odgovor na lijek u djece s PDD koja su SS homozigoti za serotoninski transporter s obzirom na polimorfnu regiju vezanu za gen *5-HTT* (engl. *5-HTT-gene linked polymorphic region*, 5-HTTLPR)

(95), no još nije provedeno placebom kontrolirano istraživanje koje bi dalo jasnije odgovore o mjestu escitaloprama u liječenju razdražljivosti u djece sa PSA-om.

4.2.3. INHIBITORI PONOVNOG UNOSA SEROTONINA I NORADRENALINA

4.2.3.1. MIRTAZAPIN

Mirtazapin se također može pronaći u literaturi kao potencijalna terapija za liječenje PSA s pozitivnim učinkom i na razdražljivost (96). S ovim lijekom provedeno je otvoreno istraživanje koje je uključilo 26 djece i mladih u dobi od 3,8 do 23,5 godina (prosjek 10,1 ± 4,8 godina) s dijagnozama autističnog poremećaja (n = 20), Aspergerovog poremećaja (n = 1), Rettovog sindroma (n = 1) ili nespecificiranog PDD-a (n = 4) postavljenima na temelju DSM-IV kriterija (97). Svim ispitanicima je u početku dana doza od 7,5 mg/dan koja je postupno povećavana sve do maksimalno 45 mg/dan u podijeljenim dozama pa je prosječna dnevna doza na kraju istraživanja bila 30,3 ± 12,6 mg. 25 od 26 ispitanika primalo je lijek barem 4 tjedna (prosječno trajanje liječenja bilo je 150 ± 103 dana, raspon od 11 do 368 dana) pri čemu je u 9 ispitanika došlo do velikog ili jako velikog poboljšanja stanja te su oni smatrani ispitanicima koji su dobro reagirali na lijek, dok ostali nisu, pri čemu nije bilo značajne razlike u dozama koje su primali jedni i drugi. Kao mjera za razdražljivost i u ovom su slučaju korišteni bodovi u ABC upitniku za koje je zabilježen pad od početne prosječne vrijednosti 19,12 ± 9,14 na 15,85 ± 9,14, što nije bilo statistički značajno. Povećanje apetita i razdražljivost, zbog kojih je čak dvoje ispitanika moralo odustati od daljnjeg uzimanja lijeka, te sedacija i pojačano žeđanje bili su najčešće prijavljeni kao nuspojave liječenja. Zbog svega navedenoga – relativno malog učinka na razdražljivost, pojave razdražljivosti i kao nuspojave liječenja te nekih slabosti istraživanja kao što su retrospektivno određivanje razdražljivosti na početku liječenja, usporedno uzimanje drugih lijekova, postavljanje dijagnoze korištenjem nestrukturiranih intervjua, ne može se reći kako ovo istraživanje pruža opravdanje za primjenu mirtazapina u liječenju razdražljivosti. Ipak, budući da je većina ispitanika prije mirtazapina u anamnezi imala pokušaje liječenja s čak 5 lijekova u prosjeku, moguće je da bi mirtazapin mogao biti koristan djeci koja ne reagiraju dobro na druge lijekove koji su inače bolja opcija od mirtazapina, što bi se trebalo potvrditi većim, placebom kontroliranim istraživanjem koje za sada nije provedeno.

5. ***Zaključak***

Zasad još niti jedan lijek u Europi nije odobren za liječenje razdražljivosti u djece s poremećajem iz spektra autizma, dok su risperidon i aripiprazol za ovu indikaciju odobreni u SAD-u. Budući da nema odobrenih lijekova, oni se za razdražljivost često propisuju neodobreno (engl. *off-label*). Iako se najčešće radi o risperidonu i aripiprazolu, i nekim drugim lijekovima pokušava se riješiti problem razdražljivosti i s njom povezanih poremećaja ponašanja. Ti lijekovi pripadaju skupini selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina i skupini inhibitora ponovnog unosa serotonina i noradrenalina. Budući da je ipak najčešće riječ o psihotropnim lijekovima koji imaju svoje nuspojave, vrijedno je znati kako i neke nefarmakološke mjere mogu pomoći u ublažavanju simptoma razdražljivosti. Čini se kako bi te nefarmakološke mjere osim kao dodatak lijekovima za liječenje težih simptoma razdražljivosti mogle biti korisne i djeci koja jesu razdražljiva, ali njihovi simptomi nisu toliko izraženi da bi opravdali upotrebu lijekova, a ipak bismo smanjivanjem i tih blažih simptoma mogli pokušati spriječiti njihovo pogoršanje te lošiji zdravstveni i edukacijski ishod. Problematična je, međutim, dostupnost tih nefarmakoloških mjera roditeljima, pogotovo onima koji žive u manjim sredinama ili nemaju dovoljno sredstava kojima bi svom djetetu priuštili npr. terapijsko jahanje ili pametne naočale. Također, za većinu spomenutih lijekova i metoda potrebna su dodatna istraživanja koja bi osigurala dokaze o učinkovitosti i sigurnosti njihove primjene u ovom ranom i osjetljivom razdoblju života.

6. ***Zahvale***

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Ivanu Begovcu na vremenu koje je izdvojio za mene, savjetima koje mi je dao i na tome što mi je pružio mogućnost da napišem diplomski rad na ovu temu. Hvala i prof.dr.sc. Draženu Begiću na detaljnom čitanju rada i predloženim izmjenama. Zahvaljujem svojim roditeljima i sestrama koji su me podržavali i čitali ovaj tekst više puta kako bi primijetili sve pogreške koje su meni promaknule. Zahvaljujem svojim prijateljima na pomoći i poticajima da završim ovo što sam započela. Posebno hvala dragom Bogu što mi je dao strpljivost i ustrajnost tijekom pisanja i mog slatkog brata bez kojeg ovog rada ne bi bilo.

7. Literatura

1. Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. Hist Hum Sci 2013;26(3):3-31.

2. Psihološki razvoj - psihodinamski koncept. U: Gregurek R., ur. Psihološka medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 39-68.

3. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 1943;2:217-50.

4. American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.; 2013.

5. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. Autorski rukopis, članak objavljen u Lancet [Internet]. 2010 May 4 [pristupljeno 30.06.2020.]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863325/pdf/nihms196323.pdf.

6. Bailey A, Le Couteur A, Gottsman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, i sur. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med 1995;25(1):63-77.

7. Bölte S, Girdler S, Marschik PB.The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. Cell Mol Life Sci 2019;76(7):1275-97.

8. O'Roak BJ, State MW. Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. Autism Res 2008;1(1):4-17.

9. The Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. Nat Genet 2007;39(3):319-29.

10. Vaags AK, Lionel AC, Sato D, Goodenberger M, Stein QP, Curran S, i sur. Rare deletions at the neurexin 3 locus in autism spectrum disorder. Am J Hum Gen 2012;90(1):133-41.

11. Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, i sur. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. Nat Genet 2003;34(1):27-9.

12. Sato D, Lionel AC, Leblond CS, Prasad A, Pinto D, Walker S, i sur. SHANK1 deletions in males with autism spectrum disorder. Am J Hum Gen 2012;90(5):879-87.

13. Leblond CS, Heinrich J, Delorme R, Proepper C, Betancur C, Huguet G, i sur. Genetic and functional analyses of SHANK2 mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders [Internet]. 2012 Feb [pristupljeno 30.06.2020.]. Dostupno na: https//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3276563/pdf/pgen1002521.pdf.

14. Berkel S, Marshall CR, Weiss B, Howe J, Roeth R, Moog U, i sur. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. Nat Genet 2010;42(6):489-91.

15. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, i sur. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. Nat Genet 2007;39(1):25-7.

16. Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, i sur. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. Am J Hum Gen 2007;81(6):1289-97.

17. Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, i sur. Common genetic variants on 5p14 .1 associate with autism spectrum disorders. Nature 2009;459(7246):528-33.

18. Begovac I, Majić G, Vidović V, Barišić N. Autizam ranog djetinjstva. U: Barišić N, ur. Pedijatrijska neurologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 734-739.

19. Ministarstvo zdravlja RH, Ministarstvo socijalne politike i mladih RH, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta RH, Ured UNICEF-a za Hrvatsku. Nacionalni okvir za probir i dijagnostiku djece s poremećajem iz soektra autizma u djece dobi 0 - 7 godina u Republici Hrvatskoj [Internet]. 2018 Aug [pristupljeno 29. 3.2020.]. Dostupno na: https://www.unicef.org/croatia/sites/unicef.org.croatia/files/2020-01/Nacionalni_okvir_za_PSA.pdf.

20. Razdražiti. (bez dat.) Hrvatski jezični portal [Internet]. [pristupljeno: 25.4.2020.]. Dostupno na: http://hjp.znanje.hr/index.php?show=search.

21. Snaith RP, Taylor CM. Irritability: Definition, Assessment and Associated Factors. Br J Psychiatry 1985;147:127-36.

22. Stringaris A, Taylor E. Disruptive Mood: Irritability in Children and Adolescents. [Internet]. New York: Oxford University Press; 2015 - [pristupljeno 26.04.2020.]. Dostupno na: https://books.google.hr/books/about/Disruptive_Mood.html?id=ogy5BgAAQBAJ&redir_esc=y.

23. Vidal-Ribas P, Brotman MA, Valdivieso I, Leibenluft E, Stringaris A. The Status of Irritability in Psychiatry: A Conceptual and Quantitative Review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2016;55(7):556-70.

24. Goldsmith HH. Parsing the emotional domain from a developmental perspective. U: Davidson RJ, Ekman P, ur. The Nature of Emotion. New York: Oxford University Press; 1994. Str. 68-73.

25. Nowlis V, Nowlis HH. The description and analysis of mood. Ann N Y Acad Sci 1956;65(4):345-55.

26. Nestadt PS, Seymour KE, Potash JB, McHugh PR. Psychiatric Nosology. U: Eaton WW, Fallin MD, ur. Public Mental Health. [Internet]. 2. izd. New York: Oxford University Press; 2019. Str.33-49. [pristupljeno 25.4.2020.]. Dostupno na: https://books.google.hr/books?id=6TCPDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=hr#v=onepage&q&f=false.

27. National Institute of Mental Health. Construct: Frustrative Nonreward [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Mental Health - [pristupljeno 25.4.2020.]. Dostupno na: https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/frustrative-nonreward.shtml.

28. Burke JD, Romano-Verthelyi AM. Oppositional defiant disorder. U: Martel MM, ur. Developmental pathways to disruptive, impulse-control, and conduct disorders. [Internet]. London: Academic Press; 2018 - [pristupljeno: 26.4.2020.] - str. 21-52. Dostupno na: https://books.google.hr/books?id=xaRBDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=hr#v=onepage&q&f=false.

29. National Institute of Mental Health. Childhood chronic irritability and the pathophysiology of mental illness [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Mental Health; 2014 - [pristupljeno 28.4.2020.]. Dostupno na: https://www.nimh.nih.gov/news/events/2014/childhood-chronic-irritability/childhood-chronic-irritability-and-the-pathophysiology-of-mental-illness.shtml.

30. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. Am J Psychiatry 2003;160(3):430-7.

31. Tantrums. U: The Gale encyclopedia of children's health: infancy through adolescence. Farmington Hills (MI): Thomson Gale; 2005. Str. 1803.

32. Jukić V, Savić A. Psihološko-psihijatrijski aspekt nasilja. Soc psihijat 2014;42:102-8.

33. Copeland WE, Shanahan L, Egger H, Angold A, Costello EJ. Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. Am J Psychiatry 2014;171(6):668-74.

34. Stringaris A, Cohen P, Pine DS, Leibenluft E. Adult outcomes of youth irritability: A 20-year prospective community-based study. Am J Psychiatry 2009;166(9):1048-54.

35. Valicenti-McDermott M, Lawson K, Hottinger K, Seijo R, Schechtman M, Shulman L, i sur. Parental Stress in Families of Children With Autism and Other Developmental Disabilities. J Child Neurol 2015 Nov;30(13):1728-35.

36. Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. J Autism Dev Disord 2006;36(8):1101-14.

37. McGuire K, Fung LK, Hagopian L, Vasa RA, Mahajan R, Bernal P, i sur. Irritability and problem behavior in autism spectrum disorder: a practice pathway for pediatric primary care. Pediatrics 2016;137(Suppl 2):S136-148.

38. Evans SC, Bonadio FT, Bearman SK, Ugueto AM, Chorpita BF, Weisz JR. Assessing the irritable and defiant dimensions of youth oppositional behavior using CBCL and YSR items. J Clin Child Adolesc Psychol 2019 Jun 5. doi: 101080/1537441620191622119 [Epub ahead print].

39. Kaat AJ, Lecavalier L, Aman MG. Validity of the Aberrant Behavior Checklist in children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2014;44(5):1103-16.

40. Bangerter A, Ness S, Aman MG, Esbensen AJ, Goodwin MS, Dawson G, i sur. Autism Behavior Inventory: a novel tool for assessing core and associated symptoms of autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2017;27(9):814-22.

41. CGI, Clinical global impression. U: Guy W, ur. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology, revised, 1976 [Internet]. National institute of mental health, Rockville (MD);1976. - [pristupljeno 5.5.2020.] - str. 217-222.

42. Roy AK, Brotman MA, Leibenluft E. Introduction. U: Roy AK, Brotman MA, Leibenluft E, ur. Irritability in pediatric psychopathology. New York (NY): Oxford University Press; 2019- [pristupljeno: 29.4.2020.]. Dostupno na: https://books.google.hr/books?id=hCSQDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=hr#v=onepage&q&f=false.

43. Stringaris A, Goodman R, Ferdinando S, Razdan V, Muhrer E, Leibenluft E, i sur. The Affective Reactivity Index: a concise irritability scale for clinical and research settings. J Child Psychol Psychiatry 2012;53(11):1109-17.

44. Mikita N, Hollocks MJ, Papadopoulos AS, Aslani A, Harrison S, Leibenluft E, i sur. Irritability in boys with autism spectrum disorders: an investigation of physiological reactivity. J Child Psychol Psychiatry 2015;56(10):1118-26.

45. Haller SP, Kircanski K, Stringaris A, Clayton M, Bui H, Agorsor C, i sur. The Clinician Affective Reactivity Index: validity and reliability of a clinician-rated assessment of irritability. Behav Ther 2020;51(2):283-93.

46. Wakschlag LS, Briggs-Gowan MJ, Choi SW, Nichols SR, Kestler J, Burns J, i sur. Advancing a multidimensional, developmental spectrum approach to preschool disruptive behavior. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014;53(1):82-96.

47. Wakschlag LS, Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Hill C, Danis B, Keenan K, i sur. A developmental framework for distinguishing disruptive behavior from normative misbehavior in preschool children. J Child Psychol Psychiatry 2007;48(10):976-87.

48. Wakschlag LS, Krogh-Jespersen S, Estabrook R, Hlutkowsky CO, Anderson EL, Burns J, i sur. The early childhood irritability-related impairment interview (E-CRI): a novel method for assessing young children's developmentally impairing irritability. Behav Ther 2020;51(2):294-309.

49. Moriuchi JM, Klin A, Jones W. Mechanisms of diminished attention to eyes in autism. Am J Psychiatry 2017;174(1):26-35.

50. Tottenham N, Hertzig ME, Gillespie-Lynch K, Gilhooly T, Millner AJ, Casey BJ. Elevated amygdala response to faces and gaze aversion in autism spectrum disorder 2014;9:106-17.

51. Liu R, Salisbury JP, Vahabzadeh A, Sahin NT. Feasibility of an autism-focused augmented reality smartglasses system for social communication and behavioral coaching. Front Pediatr 2017;5:1-8.

52. Vahabzadeh A, Keshav NU, Abdus-Sabur R, Huey K, Liu R, Sahin NT. Improved socio-emotional and behavioral functioning in students with autism following school-based smartglasses intervention: multi-stage feasibility and controlled efficacy study. Behav Sci 2018;8(10):85-102.

53. Johnson CR, Handen BL, Butter E, Wagner A, Mulick J, Sukhodolsky DG, i sur. Development of a parent training program for children with pervasive developmental disorders. Behav Interv 2007;22:201-21.

54. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold E, Johnson C, i sur. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48(12):1143-54.

55. Bearss K, Johnson C, Smith T, Lecavalier L, Swiezy N, Aman MG, i sur. Effect of parent training vs parent education on behavioral problems in children with autism spectrum disorder a randomized clinical trial. JAMA 2015;313(15):1524-33.

56. PATH International: Professional Association of Therapeutic Horsemanship International [Internet]. Denver (CO): PATH Intl. Learn about EAAT - [pristupljeno: 15.5.2020.]. Dostupno na: https://www.pathintl.org/resources-education/resources/eaat/193-eaat-definitions.

57. Serpell J, McCune S, Gee N, Griffin JA. Current challenges to research on animal-assisted interventions. Appl Dev Sci 2017;21(3):223-33.

58. Bass MM, Duchowny CA, Llabre MM. The effect of therapeutic horseback riding on social functioning in children with autism. J Autism Dev Disord 2009;39:1261-7.

59. Ward SC, Whalon K, Rusnak K, Wendell K, Paschall N. The association between therapeutic horseback riding and the social communication and sensory reactions of children with autism. J Autism Dev Disord 2013;43:2190-8.

60. Gabriels RL, Pan Z, Dechant B, Agnew JA, Brim N, Mesibov G. Randomized controlled trial of therapeutic horseback riding in children and adolescents with autism spectrum disorder. Autorski rukopis, članak objavljen u J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54(7):541-9.

61. Gabriels RL, Pan Z, Guerin NA, Dechant B, Mesibov G. Long-term effect of therapeutic horseback riding in youth with autism spectrum disorder: a randomized trial. Front vet sci [Internet]. 2018 Jul 16 [pristupljeno 17.05.2020.]. Dostupno na: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2018.00156/full.

62. Remington GF, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow, R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Clin Psychopharmacol 2001;21(4):440-4.

63. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. J Autism Dev Disord 1989;19(2):227-39.

64. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiatry 2001;158(3):360-9.

65. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents. Dtsch Arztebl Int 2014;111(3):25-34.

66. Megens AA, Awouters FH, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJ, i sur. Survey on the pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. Psychopharmacology (Berl) 1994;114(1):9-23.

67. Janssen Pharmaceutical Ltd. Risperdal (risperidon): Prescribing information. [revidirano srpanj 2019., pristupljeno 19.04.2020.] U: Drugs@FDA [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020272s056,020588s044,021346s033,021444s03lbl.pdf.

68. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med. 2002 Aug;347(5):314–21.

69. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. Proc Natl Acad Sci. 2007 Feb 27;104(9):3456–9.

70. Shea, S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, i sur. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics [Internet]. 2004 Nov 5 [pristupljeno 18.04.202. Dostupno na: https://pediatrics.aappublications.org/content/114/5/e634.short.

71. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G. Mechanisms of drug induced QT interval prolongation. Curr Drug Saf 2010;5:44-53.

72. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002;62(11):1649-71.

73. Vieweg WVR. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2003;5(5):205-15.

74. Kent JM, Hough D, Singh J, Karcher K, Pandina G. An open-label extension study of the safety and efficacy of risperidone in children and adolescents with autistic disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2013;23(10):676-86.

75. Aman MG, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway JA, McCracken J, McDougle CJ, i sur. Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015;25(6):482-93.

76. Germano E, Italiano D, Lamberti M, Guerriero L, Privitera C, D'Amico G, i sur. ECG parameters in children and adolescents treated with aripiprazole and risperidone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;51:23-7.

77. Company BMS-GB. Food and Drug Administration approves Abilify (aripiprazole) for the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric patients (ages 6 to 17 years). New York: Bristol Myers Squibb. 2009 Nov 20 [pristupljeno 16.04.2020.]. Dostupno na: https://news.bms.com/press-release/rd-news/us-food-and-drug-administration-approves-abilify-aripiprazole-treatment-irrita.

78. Otsuka Pharmaceutical Co. Abilify (aripiprazole): Prescribing information. 2019 - [revidirano kolovoz 2019., pristupljeno 16.04.2020.] U: Drugs@FDA [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Re. Dostupno na https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021436s044s045,021713s035s036,021729s027s028,021866s029s030lbl.pdf.

79. Abilify: EPAR - product information. [pristupljeno 17.04.2020.]. U: Medicines [Internet]. European Medicines Agency. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_en.pdf.

80. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, i sur. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. Pediatrics 2009;124(6):1533-40.

81. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, i sur. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48(11):1110-9.

82. Hellings JA, Boehm D, Yeh HW, Butler MG, Schroeder SR. Long-term aripiprazole in youth with developmental disabilities including autism. J Ment Heal Res Intellect Disabil 2011;4(1):40-52.

83. Wink LK, Early M, Schaefer T, Pottenger A, Horn P, McDougle CJ, i sur. Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone. J Child Adolesc Psychopharmacol 2014;24(2):78-82.

84. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54(1):25-36.

85. Palanca-Maresca I, Ruiz-Antoran B, Centeno-Soto GA, Forti-Buratti MA, Siles A, Usano A, Avendano-Sola C. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval among vhildren and adolescents treated with antipsychotic medications: a long-term foll. J Clin Psychopharmacol 2017;37(1):78-83.

86. Dominick K, Wink LK, McDougle CJ, Erickson CA. A retrospective naturalistic study of ziprasidone for irritability in youth with autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015;25(5):397-401.

87. Adler BA, Wink LK, Early M, Schaffer R, Minshawi N, McDougle CJ, i sur. Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: A chart review study. Autism 2015;19(1):102-6.

88. Correll CU, Lops JD, Figen V, Malhotra AK, Kane JM, Manu P. QT interval duration and dispersion in children and adolescents treated with ziprasidone. Rukopis autora, članak obavljen u J Clin Psychiatry 2012;72(6):854-60.

89. Findling RL, Cavus I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, i sur. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2013;23(8):531-44.

90. Findling RL, Cavus I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, i sur. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2013;23(8):545-57.

91. Politte LC, McDougle CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. Psychopharmacol. 2014;231(6):1023–36.

92. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(6):583–90.

93. Towbin K, Vidal-Ribas P, Brotman MA, Pickles A, Miller KV, Kaiser A, i sur. A double-blind randomized placebo-controlled trial of citalopram adjunctive to stimulant medication in youth with chronic severe irritability. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2020;59(3):350-61.

94. Owley T, Walton L, Salt J, Guter SJ Jr, Winnega M, Levethal BL, Cook EH Jr. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44(4):343-8.

95. Owley T, Brune CW, Salt J, Walton L, Guter S, Ayuyao N, i sur. A pharmacogenetic study of escitalopram in autism spectrum disorders. Autism Res 2010;3(1):1-7.

96. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. Dialogues Clin Neurosci 2012;14(3):263-79.

97. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11(3):267-77.

8. ***Životopis***

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Jelena Gnjidić

Datum i mjesto rođenja: 20.02.1996., Zagreb, Hrvatska

e-mail: jelena.gnjidic.2@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2002. – 2010. Osnovna škola Ivana Kozarca Županja

2004. – 2010. Osnovna glazbena škola Srećko Albini, Županja

2010. – 2014. Opća gimnazija Županja

2014. – 2020. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

AKTIVNOSTI:

2014. – 2020. Članica pjevačkog zbora Lege artis

2016. – 2020. Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju

2016. – 2020. Članica CroMSIC-a (Croatian Medical Students' International Committee)

2017. Aktivno sudjelovanje na EuCP mini-simpoziju (European Certified Pharmacologist) Hrvatskog društva farmakologa

2017. – 2018. Demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju

2018. i 2019. Članica znanstvenog odbora studentskog kongresa CROSS (Croatian Student Summit)

2018. – 2020. Demonstrator na Katedri za internu medicinu (klinička propedeutika)

2019. – 2020. Demonstrator na Katedri za pedijatriju

NAGRADE:

Dekanova nagrada za najbolju studenticu u akademskoj godini 2014./2015.

Posebna dekanova nagrada za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu, pjevački zbor Lege artis

Posebna rektorova nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici (biomedicina i zdravstvo), CROSS 15 – Croatian Student Summit 15 Transplantation Medicine

VJEŠTINE:

Aktivna uporaba engleskog jezika

Znanje znakovnog jezika

Osnove njemačkog jezika

Osnove talijanskog jezika